

На правах рукописи



Дубинина Анна Владимировна

**Персонализация антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий,
перенесших острый коронарный синдром**

3.1.18. Внутренние болезни

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Гаврилова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, доцент

Мирзаев Карин Бадавиевич

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

Комаров Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел клинических проблем атеротромбоза, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» сентября 2026 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одну из наиболее распространённых клинически значимых аритмий. В общей популяции ее встречаемость составляет 2-4%, а по мере старения населения возрастает до 14% (Benjamin E.J. et al., 2019). Отечественные данные по распространенности всех форм ФП свидетельствуют о 6,7% в выборке пациентов со средним возрастом 68,5 лет (Shkolnikova M. A. et al., 2020). В связи с улучшением диагностики и продолжительности жизни в ближайшие 30–40 лет ожидается увеличение распространенности ФП более чем в 2 раза (Krijthe B.P. et al., 2013). ФП ассоциирована с повышенным риском смерти и сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, а одним из самых значимых ее осложнений являются кардиоэмболический подтип ишемического инсульта/транзиторная ишемическая атака, которые в свою очередь увеличивают риск инвалидизации и летальности (Staerk L. et al., 2017). При наличии ряда сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП возрастает риск развития тромбоэмболических событий, что нашло свое отражение в шкале CHA₂DS₂-VASc (Hindricks G. et al., 2021). Одним из таких заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС): ее распространенность среди пациентов с ФП варьирует от 17% до 46,5% (Michniewicz E. et al., 2018). Среди пациентов с ФП выше, чем в общей популяции, частота острого коронарного синдрома (ОКС): так, в исследовании The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) ФП была независимо ассоциирована с 2-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) (отношение рисков (ОР) 1,96 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,52–2,52)). Частота коронарных событий была самой высокой в течение первого года после возникновения ФП (4,7% (95% ДИ: 3,9–5,6)) и впоследствии снижалась до 2,5% в год (Soliman E.Z. et al., 2014).

С другой стороны, ФП является наиболее часто встречающейся суправентрикулярной аритмией при ИМ. Так, по данным метаанализа (109 исследований, 8 239 364 пациента), общая распространенность ФП у пациентов с ОКС составила 11,3%, а ранее существовавшей ФП и впервые диагностированной ФП - 5,8% и 7,3% соответственно; впервые выявленная ФП была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском развития инсульта, больших кровотечений, острой сердечной недостаточности, рецидивирующего течения ИМ и смерти от любой причины в краткосрочной перспективе (Noubiap J.J. et al., 2022). Другие данные также свидетельствуют о том, что пациенты с ФП после ИМ подвержены более высокому риску развития неблагоприятных событий: повторного ИМ, инсульта, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти (Ibanez B. et al., 2018). Таким образом, два этих заболевания тесно связаны между собой и взаимно ухудшают течение и прогноз друг друга, что диктует необходимость особого подхода к фармакотерапии данной группы пациентов.

Антикоагулянтная терапия необходима для предотвращения тромбоэмболических событий при ФП, в то время как антитромбоцитарная терапия играет центральную роль в снижении атеротромботического риска у пациентов с ИБС (Lopes R.D. et al., 2019). Проблема выбора антитромботической стратегии, которая наилучшим образом уравнивает риски ишемических событий и кровотечений в этой клинической ситуации, до настоящего момента

продолжает активно изучаться (Lopes R.D. et al., 2019). Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, у пациентов с коморбидностью ФП и ОКС на протяжении первой недели после события показано применение тройной антитромботической схемы (ТАТ), с последующим переводом на двойную антитромботическую терапию (ДАТ), включающую один антиагрегант и один антикоагулянт, общей длительностью в среднем 12 месяцев (Голухова Е.З. и соавт., 2025). Среди антикоагулянтов наилучшем профилем эффективности и безопасности обладают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). В актуальных условиях целевая группа для терапии антагонистами витамина К (АВК) ограничена больными с механическим протезом клапанного аппарата сердца, а также с митральным стенозом, достигающим умеренной или значительной степени выраженности (Голухова Е.З. и соавт., 2025). А в качестве антиагреганта при ДАТ или ТАТ наиболее изученным препаратом остается клопидогрел, в сравнении с другими препаратами из группы ингибиторов P2Y₁₂ (Byrne R.A. et al., 2023).

Несмотря на оптимизацию протоколов лечения, кровотечения остаются самым значимым осложнением антитромботической терапии. При ДАТ риски кровотечений повышаются как минимум в два раза, по сравнению с монотерапией ПОАК (для апиксабана и ривароксабана) (Lopes R.D. et al., 2019). В соответствующих исследованиях в группах пациентов, получающих ДАТ, частота больших кровотечений составила 10,5% для апиксабана и порядка 18,0% для ривароксабана (Lopes R.D. et al., 2019; Gibson C.M. et al., 2016). Поэтому у пациентов, нуждающихся в длительном приеме ДАТ, рекомендуется активное выявление факторов риска кровотечений для расчета и модификации геморрагических рисков (Голухова Е.З. и соавт., 2025). В то же время различные шкалы рисков кровотечения (HAS-BLED, ORBIT, GARFIELD-AF, ABC) не демонстрируют однозначных результатов при стратификации риска у пациентов, получающих ДАТ, что объясняет отсутствие согласованности по использованию этих инструментов в разных странах (Proietti M. et al., 2022). В Российской Федерации (РФ) наиболее широкое применение получила шкала HAS-BLED, которая, согласно данным исследований, в которых сравнивались различные инструменты оценки риска геморрагических осложнений, имеет как преимущества, так и недостатки (Gao X. et al., 2019).

Один из возможных путей снижения риска кровотечений, ассоциированных с применением антитромботической терапии, является поиск новых клинических, лабораторных, а также генетических маркеров, которые ассоциированы с повышением риска кровотечений при терапии ПОАК. При совместном течении ФП и ОКС адаптация антикоагулянтного лечения под генетические особенности пациента реализуется через анализ полиморфных вариантов ключевых генов (Wang L. et al., 2019). Для ПОАК, указанными генетическими предикторами выступают участки ДНК, кодирующие ферменты метаболизма (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*) и транспортеры (*ABCB1*, *ABCG2*), которые коррелируют с межиндивидуальными особенностями терапевтического ответа (Sychev D.A. et al., 2025). Однако в настоящее время отсутствуют данные высокого уровня доказательности, об ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов как с концентрациями ривароксабана и апиксабана в плазме крови, так и с риском кровотечений, что не позволяет сформировать валидированные алгоритмы для персонализированного назначения ривароксабана и апиксабана (Whirl-Carrillo M. et al., 2021).

Таким образом, изучение вклада специфических фармакогенетических маркеров является актуальной задачей для перехода от эмпирической к персонализированной антикоагулянтной стратегии особенно в условиях повышенного риска кровотечений на фоне ДАТ.

Степень разработанности темы исследования

Важной научно-практической проблемой является безопасность использования ПОАК у контингента пациентов с ФП. В ряде работ было установлено, что лабораторные биомаркеры воспаления, фиброза и повреждения миокарда могут рассматриваться в качестве инструментов для стратификации рисков у пациентов с ФП, что рассматривается как потенциальный механизм разработки оптимальных терапевтических стратегий для профилактики инсульта, серьезных кровотечений и смертности (Hijazi Z. et al., 2017). Однако в когорте пациентов с сочетанием ФП и ОКС, находящихся на ДАТ, подобные данные научной литературы крайне малочисленны, а их результаты противоречивы.

Так, ряд научных групп проводит поиск лабораторных маркеров воспаления, ассоциированных с рисками кровотечений при терапии ПОАК (Hamanaka Y. et al., 2020; Hijazi Z. et al., 2016). Хотя роль воспаления в патогенезе ФП все еще не до конца изучена, ранее было обнаружено, что такие классические маркеры воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , ассоциированы с повышенным риском тромбозмболических осложнений у пациентов с ФП (D. Nanchen et al., 2019). На сегодняшний день все более очевидной становится подобная взаимосвязь и с риском кровотечений. В исследовании Y. Hamanaka и соавт. среди более чем 2 тыс. пациентов с ФП, получающих ПОАК, была выявлена взаимосвязь вч-СРБ с риском возникновения больших кровотечений (отношение шансов (ОШ) 2,770 (95% ДИ: 1,687–4,548), $p < 0,001$) (Hamanaka Y. et al., 2020). В то же время у пациентов с ОКС ассоциация данного маркера воспаления и кровотечений не была подтверждена (D. Nanchen et al., 2019). В другом исследовании ($n=302$) у пациентов, нуждающихся в постоянном приеме антикоагулянтов и прошедших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), развитие больших кровотечений было статистически значимо взаимосвязано с уровнем вч-СРБ $\geq 2,5$ мг/л (относительный риск – ОтнР 2,75 (95% ДИ: 1,61–4,78), $p=0,0003$) (R. Yoshida et al., 2019). Противоречия в имеющихся литературных данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой когорте пациентов.

Взаимосвязь риска кровотечений с уровнем маркеров повреждения миокарда – высокочувствительного тропонина Т и I (вч-ТрТ и вч-ТрI) – активно изучается и уже была обнаружена в некоторых исследованиях (Hijazi Z. et al., 2014; Mathews L. et al., 2020). Так, по данным субанализа Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) их более высокая концентрация в сыворотке крови у пациентов с ФП независимо ассоциировалась с 2-кратным увеличением риска развития больших кровотечений (Hijazi Z. et al., 2014). Однако при проведении дальнейших исследований, только уровень вч-ТрТ оставался статистически значимым предиктором развития геморрагических осложнений у пациентов с ФП (Mathews L. et al., 2020). Маркеры фиброза, в частности трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (англ. transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) и галектин-3, у пациентов с ФП отражают структурные изменения миокарда, как левого желудочка (ЛЖ), так и левого

предсердия (ЛП), что опосредованно влияет на риски тромбоэмболических осложнений (Tian Y. et al., 2017; Kocyigit D. et al., 2017). Однако, учитывая взаимосвязь с системным вялотекущим воспалением, маркеры фиброза потенциально способны иметь прогностическую ценность и в отношении риска развития кровотечений (Ibrahem A. et al., 2025).

Еще одним важным диагностическим методом у этой категории пациентов остается трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), особенно с применением метода спекл-трекинг (Iwahashi N. et al., 2022). Оценка стрейна ЛП и глобального продольного стрейна левого желудочка (ГПС ЛЖ) имеет прогностическое значение: снижение стрейна ЛП ассоциировано с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) при ФП (Shih J.Y. et al., 2011) и со смертностью от всех причин после ИМ (Ersbøll M. et al., 2024), а снижение ГПС ЛЖ после ИМ — с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОтнР 1,62, (95% ДИ: 1,26-2,08), $p < 0,001$) (Trinh H.V. et al., 2025). Изучение связей этих параметров с лабораторными маркерами подтверждает необходимость комплексного подхода к оценке риска.

Другой путь повышения безопасности ДАТ – изучение фармакокинетических и фармакогенетических параметров с целью разработки персонализированного подхода ведения пациентов. Хотя ривароксабан и апиксабан, обратимые ингибиторы Ха-фактора, имеют предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику, появляются данные о более широкой межиндивидуальной вариабельности фармакологического ответа при их приеме (Whirl-Carrillo M. et al., 2021). Предполагается, что полиморфные варианты генов, кодирующих белки-транспортеры (гены *ABCB1*, *ABCG2*) и цитохромы, ответственные за метаболизм ПОАК (гены *CYP3A4/5*, *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2*), могут быть ассоциированы с изменением концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, с эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии (Sychev D.A. et al., 2025). Действительно, проведенные ранее исследования среди пациентов с ФП, получающих ПОАК, демонстрируют взаимосвязь некоторых из перечисленных полиморфных вариантов генов с изменением плазменной концентрации данных лекарственных средств (Zhang D. et al., 2022), а для rs1045642 гена *ABCB1* и rs776746 гена *CYP3A5* выявлена статистически значимая взаимосвязь с кровотечениями (Ueshima S. et al., 2017). В то же время были найдены единичные работы по исследованию фармакогенетики ПОАК у пациентов с ФП, находящихся на комбинированной антитромботической терапии (Baturina O.A. et al., 2023; Sychev D.A. et al., 2020), что диктует необходимость вести в этой области дальнейший научный поиск.

Вторая наиболее часто встречающаяся составляющая ДАТ – клопидогрел. Метаболизм этого препарата достоверно изменяется при наличии полиморфных вариантов гена *CYP2C19*. У пациентов-носителей аллелей *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3* замедляется метаболизм клопидогрела, что вызывает снижение антиагрегантного эффекта препарата и увеличивает частоту тромботических событий (Lee C.R. et al., 2022). Таким образом, актуальные литературные данные указывают на то, что перспективным решением может стать создание индивидуализированных схем применения антитромботических препаратов с опорой на клинические, лабораторные, фармакогенетические и фармакокинетические факторы, которые

обладают значительным потенциалом с научной и практической точек зрения, однако на сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

Цель и задачи исследования

Повышение безопасности антикоагулянтной терапии путем персонализации лечения ривароксабаном и апиксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, на основе клинических параметров, лабораторных и фармакогенетических маркеров.

1. Проанализировать структуру назначенных лекарственных средств у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда.

2. Уточнить влияние клинических параметров и индекса коморбидности Чарлсон на развитие кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и получающих двойную антитромботическую терапию (ривароксабан/апиксабан + антиагрегант).

3. Установить остаточную равновесную концентрацию ривароксабана и апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии.

4. Определить концентрацию высокочувствительных С-реактивного белка, тропонина Т, тропонина I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии.

5. Оценить влияние носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1128503, rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293) на уровень остаточной равновесной концентрации ривароксабана/апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии.

6. Рассмотреть взаимосвязь клинических, лабораторных, фармакокинетических и фармакогенетических параметров с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, находящихся на двойной антитромботической терапии.

Научная новизна

В ходе настоящего диссертационного исследования среди пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП и ИБС, в том числе с перенесенным ИМ, был проведен анализ лекарственных назначений с применением STOPP/START-критериев. Установлена широкая распространенность нерекомендуемых, но используемых лекарственных средств (ЛС), и рекомендуемых, но отсутствующих в назначениях, препаратов. Обнаружена благоприятная динамика в аспекте надлежащего использования фармакотерапии у данной категории пациентов в виде статистически значимого уменьшения количества STOPP и START критериев при сравнительном анализе назначений в 2018-2019 гг. и в 2022-2023 гг. в кардиологическом отделении одного и того же учреждения.

У пациентов с ФП и перенесенным ОКС, находящихся на ДАТ, проведена оценка геморрагических осложнений как на ретроспективном этапе, так и за период наблюдения. Выявлено, что полипрагазмия в варианте назначения более 10 препаратов одновременно статистически значимо ассоциирована с наличием кровотечений. У данной когорты пациентов определен ряд факторов, ассоциированных с кровотечениями, возникшими за период наблюдения – ими являлись уровень гемоглобина, анемия, заболевания щитовидной железы в анамнезе и прием левотироксина.

Впервые у пациентов с ФП и перенесенным ОКС исследована потенциальная взаимосвязь комплекса биомаркеров (вч-СРБ, индексы воспаления крови, вч-Тр Т, вч-Тр I, галектин-3, ТФР- β 1) с наличием кровотечений, а также проведен их анализ в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста. Установлено, что у мужчин статистически значимо выше ($p < 0,05$) величина индексов SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) и MHR (моноциты / ЛПВП), уровень вч-Тр Т, а у женщин – величина индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты) и уровень галектина-3. У пациентов в возрасте >68 лет обнаружен статистически значимо ($p < 0,05$) более высокий уровень индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты), но при этом статистически значимо ($p < 0,05$) более низкий уровень вч-Тр I, в сравнении с пациентами в возрасте ≤ 68 лет. Показано, что уровни указанных биомаркеров статистически значимо не различались в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий, а также не имели взаимосвязи с наличием кровотечений.

Проведен сравнительный анализ структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с ФП и перенесенным ОКС в зависимости от формы ФП. Выявлено, что индекс объема левого предсердия, усредненный стрейн левого предсердия, усредненная скорость стрейна левого предсердия, глобальный продольный стрейн левого желудочка (по абсолютному значению) и глобальный циркулярный стрейн левого желудочка (по абсолютному значению) были статистически значимо ниже в группе пациентов с постоянной ФП в отличие от пациентов с пароксизмальной ФП.

Выполнено фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *CYP2C19*, а также определена остаточная равновесная концентрация апиксабана, ривароксабана и клопидогрела в крови у пациентов с ФП и перенесенным ОКС, находящихся на ДАТ. В данной когорте пациентов, впервые установлено, что носители генотипа *TC* по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1* имели статистически значимо более высокие $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана, чем носители генотипов *TT* и *CC*. Впервые обнаружено, что $C_{min,ss}$ клопидогрела у пациентов с генотипом *GG* по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*) статистически значимо выше, чем у пациентов-носителей аллеля *A* (генотипы *AA* и *AG*).

По результатам фармакокинетического анализа выявлено, что $C_{min,ss}$ клопидогрела была статистически значимо выше в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе, чем у пациентов без кровотечений.

У обследованных пациентов, находящихся на ДАТ, в составе которой назначены апиксабан, ривароксабан и клопидогрел, не выявлено взаимосвязи между наличием

кровотечений и носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs12248560).

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные в настоящем исследовании, актуализируют проблему безопасности ДАТ у пациентов с ФП и перенесенным ОКС и подчеркивают вклад фармакокинетического и фармакогенетического исследований в стратегии персонализированного подхода к лечению таких пациентов. Выявленные взаимосвязи между остаточными равновесными концентрациями препаратов и полиморфными вариантами изученных генов формируют основу для дальнейших более масштабных исследований в этой области. Аналогичным образом, определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела для выявления пациентов с рисками развития кровотечений может стать будущей стратегией повышения безопасности ДАТ.

Подтверждена важность комплексного анализа назначаемых лекарственных средств, включающего их соответствие критериям STOPP/START, для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии у госпитализированных пациентов 65 лет и старше, в особенности, с коморбидными состояниями.

Изучены уровень в крови комплекса биомаркеров, характеризующих провоспалительный статус, повреждение миокарда и его фиброз (вч-СРБ, вч-тропонин Т, вч-тропонин I, галектин-3, ТФР- β 1), а также величина расчётных индексов воспаления в зависимости от пола и возраста у пациентов кардиологического профиля, что расширяет представление о гендерных и возрастных особенностях системного воспаления низкой степени интенсивности, процессов структурного ремоделирования миокарда, и актуализирует важность дальнейшего исследования указанных биомаркеров.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП и перенесенным ОКС следует рассмотреть возможность выполнения эхокардиографического исследования с применением методики спекл-трекинг для уточнения характера структурно-функциональных нарушений левых отделов сердца. Изучение взаимосвязей между эхокардиографическими параметрами и лабораторными биомаркерами, отражающими степень активации основных патогенетических путей, вовлеченных в поражение миокарда и сосудистой системы, может позволить улучшить как диагностику, ассоциированных состояний у пациентов с ФП и перенесенным ОКС, так и будет способствовать совершенствованию нашего понимания о структурных процессах, лежащих в их основе, что в свою очередь может служить плацдармом для разработки новых стратегий таргетного и персонализированного лечения рассматриваемой категории больных.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Настоящее диссертационное исследование состояло из двух этапов. На первом этапе исследования суммарно было проанализировано 767 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП и сопутствующей ИБС. Все пациенты находились на плановом лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «ГВВ №2

ДЗМ» и были отобраны в две группы в соответствии со сроками госпитализации: 342 пациента, госпитализированных в период с 01 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г., и 425 пациентов, госпитализированных в период с 01 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г., т.е. спустя 4 календарных года. Анализ историй болезней включал сравнительную характеристику (структура назначенных лекарственных средств, наличие и частота полипрагмазии, соответствие STOPP/START критериям) подгрупп пациентов с наличием перенесенного ИМ и без такового в один и тот же период (01.07.2018 – 30.06.2019 или 01.07.2022 – 30.06.2023), а также аналогично сравнительную характеристику тех же параметров среди пациентов только с ПИКС в анамнезе в разные календарные года.

На втором этапе проведено когортное, проспективное, открытое исследование, включавшее 105 пациентов с ФП, перенесших ОКС не менее 3 месяцев назад и не более 12 месяцев назад, и находящихся на ДАТ, которым в качестве антикоагулянта назначался ривароксабан или апиксабан. Исследование включало 5 визитов, период наблюдения составил 16 недель. На первом визите (визит 1) было подписано информированное согласие, проведены комплексное клиническое обследование пациента, ретроспективная оценка геморрагических осложнений за период приема ДАТ (ривароксабана/апиксабана + антиагрегант), предшествующий визиту включения, анализ сопутствующих заболеваний с подсчетом индекса коморбидности по Чарлсон, оценка лекарственных назначений, оценка результатов общего (клинического) анализа крови, общего анализ мочи, биохимического анализа крови, а также был произведен забор крови для определения концентрации вч-СРБ, вч-Тр Т, вч-Тр I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови, фармакокинетического и фармакогенетического исследований, а также ЭхоКГ с применением методики speckle tracking. Визиты 2, 3 и 4 (дистанционные) – проведены с помощью телефонных звонков, соответственно, через 4, 8 и 12 недель после визита 1. Во время телефонных звонков получена информация о кровотечениях с помощью специального опросника и тромбоэмболических событиях. На 5 визите (заключительный, через 16 недель после визита 1) было проведено повторное клиническое обследование, сбор информации о кровотечениях с помощью специального опросника и сбор данных о тромбоэмболических событиях (подтверждение тромбоэмболических событий происходило путём предоставления пациентом медицинской документации).

Методологической базой исследования послужило комплексное применение различных методов и методик исследования: STOPP/START критерии; индекс коморбидности Чарлсон; шкалы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови (в том числе креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)); генотипирование по полиморфным вариантам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) *ABCB1* (rs1128503, rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs12248560); фармакокинетическое исследование (определение остаточной равновесной концентрации апиксабана, ривароксабана, клопидогрела); ЭхоКГ с применением методики speckle tracking.

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной

медицинской ассоциации, «Этические принципы» проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 заседания от 18 сентября 2023 г.). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол № 307-а от 16.10.2023 г.).

Личный вклад автора

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов и в дальнейшем отбор их данных в исследование, автор принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований, автор самостоятельно выполнял сбор и подготовку биоматериала для дальнейших лабораторных исследований. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, основные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации. Автором лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. При госпитальном лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается высокая распространенность ненадлежащего использования лекарственных средств, которая имеет положительную тенденцию к снижению.
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, возникновение кровотечений ассоциировано с уровнем гемоглобина, наличием анемии, заболеваний щитовидной железы и приемом левотироксина.
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, структурно-функциональные показатели левых отделов сердца по данным эхокардиографии ухудшаются по мере прогрессирования формы фибрилляции предсердий (переход от пароксизмальной к постоянной форме).

4. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, уровни вч-СРБ, вч-тропонина Т, вч-тропонина I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови не ассоциированы с развитием кровотечений.

5. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, находящихся на двойной антитромботической терапии, в составе которой в качестве антиагреганта используется клопидогрел, его минимальная равновесная концентрация ассоциирована с развитием кровотечений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки): п. 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов Обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; 8. Совершенствование методов персонализации лечения и профилактики на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 8. Исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 10. Проведение фармакогенетических исследований; п. 16 Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 18. Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п. 20. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности). Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования этих специальностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (на первом этапе - 767 историй болезни, на втором этапе - 105 пациентов), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленной цели и поставленным задачам. Методы включали клинические методы обследования пациентов, оценку риска инсульта и ТЭО по шкале

CHA2DS2-VASc, оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценку полиморбидности с помощью определения индекса коморбидности Чарлсон; лабораторные исследования: генотипирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* *CYP2C19* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией; инструментальные исследования: Speckle tracking ЭхоКГ; оценку назначенной медикаментозной терапии с помощью STOPP/START критериев (версия 2, 2015 г.). Все вышеуказанные методы были тщательно подобраны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Продолжительность периода наблюдения в проспективной части второго этапа исследования составила 16 недель. Методы научного анализа соответствуют целям и задачам диссертации.

Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 27.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов, включая линейный и логистический регрессионный анализы.

Результаты работы были представлены в виде 9 докладов на конференциях, в том числе международных: 22rd European Congress of Internal Medicine» 07.03.2024 г. (Istanbul, Turkey), научно-практическая конференция "Кардионеврология. Две столицы" 20.03.2024 г. (г. Москва, РФ), II Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!» с международным участием 22.05.2024 г. (г. Москва, РФ), 37nd World Congress of Internal Medicine 03.11.2024 г. (Prague, Czech Republic), 23rd European Congress of Internal Medicine» 05.03.2025 г. (Florentia, Italy), научно-практическая конференция "Кардионеврология. Две столицы" 19.03.2025 г. (г. Москва, РФ), 21st The European Geriatric Medicine Society Congress 24-26.09.2025 г. (Reykjavik, Iceland), научно-практическая конференция «Полиморбидный пациент. Герой нашего времени» 17.10.2025 г. (г. Москва, РФ), 24rd European Congress of Internal Medicine 26.03.2026 г. (Vienna, Austria).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных 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; 3 иные публикации по теме диссертационного исследования и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежные конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 297 страницах, включает 18 рисунков и 148 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 глав собственных результатов и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 4 приложений и библиографического списка использованной литературы, включающего 385 источник, в том числе 36 отечественных и 349 иностранных (140 работ (36%) опубликованы в течение последних 5 лет).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Настоящее диссертационное исследование состояло из 2 этапов. На 1-ом этапе исследования суммарно было проанализировано 767 историй болезни пациентов в возрасте ≥ 65 лет с ФП и ИБС. Все пациенты находились на плановом лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" и были отобраны в 2 группы в соответствии с датами госпитализации: 342 пациента, госпитализированных в период с 01.07.2018 г. по 30.06.2019 г., и 425 пациентов, госпитализированных в период с 01.07.2022 г. по 30.06.2023 г., т.е. спустя 4 календарных года. Анализ историй болезней включал сравнительную характеристику (структура назначенных ЛС, частота полипрагмазии, соответствие STOPP/START критериям (2ая версия, 2015 г.) подгрупп пациентов с наличием перенесенного ИМ и без такового в один и тот же период (01.07.2018 - 30.06.2019 или 01.07.2022 - 30.06.2023), а также сравнительную характеристику тех же параметров среди пациентов только с ФП+ПИКС в разные календарные года.

На 2-ом этапе проведено когортное, проспективное, открытое исследование, включавшее 105 пациентов с ФП, перенесших ОКС не менее 3 месяцев назад и не более 12 месяцев назад, и находящихся на ДАТ, которым в качестве антикоагулянта назначался ривароксабан или апиксабан. Исследование включало 5 визитов, период наблюдения составил 16 недель. На первом визите (визит 1) было подписано информированное согласие, проведены комплексное клиническое обследование пациента, ретроспективная оценка геморрагических осложнений за период приема ДАТ (ривароксабана/апиксабана + антиагрегант), предшествующий визиту включения, анализ сопутствующих заболеваний с подсчетом индекса коморбидности по Чарлсон, оценка лекарственных назначений, оценка результатов общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, а также был произведен забор крови для определения концентрации вч-СРБ, вч-Тр Т, вч-Тр I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) в крови, фармакокинетического и фармакогенетического исследований, а также эхокардиография (ЭхоКГ) с применением методики speckle tracking. Визиты 2, 3 и 4 (дистанционные) - проведены с помощью телефонных звонков, соответственно, через 4, 8 и 12 недель после визита 1. Во время телефонных звонков получена информация о кровотечениях с помощью специального опросника и тромбоэмболических событиях. На 5 визите (заключительный, через 16 недель после визита 1) было проведено повторное клиническое обследование, сбор информации о кровотечениях с помощью специального опросника и сбор данных о тромбоэмболических событиях (подтверждение тромбоэмболических событий происходило путём предоставления пациентом медицинской документации).

Критерии включения на 1 этапе: пациенты в возрасте ≥ 40 лет с неклапанной ФП и ИБС.

Критерии невключения: возраст < 65 лет и обратимые причины ФП.

Критерии включения на 2 этапе: 1. Пациенты обоего пола ≥ 18 лет; 2. Пациенты с ФП неклапанной этиологии, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, перенесшие ОКС не менее 3 месяцев назад, но не более 12 месяцев назад,

принимающие ривароксабан/апиксабан и антиагрегант; 3. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения на 2 этапе: возраст <18 лет, беременность, лактация. пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73м² по СКД-ЕРІ, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин., обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем и др.), клинически значимое кровотечение на момент включения, перенесенный острый коронарный синдром < 3 месяцев назад; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска кровотечений: хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев, ТАТ, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесенного геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев, внутримозговое кровоизлияние в анамнезе, пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, тромбоцитопения (<100x10⁹/л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза); наличие сопутствующей патологии: системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.), пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз, пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью), холестатической желтухой или почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин), пациенты с тяжелыми психическими расстройствами; повышенная чувствительность к клопидогрелу, ацетилсалициловой кислоте, тикагрелору, прасугрелу, ривароксабану, апиксабану, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, прием варфарина или дабигатрана, отказ дать информированное согласие, ожидаемая низкая приверженность лечению.

Критерии исключения на 2 этапе: отказ от участия в исследовании, беременность, несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований, развитие ОКС в период наблюдения, отмена антиагреганта, отмена антикоагулянтной терапии апиксабаном/ривароксабаном, в том числе замена на другую схему (варфарин, дабигатран), низкая приверженность пациента к антитромботической терапии в период наблюдения.

Клиническая характеристика пациентов (2 этап). Когорта пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, составляет 105 человек: медиана возраста 68,0 [62,0;76,0] лет, 62% мужчин, все пациенты европеоидной расы. Основные клинические характеристики описаны в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=105
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	68,0 [62,0;76,0]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	40 (38,1%) / 65 (61,9%)
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	26,0 [13,8;39,3]
Исходы ОКС, абс. (%):	

Продолжение Таблицы 1

нестабильная стенокардия	38 (36,2%)
ИМпST	30 (28,6%)
ИМбпST	37 (35,2%)
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	81 (77,1%)
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	7 (6,7%)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	28,2 [24,6;32,5]
Постоянная форма ФП, абс. (%)	25 (23,8%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	80 (76,2%)
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	4,0 [2,0;10,0]
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	5,0 [4,0;6,0]
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	105 (100%)
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2,0 [2,0;3,0]
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	50 (47,6%)
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0;140,0]
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80,0 [70,0;80,0]
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70,0 [63,0;78,0]
Антитромботическая терапия (абс., (%))	
Ацетилсалициловая кислота 50-100 мг	9 (8,6%)
Клопидогрел 75 мг	94 (89,5%)
Тикагрелор 180 мг	2 (1,9%)
Ривароксабан / апиксабан	66 (62,9%) / 39 (37,1%)
Примечания: # - CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоемболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.	

Лабораторные методы исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови (в том числе креатинин с расчетом СКФ); определение концентрации галектина-3, ТФР β1, вч-тропонинов Т и I, вч-СРБ в сыворотке крови; генотипирование по полиморфным вариантам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) *ABCB1* (rs1128503, rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs12248560); фармакокинетическое исследование (определение остаточной равновесной концентрации апиксабана, ривароксабана, клопидогрела).

Инструментальные методы исследования: 10-канальная электрокардиография (электрокардиограф Schiller Cardiovit AT-102 plus). Рутинная трансторакальная эхокардиография (с применением методики Speckle Tracking) выполнялась на ультразвуковом аппарате Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц). Регистрация и анализ данных (включая линейные, объёмные, доплерографические показатели, сегментарный анализ сократимости и прочие структурно-функциональные показатели) выполнялись согласно Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по стандартизации протокола трансторакальной эхокардиографии (Galderisi M. et al., 2017), рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке

структуры и функций камер сердца (Lang R.M. et al., 2015), рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по оценке диастолической функции (Nagueh S.F. et al., 2016), консенсусу Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (Donal E. et al., 2016), консенсусу Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, Американского эхокардиографического общества, Рабочей группы производителей инструментов визуализации по стандартизации определения деформации левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия по методу Speckle Tracking (Badano L.P. et al., 2018) и консенсусу по использованию существующих и внедряемых методик количественной оценки механики сердца (Mor-Avi V. et al., 2011).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 27.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все количественные данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей, качественные показатели – в виде абсолютных значений и соответствующих им частот в процентах. Значения «р» рассчитывались с помощью критерия χ^2 -квадрат/точного критерия Фишера для категориальных переменных, а для количественных переменных с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном (параметрическом) распределении и с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок при ненормальном (непараметрическом) распределении. Для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями использовали линейный регрессионный анализ. Оценка наличия кровотечений в зависимости от исследуемых показателей проводили методом логистической регрессии. Для непрерывных зависимых переменных строили модели с определением их статистической значимости, по которым можно рассчитать вероятность наличия кровотечений для каждого значения непрерывной переменной. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Для бинарных независимых переменных определялось ОШ и 95% ДИ. Значимыми считали различия при $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1 этап исследования. При сравнительном анализе историй болезней *за период 2018-2019 гг.* (группа 1 - 214 пациентов с отсутствием ПИКС и группа 2 - 128 пациентов с наличием ПИКС) максимальное количество одновременно назначенных препаратов в 1 группе составило 7 [6;8], во 2 группе - 8 [6;9], $p = 0,002$. Одновременно ≥ 5 препаратов получали 199 (93,0%) пациентов в 1 группе и 124 (96,9%) пациентов во 2 группе ($p = 0,203$). Антикоагулянты не были назначены 44 (20,6%) пациентам в 1 группе и 33 (25,8%) пациентам во 2 группе ($p = 0,325$). При анализе лекарственных назначений на соответствие STOPP/START критериям, выявлено, что 197 (92%) пациентов в группе ФП и ИБС без ПИКС и 122 (95%) пациентов в группе ФП и ИБС с ПИКС имели хотя бы один START-критерий ($p = 0,347$), а 87 (41%) пациентов и 67 (52%) пациентов соответственно имели хотя бы один STOPP-критерий ($p = 0,047$).

При сравнении историй болезни пациентов *за период 2022-2023 гг.* (группа 1 - 245 пациентов с отсутствием ПИКС и группа 2 - 180 пациентов с наличием ПИКС), индекс коморбидности Чарлсон оказался статистически значимо выше во 2 группе по сравнению с 1 группой – (7 [6;9] баллов и 6 [5;7] баллов соответственно; $p<0,001$). Максимальное количество одновременно назначенных ЛС в 1 группе составило 9 [7;10], во 2 группе - 8 [7;10] ($p=0,18$). Подавляющее большинство пациентов принимали ≥ 5 препаратов одновременно: 98,0% в 1 группе и 99,4% во 2 группе ($p=0,80$). Среди антикоагулянтной терапии самой назначаемой стала группа ПОАК. Только 2 (0,8%) пациента в 1 группе и 4 (2,2%) пациента во 2 группе не получали антикоагулянты ($p=0,25$). У 50,2% пациентов 1 группы и у 40,0% пациентов 2 группы в листах назначений присутствовали потенциально не рекомендованные, согласно критериям STOPP, но назначенные ЛС ($p=0,047$). Также у 66,1% и 71,7% пациентов 1 и 2 групп соответственно не были назначены ЛС, которые рекомендованы согласно критериям START.

Далее мы провели сравнительный анализ только групп пациентов с ФП и ИБС с ПИКС за 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг. для оценки динамики лекарственных назначений во времени. Таким образом, далее 1 группа – пациенты, находившиеся в стационаре в 2018-2019 гг., а 2 группа - пациенты, находившиеся в стационаре в 2022-2023 гг. Медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 7 баллов в обеих группах без статистически значимых различий между группами. При анализе листов назначений обнаружено, что максимальное количество одновременно назначенных препаратов было статистически значимо большим в 2022-2023 гг., чем в 2018-2019 гг. (8 [6;9] в 1 группе и 8 [7;10] во 2 группе; $p=0,009$). Абсолютное большинство назначений пациентов обеих групп соответствовали критерию полипрагмазии - пациенты получали ≥ 5 препаратов одновременно. Однако статистически значимая разница обнаружилась при сравнении количества пациентов, которые одновременно получали ≥ 10 ЛС одновременно – таких пациентов было меньше в 2018-2019 гг., чем в 2022-2023 гг. (18,8% пациентов в 1 группе и 35,6% пациентов во 2 группе; $p=0,002$).

При анализе антикоагулянтной терапии выявлена положительная тенденция: в 2022-2023 гг. антикоагулянтную терапию не принимало всего 2,2% пациентов, тогда как в 2018-2019 гг. этот показатель был на уровне 25,8%, т.е. четверть всей выборки ($p<0,001$). При этом доля пациентов, получающих варфарин, существенно не изменилась (7,0% пациентов в 1 группе и 2,7% пациентов во 2 группе; $p=0,14$), а доля пациентов, получающих ПОАК выросла более чем на 25% (67,2% пациентов в 1 группе и 95,0% пациентов во 2 группе; $p<0,001$).

Количество пациентов, у которых выявлены START-критерии, в 2018-2019 гг. достигало 95,3%, а в 2022-2023 гг. - 71,7% ($p<0,001$); количество пациентов с выявленными STOPP-критериями в 2018-2019 гг. было 52,3%, а в 2022-2023 гг. стало 40,0% ($p=0,042$). Самым распространенным STOPP-критерием в обеих группах являлся критерий "антихолинергические препараты при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива" (26,6% пациентов в 1 группе и 21,7% пациентов во 2 группе; $p=0,39$). У пациентов в двух группах наиболее частые START-критерии отличались: в 1 группе это был START-критерий "Не назначение статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания" (82,0%; во 2 группе он обнаружен всего в 7,8%,

$p < 0,001$), а во 2 группе наиболее часто встречающимся был START-критерий "Отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе": 25,0% пациентов во 2 группе и 36,7% пациентов в 1 группе ($p = 0,037$).

Для выявления возможной взаимосвязи между назначением основных групп ЛС и возрастом пациентов был проведен логистический регрессионный анализ в общей группе пациентов в разные годы. Нами обнаружено, что в 2018-2019 гг., чем старше были пациенты, тем реже им назначались как ПОАК (ОШ 0,90 (95% ДИ: 0,86–0,94), станд. $\beta = -0,108$, $p < 0,001$), так и статины (ОШ 0,96 (95% ДИ: 0,92–1,0), станд. $\beta = -0,44$, $p = 0,029$). При анализе медикаментозной терапии спустя 4 года (в 2022-2023 гг.), не было выявлено статистически значимой ассоциации между возрастом пациента и фактом назначения ПОАК ($p > 0,05$). Статины же стали назначаться пожилым пациентам чаще (ОШ 1,03 (95% ДИ: 1,00-1,06), станд. $\beta = 0,31$, $p = 0,041$). Статистически значимой взаимосвязи между возрастом пациентов и назначением β -адреноблокаторов или блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг. выявлено не было.

2 этап исследования. Трансторакальная ЭхоКГ с применением методики speckle tracking была проведена 95 пациентам, включенных во 2 этап исследования. Полученные данные были проанализированы как в общей когорте больных ($n = 95$), так и в группах пациентов с пароксизмальной формой ФП (группа 1, $n = 75$) и с постоянной формой ФП (группа 2, $n = 20$). Как линейный, так и объемные параметры ЛП различались в группах в зависимости от формы ФП: передне-задний размер ЛП, минимальный и максимальный объемы ЛП, а также индекс объема ЛП были статистически значимо больше у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,001$ для всех сравнений). При сравнительном анализе параметров систолической функции ЛЖ выявлено, что у пациентов с постоянной формой ФП ударный объем и фракция выброса (ФВ) были статистически значимо меньше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p = 0,039$ и $p = 0,008$ соответственно), хотя медианное значение ФВ в обеих группах соответствовало норме (63,64% [58,63; 69,62] в 1 группе и 57,38% [50,54; 65,56] во 2 группе). Как ГПС ЛЖ, так и глобальный циркулярный стрейн ЛЖ были статистически значимо ниже по абсолютному значению в группе пациентов с постоянной ФП в отличие от пациентов с пароксизмальной ФП ($p < 0,001$ и $p = 0,018$ соответственно). Показатель стрейна ЛП, как и его скорости, также оказались статистически значимо ниже у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Также индекс жесткости ЛП во 2 группе был статистически значимо выше, а индекс растяжимости – ниже, чем в 1 группе ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Маркеры воспаления, фиброза и повреждения миокарда были проанализированы в группах в зависимости от формы ФП, пола и возраста. Среди пациентов с ФП и перенесенным ОКС у мужчин статистически значимо ($p < 0,05$) выше были значения индексов SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) и MHR (моноциты / ЛПВП), уровни вч-тропонина (вч-Тр) Т в крови, а у женщин – значения индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты) и уровень галектина-3 в крови. У пациентов > 68 лет статистически значимо ($p < 0,05$) выше были значения индекса PLR

(тромбоциты / лимфоциты), но статистически значимо ниже ($p < 0,05$) уровень вч-Тр I в крови, чем у пациентов ≤ 68 лет. Уровни вч-СРБ и ТФР- $\beta 1$ в крови статистически значимо не различались в группах по полу и возрасту. В группах в зависимости от формы ФП статистически значимых различий не выявлено.

Для поиска взаимосвязей между параметрами ЭхоКГ и маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда был проведен линейный регрессионный анализ в общей когорте пациентов и в группах по форме ФП, полу и возрасту. Уровень вч-тропонина I статистически значимо линейно обратно коррелировал со значениями ГПС ЛЖ (чем выше значение вч-Тр I, тем ниже ГПС ЛЖ по абсолютному значению: $\beta = -0,203$, $R^2 = 0,041$, $p = 0,049$), подобная закономерность обнаружена также в подгруппе пациентов с пароксизмальной формой ФП (чем выше уровень вч-Тр I, тем ниже ГПС ЛЖ по абсолютному значению: $\beta = -0,253$, $R^2 = 0,064$, $p = 0,028$). Также выявлено, что чем выше значение вч-Тр I, тем выше индекс массы миокарда ЛЖ в общей группе: $\beta = 0,218$, $R^2 = 0,047$, $p = 0,035$.

При опросе пациентов на наличие жалоб на кровотечения за период приема ДАТ до момента включения пациента в исследование 71 (68%) пациент из 105 отметил наличие подобных симптомов. Одним из наиболее частых вариантов кровотечений на ретроспективном этапе стали: синяки (37 (35,2%) пациентов), носовые кровотечения (37 (35,2%) пациентов), кровотечения из полости рта (24 (22,9%) пациента), кровотечения из мелких ран (19 (18,1%) пациентов). Опираясь на полученные результаты, мы классифицировали данные жалобы по шкале кровотечений и выделили две группы пациентов: группа 1 - с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений ($n = 59$) и группа 2 - 0 баллов по шкале кровотечений ($n = 46$) на ретроспективном этапе. Пациенты с отсутствием кровотечений в анамнезе получали меньшее количество ЛС, чем пациенты с наличием кровотечений в анамнезе (7,5 [6,0; 9,0] и 9 [7; 10] соответственно, $p = 0,034$). Более 10 препаратов одновременно было назначено статистически значимо чаще пациентам с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе (39,0% и 15,2% пациентов соответственно, $p = 0,014$).

За период наблюдения (16 недель) жалобы на кровотечения предъявляли 45 (44,1%) пациентов из 102 (в проспективный анализ не вошли 2 пациента, включенные в исследование на 12 месяце ДАТ и 1 пациент, который не отвечал на звонки). Наиболее частым осложнением антитромботической терапии в проспективной части наблюдения были: синяки (24 (23,5%) пациента), носовые кровотечения (17 (16,7%) пациентов), кровотечения из полости рта (9 (8,8%) пациентов), кровотечения из мелких ран (9 (8,8%) пациентов). Среди прочих кровотечений с равной частотой (по 2,0% пациентов) возникли геморроидальные кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение из язвы желудка, гематурия и мышечные гематомы. За период наблюдения возникновение кровотечений было ассоциировано с наличием анемии (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,59-11,9), $p = 0,004$), заболеваний щитовидной железы (ОШ 2,95 (95% ДИ: 1,04-8,35), $p = 0,042$), приемом левотироксина (ОШ 3,9 (95% ДИ: 1,07-14,54), $p = 0,040$) и уровнем гемоглобина (ОШ 1,0 (95% ДИ: 0,94-1,0), $p = 0,032$).

Далее мы проанализировали результаты фармакокинетического и фармакогенетического анализов. Среди пациентов с ФП и перенесенным ОКС носители генотипа *ТС* по полиморфному

варианту rs1128503 гена *ABCB1* имели статистически значимо более высокие $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана, чем носители генотипов *TT* и *CC* (Таблица 2).

Таблица 2 - $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов на 2 этапе исследования с различными генотипами по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1*

Генотип Параметр	<i>CC</i> n=18	<i>TC</i> n=31	<i>TT</i> n=7	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	40,5 [26,4;93,7]	103,9 [38,3;255,6]	41,1 [25,4;63,5]	0,040*
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	2,5 [1,4;5,1]	5,4 [2,6;14,3]	3,5 [1,3;4,2]	0,048*
Примечания: * - различия между подгруппами статистически значимы				

Статистически значимой взаимосвязи между уровнем остаточной равновесной концентрации ривароксабана/апиксабана и генотипами по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293) выявлено не было.

$C_{\min,ss}$ клопидогрела была статистически значимо выше в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе, чем у пациентов без кровотечений в анамнезе (69,1 [26,8; 106,9] и 29,9 [17,8; 79,1] нг/мл соответственно, $p=0,026$). Кроме этого, $C_{\min,ss}$ клопидогрела у пациентов с генотипом *GG* по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*) была статистически значимо выше, чем у пациентов-носителей аллеля А (генотипы *AA* и *AG*): 56,0 [23,4; 106,8] и 23,7 [10,3; 69,9] нг/мл соответственно, $p=0,043$ между группами.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования

Одним из важных направлений может стать акцент на малых кровотечениях: являясь наиболее частым геморрагическим осложнением ДАТ, они нередко служат причиной низкой приверженности лечению, однако их предикторы и клиническая значимость освещены в литературе недостаточно. Требуется уточнения и роль патологии щитовидной железы, а также безопасность комбинации левотироксина с ДАТ у данной когорты больных.

Перспективным направлением является масштабирование фармакогенетических исследований для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии в составе ДАТ. В дополнение к изученным в настоящей работе полиморфным вариантам, целесообразно оценить носительство вариантов rs4148738 гена *ABCB1* и rs2231142 гена *ABCG2*, оказывающих влияние на фармакологический ответ при приеме апиксабана и ривароксабана. Наконец, требует продолжения поиск ассоциаций между концентрацией клопидогрела и его активных метаболитов в плазме крови и риском геморрагических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. При оценке в динамике надлежащего использования лекарственных средств у госпитализированных пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда, была выявлена положительная тенденция: распространенность START- и STOPP-критериев в 2018-2019 гг. достигала 95,3% и 52,3% соответственно, а в 2022-2023 гг. снизилась до 71,7% ($p<0,001$) и до 40,0% ($p=0,042$) соответственно.

2. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, госпитализированных для стационарного лечения в 2018-2019 гг., с увеличением возраста прямые оральные антикоагулянты назначались реже (отношение шансов (ОШ) 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,86 – 0,94), $p < 0,001$). При анализе медикаментозной терапии спустя 4 года (в 2022-2023 гг.) не было выявлено статистически значимой ассоциации между возрастом пациента и фактом назначения прямых оральных антикоагулянтов ($p > 0,05$).

3. Пациенты с отсутствием кровотечений в анамнезе получали меньшее количество лекарственных средств, чем пациенты с наличием кровотечений в анамнезе (7,5 [6,0; 9,0] и 9 [7; 10] соответственно, $p = 0,034$). Более 10 препаратов одновременно было назначено статистически значимо чаще пациентам с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений (39,0% и 15,2% пациентов соответственно, $p = 0,014$).

4. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом у мужчин статистически значимо ($p < 0,05$) выше были значения индекса MHR (моноциты / ЛПВП) и уровень вч-тропонина Т в крови, а у женщин – значения индексов SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) и PLR (тромбоциты / лимфоциты) и уровень галектина-3 в крови. У пациентов > 68 лет статистически значимо ($p < 0,05$) выше было значение индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты), но статистически значимо ниже ($p < 0,05$) уровни вч-тропонина Т и вч-тропонина I в крови, чем у пациентов ≤ 68 лет. Уровни вч-СРБ и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови статистически значимо не различались в группах по полу и возрасту.

5. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, возникновение кровотечений за период наблюдения было ассоциировано с наличием анемии (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,59-11,9), $p = 0,004$), заболеваний щитовидной железы (ОШ 2,95 (95% ДИ: 1,04-8,35), $p = 0,042$), приемом левотироксина (ОШ 3,9 (95% ДИ: 1,07-14,54), $p = 0,040$) и уровнем гемоглобина (ОШ 1,0 (95% ДИ: 0,94-1,0), $p = 0,032$).

6. У пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом уровень вч-тропонина I статистически значимо линейно обратно коррелировал со значениями глобального продольного стрейна левого желудочка (чем выше значение вч-тропонина I, тем ниже глобальный продольный стрейн левого желудочка по абсолютному значению: $\beta = -0,203$, $R^2 = 0,041$, $p = 0,049$), подобная закономерность обнаружена также в подгруппе пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом (чем выше уровень вч-тропонина I, тем ниже глобальный продольный стрейн левого желудочка по абсолютному значению: $\beta = -0,253$, $R^2 = 0,064$, $p = 0,028$).

7. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом носители генотипа TC по полиморфному варианту rs1128503 гена ABCB1 имели статистически значимо более высокие $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана, чем носители генотипов TT и CC ($p = 0,040$ для $C_{min,ss}$ и $p = 0,048$ для $C_{min,ss}/D$). Статистически значимой взаимосвязи между уровнем остаточной равновесной концентрации ривароксабана/апиксабана и генотипами по

полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293) выявлено не было.

8. У пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, находящихся на двойной антитромботической терапии, остаточная равновесная концентрация клопидогрела была статистически значимо выше в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе, чем у пациентов без кровотечений (69,1 [26,8; 106,9] нг/мл и 29,9 [17,8; 79,1] нг/мл соответственно, $p=0,026$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом может быть рекомендовано проведение эхокардиографического исследования с применением методики спекл-трекинг для уточнения характера структурно-функциональных нарушений левых отделов сердца.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, в составе которой имеются апиксабан или ривароксабан, для определения индивидуального риска кровотечения не рекомендуется исследование уровней вч-СРБ, вч-тропонина Т, вч-тропонина I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови.

3. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, в составе которой имеются апиксабан или ривароксабан, для определения индивидуального риска кровотечения не рекомендуется рутинное проведение фармакогенетического тестирования по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ структуры сопутствующих заболеваний и фармакотерапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца / **А.В. Дубинина**, А.И. Кочетков, А.Е. Воробьева, С.С. Еремина, К.Б. Мирзаев, О.Д. Остроумова // **Фарматека**. – 2023. – Т. 30, № 14. С. 68–77.

2. К вопросу о повышении безопасности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, получающих антитромботическую терапию / О.Д. Остроумова, **А.В. Дубинина**, В.А. Де, А.И. Кочетков, В.Б. Дашабылова, С.С. Еремина, М.В. Клепикова // **Фарматека**. – 2023 – Т. 30, № 14. – С. 57-67.

3. Фармакотерапия пожилых полиморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: практическое применение STOPP/START-критериев / А.И. Кочетков, С.С. Телкова, **А.В. Дубинина**, К.Б. Мирзаев, В.Р. Шастина, М.В. Черняева, В.Б. Дашабылова, О.Д. Остроумова // **Фарматека**. – 2024. – Т. 31, № 4. – С. 24–33.

4. Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать "идеальный" прямой оральным антикоагулянт? / О.Д. Остроумова, **А.В. Дубинина**, С.С. Телкова, А.И. Кочетков, Н.Е.

Гаврилова, Е.Ю. Эбзеева, А.В. Араблинский, О.А. Милованова // **Медицинский совет.** – 2024. - №16 – С. 54-62. [Scopus]

5. Pharmacotherapy monitoring in older patients with atrial fibrillation and coronary artery disease / **A. Dubinina**, A. Kochetkov, O. Ostroumova, A. Vorobieva, K. Mirzaev, D. Sychev // **European Journal of Case Reports in Internal Medicine.** – 2024. – Vol. 11, Sup. 1. – P. 130. [Scopus]

6. Диагностическая ценность определения биомаркеров фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца / А.И. Кочетков, **А.В. Дубинина**, Н.Е. Гаврилова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, А.В. Стародубова, К.Б. Мирзаев, О.Д. Остроумова // **Фарматека.** – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 34–41.

7. Возможности антикоагулянтной терапии в улучшении состояния когнитивных функций и повышении приверженности пациентов лечению / О.Д. Остроумова, С.С. Телкова, **А.В. Дубинина**, А.И. Кочетков, Н.Е. Гаврилова, С.С. Еремина // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2025. - Т. 9, № 1. – С. 69-76. [Scopus]

8. Ремоделирование левого предсердия у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы сопутствующей фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, **А.В. Дубинина**, Н.Е. Гаврилова, Е.В. Шин, З.С. Шогенов, Т.Ю. Веденикин, О.Д. Остроумова // **Эффективная фармакотерапия.** – 2025. – Т. 21, № 34. – С. 18-25.

9. Pharmacotherapy monitoring in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease, depending on the history of myocardial infarction. / **A. Dubinina**, A. Kochetkov, O. Ostroumova, S. Telkova, K. Mirzaev, D. Sychev — Text : electronic // Book of abstracts: 37nd World Congress of Internal Medicine, Posters. — URL: https://www.wcim2024.com/resource/wcim2024/site-actions/files/WCIM%202024%20-%20BOA%20-%20POSTERS_3.pdf — Publication date: 21.01.2025.

10. Association between serum myocardial fibrosis markers and echocardiographic stiffness parameters in patients with atrial fibrillation after acute coronary syndrome / **A. Dubinina**, A. Kochetkov, O. Ostroumova, S. Telkova, K. Mirzaev, D. Sychev — Text : electronic // Book of abstracts: 23rd European Congress of Internal Medicine. — URL: <https://drive.google.com/file/d/1I6etLvM5XaRY1X12CH9Qu85YHZsK5a4O/view> — Publication date: 19.06.2025.

11. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца: выбор стратегии в зависимости от наличия коморбидной патологии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, **А.В. Дубинина**, С.С. Телкова, Н.Е. Гаврилова, Н.М. Долдо, Е.В. Миронова // **Consilium Medicum (Врачебный консилиум).** – 2026. – Т. 28, №1. – С. 28–35. [RSCI]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ОКС – острый коронарный синдром
АСК – ацетилсалициловая кислота	ОР – отношение рисков
АВК – антагонисты витамина К	ОтнР – относительный риск
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	ОШ – отношение шансов
вч-Тр Т - высокочувствительный тропонин Т	ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт
вч-Тр I – высокочувствительный тропонин I	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ГПС ЛЖ – глобальный продольный стрейн левого желудочка	$C_{min,ss}$ – остаточная равновесная концентрация
ДАТ – двойная анти тромботическая терапия	ТАТ – тройная анти тромботическая терапия
ДИ – доверительный интервал	ТФР- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста $\beta 1$
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ИМ – инфаркт миокарда	ФП – фибрилляция предсердий
иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЛЖ – левый желудочек	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛП – левое предсердие	START – Screening Tool to Alert to Right Treatment
ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а)	STOPP – Screening Tool of Older People's Prescriptions