

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



Кучина Анна Юрьевна

Фибрилляция предсердий у больных пожилого и очень пожилого возраста

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Новикова Нина Александровна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология.....	12
1.2 Патогенез и факторы риска развития фибрилляции предсердий.....	14
1.3 Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста.....	15
1.4 Постановка диагноза фибрилляция предсердий.....	18
1.5 Ведение и лечение пациентов с фибрилляцией предсердий	19
1.5.1 Антикоагулянтная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста.....	20
1.5.2 Назначение антиаритмических препаратов у пожилых пациентов: удержание синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений.....	26
1.5.2.1 Тактика контроля сердечного ритма	27
1.5.2.2 Тактика контроля частоты сердечных сокращений	31
1.6 Новые методы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий	33
1.7 Заключение	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1 Общая характеристика исследования	37
2.2 Критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования.....	38
2.3 Описание исследования.....	38
2.4 Создание баз данных.....	40
2.5 Статистическая обработка данных.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Описание особенностей включённых пациентов	43

3.2 Анализ влияния различных факторов на пациентов с фибрилляцией предсердий через 3 года	53
3.2.1 Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов до 60 лет.....	53
3.2.2 Многофакторный регрессионный анализ для группы пациентов с фибрилляцией предсердий до 60 лет	61
3.2.3 Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов с фибрилляцией предсердий 60-74 лет	63
3.2.4 Многофакторный регрессионный анализ для пациентов с фибрилляцией предсердий 60-74 лет	69
3.2.5 Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше.....	69
3.2.6 Многофакторный регрессионный анализ для пациентов с фибрилляцией предсердий 75 лет и старше	77
ГЛАВА 4. СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	80
4.1 Описание методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП	80
4.2 Оценка прогностической ценности методов классификации.....	84
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	88
5.1 Особенности течения фибрилляции предсердий у включённых пациентов 60-74 лет и у пациентов 75 лет и старше	88
5.2 Обсуждение результатов через 3 года наблюдения	89
5.3 Факторы, повлиявшие на летальность в группе пациентов 75 лет и старше ...	91
5.4 Влияние особенностей терапии на летальность в группе пациентов с фибрилляцией предсердий 75 лет и старше	92
5.5 Обсуждение методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий	94
ОГРАНИЧЕНИЯ АНАЛИЗА	95

ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидизации взрослого населения. Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная наджелудочковая устойчивая аритмия у взрослого населения. В сентябре 2020 года на конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены обновлённые рекомендации по диагностике и лечению ФП [56]. Европейские эксперты отмечают, что ФП ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью и является тяжелым бременем, как для пациентов, так и для экономики здравоохранения, тема диагностики и лечения ФП остаётся актуальной и по сей день [15].

ФП повышает риск развития ишемического инсульта (ИИ) в 5 раз [12, 81]. Внутрисердечный тромбоз в ушке левого предсердия (ЛП) — частая причина эмболии мозговых сосудов; кардиоэмболия является причиной 14—30% всех случаев ИИ [13], которая в свою очередь в большинстве случаев возникает на фоне ФП.

При этом в большинстве эпидемиологических исследований ФП старческий возраст являлся критерием исключения, поэтому знаний о течении ФП у пациентов старческого возраста по-прежнему недостаточно.

В различных литературных источниках нами не было обнаружено информации об оценке и структуре различных факторов (факторы риска, сопутствующие заболевания, проводимая терапия) и их влиянии на летальность у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста. Таким образом, наше ретроспективное исследование пациентов с ФП неклапанной этиологии пожилого и старческого возраста является актуальным и практически значимым.

Степень разработанности темы

Нами было проведено наблюдение за 234 пациентами с ФП неклапанной этиологии, из них 203 человека были пациенты пожилого и старческого возраста, группа пациентов младше 60 лет использовалась как группа сравнения. Практические рекомендации и выводы, указанные в диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений. Проводимое наблюдательное исследование пациентов с неклапанной ФП соответствует целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы.

Цель исследования

Оценить особенности течения, ведения и факторы риска, влияющие на летальность у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике.

Задачи исследования

1. Изучить распространённость коморбидных заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий 60-74 лет и в группе пациентов 75 лет и старше и оценить их влияние на летальность;

2. Изучить тактику ведения пациентов (контроль ритма/контроль ЧСС) у больных с фибрилляцией предсердий 60-74 лет и у больных 75 лет и старше в условиях стационара и определить влияние тактики на летальность в этих группах пациентов.

3. Изучить частоту назначения антикоагулянтной терапии и частоту назначения необоснованно заниженных доз антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий 60-74 лет и у больных 75 лет и старше в реальной клинической практике и оценить влияние назначения антикоагулянтной терапии на летальность.

4. Оценить влияние различных факторов на летальность у пациентов 60-74 лет и у пациентов 75 лет и старше, выявить независимые предикторы смерти в этих подгруппах пациентов.

5. Оценить прогностическую ценность различных способов «машинного обучения» в прогнозировании различных исходов у пациентов с неклапанной ФП.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации в результате трёхлетнего наблюдения в рамках нашего исследования у больных с ФП 60-74 лет и 75 лет и старше изучены тактика лечения, факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, влияющие на летальность в изученной популяции. Также впервые на данной популяции были применены методы машинного обучения для оценки прогноза и выявлены наиболее прогностически ценные методы машинного обучения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Наше исследование больных с неклапанной ФП 60-74 лет и 75 лет и старше позволило выявить особенности течения ФП у данных возрастных групп и сопоставить их с данными других исследований и регистров. В нашем исследовании выявлено влияние различных маркёров на летальность у пациентов с ФП 60-74 лет и 75 лет и старше, включая роль терапии. Определены независимые предикторы смерти у пациентов 60-74 лет и 75 лет и старше с ФП неклапанной этиологии. Также были оценены возможности различных методов «машинного обучения» в прогнозировании исходов и осложнений у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста.

Методология и методы исследования

Наше исследование является открытым нерандомизированным неинтервенционным ретроспективным. В ходе работы были использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Из сопутствующих заболеваний у больных 75 лет и старше статистически значимо чаще встречались ХСН и ХБП 4 стадии. Наличие ХБП 4 стадии у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 6,7 раз. Наличие ХСН 4 ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 14,3 раз.

2. Как у пациентов 60-74 лет, так и у пациентов 75 лет и старше в условиях стационара преобладала тактика ведения в виде контроля синусового ритма. Из антиаритмических препаратов в группе пациентов 75 лет и старше умершие пациенты статистически значимо чаще принимали дигоксин, что увеличивало шанс возникновения летального исхода в 5,52 раза.

3. В группе пациентов 75 лет и старше летальность была статистически значимо ниже при приёме любого антикоагулянтного препарата, приём любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз. Но именно в этой группе необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов пациенты принимали чаще всего.

4. Независимыми предикторами смерти в группе пациентов 75 лет и старше стали: возраст, мужской пол, перенесенный ранее ОИМ, прием дигоксина после выписки и наличие ХСН IV ФК. В группе пациентов 60-74 лет независимые предикторы смерти не выявлены.

5. Среди методов машинного обучения самыми эффективными для прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП стали следующие

методы: модель линейного дискриминантного анализа, сложная нейросеть и метод опорных векторов.

Степень достоверности и апробация результатов

Все полученные диссертантом данные достоверны, базируются на большом объеме клинического материала. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Также была проведена проверка первичной документации (база данных, результаты лабораторных и инструментальных исследований пациентов, копии выписок из историй болезней). Апробация диссертации была проведена 27 мая 2022 года на научно-методическом заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Материалы диссертации были доложены на II межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (2016, Ульяновск), на VI международном форуме кардиологов и терапевтов (2017, Москва), на Форуме антикоагулянтной терапии (2018, Москва).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования. Подбор больных, динамическое наблюдение за ними также проводилось автором. Статистическая обработка, анализ и обобщении полученных результатов были выполнены автором. Посредством публикации результатов исследования в научных журналах и при помощи выступлений на конференциях по теме диссертации результаты исследования были донесены до медицинского сообщества.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в клинике кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Университетская клиническая больница №1).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20. Кардиология (14.01.05-Кардиология). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 7, 12, 14, 15.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1 статья в иных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП, обсуждения), ограничения анализа, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Написана диссертация на русском языке в объеме 117 страниц, иллюстрирована 41 таблицами и 8 рисунками. В списке литературы указано 132 источник: 8 отечественных и 124 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология

ФП является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, нередко отягчающих течение других болезней. В настоящее время во всей популяции она встречается у 2-4% людей, по данным эпидемиологических исследований ФП страдают более 37 млн человек [15, 44].

Распространённость ФП достаточно низкая до 50 лет, но с возрастом распространённость ФП увеличивается. По данным Европейского регистра (EORP-AF), включавшего 250 медицинских центров из 27 стран и более 11000 пациентов, было выявлено, что пациенты старше 65 лет с фибрилляцией предсердий составили 63,7% от общего числа пациентов, при этом каждый 3-й больной ФП – это житель в возрасте 75 лет и старше [17, 95]. У лиц старше 55 лет риск развития ФП составляет 37% [124]. Согласно данным Фремингемского исследования, Распространённость ФП продолжает расти в связи с постарением населения и с активным поиском недиагностированной ФП, из-за этого ожидается рост распространённости ФП в 2,3 раза [109].

Сама по себе ФП не может служить угрозой для жизни, но она, несомненно, повышает риск заболеваемости и смертности [15]. Выживаемость в течение 10 лет среди лиц с ФП в возрасте от 55 до 74 лет среди женщин и мужчин составляет 42,4% и 38,5% соответственно по сравнению с 79,1% и 70% для женщин и мужчин без ФП [37]. Продолжительность ФП более 6 часов в неделю ассоциировалась с повышением смертности особенно среди женщин [92]. ФП предшествует серьезным сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), при ФП повышается риск возникновения ИИ и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в 5 раз [12, 81]. ИИ при ФП по сравнению с инсультом другой этиологии чаще всего заканчивается смертью и приводит к более выраженной инвалидизации. ИИ при ФП часто рецидивирует, особенно у больных пожилого и

старческого возраста [98]. При этом риск ИИ, транзиторных ишемических атак (ТИА) и системной эмболии с увеличением возраста на 1 год возрастает примерно на 6%. Частота возникновения инсульта у пациентов 50-59 лет составляет 1,5%, в возрасте 65-74 лет - около 2% в год, ≥ 75 лет – превышает 4% в год, в возрасте 80-89 лет - достигает 24%, и 35% – у пациентов старше 90 лет [66].

Таким образом, профилактика инсульта является наиболее важной задачей у пожилых больных. В связи с этим, лечение антикоагулянтами следует рассматривать у большинства пациентов. Тем не менее, возраст является не только независимым предиктором тромбоэмболических осложнений, но и повышает риск возникновения кровотечений.

С другой стороны, учитывая то, что ФП – это частая причина ИИ, способствующая возникновению стаза крови и образованию тромбов в левом предсердии и его ушке, стандартной рекомендацией для пациентов, перенёсших инсульт, являются ранняя электрокардиография (ЭКГ) и непрерывный ЭКГ-мониторинг в течение 24 часов для выявления ФП [93].

При ФП возрастает число случаев острого коронарного синдрома (ОКС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), значительно ухудшается качество жизни. Наличие ФП в 3-4 раза повышает риск возникновения сердечной недостаточности (СН). Также при ФП существенно снижается сократительная функция сердца. Характерная для пациентов с ФП высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) приводит к снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), нарушению гемодинамики и нарушению коронарного кровотока [70]. Пациенты с ФП в возрасте старше 75 лет имеют худший прогноз по сравнению с группой пациентов в возрасте от 65 до 74 лет в связи с более высокой смертностью и большей частотой возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [104]. Это, вероятно всего, связано с наличием у этой группы пациентов других факторов риска ССЗ, которые способствуют прогрессированию ФП. Это такие факторы риска как сахарный диабет (СД), ГБ, ожирение, гиперхолестеринемия или курение [26].

1.2 Патогенез и факторы риска развития фибрилляции предсердий

Ведение больных пожилого и старческого возраста с ФП из-за процессов старения имеет свои особенности. С возрастом в организме происходят изменения, которые предрасполагают к развитию ФП [8]. При старении снижается эластичность стенки левого желудочка, из-за этого происходит дилатация предсердий, расширение легочных вен, фиброз ткани предсердий, постепенная потеря мышечных волокон. С возрастом происходит структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердия, что ведёт к развитию ФП [52]. ФП в свою очередь способствует ещё большему электрическому и структурному ремоделированию предсердий из-за укорочения и несовпадения эффективного рефрактерного периода. При этом снижается внутриведсердная проводимость, и, тем самым предсердия лишаются нормальной сократительной способности. Нарушение гемодинамики вследствие тахикардии при ФП приводит к укорочению диастолы, нерегулярности возбуждения желудочков. При стойкой ФП снижается сократительная способность желудочков, что вызывает дисфункцию сердца.

В процессе старения происходят изменения в системе гемостаза, которые увеличивают риск ССЗ: повышается содержание фибриногена, факторов свертывания крови VII и VIII, а также ингибиторов фибринолитической системы. Данные изменения приводят к увеличению вязкости плазмы и ригидности эритроцитов, следовательно, к изменению реологических свойств крови. С возрастом ухудшается функция печени и почек, особенно при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете и на фоне лекарственной терапии. Снижение активности печеночных ферментов и обеднение кровотока в почках оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику различных лекарственных препаратов, в том числе и антитромботических, которые в свою очередь могут способствовать повышению риска кровотечений [50].

В пожилом и старческом возрасте увеличивается встречаемость заболеваний, повышающих риск развития ФП. К заболеваниям, которые

повышают риск развития ФП в старших возрастных группах относятся: АГ, СД, ХСН, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Структурные заболевания сердца ещё больше ускоряют процесс ремоделирования предсердий, это объясняет высокую распространенность ФП у пациентов с ССЗ, в особенности это касается пациентов пожилого и старческого возраста.

СН является важным фактором риска развития ФП. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы предрасполагают как к развитию ФП, так и к развитию ХСН. По мере увеличения тяжести ХСН возрастает распространённость ФП. Так среди пациентов с ХСН I класса по Нью-Йоркской классификации распространённость ФП составляет 4-5%, с II-III классом – 10-27%, а с IV классом – 50% [94, 33].

Мужской пол также является фактором риска развития ФП. Однако, продолжительность жизни у женщин больше, поэтому среди самых пожилых пациентов с ФП преобладают лица женского пола [11].

Диастолическая дисфункция левого желудочка является независимым предиктором возникновения ФП. Пятилетний риск возникновения неклапанной фибрилляции предсердий у пожилых людей составлял 1%, 12%, 14% и 21% для пациентов с нормальной диастолической функцией, нарушением релаксации, псевдонормализацией и рестрикцией соответственно [117].

1.3 Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста

У пациентов пожилого и старческого возраста чаще встречается постоянная форма ФП, имеющая в 25-40% случаев бессимптомное или субклиническое течение [18, 99] и проявляющаяся повышенной утомляемостью, ухудшением сердечной недостаточности и/или стенокардии, иногда развитием инсульта [52]. Диагноз ФП пациентам пожилого и старческого возраста часто устанавливается при плановом обследовании, происходит это случайно.

Значение возраста в качестве независимого фактора риска развития инсульта при ФП было подтверждено в 12 из 17 исследований [79]. По данным нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) с каждым 10-летием жизни риск возникновения ИИ у больных ФП повышается почти в 2 раза [112]. После 75 лет резко возрастает риск инсульта и системной эмболии [66]. Возраст ≥ 75 лет стал наиболее неблагоприятным прогностическим фактором риска развития ИИ и смертности при ФП [126]. Смертность от ИИ в этой возрастной группе составила 18,2% [127].

Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП является важным фактором риска развития ИИ. Факторами риска развития ИИ являются следующие заболевания: инсульт или ТИА в анамнезе, АГ и СД [112]. Пациенты с ФП, имеющие ИИ или ТИА в анамнезе и не получающие антитромботическую терапию, имели абсолютный риск развития инсульта 6-9% в год, больные имеющие в анамнезе АГ – 1,5-3%, СД – 2-3,5% в год [112]. У пациентов с ФП, перенёвших внутричерепное кровоизлияние, риск возникновения ИИ повышается в 1,49 раза [42].

Нарушение функции почек у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста является мощным предиктором развития ИИ и системной эмболии [96, 91]. При снижении клиренса креатинина на 10 мл/мин, риск развития инсульта повышается на 12% [91]. Согласно метаанализу 19 исследований наличие ХБП повышает риск возникновения ТЭО на 50% [96]. При этом почечная недостаточность повышает риск возникновения как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений [85]. Почечная недостаточность является независимым фактором риска развития внутричерепного кровоизлияния [42]. При сочетании нарушения функции почек с другими гериатрическими симптомами, в частности, с анемией риск развития внутричерепного кровоизлияния повышается еще в большей степени. [128]. Анемия также является фактором риска развития кровоизлияния и ассоциируется с повышением смертности [125].

Также существует много работ, посвященных синдрому старческой астении или «хрупкости» (общая слабость, снижение физической активности,

медлительность и/или непреднамеренная потеря массы тела), которая значительно увеличивает риск инсульта и смерти. Наличие данного синдрома не должно быть противопоказанием для назначения антикоагулянтов, но требует строгого контроля и коррекции или устранения факторов риска возможных кровотечений. В нашей стране проводилось эпидемиологическое исследование «Хрусталь» [50], в котором частота синдрома старческой астении в России составила от 21 до 44%.

Синдром «хрупкости», характерный для больных пожилого и старческого возраста, при отсутствии антитромботической терапии повышает риск развития инсульта и смерти. Также при приёме антикоагулянтов синдром «хрупкости» ассоциируется с увеличением риска возникновения кровотечений [5].

ФП способствует развитию гериатрических синдромов сама по себе. У лиц пожилого и старческого возраста она является фактором риска падений [39]. А падения в данной возрастной группе чаще приводят к серьезным травмам и внутричерепным кровотечениям на фоне антитромботической терапии, чем у пациентов молодого возраста.

У пациентов с ФП распространено такое явление, как немые нарушения мозгового кровообращения, их распространённость у пациентов с ФП варьирует от 15 до 25% [63]. Немой очаг - это наличие ишемического инсульта при отсутствии соответствующей клинической симптоматики [82]. М. Cha et al. в своём исследовании проанализировали более 1200 результатов магнитно-резонансных томограмм (МРТ) головного мозга, которые были выполнены в плановом порядке (400 пациентов с ФП и 800 с синусовым ритмом). У 113 пациентов с ФП (28,3%) и у 6,6% пациентов с синусовым ритмом (что достоверно реже в сравнении с пациентами с ФП ($p < 0,001$, отношение шансов (ОШ) 5,549)) были выявлены немые очаги в головном мозге. Независимыми факторами риска возникновения немомого очага у пациентов с ФП стали клапанная форма ФП (ОШ 3,157), дислипидемия (ОШ 2,073), гипертоническая болезнь (ГБ) (ОШ 2,086) и возраст (ОШ 1,049) [23].

Выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния ФП на развитие когнитивной дисфункции и деменции. Результаты крупного

исследования Intermountain Heart Collaborative Study (37 025 пациентов) показали, что у пациентов с ФП достоверно повышен риск возникновения деменции (относительный риск (ОР) 1,4–2,3) и додементных когнитивных нарушений (ОР 1,7–3,3) [19]. Некоторые наблюдения свидетельствуют о том, что ФП-индуцированная ишемия головного мозга и «немые» ишемические инсульты вместе с микроинсультами, обнаруженными с помощью методов нейровизуализации, более часто, чем клинические инсульты, связаны с когнитивными нарушениями и деменцией. Таким образом, ФП может выступать предиктором когнитивных нарушений и деменции при отсутствии инсульта [106].

1.4 Постановка диагноза фибрилляция предсердий

В сентябре 2020 г. Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальных хирургов (EACTS) представили на конгрессе Европейского общества кардиологов обновленные рекомендации по диагностике и лечению ФП. В них четко сформулированы требования к верификации фибрилляции предсердий, как эпизода нерегулярного ритма при отсутствии зубцов Р, который зарегистрирован на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ) и продолжается 30 и более секунд [56, 111]. Анализ 12-канальной ЭКГ позволяет верифицировать ФП, определить ЧСС, позволяет выявить возможные ишемические изменения и признаки структурной патологии сердца, нарушения проводимости. Оппортунистический скрининг ФП по данным ЭКГ рекомендован в возрасте старше 65 лет с помощью пальпации пульса или регистрации ЭКГ. Так же скрининг ФП необходим у пациентов с артериальной гипертензией, синдромом обструктивного апноэ сна. У пациентов с ТИА или ИИ для выявления ФП рекомендуется проведение скрининга с помощью кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 часов [56, 61]. Мониторинг ЭКГ в течение 72 ч после ИИ значительно улучшает диагностику скрытых форм ФП [49, 100]. Иногда целесообразно проводить мониторинг ЭКГ даже в течение более длительного

времени [103, 46]. В то же время, у пациентов старше 75 лет позволяет увеличить выявление ФП ежедневная регистрация коротких записей ЭКГ [43]. В случае постановки диагноза ФП, наряду с общеклиническим анализом с подсчётом форменных элементов необходимо провести ряд дополнительных исследований для оценки функции почек, содержания электролитов в плазме крови, для оценки функции щитовидной железы. Для выбора наиболее целесообразной тактики лечения всем пациентам с ФП рекомендуется выполнять трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ). Она позволяет выявить органическую патологию, при которой назначение некоторых антиаритмических препаратов противопоказано, позволяет оценить размеры и функцию левого желудочка. Также при ЭХО-КГ возможно оценить состояние предсердий и функцию правых камер сердца [55].

1.5 Ведение и лечение пациентов с фибрилляцией предсердий

Основная задача в лечении ФП - это предотвращение ТЭО, в основном ИИ, что уже приводит к значительному снижению смертности. Причиной ТЭО является нарушение сократительной функции ЛП на фоне ФП, что приводит к увеличению риска тромбообразования и тромбозу ушка левого предсердия.

В лечении ФП Европейские рекомендации 2020 г. рекомендуют использовать ABC - подход, где А – антикоагулянтная профилактика тромбоэмболических осложнений, В – контроль симптомов заболевания и С-выявление и лечение коморбидной патологии. В контроле симптомов заболевания, по-прежнему, обсуждаются стратегии контроля ритма и контроля ЧСС [75].

1.5.1 Антикоагулянтная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста

Основными факторами риска развития ТЭО в соответствии со шкалой оценки тромбоемболических осложнений CHA₂DS₂-Vasc являются: женский пол – 1 балл, гипертоническая болезнь - 1 балл, сердечная недостаточность – 1 балл, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте – 1 балл, сахарный диабет – 1 балл, возраст 65-74 года – 1 балл, инсульт/ТИА/системная тромбоемболия в анамнезе - 2 балла, возраст ≥ 75 лет – 2 балла. Особое значение шкала CHA₂DS₂-Vasc придаёт повышению риска ТЭО с возрастом. По шкале CHA₂DS₂-Vasc абсолютно все пациенты с ФП старше 75 лет должны получать антикоагулянтную терапию при отсутствии противопоказаний.

За последние годы проведено множество клинических исследований по анализу профилактики ТЭО при ФП. Это позволило выработать определенные показания к назначению антикоагулянтов в различных возрастных группах больных.

По данным рекомендаций по ведению пациентов с ФП Европейского общества кардиологов (ESC) от 2020 г. [56] терапия пероральными антикоагулянтами необходима всем мужчинам с ФП, имеющим по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 и более баллов, и всем женщинам с ФП, имеющим по шкале CHA₂DS₂-VASc 3 и более баллов (класс рекомендаций — I). Терапия пероральными антикоагулянтами должна быть рассмотрена у мужчин с ФП, имеющих по шкале CHA₂DS₂-VASc 1 балл, и у женщин, имеющих по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла, в зависимости от индивидуальных клинических характеристик и предпочтений пациента (класс рекомендаций — IIa).

На данный момент по данным новых рекомендаций препаратами выбора являются прямые (новые) оральные антикоагулянты (ПОАК) — дабигатран, апиксабан, ривароксабан, именно они должны рассматриваться в первую очередь, так как они являются более эффективными и безопасными по сравнению с

варфарином (класс рекомендаций — I). ПОАК не требуют контроля международного нормализованного отношения (МНО) и быстро становятся популярными даже у пожилых пациентов. Помимо отсутствия необходимости контроля МНО преимуществами ПОАК перед варфарином являются использование фиксированных дозировок, отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами, минимальные лекарственные взаимодействия, лучший профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений [7]. По данным рекомендаций монотерапия антиагрегантами у пациентов с ФП не показана.

Эффективность и безопасность ПОАК была рассмотрена в трёх масштабных РКИ: исследование RE-LY [29] изучало эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению с варфарином, исследование ROCKET-AF [89] изучало эффективность и безопасность ривароксабана, а в исследовании ARISTOTLE с варфарином сравнивали апиксабан [47].

В каждом из этих исследований был проведён субанализ для группы пациентов пожилого и старческого возраста. В исследовании RE-LY приняли участие 10 855 (59.9%) пациентов <75 лет, 4231 (23.4%) пациентов в возрасте 75–79 лет, 2305 (12.7%) 80–84 лет и 722 (4.0%) старше 85 лет. Лучшая эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином в плане профилактики ИИ или других ТЭО была очевидна во всех возрастных группах вне зависимости от его дозировки. Различия между группами были статистически не значимы. В плане безопасности дабигатран также одержал верх над варфарином. При этом была выявлена явная тенденция: дабигатран демонстрировал большую эффективность у старших пациентов; среди пациентов ≥ 80 лет, принимавших дабигатран по 110 мг дважды в сутки, было выявлено меньшее число кровотечений [73].

Также был проведён субанализ исследования ROCKET-AF, где сравнивалось применение ривароксабана с варфарином в группе пациентов ≥ 75 лет, их численность в исследовании составила 6229 (44%) человек [53]. Частота возникновения инсульта/системной эмболии среди пациентов старческого возраста при приёме ривароксабана и варфарина значимо не различалась (2,29%

ривароксабана против 2,85% варфарина на 100 пациенто-лет; ОР 0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–1,02), частота крупных кровотечений тоже была одинаковой как в группе варфарина, так и в группе ривароксабана (4,86% ривароксабана против 4,40% варфарина на 100 пациенто-лет; ОР 1,11; 95% ДИ 0,92–1,34). Таким образом, исследователи подтвердили, что эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ФП не зависела от возраста.

Был проведён субанализ исследования ARISTOTLE [54], где проводилось сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина в группе пациентов ≥ 75 лет. Этот субанализ включил в себя 5678 (31%) пациентов. Было выявлено, что апиксабан превосходит варфарин как по эффективности снижения риска возникновения инсульта и ТЭО, так и по безопасности во всех возрастных группах.

В 2018 году были опубликованы результаты исследования Taiwan National Health Insurance Research Database [24], в котором приняло участие 14658 пациентов с ФП старше 90 лет. Было выявлено, что относительный риск ИИ у пациентов старше 90 лет, принимающих антикоагулянты, был на 31% ниже, чем у больных без антикоагулянтной терапии при сопоставимом риске интракраниальных геморрагий. При этом ПОАК вызвали на 74,23% внутричерепных кровоизлияний меньше по сравнению с варфарином.

Также не так давно были опубликованы результаты исследования, включившего более 3 000 пациентов с ФП из баз данных регистров PREFER in AF и PREFER in AF PROLONGATION. В этом исследовании за пациентами с ФП старше 75 лет наблюдали в течение 1 года. Все пациенты были разделены на 2 в зависимости от принимаемого антикоагулянта (варфарин или ПОАК) [90]. В результате группа ПОАК показала большую эффективность и безопасность, 6,6% против 9,1% ($P=0,042$) по данным суммарной конечной точки (общее число тромботических и геморрагических событий). При сравнении геморрагических событий ПОАК также продемонстрировали свое превосходство ($P=0,013$). При сравнении ишемических событий превосходство ПОАК было минимальным ($P=0,05$).

В апреле 2021 года были опубликованы результаты Норвежского когортного исследования, которое проводилось с 2013 по 2017 год [101]. Оно включало 30 401 пациентов ≥ 75 лет (медиана возраста 82 года, 53% женщин), 3857 человек принимали дабигатран, 6108 ривароксабан, 13 786 апиксабан и 6650 варфарин. Сниженные дозы ПОАК принимали 11 559 (49%). Был сделан вывод, что как сниженная, так и стандартная доза ПОАК у пациентов ≥ 75 лет с ФП были ассоциированы с аналогичным риском возникновения инсульта у пациентов, принимающих варфарин. При этом риск возникновения кровотечений при приёме ПОАК был ниже или такой же. Поэтому прием ПОАК у пациентов ≥ 75 лет считается как эффективным, так и безопасным.

В метаанализе 22 исследований, который включил более 440 000 пациентов ≥ 75 лет, было проведено не прямое сравнение ПОАК (Bucher method). Было выявлено, что значимой разницы в эффективности снижения риска возникновения инсульта и других тромбоемболических осложнений между ПОАК нет. При этом риск возникновения больших кровотечений был значительно ниже в группе апиксабана по сравнению с группой дабигатрана и ривароксабана, при сравнении дабигатрана и ривароксабана достоверной разницы выявлено не было [107].

Но, несмотря на доказанную эффективность, несмотря на убедительные данные различных исследований, ситуация с назначением антикоагулянтов является далеко не идеальной. Причинами низкой приверженности к антикоагулянтной терапии может служить как недостаточная информированность пациента о том, что ему необходимо принимать антикоагулянты для снижения риска возникновения ТЭО, так и недостаточное понимание врачами опасности ТЭО у пациентов с ФП и преувеличение риска кровотечений. Самыми частыми причинами отмены антикоагулянтных препаратов стали как тяжёлые, так и незначительные геморрагические осложнения [41, 74, 84, 38, 130].

С одной стороны, у больных ФП в старших возрастных группах отсутствие антитромботической терапии повышает риск возникновения ИИ и других ТЭО, а с другой стороны – назначение антикоагулянтов повышает риск развития

кровотечения, что часто приводит к неоправданному снижению доз антикоагулянтных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста. В 2019 году были опубликованы данные ретроспективного исследования применения ПОАК у пациентов с ФП старческого возраста с ФП, проживающих на территории Китая. Средний возраст больных составил 83 года [68]. В данной работе о применении ПОАК (n=403) и варфарина (n=284) у больных с ФП было выявлено явное преимущество использования ПОАК у пациентов старческого возраста с ФП. В группе ПОАК риск развития тромбоемболий, больших и внутримозговых кровотечений, а также общая летальность были достоверно ниже. Был проведён субанализ, который показал, что число ТЭО было выше у пациентов, получавших сниженные не по инструкции дозировки различных ПОАК. Авторы работы делают вывод о том, что применение ПОАК у очень пожилых пациентов улучшает их прогноз, но обращают внимание на необходимость использования отработанных режимов дозирования препаратов [68]. Опубликованные данные глобального регистра FIELD-AF (GARFIELD-AF) выявили, что среди 10 426 пациентов с ФП, включённых в исследование, у 23.2% человек, принимающих ПОАК, дозы препаратов были занижены, а у 3.8% - завышены. Назначение неотработанных режимов дозирования ПОАК приводило к повышению смертности от всех причин [20].

По данным регистра ORBIT-AF II (США), низкие дозы ПОАК назначались 1 из 7 пациентов с ФП, у 57 % из них назначение сниженных доз было необоснованным [110]. Согласно данным метаанализа 2020 года [129], необоснованно низкие дозы ПОАК применялись с частотой от 9,4 до 13,0 %. Другие исследователи выявляли более частое применение необоснованно сниженных доз ПОАК – от 14,4 до 14,8 % [62, 25].

В особенности проблема назначения антикоагулянтов касается пожилых пациентов, так как риск возникновения ТЭО у них значительно выше, чем у молодых, но и риск возникновения кровотечений тоже возрастает. Однако, по данным исследований, при приёме пероральных антикоагулянтов риск возникновения кровотечений достоверно меньше, чем риск возникновения ИИ

при отсутствии их приёма. Это касается в том числе пациентов пожилого и старческого возраста, а также пациентов с когнитивной дисфункцией [35, 76]. При этом риск возникновения кровотечений при приёме варфарина [77] или ПОАК [30, 34] не отличается от риска возникновения кровотечений на фоне приёма аспирина. При этом антикоагулянты эффективно снижают риск возникновения ИИ, что не доказано для аспирина.

В китайском регистре China-AF Registry, который был проведён с 2011 по 2017 год, сравнивали приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП. В регистр было включено 5699 пациентов. Приверженность через 1, 2 и 3 года в группе пациентов, принимающих варфарин, составила 93,2%, 89,4% и 87,2%. А в группе пациентов, принимающих ПОАК, приверженность через 1, 2 и 3 года составила 88,8%, 84,3% и 81,3%. При многофакторном анализе предикторами низкой приверженности при приёме варфарина стали: посещение поликлиники в течение 6 мес до прекращения приема варфарина [ОР 3,78 (3,16–4,52)], пароксизмальная ФП [ОР 2,37 (1,67–3,37)], продолжительность ФП менее 3 лет [ОР 1,27 (1,07–1,52)] и анамнез язвенной болезни [ОР 1,65 (1,09–2,51)]. При этом факторами, которые повышали приверженность к терапии варфарином, стали: возраст пациентов старше 75 лет [HR 0,53 (0,35–0,79)], симптоматическая ФП [HR 0,81 (0,67–0,97)], перенесенные ТИА, инсульт или тромбоэмболия [HR 0,67 (0,53–0,84)]. В группе ПОАК предикторами низкой приверженности были посещение амбулаторных клиник в течение 6 месяцев до отмены препаратов [HR 3,93 (2,49–6,19)] и более низкий образовательный статус [HR 1,56 (1,03–2,38)]. При этом пациенты 75 лет и старше [HR 0,55 (0,34–0,88)] с застойной сердечной недостаточностью [HR 0,46 (0,22–0,96)] продемонстрировали более высокую приверженность к терапии. Приверженность к терапии была значительно ниже при приеме ПОАК, чем при приеме варфарина. Такую низкую приверженность к терапии ПОАК исследователи связывали с возникновением диспепсии и нарушений работы гепатобилиарной системы при приёме ПОАК, также с высокой стоимостью ПОАК. При этом, при метаанализе 11 исследований,

приверженность к терапии варфарином и ПОАК достоверно не различалась [126, 55, 59, 23, 11, 24, 84, 42, 78, 67].

У ПОАК есть противопоказания: 1) механический протез клапана, тяжелый или умеренный митральный стеноз, 2) гиперчувствительность к препарату, 3) клиренс креатинина менее 30 мл/мин для дабигатрана или менее 15 мл/мин для апиксабана и ривароксабана, 4) активное кровотечение, геморрагический диатез, 5) геморрагический инсульт, 6) количество тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$, 7) цирроз печени, хронический гепатит тяжелого течения (тяжесть ≥ 10 баллов по Чайлд-Пью, для ривароксабана ≥ 7 баллов), 8) варикозное расширение вен пищевода, 9) злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, в том числе и желудочно-кишечного тракта, 10) беременность, лактация, 11) возраст – моложе 18 лет.

1.5.2 Назначение антиаритмических препаратов у пожилых пациентов: удержание синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений

Согласно современным представлениям об эффективности фармакотерапии сердечных аритмий, выбор антиаритмического препарата пациентам пожилого и старческого возраста должен определяться преимущественно их безопасностью. Хотя, существует широкий спектр антиаритмических средств, используемых для удержания синусового ритма, у пожилых людей существует множество ограничений в применении этих препаратов из-за наличия коморбидных заболеваний сердца, почек, печени. Применение антиаритмических препаратов связано с серьезными побочными эффектами, в частности, индукцией проаритмий.

Во многих многоцентровых РКИ изучалось, какая тактика ведения более эффективна у лиц с ФП – контроль синусового ритма или контроль частоты сердечных сокращений. По данным исследований AF-CHF, HOT SAFE, AFFIRM, PIAF, RACE и STAF тактика контроля синусового ритма не превосходит тактику контроля частоты желудочковых сокращений. Статистически значимого различия

во влиянии на исходы заболевания (прогрессирование СН, случаи смерти от сердечно-сосудистых и иных причин, повторные госпитализации) и выживаемость между группами контроля синусового ритма и контроля частоты желудочковых сокращений выявлено не было [22, 115, 57, 51, 31]. При этом исследование EAST-AFNET 4, результаты которого обсуждались на Европейском кардиологическом конгрессе 2020 г., показало, что ранняя инициация контроля синусового ритма у пациентов с ФП снижает риск отрицательных сердечно-сосудистых исходов [69].

В мае 2021 года были опубликованы результаты наблюдательного когортного исследования, проведённого в Корее, оно включало 22 635 пациентов, исследование было проведено с 2011 по 2015 год. По результатам исследования был сделан вывод, что тактика ведения пациентов с недавно диагностированной ФП, направленная на удержание синусового ритма, ассоциирована со снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с тактикой контроля ЧСС. Если продолжительность ФП составляла более года, такой связи уже выявлено не было [67].

1.5.2.1 Тактика контроля сердечного ритма

По данным европейских рекомендаций от 2020 года несколько изменились критерии отбора пациентов для кардиоверсии. В первую очередь проведение ранней фармакологической или электрической кардиоверсии рекомендовано пациентам с давностью ФП менее 12 часов без тромбоэмболий в анамнезе или пациентам с давностью пароксизма от 12 до 48 часов и риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла и менее для женщин и 1 балл и менее для мужчин. Пациенты с давностью ФП от 12 до 48 часов и риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла и более для мужчин и 3 балла и более для женщин. Пациенты с давностью ФП свыше 48 часов, а также пациенты с митральным стенозом или механическим протезом клапана сердца или с тромбоэмболиями в

анамнезе подлежат антикоагулянтной подготовке к плановой кардиоверсии не менее 3 недель. Исключение составляют только пациенты, которым было проведено чреспищеводное ЭХОКГ исследование, и наличие тромба в полости или ушке левого предсердия исключено [56, 102].

Показанием для ведения пациента по стратегии контроля сердечного ритма являются в первую очередь облегчение симптомов ФП и улучшение качества жизни у пациентов, тяжело переносящих пароксизмы ФП.

С целью контроля ритма могут быть использованы следующие антиаритмические препараты: флекаинид, дизопирамид, амиодарон, дронадарон, пропafenон, соталол.

Мы начнём разбор с антиаритмических препаратов I класса. Они эффективны при суправентрикулярных аритмиях, в том числе при ФП, однако, у лиц пожилого и старческого возраста их применение ограничивает проаритмогенный эффект. Проаритмогенный эффект повышает риск смерти, он может проявляться удлинением интервала QT, брадикардией, желудочковыми экстрасистолами, мономорфной и полиморфной желудочковой тахикардией по типу пируэта (*torsades de pointes*). Совместное применение препаратов I и III класса приводит к повышению кардиотоксичности и ведёт к удлинению интервала QT, повышению риска остановки сердца. Так как у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП часто присутствуют дополнительные факторы риска в виде гипокалиемии, брадикардии, сердечной недостаточности [65], эта группа пациентов наиболее уязвима в отношении развития тахикардии типа пируэт. Также для пациентов пожилого и старческого возраста свойственно явление полипрагмазии, они часто применяют некардиотропные препараты, удлиняющие интервал QT, на фоне чего появление проаритмогенного эффекта ещё более вероятно [116].

Препараты IA класса в связи с антихолинергическими свойствами повышают риск развития соматических расстройств и когнитивной дисфункции, у самых пожилых пациентов [21]. Этот риск увеличивается при одновременном

приёме с другими препаратами, оказывающими антихолинергический эффект, в том числе это касается антидепрессантов и антипсихотиков.

Среди препаратов I класса с профилактической целью фибрилляции предсердий в Российской Федерации часто применяется отечественный препарат аллапинин, который относится к препаратам IC класса. Механизм его действия реализуется через угнетение быстрого входящего натриевого тока.

Применения у пациентов пожилого и старческого возраста препаратов I класса, особенно у «самых пожилых» пациентов, обычно рекомендуется избегать. Их приём не рекомендован у пожилых людей из-за частого наличия у этих пациентов сопутствующей патологии, которая является противопоказанием для применения препаратов I класса. У этих пациентов часто присутствуют проявления ишемической болезни сердца в виде постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), стенокардии III и IV функционального класса, также часто встречается гипертрофия миокарда с толщиной стенки ЛЖ > 1,4 см, декомпенсированная СН IV функционального класса со снижением фракции выброса (ФВ) < 40% [65]. Если наличие ФП не сопровождается указанными изменениями, то применение препаратов I класса даже у пациентов пожилого и старческого возраста допустимо.

Наиболее широкое применение среди препаратов III класса в тактике поддержания синусового ритма получил амиодарон, он также используется для медикаментозной кардиоверсии. К его достоинствам относится низкий проаритмогенный потенциал и отсутствие значимого отрицательного инотропного эффекта у пациентов с СН. Применение амиодарона у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП не ассоциируется с повышением смертности в том числе у пациентов с значимыми структурными изменениями сердца [119]. В мета-анализе 24-х РКИ (n=9997) была выявлена способность амиодарона снижать смертность от всех причин (в том числе сердечно-сосудистых), снижать риск внезапной сердечной смерти [27]. Однако, применение амиодарона у пациентов пожилого и старческого возраста ограничивает множество экстракардиальных побочных эффектов. Пожилой возраст – это

фактор риска развития многих нежелательных реакций на фоне приёма амиодарона. Это могут быть реакции в виде желудочно-кишечных расстройств или побочные эффекты, которые можно легко скорректировать медикаментозно (например, изменения функции щитовидной железы), а могут возникать серьёзные осложнения в виде повреждения печени, лёгких, значительных неврологических нарушений, нарушения зрения и т.д. Поэтому, несмотря на высокую эффективность, амиодарон может быть использован только в тех случаях, когда другие препараты неэффективны и противопоказаны [2].

В связи с высоким риском развития нежелательных реакций, использование амиодарона лицами пожилого и старческого возраста в качестве препарата первого выбора не рекомендуется ни в американских (критерии Beers) [14], ни в европейских (критерии START/STOPP) рекомендациях по рациональному применению лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста [87]. При этом некоторые эксперты рассматривают амиодарон как самый безопасный препарат для фармакологической кардиоверсии при ФП у пожилых лиц [65]. Также амиодарон показан пациентам с ФП и с сердечной недостаточностью или со значительной гипертрофией левого желудочка.

Соталол является неселективным β -адреноблокатором и в высоких дозах блокирует калиевые каналы. Он не приводит к снижению смертности в отличие от амиодарона и у 2-4% пациентов вызывает ухудшение течения желудочковых аритмий [65]. Применение соталола у пациентов с СН и дисфункцией левого желудочка рекомендовано избегать в связи с наличием у него проаритмогенного эффекта. Лечение соталолом проводится под контролем гемодинамических показателей и продолжительности интервала QT в условиях стационара. Пациентам с ФП с нарушением функции почек и низкой массой тела, что часто встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, требуется наиболее тщательный мониторинг [108]. Соталол не метаболизируется в печени (менее 1%), поэтому практически не вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими препаратами. В связи с тем, что препарат выводится почками, дозировку необходимо корректировать на основании функции почек.

1.5.2.2 Тактика контроля частоты сердечных сокращений

В настоящий момент по данным европейских рекомендаций 2020 остаётся неясной целевая ЧСС при ведении пациентов по тактике контроля ЧСС. По данным исследования RACE (Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II RCT у пациентов с постоянной формой ФП достоверных различий в частоте госпитализаций и значимых клинических событий в зависимости от жёсткого контроля ЧСС (целевая ЧСС <80 в минуту в состоянии покоя) или более мягкого (ЧСС <110 ударов в минуту в состоянии покоя) выявлено не было [48, 121]. Точно такие же данные были опубликованы при анализе исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE [122]. Таким образом, на данный момент рекомендован мягкий подход при ведении пациентов с ФП по стратегии контроля ЧСС.

В новой версии европейских рекомендаций от 2020 года лекарственные препараты, которые применяются для контроля ЧСС, разделены на средства и второй линии. К препаратам первой линии для пациентов с ФП и ФВ $\geq 40\%$ отнесены бета-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция, в качестве резервного препарата может применяться дигоксин, он же может добавляться к препаратам первой линии (класс рекомендаций IB). У пациентов с СН и ФВ $\leq 40\%$ для контроля ЧСС должны использоваться бета-адреноблокаторы, вторая линия – и/или дигоксин; и/или амиодарон (класс рекомендаций IB) [56, 108].

β -адреноблокаторы являются антиаритмическими препаратами, применение которых у пациентов с ФП и СН со сниженной ФВ ассоциировалось со снижением смертности. Эти препараты лишены аритмогенных свойств [114, 71].

Как показано в исследовании AFFIRM, β -блокаторы являются наиболее эффективными препаратами в стратегии поддержания частоты сердечных сокращений у пациентов пожилого возраста ($69,8 \pm 8,9$ лет) [86]. Наиболее важным и значимым взаимодействием β -адреноблокаторов является их взаимодействие с верапамилом. Последствием такого назначения может стать развитие симптомной

блокады сердца [87]. Пожилым пациентам с ФП, получающим β -адреноблокаторы, внутривенное введение верапамила возможно только в отделениях интенсивной терапии под тщательным контролем. Это связано с тем, что верапамил на фоне приёма β -адреноблокаторов усиливает отрицательный инотропный эффект, отрицательный хронотропный и дромотропный эффект.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) (верапамил, дилтиазем) являются антиаритмическими препаратами IV класса. Преимущественно их применяют для лечения и профилактики суправентрикулярных аритмий, а также в тактике контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП. БКК обеспечивают контроль ЧСС и улучшают симптомы, ассоциированные с ФП. По данным одного исследования БКК у пациентов с ФП с сохранённой фракцией выброса улучшали переносимость физических нагрузок и снижали в крови концентрацию натрийуретического пептида типа В [118].

По критериям Beers и STAR/STOPP БКК противопоказаны пациентам пожилого и старческого возраста с выраженной брадикардией (<50 уд/мин), ХСН III-IV класса по Нью-Йоркской классификации и гипотензией (систолическое АД <90 мм рт.ст.). Также назначение БКК противопоказано при интоксикации сердечными гликозидами [14, 87], для постоянного применения у пациентов с нарушением функции синусового или атриовентрикулярного узла.

В эпидемиологическом исследовании от 2016 года у самых пожилых пациентов была выявлена связь (средний возраст 84,4 года) между применением верапамила/дилтиазема и повышением смертности и частоты госпитализаций [123]. Верапамил и дилтиазем при совместном применении с β -адреноблокаторами могут вызвать брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости. Поэтому применения такой комбинации не целесообразно, особенно такую комбинацию следует избегать у пациентов пожилого и старческого возраста [14, 87].

Сердечные гликозиды также используются при тактике контроля ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП и сопутствующей СН: среди таких пациентов доля принимающих дигоксин достигает 30-50% [131]. Но существует ряд

исследований, выявивших связь между приемом дигоксина и повышением смертности, поэтому в последнее время спектр применения этих ЛП существенно сузился [88, 120]. Однако, данные противоречивы. Один из мета-анализов продемонстрировал, что дигоксин не увеличивает смертность больных с ХСН и ФП [132].

1.6 Новые методы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

В последние годы появились новые методы оценки риска развития определённых событий. Эти методы связаны с использованием так называемого «машинного обучения» (англ. machine learning) [45]. Они позволяют анализировать большие объёмы данных и с высокой точностью оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного пациента с учетом особенностей его анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, данных лабораторно-инструментальных исследований, информации о принимаемых препаратах и т.д. Мы рассмотрим основные методы «машинного обучения».

Метод «машинного обучения», основанный на построении деревьев классификации заключается в создании расщепления массива переменных. Происходит расщепление определённых факторов в соответствии с порогом, который определяет модель. Схемы деревьев классификации наглядны и понятны для восприятия [80].

Методы, лежащие в основе линейного дискриминантного анализа, связаны с определением линейной зависимости между предикторами. Анализ чувствителен к размеру группы. Данные преобразуются так, чтобы между ними можно было оценить линейные взаимодействия.

При методе машинного обучения k-ближайших соседей проводится задание количества классов исходов (в нашем случае их 2: пациент, достигший комбинированной точки и пациент, не достигший комбинированной точки), далее определяются основные свойства этих классов (например, количество баллов по

шкале HASBLED и т.д.). Каждый признак, включенный в анализ, расщепляется по своим средним значениям и расстоянию между средними значениями в каждом из классов. На основании конкретных значений признаков у каждого пациента (возраст, вес, ПИКС), он соотносится или с одним из классов, попадая в группу риска, или с другим, попадая в группу благоприятного исхода.

Метод опорных векторов заключается в максимальном разделении данных на классы с использованием линейных и нелинейных функций. Метод направлен на поиск самого большого возможного разделения между классами.

«Машинное обучение» по типу нейросетей происходит по аналогии с работой нейронов нервной системы. В простейших нейросетях решаются задачи классификации объекта в соответствии с его характеристиками. За счет используемых функций различные характеристики могут уравнивать своё влияние на принимаемое решение о классификации. В простых нейросетях отсутствуют «скрытые» узлы со сложными нелинейными преобразованиями. Построение такой сети происходит относительно быстро.

В основе сложной нейросети лежат несколько слоев «скрытых» узлов, использующих нелинейные методы классификации. Использование нескольких слоев «скрытых» узлов может снизить общее число узлов нейросети. При этом нелинейные методы позволяют более гибко провести классификацию.

Задача нашей работы сравнить методы машинного программирования между собой и выявить наиболее эффективные методы для прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

1.7 Заключение

Несмотря на то, что такое нарушение ритма сердца, как фибрилляция предсердий было известно уже много лет, эта тема остаётся актуальной и по сей день. Последние достижения в области терапии ФП открыли новые горизонты в области изучения ФП. Пациенты пожилого возраста, которые ранее были исключены из испытаний, в настоящее время активно участвует в различных

исследованиях, тем самым давая медицинской науке новые решения, касающиеся ведения и лечения больных этой возрастной группы. Также требует внимания и изучения полипрагмазия у пациентов пожилого и старческого возраста, ведь именно они имеют наибольшее число сопутствующих патологий, каждая из которых требует назначения определённых лекарственных препаратов. Это, в свою очередь может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям. Методы лечения должны быть адаптированы для пожилых пациентов, учитывая их сопутствующие заболевания и сопутствующую терапию.

Остаётся много спорных вопросов: какая тактика ведения у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП более эффективна и безопасна – контроль сердечного ритма или контроль частоты сердечных сокращений. По данным некоторых исследований стратегия контроля синусового ритма не превосходила стратегию контроля частоты сердечных сокращений. Однако, ряд работ указывал на то, что раннее восстановление синусового ритма и его длительное сохранение сопровождалось улучшением качества жизни и вело к снижению смертности больных с ФП.

Назначение антиаритмических препаратов у пациентов тоже вызывает значительное количество споров и дискуссий. В связи с высоким риском развития побочных эффектов при использовании амиодарона, применение амиодарона лицам пожилого и старческого возраста не рекомендовано. Однако, для фармакологической кардиоверсии при ФП у пожилых лиц амиодарон рассматривают в качестве самого безопасного препарата.

Также недостаточно изучено влияние дигоксина на смертность у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП. Данные в этой области противоречивы.

Таким образом, в нашем исследовании мы обратим внимание как на назначение антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике, так и на назначение антиаритмических препаратов. Будет оценена тактика ведения и изучение исходов у больных пожилого и старческого возраста в реальной клинической практике. Также будут оценены возможности методов «машинного обучения» в

прогнозировании исходов у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика исследования

На базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) университетской клинической больницы №1 было проведено наблюдательное ретроспективное исследование пациентов с ФП неклапанной этиологии. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

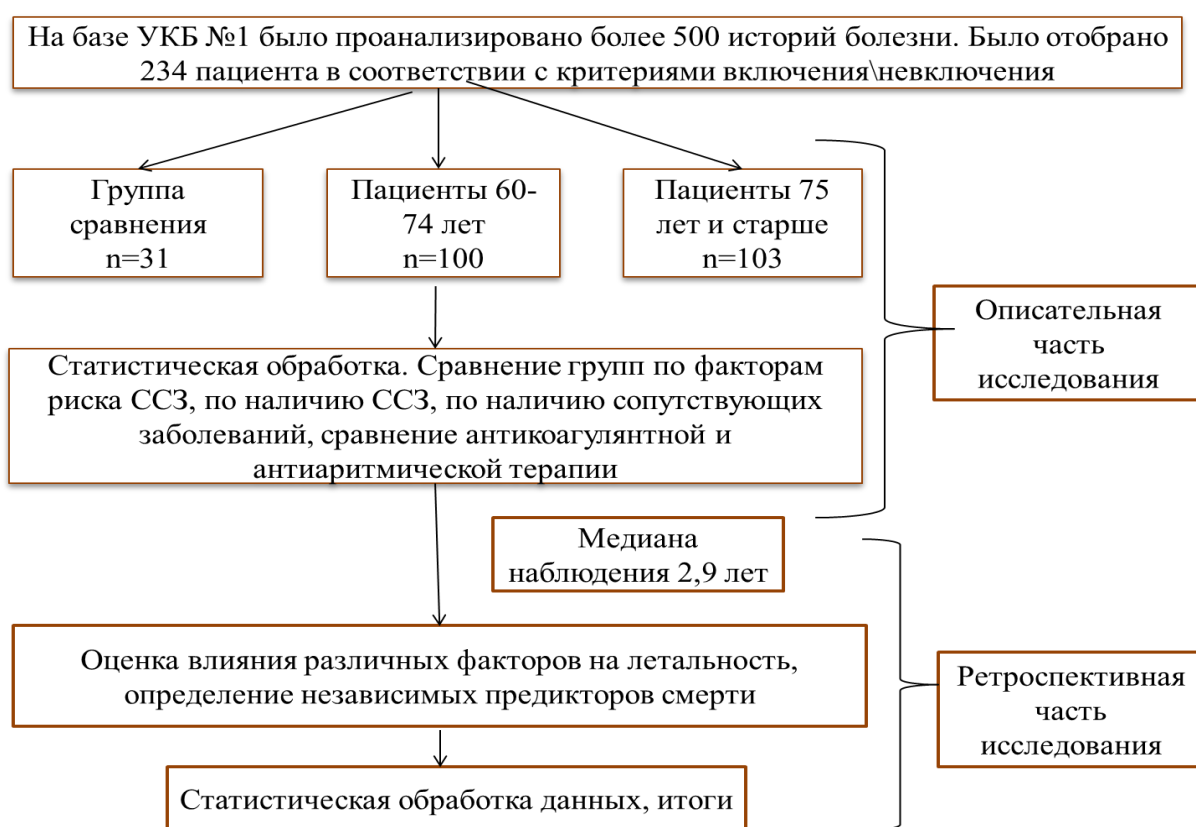


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Было проанализировано около 500 историй болезней в период с августа 2015 по апрель 2016 гг. Из них было отобрано 234 пациента с неклапанной ФП. Диагноз ФП устанавливался по данным ЭКГ (длительность пароксизма от 30 секунд) или на основании данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (наличие пароксизмов ФП при суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру).

2.2 Критерии включения, невключения и исключения пациентов из исследования

Критерии включения:

1. Пол: мужской или женский
2. Возраст: для группы сравнения - старше 40 лет, старше 64 лет - для двух других групп.
3. Наличие неклапанной ФП. Наличие ФП подтверждалось данными ЭКГ или данными суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Психические нарушения, препятствующие проведению исследования
2. Гипертиреоз

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.

2.3 Описание исследования

Исследование включало в себя анализ историй болезни, а именно анамнеза пациентов и стационарного этапа. Проводился анализ демографических данных, оценка наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, также оценка данных результатов лабораторно-инструментальных

исследований. Демографические характеристики включали в себя возраст и пол. Факторы риска включали в себя курение, наличие ожирения с расчётом индекса массы тела (ИМТ), определение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), наличие АГ, СД 2 типа.

Проводилась оценка сопутствующей патологии: стенокардии напряжения, ПИКС, чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в анамнезе или аорто-коронарного шунтирования (АКШ), ИИ или ТИА в анамнезе. Был посчитан индекс коморбидности Charlson. В том числе было проведено исследование распространённости ХБП у больных пожилого и старческого возраста, определялась скорость клубочковой по формуле СКД-ЕРІ. Оценка риска развития ТЭО проводилась по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска развития кровотечений - по шкале HASBLED. Проводился анализ антикоагулянтной и антиаритмической терапии на догоспитальном этапе и при выписке. Была проанализирована частота использования в реальной клинической практике различной тактики ведения пациентов: контроль синусового ритма и контроль ЧСС. У каждого пациента было посчитано количество назначенных препаратов при выписке для оценки степени полипрагмазии.

Далее было определено влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, наличия сопутствующих заболеваний на летальность. Также оценивалось влияние проводимой терапии на летальность.

Не ранее чем через 2 года после выписки из стационара был установлен жизненный статус пациентов. Проводился сбор информации о наличии ССС и отдалённых исходов за период наблюдения при телефонном контакте с пациентом или с его родственниками (в случае смерти пациента). Регистровалась информация о принимаемой на данный момент терапии, проводилась оценка возникновения тромбоэмболических событий в виде ОНМК, кровотечений. Медиана наблюдения за пациентами составила 2,9 лет. Все данные вносились в электронную базу данных.

2.4 Создание баз данных

База данных в документе Microsoft Excel содержала информацию о диагнозе, анамнезе, наличии сопутствующих заболеваний, данные лабораторно-инструментальных исследований, лекарственной терапии на этапе стационарного лечения и на этапе повторного контакта с пациентом. Также она включала информацию о заключительном диагнозе в случае смерти пациента.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Office 2021 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS Statistics v.27.

Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения количественные данные представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартными отклонениями (SD), 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В случае, если распределение признака отличается от нормального, количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$).

Для представления качественных признаков использовались относительные показатели в виде долей (%) с указанием абсолютных величин.

Для сравнения 2х групп по количественному признаку с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента (Student's t-test). Для сравнение 2х групп, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался путь проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test).

Для сравнения 3х групп с нормальным распределением по количественному признаку использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами,

дополнительно проводилось попарное сравнение групп с использованием апостериорного критерия Шеффе (Scheffe).

Для сравнения 3х и более групп по количественным признакам, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal–Wallis test). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение выборок с использованием апостериорного критерия Бонферрони (Bonferroni).

Сравнение качественных данных 2х групп проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test). Если число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было меньше 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера (Fisher's exact test).

Сравнение качественных данных 3х независимых групп проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение выборок при помощи апостериорного критерия Бенджамини-Хохберга.

Поиск факторов, значимо влияющих на вероятность наступления летального исхода проведен с помощью бинарной логистической регрессии. Прогностическая модель представлена уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1...x_n$ – значения предикторов, измеренных в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1...a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 - константа.

Для определения влияния различных факторов на вероятность наступления летального исхода использовался показатель отношения шансов/odds ratio (ОШ/OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Если 95% ДИ для ОШ включал 1, то различия между группами по изучаемому признаку считались статистически не значимыми.

Отбор независимых переменных для построения многофакторной регрессионной модели производился методом пошагового отбора с использованием статистики Вальда (Wald's test). Оценкой качества логистической регрессии является показатель Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности его наступления, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся анализ ROC-кривых. Качество прогностической модели оценивалось с помощью значений площади (AUC) под ROC-кривой со стандартной ошибкой, 95% доверительным интервалом (95%ДИ) и уровнем статистической значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводился анализ историй болезней пациентов, обследовавшихся и лечившихся в условиях стационара на базе ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2015-2016 году.

В исследование было включено 234 пациента. Доля мужчин и женщин составила по 50%. Медиана возраста 72 года (65; 79) (обозначена пунктиром на Рисунке 2).

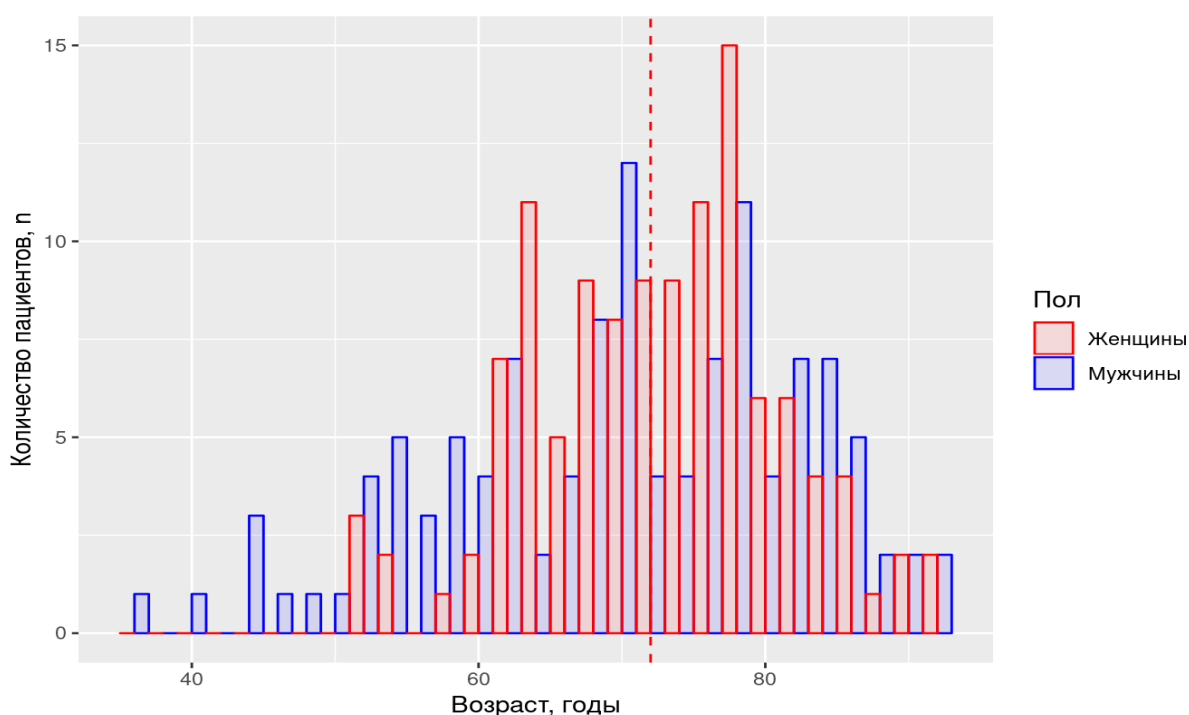


Рисунок 2 - Распределение по возрасту

3.1 Описание особенностей включённых пациентов

Все пациенты в зависимости от возраста были разделены на группы: 1 группа - группа сравнения (пациенты до 60 лет), 2 группа - пациенты от 60 лет до 74 лет и 3 группа –пациенты 75 лет и старше в том числе она включала 8 долгожителей.

В Таблице 1 указаны основные характеристики больных с ФП, в зависимости от возраста [4].

Таблица 1 - Основные характеристики больных

Признак*	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
Демографические данные				
Средний возраст	54 (52;57)	68 (65;71)	80 (78;85)	
Пол	Муж 25 (80,6%) Жен 6 (19,4%)	Муж 44 (44,0%) Жен 56 (56,0%)	Муж 48 (46,6%) Жен 55 (53,4%)	p=0,0008 p ₁₂ =0,001 p ₁₃ =0,001
Формы фибрилляции предсердий				
Пароксизмальная форма ФП	21 человек (67,8%)	71 человек (71%)	59 человек (57,3%)	p=0,069
Постоянная форма ФП	5 человек (16,1%)	24 человека (24%)	35 человек (34%)	
Персистирующая форма ФП	5 человек (16,1%)	5 человек (5%)	9 человек (8,7%)	
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний				
Курение	8 человек (25,8%)	14 человек (14,0%)	5 человек (4,9%)	p=0,003 p ₁₃ =0,002 p ₂₃ =0,038
АГ	21 человек (67,7%)	97 человек (97,0%)	99 человек (96,1%)	p<0,001 p ₁₃ <0,001 p ₁₂ <0,001
СД 2 типа	4 (12,9%)	27 (27,0%)	26 (25,2%)	p=0,273
Ожирение	25 (86,2%)	81 (87,1%)	63 (64,9%)	p<0,001 p ₂₃ =0,001
Индекс массы тела (кг/м ²)	29,98 (27,28;33,14)	30,12 (27,44;33,98)	27,28 (24,54;31,25)	p=0,001 p ₂₃ =0,01 p ₁₂ =1,000 p ₁₃ =0,107
Уровень холестерина общего (ммоль/л)	4,8 (3,77;5,41)	4,58 (3,84; 5,21)	4,11 (3,5; 5,16)	p=0,110

Продолжение Таблицы 1

Уровень ЛПНП (ммоль/л)	2,5 (1,8, 3,04)	2,34 (1,78;3,03)	2,16 (1,62;2,81)	p=0,258
Сердечно-сосудистые заболевания				
ПИКС	4 (12,9%)	17 (17,0%)	28 (27,2%)	p=0,115
Стенокардия напряжения	4 (12,9%)	22 (22,0%)	22 (21,4%)	p=0,578
ЧКВ	2 (6,5%)	9 (9,0%)	9 (8,7%)	p=0,999
АКШ	2 (6,5%)	6 (6,0%)	4 (3,9%)	p=0,710
ХСН	12 (38,7%)	31 (31,0%)	53 (51,5%)	p=0,006 p ₂₃ =0,004
ОНМК	1 (3,2%)	14 (14,0%)	17 (16,5%)	p=0,160
ТИА	0	6 (6,0%)	6 (5,8%)	p=0,543
Индекс коморбидности Charlson	2,0 (1,0; 3,0)	4,0 (3,0; 6,0)	6,0 (5,0; 7,5)	p<0,001 p ₁₂ <0,001 p ₂₃ <0,001 p ₁₃ <0,001
Риски возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений				
Шкала CHA2DS2Vasc (баллы)	2 (1;2,5)	4 (2,75;5)	5 (4;6)	p<0,001 p ₁₂ <0,001 p ₂₃ <0,001 p ₁₃ <0,001
Шкала HASBLED (баллы)	1 (0;1)	2 (1;2)	2 (2;3)	p<0,001 p ₁₂ <0,001 p ₂₃ <0,001 p ₁₃ <0,001
Эхокардиографические показатели				
ИММЛЖ (г/м ²)	84,92 (77,79;95,52)	87,37 (80,55;95,72)	95,12 (88,11;104,5)	p<0,001 p ₂₃ =0,032 p ₁₃ =0,025
Индексированный Объём ЛП (мл/м ²)	40,1 (32,97;48,1)	41,68 (35,65; 52,56)	49,54 (40,66;62,43)	p=0,001 p ₂₃ =0,001 p ₁₃ =0,005
ФВ (%)	57 (35;63)	60 (55;64,5)	58 (51;62)	p=0,111

*Примечание: АГ - артериальная гипертензия; СД 2 типа - сахарный диабет 2 типа; ЛПНП - липопротеиды низкой плотности; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство; АКШ - аорто-коронарное шунтирование;

ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП - левое предсердие; ФВ - фракция выброса.

Первое достоверное различие, которое мы видим в Таблице 1 – это различие по полу. В группе сравнения преобладали больные с ФП мужского пола, они составили 80,6% группы, при этом в возрастных группах 60-74 лет и 75 лет и старше преобладали женщины (Рисунок 3).

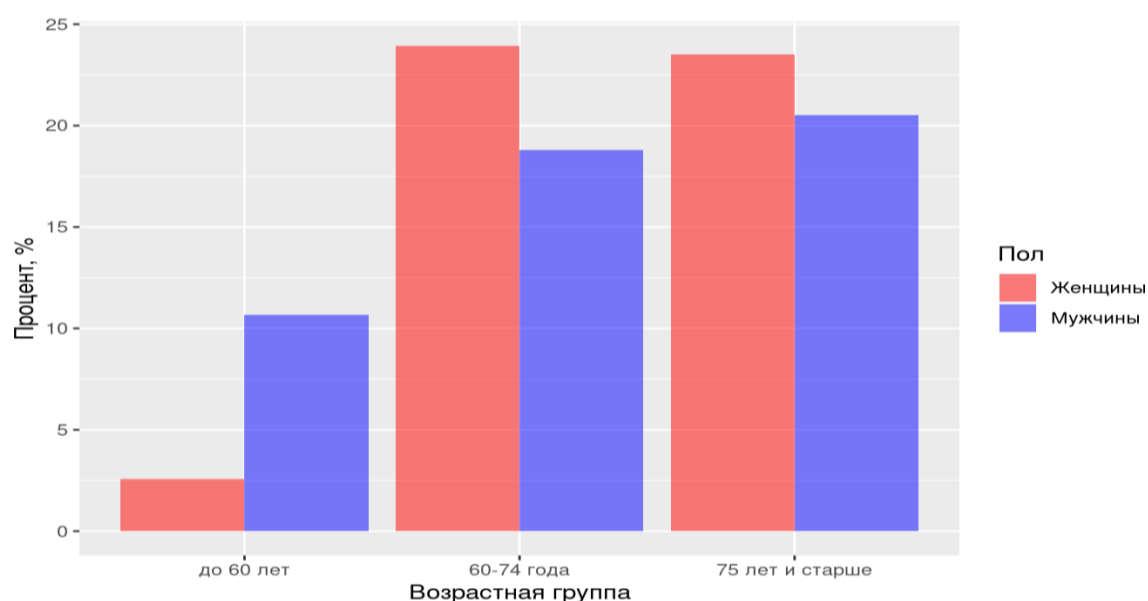


Рисунок 3 - Распределение по полу

Из основных факторов риска ССЗ статистически значимые различия отмечены по курению. Доля курильщиков была больше в группе сравнения. А повышение артериального давления в этой группе пациентов встречалось статистически значимо реже. Также статистически значимые различия были выявлены в распространённости ожирения. В группе пациентов 75 лет и старше ожирение встречалось статистически значимо реже (64,9%), медиана ИМТ в этой подгруппе пациентов составила 27,28 кг/м² (24,54; 31,25), в то время как в группе пациентов 60-75 лет медиана ИМТ составила 30,12 кг/м² (27,44;33,98), ожирение встречалось в 87,1% случаев. Также, в группе сравнения была выявлена

тенденция к более высокому уровню холестерина, липопротеидов низкой плотности. В остальных факторах риска ССЗ статистически значимых различий выявлено не было.

Из сопутствующих заболеваний статистически значимые различия были выявлены во встречаемости ХСН. Признаки ХСН статистически значимо чаще встречались у пациентов 75 лет и старше (51,5%), в то время как у пациентов 60-74 лет ХСН встречалась в 31% случаев. Частота ИИ или ТИА у пациентов с ФП в различных возрастных группах статистически значимо не различались.

С возрастом статистически значимо увеличивается как риск возникновения ТЭО, так и риск возникновения кровотечений. Если у пациентов в группе сравнения с ФП риск возникновения ТЭО составил в среднем 2 балла (1;2,5), то у пациентов 75 лет и старше он составил в среднем 5 (4;6) баллов по шкале CHA₂DS₂Vasc. Риск возникновения кровотечений по шкале HASBLED у пациентов в группе сравнения в среднем составил 1 балл (0;1), в то время как у пациентов старше 75 лет он составил 2 балла (2;3) [4].

В основных эхокардиографических показателях статистически значимые различия были выявлены в индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и в индексированном объёме ЛП. В зависимости от возраста наблюдалось увеличение ИММЛЖ и индексированного показателя объёма левого предсердия (Таблица 1). У пациентов 75 лет и старше индексированный объём ЛП составил 49,54 мл/м² (40,66;62,43), в то время как у пациентов в группе сравнения он составил всего 40,1 мл/м² (32,97;48,1).

Также статистически значимые различия были выявлены по индексу коморбидности Charlson, пациенты 75 лет и старше имели больше сопутствующих заболеваний, индекс Charlson у этих пациентов в среднем был равен 6,0 (5,0; 7,5), в то время как у пациентов группы сравнения он был равен 2,0 (1,0; 3,0), (p<0,001).

Данные по выявлению ХБП у пациентов с ФП в различных возрастных группах приводятся в Таблице 2. Также в данной таблице указан показатель

почечной функции: скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (СКФ).

Таблица 2 - Показатели почечной функции в различных возрастных группах, наличие ХБП

Признак	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
Хроническая болезнь почек (ХБП)				
СКФ по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м ²)	69 (57,3;81)	65 (54;72,5)	52 (42;65)	p<0,001 p ₂₃ =0,002 p ₁₃ <0,001
ХБП 3А	8 (25,8%)	25 (25,0%)	35 (34,0%)	p=0,308
ХБП 3Б	2 (6,5%)	11 (11,0%)	20 (19,4%)	p=0,129
ХБП 4	0	2 (2,0%)	11 (10,7%)	p=0,019 p ₂₃ =0,021

ХБП 4 стадии статистически значимо чаще встречалась у пациентов старше 75 лет.

На Рисунке 4 представлена медиана возраста по стадиям ХБП. У пациентов с ФП с ХБП 1 стадии, 3А стадии и 3В стадии медианы возраста лежат близко друг к другу (Рисунок 4). Несколько моложе пациенты с ХБП 2 стадии, при этом пациенты с ХБП 4 стадии достоверно старше (p=0,023).

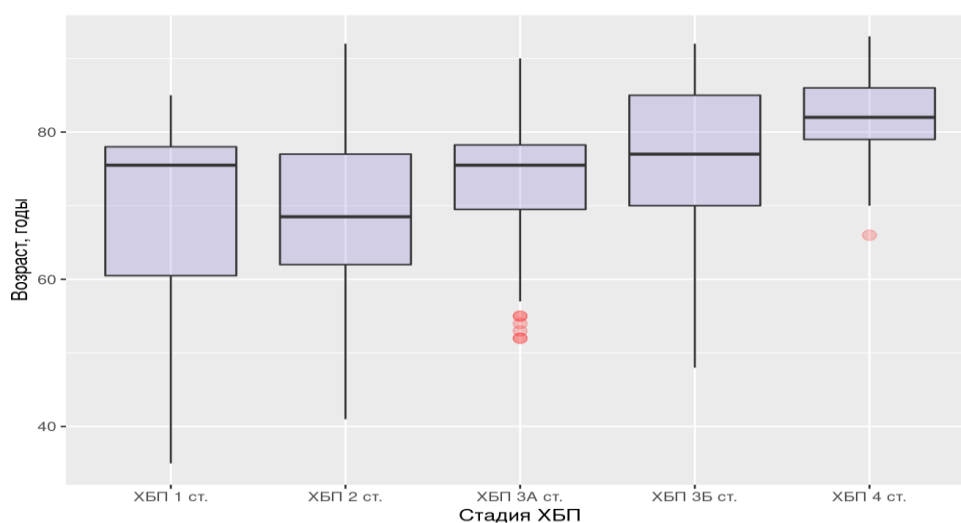


Рисунок 4 - Медианы возраста в различных группах по ХБП

В Таблице 3 указаны основные характеристики пациентов по приёму антикоагулянтных препаратов на догоспитальном этапе (ДГЭ).

Таблица 3 - Антикоагулянтные препараты на догоспитальном этапе

Антикоагулянтная терапия на ДГЭ				
	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
Любые антикоагулянты	10 (32,3%)	57 (57,0%)	54 (52,4%)	p=0,042 p ₁₂ =0,037 p ₁₃ =0,028
Варфарин	1 (3,2%)	24 (24,0%)	15 (14,6%)	p=0,017 p ₁₂ =0,027 p ₁₃ =0,015
Дабигатран	2 (6,5%)	12 (12,0%)	17 (16,5%)	p=0,352
Ривароксабан	4 (12,9%)	12 (12,0%)	13 (12,6%)	p=0,999
Апиксабан	3 (9,7%)	9 (9,0%)	9 (8,7%)	p=0,999

Статистически значимые различия выявлены в приёме любых групп антикоагулянтов, значительно чаще антикоагулянты назначались пациентам в возрасте 60 лет и старше. Статистически значимо реже антикоагулянтные препараты назначались пациентам в группе сравнения (32,3%), но 12,9% пациентов из данной группы антикоагулянты не были показаны. Значит, антикоагулянты на ДГЭ при наличии показаний не были назначены 54,8% пациентов в группе сравнения. Также выявлены статистически значимые различия в частоте приёма варфарина: пациенты 60-74 лет принимали варфарин чаще всего (24,0%), пациенты до 60 лет принимали варфарин в 3,2% случаев, а больные 75 лет и старше принимали его в 14,6% случаев [4].

В Таблице 4 приводятся данные по назначению антикоагулянтных препаратов при выписке.

Таблица 4 - Антикоагулянтные препараты при выписке

Антикоагулянтная терапия при выписке				
	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
Любые антикоагулянты	23 (74,2%)	89 (89,0%)	87 (84,5%)	p=0,139
Варфарин	1 (3,2%)	21 (21,0%)	11 (10,7%)	p=0,021
Дабигатран	2 (6,5%)	21 (21,0%)	18 (17,5%)	p=0,168
Ривароксабан	9 (29,0%)	15 (15,0%)	11 (10,7%)	p=0,051
Апиксабан	10 (32,3%)	32 (32,0%)	46 (44,7%)	p=0,147
Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов	1 (3,2%)	4 (4%)	17 (16,5%)	p=0,003 p ₂₃ =0,006 p ₁₃ =0,005

По сравнению с догоспитальным этапом при выписке отмечается более частое назначение антикоагулянтов. Варфарин статистически значимо чаще назначали в группе пациентов 60-74 лет (21,0% случаев), в группе пациентов 75 лет и старше его назначали в 10,7% случаев, а в группе сравнения - в 3,2% случаев. Обращает на себя внимание, что у пациентов 75 лет и старше статистически значимо чаще назначали необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов [4].

В Таблице 5 и 6 приводятся данные по приёму антиаритмических препаратов на ДГЭ и при выписке.

Таблица 5 - Антиаритмические препараты на ДГЭ

Лекарственный препарат на ДГЭ	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
β-блокаторы	16 (51,6%)	51 (51,0%)	50 (48,5%)	p=0,934
Препараты IC класса (аллапинин/пропафенон)	4 (12,9%)	13 (13,0%)	11 (10,7%)	p=0,851
Соталол	3 (9,7%)	14 (14,0%)	11 (10,7%)	p=0,784
Амиодарон	1 (3,2%)	11 (11,0%)	16 (15,5%)	p=0,179
Дигоксин	3 (9,7%)	10 (10,0%)	7 (6,8%)	p=0,722
Блокаторы Са-каналов	1 (3,2%)	1 (1,0%)	5 (4,9%)	p=0,247

Таблица 6 - Антиаритмические препараты при выписке

Лекарственный препарат при выписке	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
β-блокаторы	20 (64,5%)	60 (60,0%)	57 (55,3%)	p=0,612
Препараты 1А класса	0	0	1 (1,0%)	p=0,999
Препараты 1С класса (аллапинин/пропафенон/этацизин)	5 (16,1%)	22 (22,0%)	14 (13,6%)	p=0,295
Соталол	4 (12,9%)	6 (6,0%)	6 (5,8%)	p=0,389
Амиодарон	4 (12,9%)	24 (24,0%)	30 (29,1%)	p=0,186
Дигоксин	3 (9,7%)	6 (6,0%)	9 (8,7%)	p=0,663
Блокаторы Са-каналов	1 (3,2%)	2 (2,0%)	3 (2,9%)	p=0,866
Контроль ритма	25 (80,6 %)	76 (76,0 %)	66 (64,1 %)	p=0,081
Контроль ЧСС	6 (19,4 %)	24 (24,0 %)	37 (35,9 %)	p=0,081

В частоте приёма антиаритмических препаратов на ДГЭ и при выписке статистически значимых различий выявлено не было.

Также статистически значимых различий среди групп не было выявлено и в тактике ведения пациентов, во всех группах пациентов преобладала тактика контроля синусового ритма, но наиболее часто она использовалась в группе сравнения, в этой подгруппе пациентов такой тактики придерживались у 80,6 % пациентов.

В Таблице 7 приводятся данные по назначению препаратов по лечению и профилактике ССЗ при выписке.

Таблица 7 - Различные препараты при выписке

Различные препараты при выписке				
	Группа сравнения (n=31)	Пациенты 60-74 лет (n=100)	Пациенты 75 лет и старше (n=103)	p
ИАПФ и сартаны	17 (54,8%)	78 (78,0%)	77 (74,8%)	p=0,065
БКК	4 (12,9%)	24 (24,0%)	33 (32,0%)	p=0,081
Спиринолактон	11 (35,5%)	22 (22,0%)	23 (22,3%)	p=0,283

Продолжение Таблицы 7

Статины	11 (35,5%)	68 (68,0%)	78 (75,7%)	$p < 0,001$ $p_{12} = 0,001$ $p_{13} < 0,001$
Диуретики	14 (46,7%)	35 (35,0%)	53 (51,5%)	$p = 0,058$
Количество принимаемых препаратов при выписке	5,0 [3,5; 6,5]	5,0 [4,0; 7,0]	7,0 (5,0; 8,0)	$p = 0,002$ $p_{23} = 0,030$ $p_{13} = 0,005$

По данным Таблицы 7 у пациентов в различных возрастных группах наблюдается статистически значимое различие в приёме статинов, пациенты до 60 лет принимали статины значительно реже (35,5%), пациенты 75 лет и старше принимали статины в 75,7% случаев. В приёме других препаратов статистически значимых различий не выявлено.

Статистически значимо больше препаратов принимала группа пациентов 75 лет, среднее количество препаратов при выписке у этих пациентов составило 7,0 (5,0; 8,0), $p = 0,001$.

Медиана времени наблюдения составила 2,9 (2,7; 3,2) лет. Летальность в различных возрастных группах от всех причин указана на Рисунке 5 ($p < 0,001$). Летальность была статистически значимо выше у пациентов 75 лет и старше по сравнению с пациентами других групп.

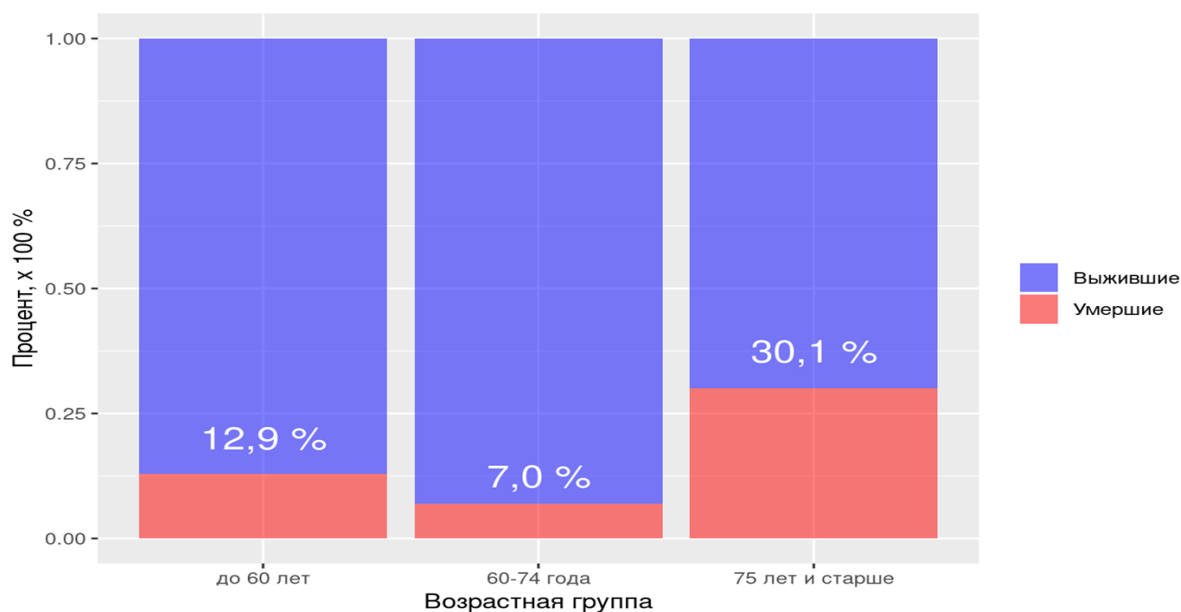


Рисунок 5 - Летальность в различных возрастных группах за 3 года наблюдения

3.2 Анализ влияния различных факторов на пациентов с фибрилляцией предсердий через 3 года

Через почти 3 года наблюдения был проведён анализ влияния различных факторов на летальность во всех 3-х группах. 1 группа пациентов - больные до 60 лет, 2 группа пациентов - больные 60-74 лет, и третья группа пациентов – больные 75 лет и старше, включая 8 долгожителей [3].

3.2.1 Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов до 60 лет

В Таблице 8 указано влияние различных факторов сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов до 60 лет. Мы видим, что умершие и выжившие пациенты до 60 лет статистически значимо различались по ИМТ ($p=0,036$, хотя $ОШ=0,735$ [ДИ 0,535-1,010]). ИМТ в группе умерших составил 25,1 (23,6; 27,9), в группе выживших – 30,9 (29,3; 33,2) [3].

Таблица 8 - Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ	
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний						
Возраст	57,0 (52,5; 57,5)	53 (51,5; 55,0)	0,262	1,160	0,855-1,574	
Пол	муж	4 (100,0%)	21 (77,8%)	0,294	-	-
	жен	0 (0,0%)	6 (22,2%)		-	-
Курение	2 (50,0%)	6 (22,2%)	0,236	3,500	0,404-30,342	
АГ	2 (50,0%)	19 (70,4%)	0,416	0,421	0,050-3,532	
СД 2 типа	1 (25,0%)	2 (7,4%)	0,267	4,167	0,285-60,929	
ИМТ	25,1 (23,6; 27,9)	30,9 (29,3; 33,2)	0,036	0,735	0,535-1,010	
Уровень холестерина	3,1 (2,6; 4,0)	5,0 (4,0; 5,7)	0,018	0,199	0,043-0,929	
Уровень ЛПНП	1,7 (1,4; 2,6)	2,6 (2,2; 3,1)	0,186	0,365	0,082-1,621	

Также найдено статистически значимое различие между умершими и выжившими пациентами с ФП до 60 лет по уровню холестерина ($p=0,018$). В группе умерших пациентов уровень холестерина составил 3,1 (2,6; 4,0) ммоль/л, в группе выживших – 5,0 (4,0; 5,7), при этом увеличение уровня холестерина уменьшало шанс возникновения летального исхода в 5 раз (ОШ=0,199 [ДИ 0,043-0,929]) [3].

В Таблице 9 показано влияние различных форм ФП на летальность в группе пациентов до 60 лет. По данным Таблицы 9 мы видим, что по формам ФП между умершими и выжившими статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 9 - Влияние различных форм ФП на летальность в группе пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ
Формы фибрилляции предсердий					
Пароксизмальная форма ФП	1 (25,0%)	20 (74,1%)	0,050	0,117	0,010-1,314

Продолжение Таблицы 9

Постоянная форма ФП	2 (50,0%)	3 (11,5%)	0,055	7,667	0,769-76,452
Персистирующая форма ФП	1 (25,0%)	4 (15,4%)	0,631	1,833	0,150-22,366

В Таблице 10 показано влияние различных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов до 60 лет [3].

Таблица 10 - Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на летальность пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ
Сердечно-сосудистые заболевания					
Стенокардия напряжения	1 (25,0%)	3 (11,1%)	0,439	2,667	0,206-34,555
ПИКС	1 (25,0%)	3 (11,1%)	0,439	2,667	0,206-34,555
ЧКВ	1 (25,0%)	1 (3,7%)	0,106	8,667	0,424-177,319
АКШ	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0,574	-	-
ХСН	3 (75,0%)	10 (37,0%)	0,151	5,100	0,465-55,891
ХСН 4 ФК по NYHA	3 (75,0%)	1 (3,7%)	<0,001	78,000	3,812-1595,875
ОНМК	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0,008	-	-
ТИА	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	-	-
ТЭЛА	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0,696	-	-
Индекс Charlson	3,0 (2,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,107	1,954	0,967-3,946

Группы умерших и выживших пациентов до 60 лет статистически значимо различались по наличию ХСН 4 ФК по NYHA ($p < 0,001$). ХСН 4 ФК по NYHA выявлено у 3 умерших пациентов (75,0%) и у 1 (3,7%) выжившего. Наличие ХСН 4 ФК по NYHA являлось предиктором наступления летального исхода и увеличивало шанс его возникновения у пациентов менее 60 лет в 78 раз (ОШ=78,0 [ДИ 3,812-1595,875]) [3].

В Таблице 11 показано влияние различных показателей ЭХО-КГ и ЭКГ на летальность в группе пациентов до 60 лет.

Таблица 11 - Влияние различных показателей ЭХО-КГ и ЭКГ на летальность в группе пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ
Показатели ЭХО-КГ и ЭКГ.					
ИММЛЖ					
Индексированный Объём ЛП	111,5 (85,5; 141,0)	81,0 (72,0; 99,0)	0,181	1,026	0,992-1,062
Индексированный объём ПП	129,5 (104,5; 140,0)	74,0 (56,5; 84,0)	0,008	1,059	1,009-1,112
ФВ	30,0 (22,0; 43,5)	60,0 (39,0; 64,0)	0,020	0,913	0,834-0,999
Е/е	14,5 (9,0; 20,0)	12,0 (9,0; 15,0)	1,000	1,155	0,758-1,760
Е/А	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,8; 1,1)	0,267	33,825	0,097-11798,486
СДЛА	40,0 (33,5; 55,0)	36,0 (27,5; 42,0)	0,521	1,048	0,960-1,145
QT (ЭКГ при поступлении)	397,0 (320,0; 465,0)	399,0 (350,0; 426,0)	0,702	1,003	0,982-1,024
QTс (ЭКГ при поступлении)	469,5 (425,0; 507,00)	426,0 (410,0; 448,0)	0,157	1,031	0,998-1,006
БЛНПГ при поступлении	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0,008	-	-
БПНПГ при поступлении	0%	0%	-	-	-

Статистически значимо между умершими и выжившими пациентами до 60 лет различался индексированный объём ПП ($p=0,008$). В группе умерших пациентов индексированный объём ПП составил 129,5 (104,5; 140,0), в группе выживших – 74,0 (56,5; 84,0). Увеличение индексированного объема правого предсердия влекло за собой увеличение шанса возникновения летального исхода (ОШ=1,059 [ДИ 1,009-1,112]) [3].

Также умершие и выжившие пациенты до 60 лет статистически значимо различались по уровню ФВ ($p=0,020$). ФВ в группе умерших пациентов составила

30,0 (22,0; 43,5), в группе выживших – 60,0 (39,0; 64,0), при этом уменьшение показателя ФВ увеличивало шанс наступления летального исхода (ОШ=0,913 [ДИ 0,934-0,999]) [3].

В Таблице 12 показано влияние рисков возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений на летальность в группе пациентов до 60 лет. Показатели рисков возникновения ТЭО и кровотечений у умерших и выживших пациентов до 60 лет статистически значимо не различались.

Таблица 12 - Влияние рисков возникновения ТЭО и риска возникновения кровотечений на летальность в группе пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ
Риски возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений					
Шкала CHADS ₂ Vasc	1,5 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 2,5)	0,842	1,580	0,723-3,452
Шкала HASBLED	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,173	7,233	1,313-39,835

В Таблице 13 показано влияние различных стадий ХБП на летальность в группе пациентов до 60 лет. По данным Таблицы 13 между умершими и выжившими пациентами до 60 лет статистически значимых различий в стадиях ХБП выявлено не было.

Таблица 13 - Влияние различных стадий ХБП на летальность в группе пациентов до 60 лет

Признак	Умершие (n=4)	Выжившие (n=27)	p	ОШ	ДИ
Стадии ХБП					
Креатинин	114,5 (94,5; 158,5)	99,5 (81,0; 117,0)	0,298	1,030	0,993-1,068
СКФ по формуле СКD-EPI	61,0 (44,0; 76,0)	70,0 (58,0; 81,0)	0,359	0,959	0,895-1,028
Анемия	0 (0,0%)	1 (3,8%)	0,690	-	-
ХБП 3а	1 (25,0%)	7 (25,9%)	0,968	0,952	0,085-10,725
ХБП 3б	1 (25,0%)	1 (3,8%)	0,114	8,333	0,407-170,666

Продолжение Таблицы 13

ХБП 4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	-	-
-------	----------	----------	-------	---	---

В Таблице 14 показано влияние на летальность различных антикоагулянтов при выписке в группе пациентов до 60 лет.

Таблица 14 - Влияние различных антикоагулянтов на летальность в группе пациентов до 60 лет

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=4)	Терапия у выживших (n=27)	P	ОШ	ДИ
Любые антикоагулянты	4 (100,0%)	18 (66,7%)	0,170	358994426,2	<0,001
Варфарин	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0,696	-	-
Дабигатран	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0,574	-	-
Ривароксабан	1 (25,0%)	8 (29,6%)	0,849	0,792	0,071-8,807
Апиксабан	3 (75,0%)	7 (25,9%)	0,050	8,571	0,761-96,521
Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0,008	-	-

По данным Таблицы 14 между умершими и выжившими пациентами до 60 лет статистически значимых различий в приёме антикоагулянтных препаратов при выписке выявлено не было. При этом назначение необоснованно заниженных доз антикоагулянтов в группе пациентов до 60 лет статистически значимо чаще назначали в группе умерших пациентов, у выживших пациентов дозы антикоагулянтных препаратов не были занижены ни у кого [3].

В Таблице 15 показано влияние различных антиаритмических препаратов при выписке на летальность в группе пациентов до 60 лет.

Таблица 15 - Влияние различных антиаритмических препаратов на летальность в группе пациентов до 60 лет

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=4)	Терапия у выживших (n=27)	p	ОШ	ДИ
β-блокаторы	3 (75,0%)	17 (63,0%)	0,639	1,765	0,161-19,340
Препараты 1А класса	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	-	-
Препараты 1В класса	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	-	-
Препараты 1С класса	1 (25,0%)	4 (14,8%)	0,605	1,917	0,157-23,347
Соталол	0 (0,0%)	4 (14,8%)	0,409	-	-
Кордарон	0 (0,0%)	4 (14,8%)	0,409	-	-
Дигоксин	1 (25,0%)	2 (7,4%)	0,267	4,467	0,285-60,929
Блокаторы Са-каналов	0 (0,0%)	1 (3,7%)	0,696	-	-
Контроль ритма	1 (25,0%)	24 (88,9%)	0,003	0,042	0,003-0,540
Контроль ЧСС	3 (75,0%)	3 (11,1%)	0,003	24,0	1,852-310,999

По данным Таблицы 15 между умершими и выжившими пациентами до 60 лет статистически значимых различий в приёме антиаритмических препаратов при выписке выявлено не было. При этом были выявлены статистически значимые различия в тактике ведения пациентов. У выживших пациентов статистически значимо чаще использовалась тактика ведения в виде контроля синусового ритма, у выживших пациентов она использовалась в 88,9% случаев, у умерших в 25% случаев. Тактика контроля синусового ритма уменьшала вероятность наступления летального исхода в 23,8 раз (ОШ 0,042, [ДИ 0,003-0,540]). В свою очередь тактика ведения в виде контроля ЧСС чаще использовалась у умерших пациентов 75% случаев, в то время как у выживших пациентов она использовалась только в 11,1% случаев. Тактика ведения в виде контроля ЧСС увеличивала шанс возникновения летального исхода в 24 раза [3].

В Таблице 16 показано влияние других препаратов на летальность в группе пациентов до 60 лет.

Таблица 16 - Влияние других препаратов на летальность в группе пациентов до 60 лет

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=4)	Терапия у выживших (n=27)	p	ОШ	ДИ
Ингибиторы РААС	1 (25,0%)	16 (59,3%)	0,199	0,229	0,021-2,501
БКК	0 (0,0%)	4 (14,8%)	0,409	-	-
Верошпирон	2 (50,0%)	9 (33,3%)	0,516	2,000	0,241-16,612
Статины	0 (0,0%)	11 (40,7%)	0,112	-	-
Петлевые диуретики	3 (75,0%)	3 (11,1%)	0,003	24,000	1,852-310,999

По данным Таблицы 16 из других препаратов статистически значимое различие между умершими и выжившими было выявлено в назначении петлевых диуретиков. Петлевые диуретики среди пациентов до 60 лет принимали 3 умерших человека (75%) и 3 выживших человека (11,1%). Приём петлевых диуретиков являлся предиктором наступления летального исхода и увеличивал шанс его возникновения в 24 раза (ОШ=24,0 [ДИ 1,852-310,999]).

В Таблице 17 показано влияние на летальность сердечно-сосудистых событий в группе пациентов до 60 лет.

Таблица 17 - Сердечно-сосудистые события за 3 года в группе пациентов до 60 лет

Смертность в течение 3 лет	Умершие	Выжившие	Достоверность различий	ОШ	ДИ
ОИМ и ОНМК	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	-	-
Кровотечение	0 (0,0%)	2 (9,1%)	0,530	<0,001	<0,001
СН+ОНМК+ПИКС	3 (75,0%)	10 (37,0%)	0,151	5,100	0,465-55,891

По данным таблицы статистически значимых различий в сердечно-сосудистых событиях в группе пациентов до 60 лет, повлиявших на летальность, выявлено не было.

3.2.2 Многофакторный регрессионный анализ для группы пациентов с фибрилляцией предсердий до 60 лет

Для пациентов до 60 лет был проведён многофакторный регрессионный анализ, отбор независимых предикторов смерти производился методом пошагового отбора с использованием статистики Вальда (Wald's test). Оценкой качества логистической регрессии является показатель Найджелкерка. В исходную модель были включены факторы, имевшие значимое влияние на летальность.

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности летального исхода в зависимости от анамнестических предикторов методом бинарной логистической регрессии. Был выявлен 1 единственный фактор, который стал независимым предиктором смерти у пациентов до 60 лет по данным многофакторного регрессионного анализа – это индексированный объём правого предсердия. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -7,214 + 0,056 * X_{\text{объемПП}} \quad (1)$$

где p – вероятность летального исхода (%), $X_{\text{объемПП}}$ – объём правого предсердия (мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p=0,004$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 46,8% факторов, определяющих вероятность летального исхода.

Исходя из значений регрессионного коэффициента объём правого предсердия имеет прямую связь с вероятностью наступления летального исхода $ОШ=1,058$.

Пороговое значение логистической функции P составило 50%. При значениях $P > 50\%$ определялся высокий риск наступления летального исхода. При значениях $P < 50\%$ – низкий риск летального исхода. Чувствительность и

специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 75,0% и 95,5%, соответственно.

При оценке зависимости вероятности наступления летального исхода от значений объема правого предсердия получена следующая ROC-кривая (рисунок 6).

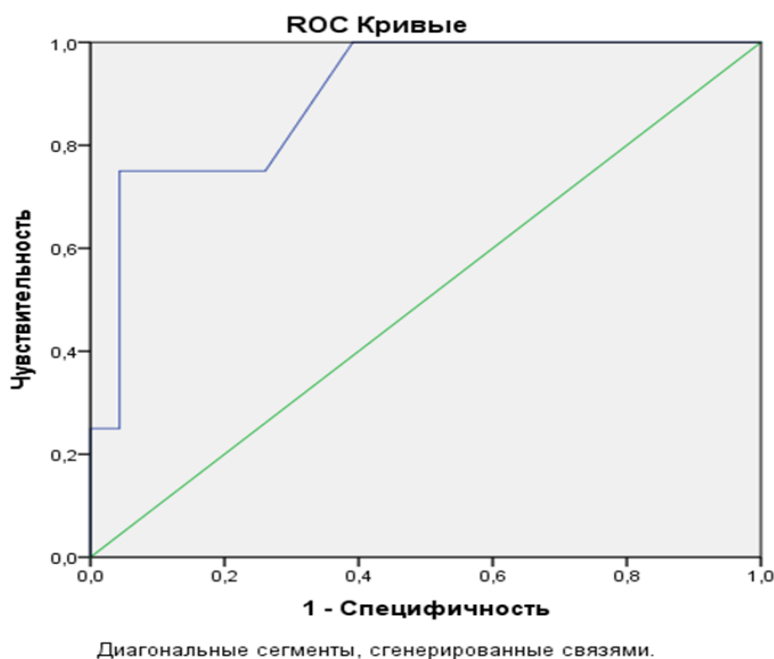


Рисунок 6 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наступления летального исхода от значений объема правого предсердия

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,897\pm 0,079$ (95% ДИ: 0,744-0,994). Модель была статистически значимой ($p=0,013$).

Значение объема правого предсердия в точке cut-off составило 84,0 мл: при объеме правого предсердия больше 84,0 мл отмечался высокий риск наступления летального исхода, а при более низких значениях – риск летального исхода признавался низким. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении объема правого предсердия составляла 75,0% и 73,9%, соответственно.

3.2.3 Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов с фибрилляцией предсердий 60-74 лет

В Таблице 18 показано влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов 60-74 лет.

Таблица 18 - Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Признак		Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний						
Возраст		70,0 (66,0; 71,0)	68,0 (64,0; 71,0)	0,412	1,090	0,890-1,335
Пол	муж	5 (71,4%)	39 (41,9%)	0,130	3,462	0,638-18,774
	жен	2 (28,6%)	54 (58,1%)		0,289	0,053-1,567
Курение		1 (14,3%)	13 (14,0%)	0,982	1,026	0,114-9,225
АГ		7 (100,0%)	90 (96,8%)	0,629	125648034,6	<0,001
СД 2 типа		4 (57,1%)	21 (22,6%)	0,042	4,571	0,947-22,059
ИМТ		31,6 (25,8; 32,3)	30,1 (27,4; 35,0)	0,626	0,954	0,856-1,086
Уровень холестерина		5,0 (3,8; 5,6)	4,6 (3,8; 5,2)	0,543	1,256	0,063-2,802
Уровень ЛПНП		2,4 (1,6; 3,3)	2,3 (1,8; 3,0)	1,000	1,047	0,394-2,780

Из Таблицы 18 мы видим, что умершие и выжившие пациенты 60-74 лет статистически значимо различались по встречаемости сахарного диабета 2 типа ($p=0,042$). Сахарный диабет 2 типа у умерших пациентов 60-74 лет встречался в 57,1% случаев, в то время как у выживших он встречался в 22,6% случаев. Наличие сахарного диабета 2 типа у пациентов 60-74 лет увеличивало шанс возникновения летального исхода в 4,6 раз (ОШ=4,571 [ДИ 0,947-22,059]).

В Таблице 19 показано влияние различных форм ФП на летальность в группе пациентов 60-74 лет. По данным Таблицы 19 мы видим, что по формам

ФП между умершими и выжившими статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 19 - Влияние различных форм ФП на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Признак	Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
Формы фибрилляции предсердий					
Пароксизмальная форма ФП	6 (85,7%)	65 (69,9%)	0,374	2,585	0,297-22,476
Постоянная форма ФП	0 (0,0%)	24 (25,8%)	0,123	-	-
Персистирующая форма ФП	1 (14,3%)	4 (4,3%)	0,242	3,708	0,356-38,576

В Таблице 20 показано влияние различных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов 60-74 лет.

Группы умерших и выживших пациентов 60-74 лет статистически значимо различались только по индексу полиморбидности Charlson ($p=0,004$). У умерших пациентов индекс коморбидности был статистически значимо больше, он составил 6,0 (6,0; 7,0), а у выживших пациентов 4,0 (3,0; 5,0).

Таблица 20 - Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на летальность пациентов 60-74 лет

Признак	Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
Сердечно-сосудистые заболевания					
Стенокардия напряжения	2 (28,6%)	20 (21,5%)	0,663	1,460	0,263-8,095
ПИКС	0 (0,0%)	17 (18,3%)	0,214	-	-
ЧКВ	1 (14,3%)	8 (8,7%)	0,620	1,750	0,187-16,402
АКШ	0 (0,0%)	6 (6,5%)	0,488	-	-
ХСН	1 (14,3%)	33 (35,5%)	0,254	0,303	0,035-2,626
ХСН 4 ФК по NYHA	2 (28,6%)	7 (7,5%)	0,061	4,914	0,803-30,081
ОНМК	1 (14,3%)	12 (12,9%)	0,916	1,125	0,124-10,174
ТИА	0 (0,0%)	5 (5,4%)	0,529	-	-

Продолжение Таблицы 20

ТЭЛА	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,783	-	-
Индекс Charlson	6,0 (6,0; 7,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,004	1,611	1,119-2,321

В Таблице 21 показано влияние различных показателей ЭХО-КГ и ЭКГ на летальность в группе пациентов 60-74 лет.

Таблица 21 - Влияние различных показателей ЭХО-КГ и ЭКГ на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Признак	Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
Показатели ЭХО-КГ и ЭКГ.					
ИММЛЖ					
Индексированный Объем ЛП	89,0 (81,5; 116,5)	83,0 (68,5; 106,5)	0,376	1,007	0,993-1,021
Индексированный объем ПП	67,5 (55,0; 84,0)	70,0 (57,0; 93,5)	0,850	1,003	0,992-1,013
ФВ	62,0 (58,5; 66,0)	60,0 (54,5; 64,0)	0,357	1,016	0,933-1,105
Е/е	11,0 (8,0; 11,0)	12 (11,0; 13,0)	0,179	0,679	0,409-1,128
Е/А	0,7 (0,6; 1,1)	1,1 (0,8; 1,6)	0,096	0,176	0,015-2,120
СДЛА	30 (26,0; 38,0)	28 (22,5; 35,0)	0,594	1,048	0,960-1,145
QT (ЭКГ при поступлении)	424,0 (420,0; 446,5)	410,0 (374,0; 437,0)	0,093	1,012	0,9555
QTс (ЭКГ при поступлении)	443,0 (432,5; 455,5)	440,0 (419,0; 467,5)	0,756	1,004	0,986-1,022
БЛНПГ при поступлении	0 (0,0%)	5 (5,4%)	0,529	-	-
БПНПГ при поступлении	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0,694	-	-

По данным Таблицы 21 мы видим, что статистически значимых различий между показателями ЭХО-КГ и ЭКГ у умерших и выживших пациентов 60-74 лет выявлено не было.

В Таблице 22 показано влияние рисков возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений на летальность в группе пациентов 60-74 лет. Показатели рисков возникновения ТЭО и кровотечений у умерших и выживших пациентов 60-74 лет статистически значимо не различались.

Таблица 22 - Влияние рисков возникновения ТЭО и риска возникновения кровотечений на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Признак	Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
Риски возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений					
Шкала CHADS2Vasc	4,0 (4,0; 4,5)	3,0 (2,0; 5,0)	0,202	1,309	0,773-2,217
Шкала HASBLED	1,0 (1,0; 1,5)	1,0 (0,0; 1,0)	0,139	1,969	0,708-5,474

В Таблице 23 показано влияние различных стадий ХБП на летальность в группе пациентов 60-74 лет. По данным Таблицы 24 между умершими и выжившими пациентами 60-74 лет статистически значимые различия были выявлены в распространённости ХБП 4 стадии, у умерших пациентов она встречалась в 28,6% случаев, в то время как у выживших пациентов она не встречалась совсем.

Таблица 23 - Влияние различных стадий ХБП на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Признак	Умершие (n=7)	Выжившие (n=93)	p	ОШ	ДИ
Стадии ХБП					
Креатинин	98,0 (92,0; 145,0)	94,5 (81,0; 105,0)	0,293	1,022	1,00-1,044
СКФ по формуле СКД-ЕРІ	69,0 (34,0; 81,5)	65,0 (54,0; 71,5)	0,912	1,001	0,952-1,052
Анемия	3 (42,9%)	6 (6,5%)	0,001	10,750	1,943-59,465
ХБП 3а	0 (0,0%)	24 (25,8%)	0,123	-	-
ХБП 3б	1 (14,3%)	10 (10,8%)	0,773	1,383	0,151-12,690
ХБП 4	2 (28,6%)	0 (0,0%)	<0,001	-	-

Статистически значимые различия среди умерших и выживших пациентов в группе пациентов 60-74 лет выявлено по наличию анемии. Анемия была выявлена у 3 умерших пациентов (42,9%) и у 6 выживших пациентов (6,5%) ($p=0,001$). При этом наличие анемии в группе пациентов 60-74 лет увеличивало шанс возникновения летального исхода в 10,750 раз (ОШ=10,750 [ДИ 1,943-59,465]).

В Таблице 24 показано влияние различных антикоагулянтов при выписке на летальность в группе пациентов 60-74 лет.

По данным Таблицы 24 между умершими и выжившими пациентами 60-74 лет статистически значимых различий в приёме антикоагулянтных препаратов при выписке выявлено не было.

Таблица 24 - Влияние различных антикоагулянтов на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=7)	Терапия у выживших (n=93)	p	ОШ	ДИ
Любые антикоагулянты	5 (71,4%)	83 (89,2%)	0,162	0,301	0,052-1,762
Варфарин	3 (42,9%)	18 (19,4%)	0,141	3,125	0,642-15,215
Дабигатран	0 (0,0%)	21 (22,6%)	0,157	-	-
Ривароксабан	0 (0,0%)	15 (16,1%)	0,249	-	-
Апиксабан	2 (28,6%)	29 (31,2%)	0,885	0,883	0,162-4,820
Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов	0 (0,0%)	4 (4,3%)	0,575	-	-

В Таблице 25 показано влияние различных антиаритмических препаратов при выписке на летальность в группе пациентов 60-74 лет.

Таблица 25 - Влияние различных антиаритмических препаратов на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=7)	Терапия у выживших (n=93)	p	ОШ	ДИ
β-блокаторы	5 (71,4%)	55 (59,1%)	0,522	1,727	0,318-9,372
Препараты 1А класса	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0,075	
Препараты 1В класса	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0,075	
Препараты 1С класса	0 (0,0%)	22 (23,7%)	0,145	<0,001	<0,001
Соталол	0 (0,0%)	6 (6,5%)	0,488	<0,001	<0,001
Кордарон	3 (42,9%)	21 (22,6%)	0,226	2,571	0,533-12,408
Дигоксин	0 (0,0%)	6 (6,5%)	0,488	<0,001	<0,001
Блокаторы Са-каналов	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0,695	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 25

Контроль ритма	7 (100,0%)	69 (74,2%)	0,123	1638887 53,9	<0,001
Контроль ЧСС	0 (0,0%)	24 (25,8%)	0,123	-	-

По данным Таблицы 25 между умершими и выжившими пациентами 60-74 лет статистически значимых различий в приёме антиаритмических препаратов при выписке выявлено не было. Также не было выявлено статистически значимых различий и в тактике ведения пациентов в виде контроля синусового ритма/контроля ЧСС.

В Таблице 26 показано влияние других препаратов на летальность в группе пациентов 60-74 лет. По данным Таблицы 26 из других препаратов между умершими и выжившим статистически значимого различия выявлено не было.

Таблица 26 - Влияние других препаратов на летальность в группе пациентов 60-74 лет

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=7)	Терапия у выживших (n=93)	p	ОШ	ДИ
Ингибиторы РААС	4 (57,1%)	74 (79,6%)	0,167	0,342	0,071-1,661
БКК	0 (0,0%)	24 (25,8%)	0,123	<0,001	<0,001
Верошпирон	1 (14,3%)	21 (22,6%)	0,609	0,571	0,065-5,015
Статины	5 (71,4%)	63 (67,7%)	0,840	2,381	0,266-21,287
Петлевые Диуретики	1 (14,1%)	14 (15,1%)	0,955	0,940	0,105-8,420

В Таблице 27 показано влияние на летальность сердечно-сосудистых событий в группе пациентов 60-74 лет. По данным таблицы 27 статистически значимые различия между умершими и выжившими пациентами были выявлены в наличие ОИМ, умершие пациенты перенесли ОИМ в 28,6% случаев, а выжившие в 3,2% случаев. ОИМ повышал шанс летального исхода в группе пациентов 60-74 лет в 12 раз (ОШ 12,0 [ДИ 1,619-88,939]).

Таблица 27 - Сердечно-сосудистые события за 3 года в группе пациентов 60-74 лет

Смертность в течение 3 лет	Умершие	Выжившие	p	ОШ	ДИ
ОИМ	2 (28,6%)	3 (3,2%)	0,003	12,000	1,619-88,939
ОНМК	1 (14,3%)	8 (8,6%)	0,612	1,771	0,189-16,595
Кровотечение	0 (0,0%)	3 (3,2%)	0,629	-	-
СН+ОНМК+ПИКС	4 (57,1%)	37 (39,8%)	0,368	2,018	0,427-9,541

3.2.4 Многофакторный регрессионный анализ для пациентов с фибрилляцией предсердий 60-74 лет

Для пациентов 60-74 лет был проведён многофакторный регрессионный анализ, отбор независимых предикторов смерти производился методом пошагового отбора с использованием статистики Вальда (Wald's test). Оценкой качества логистической регрессии является показатель Найджелкерка. В исходную модель были включены факторы, имевшие значимое влияние на летальность. По данным многофакторного регрессионного анализа независимых предикторов смерти в группе пациентов с ФП 60-74 лет выявлено не было.

3.2.5 Влияние различных факторов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

В Таблице 28 указано влияние на летальность различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с ФП 75 лет и старше.

Таблица 28 - Влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ	
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний						
Возраст	83,0 (78,0; 87,5)	79,0 (78,0; 82,5)	0,055	1,125	1,025-1,236	
Пол	муж	20 (64,5%)	28 (38,9%)	0,017	2,857	1,191-6,855
	жен	11 (35,5%)	44 (61,1%)		0,350	0,146-0,840
Курение	1 (3,2%)	4 (5,6%)	0,614	0,567	0,061-5,286	
АГ	31 (100,0%)	68 (94,4%)	0,181	73646671 6,7	<0,001	
СД 2 типа	11 (35,5%)	15 (20,8%)	0,116	0,478	0,189-1,213	
ИМТ	28,7 (24,8; 31,6)	27,1 (24,5; 31,2)	0,645	1,027	0,963-1,095	
Уровень холестерина	3,9 (3,1; 4,8)	4,2 (3,5; 5,2)	0,122	0,704	0,473-1,049	
Уровень ЛПНП	2,0 (1,4; 2,8)	2,2 (1,6; 2,9)	0,243	0,712	0,436-1,164	

Из Таблицы 28 мы видим, что умершие и выжившие пациенты 75 лет и старше статистически значимо различались по полу, среди умерших пациентов было больше мужчин – 64,5%, среди выживших больше женщин – 61,1% ($p=0,017$). Мужской пол увеличивал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 2,857 раз (ОШ 2,857 [ДИ 1,191-6,855]).

В Таблице 29 показано влияние различных форм ФП на летальность в группе пациентов 75 лет и старше. По данным Таблицы 29 мы видим, что по формам ФП между умершими и выжившими статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 29 - Влияние различных форм ФП на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
Формы фибрилляции предсердий					
Пароксизмальная форма ФП	15 (48,4%)	44 (61,1%)	0,231	2,585	0,297-22,476
Постоянная форма ФП	14 (45,2%)	21 (29,2%)	0,116	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 29

Персистирующая форма ФП	2 (6,5%)	7 (9,7%)	0,590	3,708	0,356-38,576
-------------------------	----------	----------	-------	-------	--------------

В Таблице 30 показано влияние различных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на летальность в группе пациентов 75 лет и старше.

Таблица 30 - Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на летальность пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
Сердечно-сосудистые заболевания					
Стенокардия напряжения	12 (38,7%)	10 (13,9 %)	0,005	3,916	1,464-10,476
ПИКС	14 (45,2%)	14 (19,4%)	0,007	3,412	1,364-8,536
ЧКВ	3 (9,7%)	6 (8,3%)	0,825	1,179	0,275-5,048
АКШ	2 (6,5%)	1 (1,4%)	0,161	4,897	0,427-56,123
ХСН	26 (83,9%)	32 (44,4%)	<0,001	6,500	2,243-18,837
ХСН 4 ФК по NYHA	9 (29,0%)	2 (2,8%)	<0,001	14,318	2,875-71,297
ОНМК	5 (16,1%)	12 (16,7%)	0,946	0,946	0,307-3,007
ТИА	3 (9,7%)	3 (4,2%)	0,273	2,464	0,469-12,954
ТЭЛА	2 (6,5%)	2 (2,8%)	0,376	2,414	0,324-17,964
Индекс Charlson	7,0 (6,0; 8,5)	5,5 (4,0; 7,0)	0,001	1,471	1,175-1,840

Группы умерших и выживших пациентов 75 лет и старше статистически значимо различались по наличию стенокардии напряжения ($p=0,005$). У умерших пациентов она встречалась у 12 человек (38,7%), а у выживших у 10 человек (13,9%), наличие стенокардии увеличивало шанс возникновения летального исхода в 3,9 раз (ОШ 3,916 [ДИ 1,464-10,476]). Также статистически значимо чаще у умерших пациентов 75 лет и старше встречался в анамнезе ПИКС, он встречался у 14 умерших пациентов (45,2%), у выживших пациентов он встречался у 14 человек (19,4%), $p=0,007$. Наличие ПИКС в анамнезе увеличивало шанс возникновения летального исхода в данной группе пациентов в 3,4 раза (ОШ 3,412 [ДИ 1,364-8,536]).

Наличие ХСН любого ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в данной группе пациентов в 6,5 раз (ОШ 6,500 [ДИ 2,243-18,837]). ХСН в данной подгруппе пациентов статистически значимо чаще встречалась у умерших пациентов, она встречалась у 26 умерших (83,9%) и у 32 выживших (44,4%), $p < 0,001$. В свою очередь ХСН 4 ФК по NYHA увеличивало шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 14,318 раз (ОШ 14,318 [ДИ 2,875-71,297]). ХСН 4 ФК по NYHA встречалась у 29% умерших пациентов и у всего лишь 2,8% выживших пациентов ($p < 0,001$).

Группы умерших и выживших пациентов 75 лет и старше статистически значимо различались по индексу полиморбидности Charlson ($p = 0,001$). У умерших пациентов индекс коморбидности был статистически значимо больше, он составил 7,0 (6,0; 8,5), а у выживших пациентов 5,5 (4,0; 7,0).

В Таблице 31 показано влияние различных показателей ЭХО-КГ и ЭКГ на летальность в группе пациенты 75 лет и старше.

Таблица 31 - Влияние различных показателей ЭХО-КГ и ЭКГ на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
Показатели ЭХО-КГ и ЭКГ.					
ИММЛЖ					
Индексированный Объём ЛП	94,0 (78,0; 145,0)	92,0 (75,5; 114,0)	0,122	1,013	1,002-1,024
Индексированный объём ПП	87,5 (58,0; 114,0)	71,0 (57,0; 92,0)	0,161	1,011	0,999-1,023
ФВ	53,0 (42,5; 60,5)	59,0 (53,5; 62,5)	0,046	0,966	0,936-0,998
Е/е	16,0 (14,0; 20,5)	10,5 (9,0; 15,0)	0,046	1,453	0,955-2,209
Е/А	1,0 (0,8; 1,4)	1,0 (0,8; 1,2)	0,893	0,783	0,175-3,490
СДЛА	35,0 (32,0; 51,0)	35,0 (32,0; 44,0)	0,439	1,030	0,994-1,067
QT (ЭКГ при поступлении)	416,0 (376,0; 468,0)	404,0 (382,0; 438,0)	0,439	1,002	0,955-1,009

Продолжение Таблицы 31

QTc (ЭКГ при поступлении)	476,0 (439,0; 496,0)	445,5 (422,0; 477,0)	0,073	1,004	0,996-1,013
БЛНПГ при поступлении	3 (9,7%)	3 (4,2%)	0,273	2,464	0,469-12,954
БПНПГ при поступлении	2 (6,5%)	7 (9,7%)	0,590	0,640	0,125-3,273

По данным Таблицы 31 мы видим, что статистически значимые различия в группе пациентов 75 лет и старше между умершими и выжившими были выявлены между показателями ФВ. ФВ была статистически значимо ниже у умерших пациентов 53,0 (42,5; 60,5), чем у выживших пациентов 59,0 (53,5; 62,5), $p=0,046$. Снижение ФВ увеличивало шанс возникновения летального исхода (ОШ 0,966 [ДИ 0,936-0,998]).

При этом увеличение показателя диастолической функции E/e увеличивало шанс возникновения летального исхода в 1,453 (ОШ 1,453, [ДИ 0,955-2,209]).

В Таблице 32 показано влияние рисков возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений на летальность в группе пациентов 75 лет и старше. В группе пациентов 75 лет и старше статистически значимо у умерших пациентов был выше риск возникновения ТЭО по шкале CHA2DS2Vasc. У умерших пациентов риск возникновения ТЭО составил 5,0 (5,0; 6,0) баллов, а у выживших пациентов - 4,5 (4,0; 6,0), $p=0,002$.

Таблица 32 - Влияние рисков возникновения ТЭО и риска возникновения кровотечений на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
Риски возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений					
Шкала CHA2DS2Vasc	5,0 (5,0; 6,0)	4,5 (4,0; 6,0)	0,002	1,403	1,039-1,893
Шкала HASBLED	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,086	1,871	0,989-3,540

В Таблице 33 показано влияние различных стадий ХБП на летальность в группе пациентов 75 лет и старше.

Таблица 33 - Влияние различных стадий ХБП на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Признак	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
Стадии ХБП					
Креатинин	133,0 (102,5; 169)	100,0 (82,0; 126)	0,293	1,019	1,007-1,031
СКФ по формуле СКД-ЕРІ	42,0 (33,5; 54,0)	56,0 (46,0; 70,0)	0,912	0,967	0,943-0,991
Анемия	13 (41,9%)	19 (26,4%)	0,118	2,015	0,831-4,882
ХБП 3а	9 (29,0%)	26 (36,1%)	0,487	0,724	0,291-1,803
ХБП 3б	9 (29,0%)	11 (15,3%)	0,106	2,269	0,829-6,209
ХБП 4	7 (22,6%)	3 (4,2%)	0,004	6,708	1,605-28,033

По данным Таблицы 33 между умершими и выжившими пациентами 75 лет и старше было выявлено статистически значимое различие во встречаемости ХБП 4 стадии, у умерших пациентов ХБП 4 стадии, встречалась чаще ($p=0,004$), что увеличивало шанс возникновения летального исхода в 6,708 раз (ОШ 6,708, [ДИ 1,605-28,033]).

В Таблице 34 показано влияние различных антикоагулянтов при выписке на летальность в группе пациентов 75 лет и старше.

Таблица 34 - Влияние различных антикоагулянтов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=31)	Терапия у выживших (n=72)	P	ОШ	ДИ
Любые антикоагулянты	20 (64,5%)	65 (90,2%)	0,007	0,260	0,094-0,716
Варфарин	0 (0,0%)	11 (15,3%)	0,021	-	-
Дабигатран	5 (16,1%)	13 (18,1%)	0,813	0,873	0,282-2,702
Ривароксабан	1 (3,2%)	10 (13,9%)	0,108	0,207	0,025-1,690
Апиксабан	14 (45,2%)	31 (43,1%)	0,618	1,240	0,533-2,886
Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов	2 (6,5%)	15 (20,8%)	0,071	0,262	0,056-1,224

По данным Таблицы 34 между умершими и выжившими пациентами 75 лет и старше лет статистически значимые различия были выявлены в приёме любых антикоагулянтов, выжившие пациенты принимали любые антикоагулянтные препараты в 90,2% случаев, в то время как умершие пациенты принимали антикоагулянты только в 64,5% случаев. Приём любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз (ОШ 0,260 [ДИ 0,094-0,716]).

В Таблице 35 показано влияние различных антиаритмических препаратов при выписке на летальность в группе пациентов 75 лет и старше.

Таблица 35 - Влияние различных антиаритмических препаратов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=31)	Терапия у выживших (n=72)	p	ОШ	ДИ
β-блокаторы	16 (51,6%)	41 (56,9%)	0,618	0,807	0,346-1,877
Препараты 1А класса	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0,510	<0,001	<0,001
Препараты 1В класса	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000	0,431	
Препараты 1С класса	2 (6,5%)	12 (16,7%)	0,165	0,345	0,072-1,643
Соталол	0 (0%)	6 (19,4%)	0,012	-	-
Кордарон	10 (32,3%)	20 (27,8%)	0,646	1,238	0,497-3,084
Дигоксин	6 (19,4%)	3 (4,2%)	0,012	5,520	1,283-23,756
Блокаторы Са-каналов	0 (0,0%)	3 (4,2%)	0,249	<0,001	<0,001
Контроль ритма	16 (51,6%)	50 (69,4%)	0,084	0,469	0,198-1,114
Контроль ЧСС	15 (48,4%)	22 (30,6%)	0,084	2,131	0,897-5,059

По данным Таблицы 35 между умершими и выжившими пациентами 75 лет и старше выявлено статистически значимое различие в приёме дигоксина. Умершие пациенты принимали дигоксин чаще, среди умерших пациентов дигоксин принимали 19,4% человек, при этом из выживших дигоксин принимали всего 4,2% человек. Приём дигоксина увеличивал шанс возникновения летального исхода в 5,52 раза (ОШ 5,520, [ДИ 1,283-23,756]). Статистически значимых

различий в тактике ведения пациентов (контроль синусового ритма/контроль ЧСС) выявлено не было.

В Таблице 36 показано влияние других препаратов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше.

Таблица 36 - Влияние других препаратов на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

Препарат при выписке	Терапия у умерших (n=31)	Терапия у выживших (n=72)	p	ОШ	ДИ
Ингибиторы РААС	19 (61,3%)	57 (79,2%)	0,058	0,417	0,166-1,045
БКК	3 (9,7%)	30 (41,7%)	0,001	0,150	0,042-0,539
Верошпирон	10 (32,3%)	13 (18,1%)	0,112	2,269	0,825-5,9662
Статины	22 (71,0%)	56 (77,8%)	0,460	0,698	0,269-1,813
Петлевые Диуретики	15 (48,4%)	9 (12,5%)	<0,001	6,562	2,434-17,696

По данным Таблицы 36 из других препаратов между умершими и выжившим статистически значимое различие было выявлено в приёме БКК. Выжившие пациенты принимали БКК чаще, они принимали их в 41,7% случаев, при этом умершие пациенты принимали БКК всего лишь в 9,7% случаев. Приём БКК в группе пациентов 75 лет и старше снижал шанс возникновения летального исхода в 6,6 раз.

Приём петлевых диуретиков наоборот повышал шанс возникновения летального исхода в группе пациентов 75 лет и старше в 6,562 раза (ОШ 6,562 [ДИ 2,434-17,696]). Умершие пациенты принимали петлевые диуретики чаще, они принимали их в 48,4% случаев, в то время как выжившие пациенты принимали их только в 12,5% случаев.

В Таблице 37 показано влияние на летальность сердечно-сосудистых событий в группе пациентов 75 лет и старше.

Таблица 37 - Сердечно-сосудистые события за 3 года в группе пациентов 75 лет и старше

Смертность в течение 3 лет	Умершие (n=31)	Выжившие (n=72)	p	ОШ	ДИ
ОИМ	6 (19,4%)	0 (0,0%)	<0,001	-	-
ОНМК	3 (9,7%)	2 (2,8%)	0,135	3,750	0,594-23,661
Кровотечение	3 (9,7%)	4 (5,6%)	0,496	1,821	0,383-8,670
СН+ОНМК+ПИКС	28 (90,3%)	33 (45,8%)	<0,001	11,030	3,074-39,582

По данным Таблицы 37 статистически значимые различия в сердечно-сосудистых событиях у умерших и выживших в группе пациентов 75 лет и старше были выявлены по инфарктам миокарда, 6 умерших пациентов перенесли ОИМ (19,4%), при этом выжившие пациенты не переносили ОИМ.

Также статистически значимое различие мы видим в сочетании СН, ОНМК и ПИКС, такое сочетание наблюдалось в 90,3% случаев умерших пациентов с ФП старше 75 лет, в то время как у выживших пациентов такая совокупность заболеваний наблюдалась только у 45,8% пациентов ($p < 0.001$). Такая совокупность заболеваний увеличивала шанс возникновения летального исхода в 11 раз (ОШ 11,030, [ДИ 3,074-39,582]).

3.2.6 Многофакторный регрессионный анализ для пациентов с фибрилляцией предсердий 75 лет и старше

Для пациентов 75 лет и старше был проведён пошаговый регрессионный анализ для построения многомерной модели рисков. В исходную модель были включены факторы, имевшие значимое влияние на летальность. Выбор наилучшей модели осуществлялся по наименьшему информационному критерию Акаике (AIC).

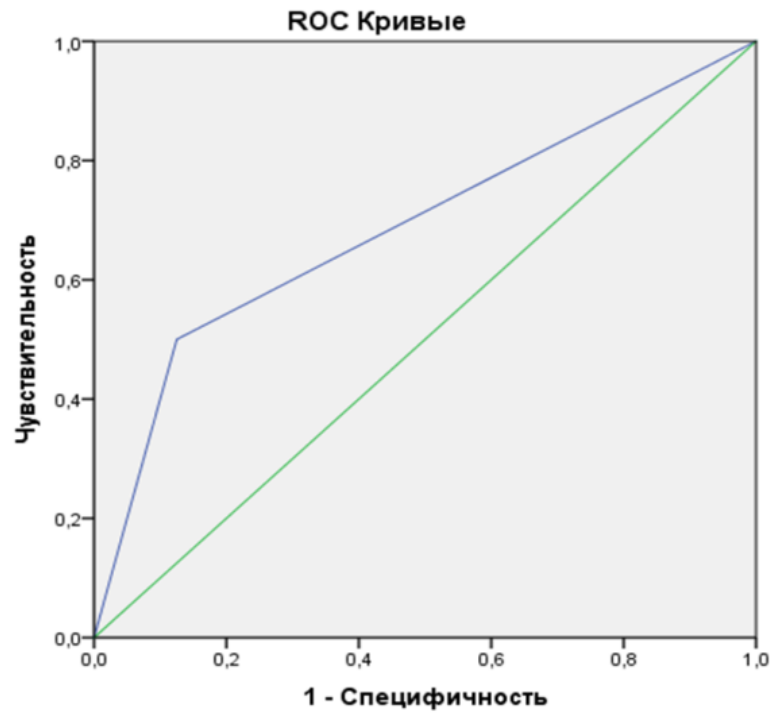
В Таблице 38 приведены независимые предикторы смерти, которые были выявлены в результате многофакторного регрессионного анализа у пациентов с ФП 75 лет и старше.

Таблица 38 - Независимые предикторы смерти у пациентов 75 лет и старше

Название предиктора	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	Значимость p	Значимость модели
Возраст	1,145	1,052-1,246	p=0,002	Logrank=60,07, p<0,001
Мужской пол	2,474	1,077-5,633	p=0,033	
ПИКС	3,211	1,427-7,274	p=0,005	
Дигоксин при выписке	11,203	3,586-34,688	p<0,001	
ХСН IV ФК по NYHA	4,732	1,935-11,545	p<0,001	

Модель включает основные клиничко-анамнестические факторы, такие как возраст, мужской пол, перенесенный ранее ОИМ, прием дигоксина после выписки и наличие ХСН IV ФК.

Для оценки качества модели проведен ROC – анализ. Полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC=0,772\pm 0,051$ (95% ДИ: 0,622-0,823). Модель была статистически значимой ($p<0,001$). Графическое отображение представлено на Рисунке 7.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 7 – ROC-анализ для группы пациентов 75 лет и старше

ГЛАВА 4. СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

4.1 Описание методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП

В наше исследование за период 2015-2016 гг. были последовательно включены 234 пациента с неклапанной ФП. За время наблюдения (медиана времени наблюдения 2,9 (2,7;3,2) лет скончалось 42 пациента, также произошло 9 нефатальных ОНМК и 8 ИМ. Эти события произошли у 52 больных (22,2% от всех включенных). Эти события были объединены в комбинированную конечную точку [5].

Методы интеллектуального анализа требуют достаточно большого количества данных для обучения. В работах было использовано соотношение данных «обучения» к «тестовым» данным от 70,0/30,0% до 80,0/20,0%. Поэтому первые 184 пациента были объединены в группу «обучения». Следующие 50 пациентов были объединены в «тестовую» группу для валидации методов прогнозирования. Далее для группы «обучения» был проведен регрессионный анализ в виде модели пропорциональных рисков Кокса, были выделены основные факторы, влияющие на развитие комбинированной конечной точки (Таблица 39) [5].

Таблица 39 - Факторы, влияющие на развитие комбинированной конечной точки за время отдаленного наблюдения, в группе "обучения" (регрессионный анализ по Коксу)

Фактор	Относительный риск	95% ДИ	Значимость, p
Возраст	1,1	1,0 - 1,2	менее 0,001
Наличие ХСН	2,9	1,8 - 4,9	менее 0,001
Наличие ССЗ	2,5	1,5 - 4,2	менее 0,001
ОНМК в анамнезе	2,8	1,6 - 4,9	менее 0,001
CHA ₂ DS ₂ -VASc баллы	1,3	1,17 - 1,5	менее 0,001

Продолжение Таблицы 39

САД, мм рт ст	0,9	0,8 - 0,99	0,027
Длительность QRS, мс	1,01	1,002 - 1,1	0,021
Наличие ПБЛНПГ	2,4	1,3 - 4,4	0,006
ИМ в анамнезе	2,1	1,2 - 3,6	0,009
Уровень общего холестерина, ммоль/л	0,7	0,6 - 0,9	0,02
Индексированный объем ЛП	1,02	1,01 - 1,1	менее 0,001
Индексированный объем ПП	1,02	1,01 - 1,1	менее 0,001
Величина СДЛА по данным ЭХОКГ	1,02	1,01 - 1,3	0,005
Величина СКФ по СКД-ЕРІ	0,97	0,96 - 1,3	менее 0,001
Стадия ХБП	2,1	1,6 - 2,6	менее 0,001
Назначение дигоксина при выписке	2,5	1,2 - 5,4	0,02
HASBLED, баллы	1,8	1,4 - 2,4	менее 0,001
Наличие в анамнезе ССЗ (ХСН и/или перенесенный ИМ и/или перенесенный ОНМК)	4,2	2,3 - 7,7	менее 0,001
Наличие стабильной ИБС	1,7	1,1 - 2,8	0,04
Нарушение локальной сократимости	2,3	1,3 - 4,2	0,006
Нарушение глобальной сократимости	2,8	1,6 - 4,7	менее 0,001
Наличие митральной регургитации 3 степени	3,3	1,7 - 6,5	менее 0,001
Наличие трикуспидальной регургитации 3 степени	3,3	1,6 - 6,7	менее 0,001
Наличие анемии	3,1	1,9 - 5,6	менее 0,001
Прием амиодарона до госпитализации	2,0	1,1 - 3,7	0,03

По данным Таблицы 39 видно, что на отдаленные исходы влияли возраст, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, наличие самих сердечно-сосудистых заболеваний, расширение полостей сердца и изменений внутрисердечной гемодинамики по данным ЭХОКГ, наличие сопутствующей анемии, наиболее тяжелой стадии ХБП. Также на отдалённые исходы повлияло назначение препаратов, связанных с более тяжелым течением заболевания (дигоксин) [5].

Чтобы убедиться, что значимые межгрупповые различия отсутствуют, по этим факторам между «тестовой» группой и группой «обучения» был проведен сравнительный анализ (U - критерий Манна-Уитни для числовых данных и точный тест Фишера для категориальных данных) (Таблица 40) [5].

Таблица 40 - Сравнительный анализ между группами «обучения» и «тестовой» группой по факторам, оказавшим влияние на отдаленный исход

Фактор	Группа		Значимость, p
	"обучения", n = 184	"Тестовая" группа, n = 50	
Возраст	74 (66; 79)	70 (55; 78)	0,049
Наличие ХСН	42,9 %	34,0 %	0,3
Наличие ССЗ	39,1 %	34,0 %	0,6
ОНМК в анамнезе	12,5 %	18,0 %	0,4
СНА ₂ DS ₂ -VASc баллы	4 (3; 5)	3 (2; 5)	0,1
САД, мм рт ст	135 (120; 155)	130 (115; 150)	0,4
Длительность QRS, мс	87 (84; 96)	95 (86; 110)	0,7
Наличие ПБЛНПГ	13,6 %	6,0 %	0,2
ИМ в анамнезе	22,8 %	14,0 %	0,2
Уровень общего холестерина, ммоль/л	4,4 (3,6; 5,2)	4,6 (3,8; 5,6)	0,2
Индексированный объем ЛП	45 (39,8; 58,2)	41,7 (35,2; 54,5)	0,07
Индексированный объем ПП	36,8 (32,5; 44,8)	36,8 (28,2; 43,2)	0,56
Величина СДЛА по данным ЭХОКГ	34 (26; 36,6)	32 (32; 41)	0,7

Продолжение Таблицы 40

Величина СКФ по СКД-ЕРІ	61 (46; 71,3)	61 (52; 74)	0,3
Стадия ХБП	2 (2;3)	2 (2;3)	0,4
Назначение дигоксина при выписке	7,1 %	10,0 %	0,5
HASBLED, баллы	2 (2; 2)	2 (1; 3)	0,2
Наличие в анамнезе ССЗ (ХСН и/или перенесенный ИМ и/или перенесенный ОНМК)	52,7 %	52,0 %	0,9
Наличие стабильной ИБС	37,0 %	24,0 %	0,09
Нарушение локальной сократимости	15,2 %	8,0 %	0,2
Нарушение глобальной сократимости	20,7 %	20,0 %	0,9
Наличие митральной регургитации 3 степени	8,2 %	4,0 %	0,5
Наличие трикуспидальной регургитации 3 степени	7,1 %	6,0 %	0,9
Наличие анемии	18,5 %	16,0 %	0,8
Прием амиодарона до госпитализации	14,1 %	4,0 %	0,059

Примечание: числовые данные представлены в виде медиан и межквартильного интервала, категориальные - в виде доли, сравнение проводилось по критерию Манна-Уитни для числовых признаков, по точному тесту Фишера для категориальных

Таким образом, группа «обучения» и «тестовая» группа оказались сопоставимыми по основным факторам, влиявшим на отдаленные исходы. Исключение составил возраст (где различия отмечались на грани достоверности). Важно, что ни по частоте комбинированной конечной точки, ни по сердечно-сосудистому анамнезу значимых различий выявлено не было [5].

Было отобрано несколько методов «машинного обучения», подходящих для проведения прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП, модель с определёнными параметрами была создана для каждого из методов. Информация о факторах, которые повлияли на развитие конечной точки в группе «обучения», а также информация об исходах были обработаны каждой созданной моделью. Затем моделями были спрогнозированы исходы и осложнения для каждого пациента «тестовой» группы, таким образом была проведена валидизация методов. Так как исходы в «тестовой» группе были известны исследователям, было проведено сопоставление истинных результатов и результатов, предсказанных моделями [5].

4.2 Оценка прогностической ценности методов классификации

Прогностическая точность моделей рассчитывалась как отношение суммы истинно положительных и истинно отрицательных наблюдений к количеству всех наблюдений в группе. Положительная прогностическая ценность была рассчитана как отношение истинно положительных результатов к сумме предсказанных положительных результатов, отрицательная прогностическая ценность была рассчитана аналогично для отрицательных значений [5].

В качестве независимой оценки качества модели для всех моделей был рассчитан коэффициент каппа Коэна. Мы придерживались гипотезы, что каппа Коэна в 0,4 характеризует удовлетворительную предсказательную ценность модели. Результаты анализа прогностической ценности методов классификации представлены в Таблице 41 [5].

Таблица 41 - Оценка прогностической ценности методов классификации

Название метода	Точность	ППЦ	ОПЦ	Каппа Коэна
Деревья классификации Random Forrest	76,0% (95% ДИ 61,8 - 86,9 %)	74,5 % (95% ДИ 59,6 - 86,2%)	99,8 % (95% ДИ 37,2 - 99,8 %)	0,27

Продолжение Таблицы 41

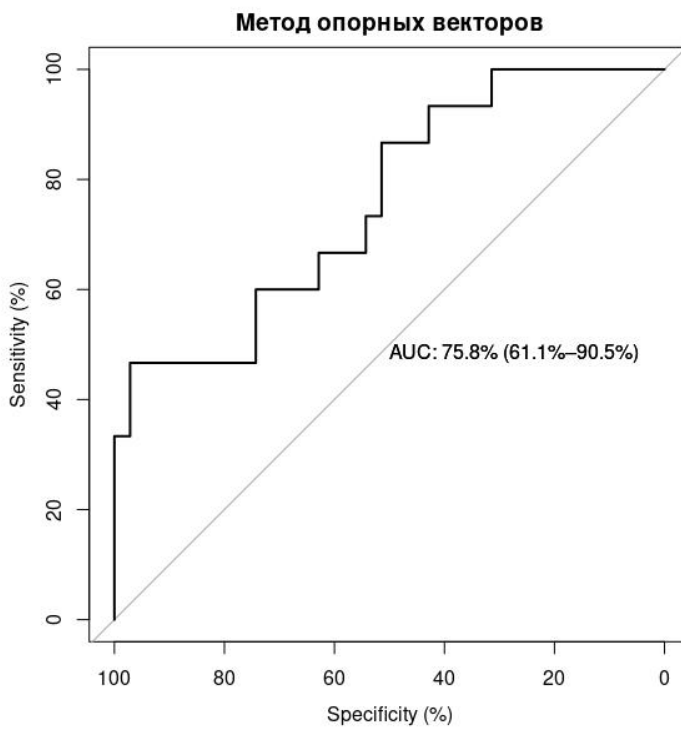
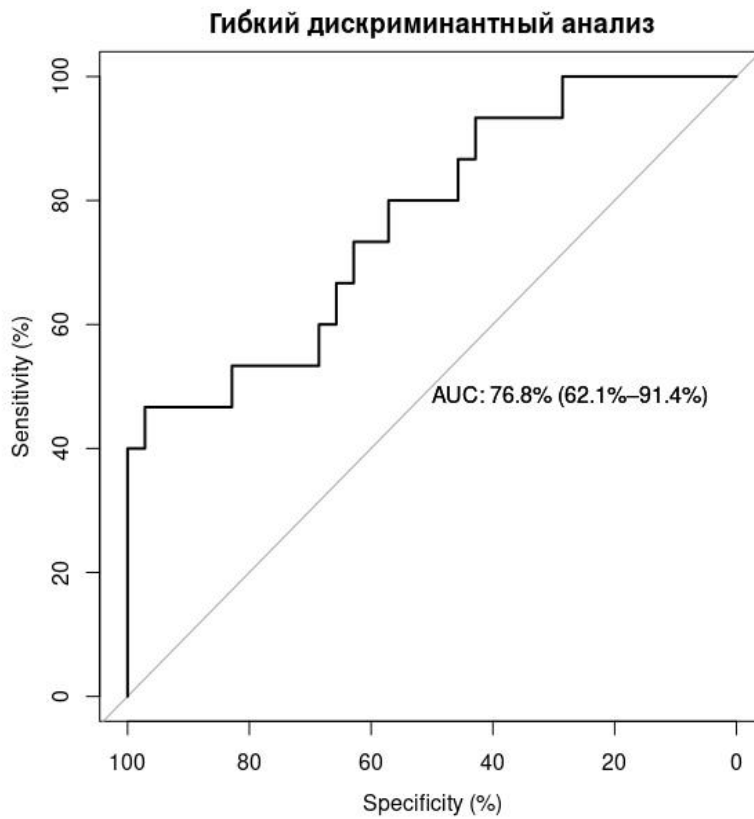
Дерево классификации C5.0 (с выполнением бустинга)	78,0% (95% ДИ 64,4 - 88,5 %)	76,1% (95% ДИ 61,1 - 87,3 %)	76,0% (95% ДИ 39,7 - 99,8 %)	0,35
Простая нейросеть из 30 узлов	78,0% (95% ДИ 64,0 - 88,5 %)	80,0% (95% ДИ 64,3 - 90,8%)	70,0% (95% ДИ 35,8 - 92,4 %)	0,43
Сложная нейросеть (3 слоя из 17 нейронов)	82,0% (95% ДИ 68,6 - 91,4 %)	79,6 % (95% ДИ 64,8 - 90,2%)	99,9 % (95% ДИ 54,6 - 99,8 %)	0,47
Линейный дискриминантный анализ	82,0% (95% ДИ 68,6 - 91,4 %)	80,9% (95% ДИ 65,8 - 91,5 %)	87,5% (95% ДИ 47,4 - 99,8%)	0,51
Метод опорных векторов	82,0% (95% ДИ 68,6 - 91,4 %)	79,6 % (95% ДИ 64,8 - 91,3%)	99,8 % (95% ДИ 54,5 - 99,8 %)	0,47
Метод k-ближайших соседей	76,0% (95% ДИ 61,8 - 86,9 %)	74,5 % (95% ДИ 59,5 - 86,2%)	99,8 % (95% ДИ 37,4 - 99,8 %)	0,27

Примечание: ППЦ - положительная предсказательная ценность, ОПЦ - отрицательная предсказательная ценность, 95% ДИ - 95% доверительный интервал

Точность оказалась довольно велика у ряда моделей. На основании нижней границы 95% ДИ, лучше всего с задачей прогнозирования осложнений и исходов у пациентов с ФП справлялись модели сложной нейросети, линейного дискриминантного анализа и метод опорных векторов. Самая высокая нижняя граница 95% ДИ по положительной и отрицательной предсказательной ценности выявлена у этих же методов. Наиболее точной моделью на основании величины каппы Коэна стала модель, построенная с помощью линейного дискриминантного анализа, за ней следует модель, построенная по методу опорных векторов и сложно устроенная нейросеть. В силу небольшого количества комбинированных конечных точек в "тестовой" группе точность и предсказательная ценность ряда моделей совпадают.

ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) был проведён для оценки чувствительности и специфичности методов. Анализ результатов проводился с помощью языка программирования R, версия 3.5.1 [97]. На Рисунке

8 представлены ROC-кривые наиболее точных методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП:



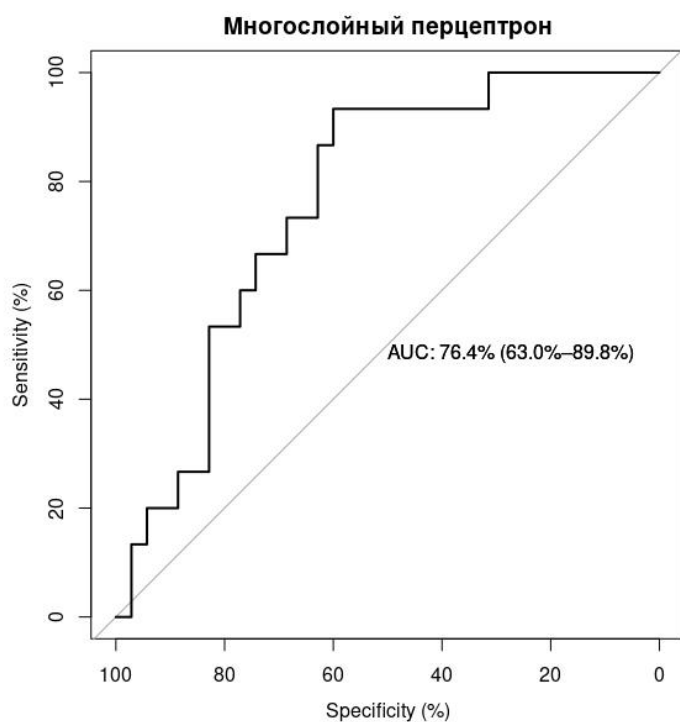


Рисунок 8 - ROC-кривые наиболее точных методов машинного обучения

Нижняя граница 95% ДИ для методов, которые обладали наилучшей точностью (рисунок 10). Площадь под кривой (AUC) более 60% характеризовало качество моделей, как хорошее. Значимость 95% ДИ AUC для каждого из этих методов была менее 0,01.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование посвящено портрету пациентов 60-74 лет и пациентов 75 лет и старше с ФП. Исследование позволило оценить распространённость различных факторов риска, сопутствующих заболеваний и качество используемого лечения у пациентов 60-74 лет и у пациентов 75 лет и старше с ФП в условиях стационарного лечения.

5.1 Особенности течения фибрилляции предсердий у включённых пациентов 60-74 лет и у пациентов 75 лет и старше

Первое, на что следует обратить внимание, это статистически значимое различие в группах по полу. В группе пациентов до 60 лет преобладают мужчины, при этом в группе от 60 до 74 лет и в группе старше 75 лет преобладают женщины. Такое различие можно объяснить тем, что пациенты мужского пола не доживали до старшего возраста. По данным Росстата в 2020 году средняя продолжительность жизни мужчин в России составила 68,5 лет, в то время как средняя продолжительность жизни женщин составила 78,5 года [57].

В группе пациентов до 60 лет количество сопутствующих заболеваний (индекс коморбидности Charlson) статистически значимо меньше, чем в группе пациентов 75 лет и старше. Полипрагмазия в группе сравнения тоже не так выражена. Статистически значимо чаще встречающаяся ХСН у пациентов 75 лет и старше говорит о том, что пациенты в этой группе были более тяжёлыми.

У пациентов до 60 лет чаще встречается повышенный уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности. Однако, препараты, снижающие уровень холестерина, назначались им реже, чем пациентам старшего возраста.

Старение приводит к ремоделированию ЛП, что предрасполагает к развитию ФП, а развитие ФП способствует ещё большему ремоделированию предсердий. По данным нашего исследования индексированный показатель

левого предсердия статистически значимо увеличивался с возрастом, что повышало риск возникновения и прогрессирование ФП.

У пациентов старше 60 лет чаще встречается ХБП. В нашем исследовании ХБП 4 стадии статистически значимо чаще встречалась у пациентов от 60 до 74 лет и в группе пациентов 75 лет и старше. В свою очередь, наличие ХБП 4 стадии требует более тщательного мониторинга и подбора как антикоагулянтной терапии, так и антиаритмической терапии. Нарушение функции почек - это мощный предиктор развития как ТЭО, так и геморрагических осложнений при неклапанной ФП. [51, 95, 84].

Фибрилляции предсердий у пациентов 75 лет и старше сопутствует наличие ХСН и ХБП 4 стадии, что осложняет подбор как антикоагулянтной, так и антиаритмической терапии и требует тщательного наблюдения.

В нашем исследовании в группе пациентов от 60 лет до 74 лет и в группе пациентов 75 лет и старше при выписке антикоагулянтную терапию получали 89% и 84,5% соответственно. Не смотря на то, что формальных противопоказаний для приёма антикоагулянтных препаратов не было, назначение антикоагулянтов было недостаточным.

Также было выявлено, что в группе пациентов старше 75 лет достоверно чаще наблюдалось необоснованное снижение доз антикоагулянтов (16,5% случаев).

Осложняет подбор как антикоагулянтной, так и антиаритмической терапии в группе пациентов 75 лет и старше высокий индекс коморбидности (Charson) и большое количество принимаемых препаратов.

5.2 Обсуждение результатов через 3 года наблюдения

Наше исследование позволило оценить влияние различных факторов на летальность в течение 3 лет наблюдения в различных возрастных группах.

В группе пациентов до 60 лет по результатам однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие статистически значимые различия между группой умерших и выживших:

1) увеличение уровня холестерина уменьшало шанс возникновения летального исхода в 5 раз (OR=0,199 [0,043-0,929]).

2) наличие ХСН 4 ФК по NYHA являлась предиктором наступления летального исхода и увеличивала шанс его возникновения в 78 раз (OR=78,0 [3,812-1595,875]).

3) уменьшение показателя ФВ увеличивало шанс наступления летального исхода (OR=0,913 [0,834-0,999]).

4) увеличение индексированного объема ПП влекло за собой увеличение шанса возникновения летального исхода (ОШ=1,059 [1,009-1,112]).

5) Тактика контроля синусового ритма уменьшала вероятность наступления летального исхода в 23,8 раз (ОШ 0,042, [ДИ 0,003-0,540]).

Однако по данным многофакторного регрессионного анализа в группе пациентов до 60 лет был выявлен 1 единственный фактор, который стал независимым предиктором смерти – это индексированный объем правого предсердия. При объеме правого предсердия больше 84,0 мл отмечался высокий риск наступления летального исхода, а при более низких значениях – риск летального исхода признавался низким.

У пациентов 60-74 лет по данным однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на летальность оказали следующие факторы:

1) наличие сахарного диабета 2 типа у пациентов 60-74 лет увеличивало риск возникновения летального исхода в 4,5 раз (ОШ=4,571 [ДИ 0,947-22,059]).

2) наличие анемии в группе пациентов 60-74 лет увеличивало шанс возникновения летального исхода в 10,750 раз (ОШ=10,750 [ДИ 1,943-59,465]).

3) ОИМ повышал шанс летального исхода в группе пациентов 60-74 лет в 12 раз (ОШ 12,0 [ДИ 1,619-88,939]).

Однако, по данным многомерного регрессионного анализа маркёров, статистически значимо влияющих на летальность в группе пациентов 60-74 лет, выявлено не было.

5.3 Факторы, повлиявшие на летальность в группе пациентов 75 лет и старше

У пациентов 75 лет и старше статистически значимое влияние на летальность оказал пол. Мужской пол увеличивал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 2,857 раз (ОШ 2,857 [ДИ 1,191-6,855]).

Ведение пациентов старше 75 лет с ФП имеет свои особенности из-за процессов старения и наличия множества сопутствующих заболеваний. В нашем исследовании из сопутствующих заболеваний статистически значимое влияние на летальность оказало наличие ХСН. Наличие ХСН любого ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в данной группе пациентов в 6,5 раз (ОШ 6,500 [ДИ 2,243-18,837]). В свою очередь ХСН 4 ФК по NYHA увеличивало шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 14,318 раз (ОШ 14,318 [ДИ 2,875-71,297]). Снижение ФВ по данным ЭХО-КГ тоже статистически значимо влияло на летальность в группе пациентов 75 лет и старше. Снижение ФВ увеличивало шанс возникновения летального исхода (ОШ 0,966 [ДИ 0,936-0,998]).

По данным анализа исследования RE-LY, СН является независимым предиктором смерти и обладает самой высокой предсказательной значимостью в отношении сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП [123]. Такие же данные мы получили и в нашем исследовании, наличие ХСН IV ФК по NYHA стало независимым предиктором смерти.

В группе пациентов старше 75 лет достоверное влияние на летальность оказало наличие стенокардии напряжения, наличие стенокардии увеличивало шанс возникновения летального исхода в 3,9 раз (ОШ 3,916 [ДИ 1,464-10,476])

(OR 2,270, ДИ 1,092-4,722, $p=0,028$). Также статистически значимое влияние на летальность оказало наличие ПИКС в анамнезе, наличие ПИКС в анамнезе увеличивало шанс возникновения летального исхода в данной группе пациентов в 3,4 раза (ОШ 3,412 [ДИ 1,364-8,536]). Наши данные соответствуют крупному метаанализу, который включал данные о 278854 пациентах, наличие ИМ в анамнезе у пациентов с ФП, ассоциировалась с возрастанием риска смерти на 40% [58].

Наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов с ФП с сопутствующей ХБП: риск инсульта повышается в 2,35 раза, хронической сердечной недостаточности – в 2,18 раза, онкологических заболеваний – в 1,85 раз, а сахарного диабета – в 1,67 раза [111]. У наших пациентов с ФП наличие нарушений функции почек точно также достоверно оказало влияние на летальность. Так, наличие ХБП 4 стадии увеличивало шанс возникновения летального исхода в группе пациентов 75 лет и старше в 6,708 раз (ОШ 6,708, [ДИ 1,605-28,033]).

5.4 Влияние особенностей терапии на летальность в группе пациентов с фибрилляцией предсердий 75 лет и старше

В большинстве исследований показано, что ФП наиболее распространена среди пациентов пожилого и старческого возраста, соответственно и проблема ТЭО, в том числе ИИ кардиоэмболического генеза в данной возрастной группе становится более актуальной. По данным исследований возраст ≥ 75 лет является как фактором риска развития тромботических событий, так и фактором риска развития геморрагических осложнений. Это делает назначение антикоагулянтной терапии необходимым, но при этом подбор дозировки антикоагулянтных препаратов может вызывать трудности в связи с высоким риском кровотечений у этих пациентов.

В нашем исследовании приём любых антикоагулянтных препаратов в группе пациентов старше 75 лет при выписке из стационара достоверно влиял на

снижение летальности, выжившие пациенты принимали любые антикоагулянтные препараты в 87,5% случаев, в то время как умершие пациенты принимали антикоагулянты только в 64,5% случаев. Приём любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз (ОШ 0,260 [ДИ 0,094-0,716]). Достоверного влияния на летальность необоснованно заниженных доз антикоагулянтов выявлено не было, однако, выборка пациентов, принимающих заниженные дозы антикоагулянтов в нашем исследовании, была крайне мала.

Из антиаритмических препаратов в группе пациентов 75 лет и старше статистически значимое влияние на летальность оказал дигоксин. Приём дигоксина увеличивал шанс возникновения летального исхода в 5,52 раза (ОШ 5,520, [ДИ 1,283-23,756]). Такая связь может быть объяснена тем, что дигоксин назначают пациентам с изначально худшим прогнозом, в связи с наличием сердечной недостаточности и постоянной формы ФП. Однако, по данным многофакторного анализа дигоксин выступил независимым предиктором смерти в группе пациентов 75 лет и старше. Различий по другим антиаритмическим препаратам выявлено не было.

У пациентов с ФП 75 лет и старше было выявлено, что диуретики у таких пациентов увеличивали летальность, приём петлевых диуретиков повышал шанс возникновения летального исхода в группе пациентов 75 лет и старше в 6,562 раза (ОШ 6,562 [ДИ 2,434-17,696]). Но с другой стороны, в группе пациентов 75 лет и старше были наиболее тяжёлые пациенты, которые чаще принимали диуретики из-за сопутствующей ХСН. Также известно, что диуретики могут вызывать гипокалиемию, которая вызывает эктопическую активность предсердий и сокращает продолжительность потенциала действия предсердий, обеспечивая электрофизиологическую основу для индуцирования ФП [35].

Блокаторы кальциевых каналов наоборот статистически значимо снижали летальность в группе пациентов 75 лет и старше. Из умерших пациентов БКК принимали 3 человека (9,7% пациентов) и 30 человек из выживших пациентов

(41,7%). Приём БКК снижал шанс возникновения смерти в группе пациентов 75 лет и старше в 6,7 раз (ОШ 0,150, [ДИ 0,042-0,539]).

5.5 Обсуждение методов прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Целью нашего исследования стало изучение возможностей методов "машинного обучения" при прогнозировании отдаленных исходов и осложнений у пациентов с ФП за счет анализа клинико-anamнестических, демографических характеристик больных, распространенности у них сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, данных о принимаемых препаратах и т.д.

Методы «машинного обучения» позволяют использовать именно те данные, которые врач-кардиолог вносит в истории болезни ежедневно, при этом не применяя сложных шкал и методик, требующих от врача дополнительного времени. Внесенные данные автоматически могут быть обработаны средствами прогнозирования риска осложнений и исходов у пациентов с ФП, а результат выдан лечащему врачу. Крайне важно, что врач-кардиолог при использовании методов «машинного обучения» получает информацию не об абстрактном сердечно-сосудистом риске, а о риске развития конкретного исхода и осложнения у конкретного пациента [5].

В связи с высокой распространенностью ФП и тяжестью осложнений, необходимостью принимать постоянную терапию, анализ отдаленных исходов и осложнений у пациентов с ФП представляется крайне актуальной задачей. Современные методы машинного обучения, направленные на оценку прогноза исходов и осложнений, представляют большой потенциал для кардиологии. Эти методы требуют дальнейшего изучения и подтверждения, т.к. в перспективе могут позволить корректировать сердечно-сосудистые риски.

ОГРАНИЧЕНИЯ АНАЛИЗА

1. Наше исследование является одноцентровым.

2. Набор пациентов для исследования проводился в 2015-2016 годах, на тот момент действовали рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2016 года, оценка результатов проводилась более чем через 3 года, когда уже были выпущены новые рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2020 года.

3. В некоторых группах малое число наблюдений не позволило достичь ожидаемых результатов. Например: необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов принимало малое количество пациентов, поэтому судить о влиянии заниженных доз антикоагулянтов на летальность сложно.

4. Клиника, где проводилось исследование, не занимается подготовкой пациентов к РЧА, не оказывает амбулаторную помощь пациентам. Выбор тактики ведения в виде контроля синусового ритма или контроля ЧСС осуществлялся в условиях стационара, куда некоторые пациенты поступали в плановом порядке с целью восстановления синусового ритма.

ВЫВОДЫ

1. Из сопутствующих заболеваний в группе пациентов 60-74 лет статистически значимо реже встречалась ХСН, чем в других подгруппах. По данным многомерного регрессионного анализа независимых предикторов смерти в данной подгруппе пациентов выявлено не было. У больных 75 лет и старше статистически значимо чаще встречались ХСН и ХБП 4 стадии. Наличие ХБП 4 стадии у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 6,7 раз. Наличие ХСН 4 ФК по NYHA у пациентов 75 лет и старше увеличивало шанс возникновения летального исхода в 14,3 раз.

2. Как у пациентов 60-74 лет, так и у пациентов 75 лет и старше в условиях стационара преобладала тактика ведения в виде контроля синусового ритма. Выбор тактики статистически значимо не влиял на летальность в данных подгруппах пациентов.

3. На догоспитальном этапе в группе пациентов 60-74 лет и 75 лет и старше при наличии показаний антикоагулянты не были назначены 42% и 47,6% пациентов соответственно ($p=0,042$). Необоснованно заниженные дозы антикоагулянтов при выписке чаще всего назначали пациентам 75 лет и старше. В группе пациентов 75 лет и старше летальность была статистически значимо ниже при приёме любого антикоагулянтного препарата, приём любых антикоагулянтных препаратов снижал шанс возникновения летального исхода у пациентов 75 лет и старше в 3,85 раз.

4. По данным многофакторного регрессионного анализа независимым предикторами смерти в группе пациентов до 60 лет стало увеличение индексированного объёма правого предсердия. В группе пациентов 60-74 лет независимых предикторов смерти по данным многофакторного регрессионного анализа выявлено не было. По данным многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами смерти в группе пациентов 75 лет и старше стали: возраст, мужской пол, перенесенный ранее ОИМ, прием дигоксина после выписки и наличие ХСН IV ФК.

5. Среди методов компьютерного программирования наиболее проностически ценными для прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с ФП стали модели линейного дискриминантного анализа, сложной нейросети и метода опорных векторов. У больных 75 лет и старше достоверно чаще встречалась ХСН (51,5%) и ХБП 4 (10,7%). В группе пациентов 60-74 лет ХСН встречалась в 31,0% случаев ($p=0,012$), а ХБП 4 встречалась только в 2% случаев ($p=0,019$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Петлевые диуретики и дигоксин у пациентов 75 лет и старше следует применять с осторожностью под врачебным контролем, так как эти препараты ухудшали прогноз и отрицательно влияли на летальность в данной группе пациентов.

2. У пациентов 75 лет и старше рекомендовано рассмотрение приёма БКК, так как приём БКК улучшал прогноз и снижал шанс возникновения смерти в 6,7 раз.

3. Для улучшения оценки прогноза для каждого конкретного пациента следует рассмотреть использование следующих методов «машинного обучения»: модель линейного дискриминантного анализа, сложной нейросети и метод опорных векторов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

БА – бронхиальная астма

БКК – блокаторы кальциевых каналов

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

БПНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДГЭ – догоспитальный этап

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИИ — ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – оральные антикоагулянты

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в лёгочных артериях
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО –серечно-сосудистые осложнения
ССС – сердечно-сосудистые события
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у более «хрупких» пожилых пациентов: современное экономическое состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14 (6): 908-916. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-908-916.
2. Дощицин В.Л., Федорова М.Х. Лечение фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 47–54. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180156
3. Кучина А.Ю., Новикова Н.А., Суворов А.Ю., Быкова А.А., Салпагарова З.К., Воронцов Н.В., Осипова А.И. Пациенты с фибрилляцией предсердий старческого возраста. Результаты трехлетнего наблюдения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(5):392-399. <https://doi.org/10.17116/kardio202114051392>
4. Кучина А.Ю., Новикова Н.А., Суворов А.Ю., Шидловская С.А., Аршинова И.А. Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста в клинической практике. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(3):213-221.
5. Напалков Д.А., Соколова А.А. Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019; 15 (4): 553-557. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-553-557.
6. Новикова Н.А., Гиляров М.Ю., Суворов А.Ю., Кучина А.Ю. Новые способы прогнозирования исходов и осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, No 2, с. 49-50; DOI: 10.35336/VA-2019-2-49-50.
7. Ткачёва О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Стражеско И.Д., Виллевалде С.В., Драпкина О.М., Комаров А. Л., Орлова Я. А., Панченко Е. П., Погосова Н.В., Фролова Е. В., Явелов И. С. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов

Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2847. doi:10.15829/1728-8800-2021-2847

8. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Подходы к анти тромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017; 13 (2): 275-283. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-275-283>.

9. Akaio, M., Chun, Y.H., Esato, M., Abe, M., Tsuji, H., Wada, H., Hasegawa, K., Fushimi, A.F.R.I., 2014. Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation. *Circ J* 78, 2166-2172.

10. Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.M., Chatterjee R. et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-773.

11. Amin A., Houmsse A., Ishola A., et al. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna J Med*. 2016; 6(1): 8-16.

12. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J*. 2013;34(14):1061–1067.

13. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:150-161. doi: 10.2174/157340310791658730

14. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46.

15. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:56-528

16. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150–57. [PubMed] [Google Scholar]
17. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. On behalf of the EORP-AF Long-Term General Registry Investigators. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018; 20: 747-757. DOI: 10.1093/europace/eux301
18. Boriani G., Pettorelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol*. 2016;83:26-35.
19. Bunch T., May H., Bair T. et al. Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):34–40. DOI: 10.1161/JAHA.116.003932.
20. Camm AJ, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving Nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425–36.
21. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging* 2015;32(10):835-48.
22. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. STAF Investigators Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1690–6.
23. Cha M. et al. Prevalence of and risk factors for silent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation as determined by brain magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol*. 2014; 113 (4): 655–61.

24. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al., Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2018; Feb 28; 138: 37-47
25. Cho M. S., Yun J. E., Park J. J., Kim Y. J., Lee J., Kim H. et al. Pattern and impact of off-label underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation who are indicated for standard dosing // *American Journal of Cardiology*. 2020;(125):1332–1338. Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.044.
26. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
27. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Dec 8;(12):CD008093.
28. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States. *Int J Cardiol*. 2016;212:171–73. [PubMed] [Google Scholar]
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009, 361(12):1139-1151.
30. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser S, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais J, Budaj P, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan R, Sim K, H Lewis B, S Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans A, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
31. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109 (12): 509–1513.

32. D. M. Toader/Treating atrial fibrillation in very old patients with new oral anticoagulation drugs: arguments pro and contra/e-Journal of Cardiology Practice Vol. 17, N° 5 - 17 Apr 2019
33. De Ferrari G.M., Klersy C., Ferrero P., et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:502-9.
34. Diener HCEikelboom JConnolly SJJoynner распределение CDHart RGLip GYO'Donnell MHohnloser SHHankey GJShestakovska OYusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225–231.
35. Donze JClair CHug BRodondi NWaeber GCornuz JAujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773–778.
36. Emara MK, Saadet AM. Transient atrial fibrillation in hypertensive patients with thiazide induced hypokalaemia. *Postgraduate Medical Journal.* 1986;(62):1125-7. DOI: 10.1136/pgmj.62.734.1125
37. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2016;532:h7013. doi:10.1136/bmj.h7013.
38. Fang MCGo ASChang YBorowsky LHPomernacki NKUdaltsova NSinger DE. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624–631.
39. Fernandez SC, Formiga F, Camafort M. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2015; 15:143.
40. Ferreira C., ProvidPncia R., Ferreira M.J., GonHalves L.M. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):519-26.

41. Frankel DS Parker SE Rosenfeld LE Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm* 2015;12:e105–113.
42. Friberg L., Benson L., Lip G.Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36(5):297-306.
43. Friberg L Engdahl J Frykman V Svennberg E Levin LA Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 2013;15:135–140.
44. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
45. Ghatak, A. *Machine Learning with R* / Springer Singapore. 2017. ISBN 978-981-10-6807-2. DOI 10.1007/978-981-10-6808-9. 210 p.
46. Gladstone DJ Spring M Dorian P Panzov V Thorpe K E Hall J Vaid H O'Donnell M Laupacis A Cote R Sharma M Blakely J A Shuaib A Hachinski V Coutts S B Sahlas D J Teal P Yip S Spence J D Buck B Verreault S Casaubon L K Penn A Selchen D Jin A Howse D Mehdiratta M Boyle K Aviv R Kapral M K Mamdani M, EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:2467–2477.
47. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
48. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV, Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-1803.

49. Grond MJ, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrman M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:3357–3364.
50. Gurina NA, Frolova EV, Degryse JM. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district—the «Crystal» study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59 (6): 980-8. Doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03448.x
51. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ et al. Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the Rate Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005;149 (6):1106–11.
52. Hakim F.A., Shen W.K. Atrial fibrillation in the elderly: a review. *Future Cardiol.* 2014;10(6):745-58.
53. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in 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). *Circulation* 2014;130:138–46.
54. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S et al: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal* 2014.
55. Hanon O, Assayag P, Belmin J, et al. French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(5):303–323. [PubMed]

56. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):541-543. PMID: 32860505.

57. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation— pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 9244 (356): 1789–94.

58. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population

59. Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and metaanalysis. *Circulation*. 2011;123:1587-93.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661

60. Jackson LR, 2nd, Kim S, Shrader P, et al. Early therapeutic persistence on dabigatran versus warfarin therapy in patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(4):435–39.

61. Jacobs M.S., Kaasenbrood F., Postma M.J. et al. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands et al.*Europace*.2018;20:12-18.

62. Jacobs M. S., van Hulst M., Campmans Z., Tieleman R. G. Inappropriate non-vitamin K antagonist oral anticoagulants prescriptions: be cautious with dose

reductions //Netherlands Heart Journal. 2019;(27):371–377. Doi: 10.1007/s12471-019-1267-9.

63. January C.T. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): 199–267.

64. Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open*. 2016;6(9):e011471. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

65. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:555-62.

66. Kilickap M., Bosch J., Eikelboom J.W., Hart R.G. Antithrombotic treatments for stroke prevention in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Drugs and doses. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1108-16.

67. Kim D, Yang PS, You SC, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Treatment timing and the effects of rhythm control strategy in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2021 May 11;373:n991. doi: 10.1136/bmj.n991. PMID: 33975876; PMCID: PMC8111568.

68. Kim H.M., Choi E.K., Park C.S., et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with nonvalvular atrial fibrillation. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0211766. DOI:10.1371/journal.pone.0211766.

69. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al., on behalf of the EAST-AF- NET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print]

70. Koizumi R. et al. Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation. *J. Biomech*. 2015; 48 (3): 472–8.

71. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata

MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.

72. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1317–25. [PubMed] [Google Scholar]

73. Lauw M.N., Eikelboom J.W., Coppens M., Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M., Oldgren J., Nakamya J., Wang J., Connolly S.J. / Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation / *Heart* 2017;103:1015–1023. doi:10.1136/heartjnl-2016-310358

74. Le Heuzey JY, Ammentorp BD, Darius H, De Caterina R, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL, Kirchhof P. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;111:833–841.

75. Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:627-628.

76. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677–685.

77. Mant J, Hobbs F, Fletcher K, Roalson A, Fitzmaurice D, Lip G, Murray E, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

78. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128(20):2192-201. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.

79. Marinigh R., Lip G.Y., Fiotti N., et al (2010). Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients. *Heart Fail Rev.* 2012;17:597-613.

80. Max Kuhn and Ross Quinlan (2018). C50: C5.0 Decision Trees and Rule-Based Models. R package version 0.1.2. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=C50> (Дата обращения: 02.07.2019)
81. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
82. Nademanee K., Amnueypol M. Left atrial ablation of atrial fibrillation: is the fly in the ointment a silent stroke? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23 (6): 574–5.
83. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2461–69.
84. O'Brien ECHolmes DNAnsell JEAllen LAHylek EKowey PRGersh BJFonarow GCKoller CREzekowitz MDMahaffey KWChang PPeterson EDPiccini JPSinger DE. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014;167:601–609.e1.
85. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-35.
86. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201–1208. [PubMed]
87. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44(2):213-8.
88. Ouyang A.J., Lv Y.N., Zhong H.L., et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.013.

89. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91
90. Patti G., Pecen L, Lucerna M., Huber K., Rohla M., Renda G., Siller-Matula J., Ricci F., Kirchhof P., De Caterina R./Net Clinical Benefit of Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation/*The American Journal of Medicine*/2019; 132: 749 – 757/DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.036>
91. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y., et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224-32.
92. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2019;21:404413.
93. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
94. Pozzoli M., Cioffi G., Traversi E., et al. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:197-204.
95. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. On behalf of the AF Gen Pilot Investigators. «Real-world» atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation

General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017; 19: 722-33. DOI: 10.1093/europace/euw112

96. Providencia R., Marijon E., Boveda S., et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(4):646-53.

97. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>

98. Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014;127(4):e15–e16. [PubMed]

99. Rienstra M., Lubitz S.A., Mahida S., et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation: State-of-the-Art and Future Research Opportunities *Circulation*. 2012;125(23):2933-43.

100. Rizos TG, Guntner JJ, Jenetzky E, Marquardt LR, Reichardt CB, Becker R, Reinhardt RH, Hepp TK, Kirchhof PA, Aleynichenko ER, Ingleb PH, Hacke W, Veltkamp R. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke* 2012;43:2689–2694.

101. Rutherford O-CW, Jonasson C, Ghanima W, et al. *Heart* 2021;0:1–8. doi:10.1136/heartjnl-2020-318753

102. Sandhu R.K., Smigorowsky M., Lockwood E. et al. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017; 33:450-455.

103. Sanna TD, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs VR, Rogers T, Beckers FL, Lindborg K, Brachmann J, CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–2486.

104. Shao XH, Yang YM, Zhu J, Zhang H, Liu Y, Gao X, et al. Comparison of the clinical features and outcomes in two age-groups of elderly patients with atrial fibrillation. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1335–1342. doi: 10.2147/CIA.S67123. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

105. Sharma M., Cornelius V.R., Patel J.P., J. Davies G., Molokhia M. / Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. / *Circulation*. 2015;132:194-204.
106. Silva D.S., Coan A.C., Avelar W.M. Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: a review. *J. Neurol. Sci.* 2019; 399: 172–81. DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.027
107. Silverio A, Di Maio M, Prota C, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:f20–9.
108. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;352:1861-1872.
109. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:15011517
110. Steinberg B. A., Shrader P., Pieper K., Thomas L., Allen L. A., Ansell J. et al. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II) // *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):e007633. Doi: 10.1161/JAHA.117.007633.
111. Steinberg J.S., O'Connell H., Li S. et al. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006274.
112. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546-54.

113. Suárez Fernández C., Formiga F., Camafort M., Cepeda Rodrigo M., Díez-Manglano J., Pose Reino A., Tiberio G., Mostaza J.M.; Grupo de trabajo de Riesgo vascular de la SEMI/Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach./BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:143.
114. Szentmiklosi AJ, SzentandrassyN, Hegyi B, et al. Chemistry, physiology, and pharmacology of β -adrenergic mechanisms in the heart. Why are β -blocker antiarrhythmics superior? *Curr Pharm Des* 2015;21(8):1030-41.
115. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1825–33.
116. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149(3):139-52.
117. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40(9), 1636–1644 (2002).
118. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:517524.
119. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. *Trends Cardiovasc Med* 2016 Apr 4. [Epub ahead of print].
120. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015;36:1831–1838. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv143
121. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373.

122. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935-942.
123. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old: The impact of medication. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;65:9-16.
124. Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2018;137(10):1027-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031431.
125. Westenbrink B.D., Alings M., Connolly S.J., et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):699-707.
126. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
127. Wkndell P.E., Carlsson A.C., Sundquist J., et al. Pharmacotherapy and mortality in atrial fibrillation—a cohort of men and women 75 years or older in Sweden. *Age Ageing*. 2015;44(2):232-8.
128. Xu D., Murakoshi N., Sairenchi T., et al. Anemia and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(3):328-33.
129. Yao X., Noseworthy P. NOAC dosing and monitoring: really as simple as it seems? // *Heart*. 2020;106(5):321–322. Doi: 10.1136/heartjnl-2019-31.
130. Zalesak MSiu KFrancis KYu CALvrtsyant HRao YWalker DSander SMiyasato GMatchar DSanchez H. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567–574.
131. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016;26(7):585-95. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.

132. Ziff O.J., Lane D.A., Samra M., Griffith M., Kirchhof P., Lip GYH, Steeds R.P., Townend J., Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451. PMID: PMC4553205.