

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Дубинина Анна Владимировна

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

3.1.18. Внутренние болезни

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Гаврилова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, доцент

Мирзаев Карин Бадавиевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
1.1. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром	22
1.2. Оценка рисков кровотечения при двойной антитромботической терапии	23
1.3. Инструменты оценки рисков кровотечения при двойной антитромботической терапии	24
1.4. Маркеры воспаления при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме: место в оценке рисков кровотечений	26
1.5. Маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме: место в оценке рисков кровотечений.....	29
1.6. Маркеры фиброза миокарда при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме: место в оценке рисков кровотечений.....	30
1.7. Клиническая и прогностическая значимость эхокардиографических параметров у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом	32
1.8. Фармакогенетика и фармакокинетика прямых оральных антикоагулянтов	34
1.9. Фармакогенетика и фармакокинетика клопидогрела	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Дизайн исследования	48
2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	50
2.3. Общая характеристика обследованных пациентов.....	52
2.4. Методы исследования.....	60
2.4.1. Клиническое обследование больного.....	60
2.4.2. Лабораторные методы исследования	61
2.4.3. Инструментальные методы исследования	64
2.4.4. Статистическая обработка данных	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	69
3.1. Результаты анализа данных историй болезни пациентов, госпитализированных в 2018–2019 гг.....	69
3.2. Результаты анализа данных историй болезни пациентов, госпитализированных в 2022–2023 гг.....	83
3.3. Сравнительный анализ двух когорт (2018-2019 гг. и 2022-2023 гг.)	99
3.4. Результаты логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов в 2018-2019 гг. и в 2022-2023 гг.	111
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	113

4.1. Результаты эхокардиографии с применением методики speckle tracking у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром.....	113
4.1.1. Результаты эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы фибрилляции предсердий	113
4.1.2. Параметры эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от пола	125
4.1.3. Параметры эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от возраста	133
4.2. Результаты анализа маркеров воспаления крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста	141
4.3. Результаты анализа маркеров фиброза и повреждения миокарда в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста.....	143
4.4. Оценка возможной взаимосвязи параметров эхокардиографии с маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда	145
4.5. Оценка кровотечений при приеме двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром.....	157
4.5.1. Ретроспективный анализ	157
4.5.2. Проспективный анализ	167
4.5.3. Оценка возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и факторами риска их развития: результаты логистического регрессионного анализа.....	177
4.6. Параметры эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от наличия кровотечений	177
4.6.1. Ретроспективный анализ	177
4.6.2. Проспективный анализ	181
4.7. Результаты анализа маркеров воспаления крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений	185
4.8. Результаты анализа маркеров фиброза и повреждения миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений	186
4.9. Оценка возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда: результаты логистического регрессионного анализа.....	187

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ:

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	188
5.1. Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследование ривароксабана и апиксабана.....	188
5.1.1. Результаты фармакогенетического анализа.....	188
5.1.2. Результаты фармакокинетического анализа.....	189
5.2. Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследование клопидогрела.....	194
5.2.1. Результаты фармакогенетического анализа	194
5.2.2. Результаты фармакокинетического анализа.....	194
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	198
6.1. Обсуждение результатов первого этапа исследования	198
6.2. Обсуждение результатов второго этапа исследования.....	207
6.2.1. Обсуждение результатов эхокардиографии	207
6.2.2. Обсуждение результатов анализа маркеров воспаления крови в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста	219
6.2.3. Обсуждение результатов анализа маркеров фиброза и повреждения миокарда крови в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста	221
6.2.4. Обсуждение возможной взаимосвязи параметров эхокардиографии с маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда	223
6.2.5. Обсуждение результатов по кровотечениям при приеме двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром	226
6.2.6. Обсуждение параметров эхокардиографии в зависимости от наличия кровотечений	229
6.2.7. Обсуждение результатов анализа маркеров воспаления крови, фиброза и повреждения миокарда в зависимости от наличия кровотечений	230
6.2.8. Обсуждение результатов фармакокинетического и фармакогенетического анализов: ривароксабан и апиксабан	233
6.2.9. Обсуждение результатов фармакокинетического и фармакогенетического анализов: клопидогрел	238
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	242
ВЫВОДЫ.....	248
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	250
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	251
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	255
ПРИЛОЖЕНИЕ А	289

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	290
ПРИЛОЖЕНИЕ В	291
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одну из наиболее распространённых клинически значимых аритмий [1, 2]. В общей популяции ее встречаемость составляет 2-4%, а по мере старения населения возрастает до 14% [1, 2]. Отечественные данные по распространенности всех форм ФП свидетельствуют о 6,7% в выборке пациентов со средним возрастом 68,5 лет [3]. В связи с улучшением диагностики и продолжительности жизни в ближайшие 30–40 лет ожидается увеличение распространенности ФП более чем в 2 раза [4]. ФП ассоциирована с повышенным риском смерти и сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [5], а одним из самых значимых ее осложнений являются кардиоэмболический подтип ишемического инсульта/транзиторная ишемическая атака, которые в свою очередь увеличивают риск инвалидизации и летальности [6]. К тромбоэмболическим осложнениям также относится субклиническое повреждение головного мозга, потенциально приводящее к сосудистой деменции, что превносит дополнительный вклад в увеличение риска смертности при ФП [7].

Такие широко распространенные заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца (ИБС) также, как и возраст, выступают факторами риска развития ФП [8].

При наличии ряда сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП возрастает риск развития тромбоэмболических событий, что нашло свое отражение в шкале CHA₂DS₂-VASc [1]. Одним из таких заболеваний является ИБС: ее распространенность среди пациентов с ФП варьирует от 17% до 46,5% [9, 10]. Среди пациентов с ФП выше, чем в общей популяции, частота острого коронарного синдрома (ОКС): так, в исследовании The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) ФП была независимо ассоциирована с 2-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) (отношение рисков (ОР) 1,96 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,52-2,52)) [10-13]. Частота коронарных событий была самой высокой в течение первого года после возникновения ФП (4,7% (95% ДИ: 3,9–5,6)) и впоследствии снижалась до 2,5% в год [11].

С другой стороны, ФП является наиболее часто встречающейся суправентрикулярной аритмией при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [10, 14]. Так, по данным метаанализа (109 исследований, 8 239 364 пациента) [15], общая распространенность ФП у пациентов с ОКС составила 11,3%, а ранее существовавшей ФП и впервые диагностированной ФП - 5,8% и 7,3%

соответственно; впервые выявленная ФП была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском развития инсульта (скорректированное отношение рисков (сОР) 2,15), больших кровотечений (сОР 2,93), острой сердечной недостаточности (сОР 3,20), рецидивирующего течения ОИМ (сОР 1,96) и смерти от любой причины (сОР 1,80) в краткосрочной перспективе; с повышенным риском сердечной недостаточности (сОР 2,21), инсульта (сОР 1,75), смерти от любой причины (сОР 1,67), сердечно-сосудистой смертности (сОР 2,09), внезапной сердечной смерти (сОР 1,53) и в целом различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка, сОР 1,54) в среднесрочной перспективе (более 1 месяца), $p < 0,05$ во всех случаях [10, 15]. Другие данные также свидетельствуют о том, что пациенты с ФП после ОИМ подвержены более высокому риску развития неблагоприятных событий: повторного ИМ, инсульта, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [10, 13, 16, 17]. Таким образом, два этих заболевания тесно связаны между собой и взаимно ухудшают течение и прогноз друг друга, что диктует необходимость особого подхода к фармакотерапии данной группы пациентов.

Антикоагулянтная терапия необходима для предотвращения тромбоэмболических событий при ФП, в то время как антитромбоцитарная терапия играет центральную роль в снижении атеротромботического риска у пациентов с ИБС [18, 19]. Проблема выбора антитромботической стратегии, которая наилучшим образом уравнивает риски ишемических событий и кровотечений в этой клинической ситуации, до настоящего момента продолжает активно изучаться [19, 20]. Согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям, у пациентов с коморбидностью ФП и острого коронарного синдрома (ОКС) на протяжении первой недели после события показано применение тройной антитромботической схемы (ТАТ), с последующим переводом на двойную антитромботическую терапию (ДАТ), включающую один антиагрегант и один антикоагулянт, общей длительностью в среднем 12 месяцев [1, 21, 22]. Индивидуальный срок комбинированной антитромботической терапии может быть изменен посредством соотнесения атеротромботических и геморрагических рисков: он может быть продлен при превалировании первых и сокращен при превалировании вторых [1, 21, 22]. Подобная тактика ведения повышает значимость стратификации риска развития кровотечений в данной когорте пациентов.

Среди антикоагулянтов наилучшем профилем эффективности и безопасности обладают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [1, 21, 22]. В актуальных условиях целевая группа для терапии антагонистами витамина К (АВК) ограничена больными с механическим протезом клапанного аппарата сердца, а также с митральным стенозом, достигающим умеренной или значительной степени выраженности [1, 21, 22]. А в качестве антиагреганта при ДАТ или ТАТ

наиболее изученным препаратом остается клопидогрел, в сравнении с другими препаратами из группы ингибиторов P2Y₁₂ [14].

Несмотря на оптимизацию протоколов лечения, кровотечения остаются самым значимым осложнением антитромботической терапии. При ДАТ риски кровотечений повышаются как минимум в два раза, по сравнению с монотерапией ПОАК (для апиксабана и ривароксабана) [18, 23-25]. В соответствующих исследованиях в группах пациентов, получающих ДАТ, частота больших кровотечений составила 10,5% для апиксабана [18] и порядка 18,0% для ривароксабана [25].

Поэтому у пациентов, нуждающихся в длительном приеме ДАТ, рекомендуется активное выявление факторов риска кровотечений для расчета и модификации геморрагических рисков. Среди клинических факторов выделяют: возраст, анемию, старческую астению, АГ, снижение функции почек или печени, злоупотребление алкоголем и др. Среди лабораторных маркеров признаны: фактор роста и дифференцировки – 15, цистатин С, высокочувствительный тропонин Т и маркеры коагуляционного каскада (фактор Виллебрандта и др.) [1, 21, 22]. В то же время различные шкалы рисков кровотечения (HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT, GARFIELD-AF, ABC) не демонстрируют однозначных результатов при стратификации риска у пациентов, получающих ДАТ, что объясняет отсутствие согласованности по использованию этих инструментов в разных странах [26]. В Российской Федерации (РФ) наиболее широкое применение получила шкала HAS-BLED [1], которая, согласно данным исследований, в которых сравнивались различные инструменты оценки риска геморрагических осложнений, имеет как преимущества [26, 27], так и недостатки [28, 29].

Один из возможных путей снижения риска кровотечений, ассоциированных с применением антитромботической терапии, является поиск новых клинических, лабораторных, а также генетических маркеров, которые ассоциированы с повышением риска кровотечений при терапии ПОАК, что позволит более точно стратифицировать пациентов по группам риска для подбора оптимального режима антикоагулянтной терапии.

При совместном течении ФП и ОКС адаптация антикоагулянтного лечения под генетические особенности пациента реализуется через анализ полиморфных вариантов ключевых генов [30]. Для ПОАК, указанными генетическими предикторами выступают участки ДНК, кодирующие ферменты метаболизма (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*) и транспортеры (*ABCB1*, *ABCG2*), которые коррелируют с межиндивидуальными особенностями терапевтического ответа [31]. Однако в настоящее время отсутствуют данные высокого уровня доказательности, об ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов как с концентрациями ривароксабана и апиксабана в плазме крови, так и с риском кровотечений, что не позволяет сформировать валидированные алгоритмы для персонализированного назначения ривароксабана и апиксабана

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

Степень разработанности темы исследования

Важной научно-практической проблемой является безопасность использования ПОАК у контингента пациентов с ФП [33]. В ряде работ было установлено, что лабораторные биомаркеры воспаления, фиброза и повреждения миокарда могут рассматриваться в качестве инструментов для стратификации рисков у пациентов с ФП, что рассматривается как потенциальный механизм разработки оптимальных терапевтических стратегий для профилактики инсульта, серьезных кровотечений и смертности [33-47]. Однако в когорте пациентов с сочетанием ФП и ОКС, находящихся на ДАТ, подобные данные научной литературы крайне малочисленны, а их результаты противоречивы.

Так, ряд научных групп проводит поиск лабораторных маркеров воспаления, ассоциированных с рисками кровотечений при терапии ПОАК [34-36]. Хотя роль воспаления в патогенезе ФП все еще не до конца изучена, ранее было обнаружено, что такие классические маркеры воспаления, как высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α , ассоциированы с повышенным риском тромбэмболических осложнений у пациентов с ФП [38]. На сегодняшний день все более очевидной становится подобная взаимосвязь и с риском кровотечений [34, 35, 39]. В исследовании Y. Namanaka и соавт. [35] среди более чем 2 тыс. пациентов с ФП, получающих ПОАК, была выявлена взаимосвязь вч-СРБ с риском возникновения больших кровотечений (отношение шансов (ОШ) 2,770 (95% ДИ: 1,687–4,548), $p < 0,001$). В то же время у пациентов с ОКС ассоциация данного маркера воспаления и кровотечений не была подтверждена [38]. В проспективном исследовании 6187 пациентов с ФП уровень ИЛ-6 в крови, но не вч-СРБ, был статистически значимо ассоциирован с большими кровотечениями ($p = 0,0001$) [34]. В другом исследовании ($n = 302$) [39] у пациентов, нуждающихся в постоянном приеме антикоагулянтов и прошедших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), развитие больших кровотечений было статистически значимо взаимосвязано с уровнем вч-СРБ $\geq 2,5$ мг/л (относительный риск – ОтнР 2,75 (95% ДИ: 1,61-4,78), $p = 0,0003$) [39]. Противоречия в имеющихся литературных данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой когорте пациентов.

Взаимосвязь риска кровотечений с уровнем маркеров повреждения миокарда – высокочувствительного тропонина Т и I (вч-ТрТ и вч-ТрI) – активно изучается и уже была обнаружена в некоторых исследованиях [40-42]. Так, по данным субанализа Apixaban for

Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [38] их более высокая концентрация в сыворотке крови у пациентов с ФП независимо ассоциировалась с 2-кратным увеличением риска развития больших кровотечений [40]. Однако при проведении дальнейших исследований, только уровень вч-ТрТ оставался статистически значимым предиктором развития геморрагических осложнений у пациентов с ФП [41, 42]. Указанные взаимосвязи могут отражать роль вч-Тр как биомаркера целостности сердечно-сосудистого эндотелия и его ассоциацию с процессами хронического воспаления и фиброзирования [43]. Отсутствие согласованности и полноты результатов в когорте пациентов с ФП и ОКС, находящихся на ДАТ, диктуют необходимость дальнейшего изучения возможной ассоциации уровней вч-ТрТ и вч-ТрІ в крови с повышенным риском развития кровотечений.

Маркеры фиброза, в частности трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (*англ.* transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) и галектин-3, у пациентов с ФП отражают структурные изменения миокарда, как левого желудочка (ЛЖ), так и левого предсердия (ЛП), что опосредованно влияет на риски тромбоэмболических осложнений [44-47]. Однако, учитывая взаимосвязь с системным вялотекущим воспалением, маркеры фиброза потенциально способны иметь прогностическую ценность и в отношении риска развития кровотечений [33, 48]. Так, галектин-3 играет ключевую роль в острых и хронических провоспалительных реакциях и опосредует активацию фибробластов, запуская процесс фиброобразования [49]. Авторы ранее проведенных исследований установили прогностическую значимость уровня галектина-3 в крови при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при ОКС, ФП, сердечной недостаточности [49-51]. При этом взаимосвязь концентрации галектина-3 или TGF- $\beta 1$ в крови и риска кровотечений на фоне терапии ПОАК ранее не изучалась.

Необходимо еще раз отметить, что исследования ассоциации всех вышеупомянутых маркеров с риском кровотечения, ассоциированных с терапией ПОАК, единичны или отсутствуют. А данные относительно ДАТ были найдены лишь для вч-СРБ [39], что повышает актуальность и значимость настоящего диссертационного исследования.

Еще одним важным диагностическим методом при обследовании пациентов с ФП и ОКС, помимо лабораторного мониторинга, является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). В последние годы ее возможности в стратификации риска у пациентов с ФП и ОКС продолжают расширяться, прежде всего за счет применения новых методик оценки структурно-функциональных изменений миокарда, в частности спекл-трекинг ЭхоКГ с определением стрейна левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) [52-55]. Так, стрейн ЛП ассоциирован с развитием тромбоэмболических осложнений при ФП [56], а его снижение после перенесенного ИМ – со смертностью от всех причин [54, 55]. Глобальный продольный стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), в свою очередь, у пациентов с ИМ взаимосвязан с повышением риска развития неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий (ОтнР: 1,62, (95% ДИ: 1,26-2,08), $p < 0,001$) [57]. Кроме того, активно изучается взаимосвязь параметров ЭхоКГ и спекл-трекинг ЭхоКГ с лабораторными маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда, что подчеркивает значимость комплексного подхода к оценке риска развития неблагоприятных событий у пациентов с ФП и ОКС [46, 58, 59].

Другой путь повышения безопасности ДАТ – изучение фармакокинетических и фармакогенетических параметров с целью разработки персонализированного подхода ведения пациентов. Хотя ривароксабан и апиксабан, обратимые ингибиторы Ха-фактора, имеют предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику, появляются данные о более широкой межиндивидуальной вариабельности фармакологического ответа при их приеме [32]. Предполагается, что полиморфные варианты генов, кодирующих белки-транспортеры (гены *ABCB1*, *ABCG2*) и цитохромы, ответственные за метаболизм ПОАК (гены *CYP3A4/5*, *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2*), могут быть ассоциированы с изменением концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, с эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии [31].

Действительно, проведенные ранее исследования среди пациентов с ФП, получающих ПОАК, демонстрируют взаимосвязь некоторых из перечисленных полиморфных вариантов генов с изменением плазменной концентрации данных лекарственных средств [60-62], а для rs1045642 гена *ABCB1* и rs776746 гена *CYP3A5* выявлена статистически значимая взаимосвязь с кровотечениями [63-66]. В то же время были найдены единичные работы по исследованию фармакогенетики ПОАК у пациентов с ФП, находящихся на комбинированной антитромботической терапии [67, 68]. В одном из таких исследований ($n=100$) выявлена статистически значимая ассоциация больших кровотечений по шкале ISTH с наличием полиморфного варианта rs4148738 гена *ABCB1* (ОтнР 8,97 (95% ДИ: 1,48–14,49), $p < 0,017$) [67]. Однако в другой работе, в которой авторы наблюдали когорту пациентов с ФП и ИБС ($n=103$), статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов rs776746 гена *CYP3A5*, rs1045642 и rs4148738 гена *ABCB1* с клиническими исходами обнаружено не было [68]. Такие малочисленные и при этом противоречивые данные диктуют необходимость вести в этой области дальнейший научный поиск.

Вторая наиболее часто встречающаяся составляющая ДАТ – клопидогрел. Метаболизм этого препарата достоверно изменяется при наличии полиморфных вариантов гена *CYP2C19* [69]. У пациентов-носителей аллелей *CYP2C19*2* и/или *CYP2C19*3* замедляется метаболизм клопидогрела, что вызывает снижение антиагрегантного эффекта препарата и увеличивает частоту тромботических событий [70]. А носительство полиморфного варианта *CYP2C19*17* у пациентов, получающих клопидогрел, напротив, ассоциировано с повышенным риском

геморрагических осложнений ($p=0,008$) [71]. Будущие комплексные исследования, то есть учитывающие каждый компонент антитромботической терапии, могут помочь внедрению персонализированного подхода на основе генетических маркеров для повышения ее безопасности.

Таким образом, в настоящее время наблюдается рост бремени ФП как в мире, так и Российской Федерации, а одной из самых проблемных остается группа пациентов с сочетанием ФП и ИБС (прежде всего с ОКС/ИМ), которым для профилактики тромботических осложнений на определенных этапах необходима ДАТ с последующим переводом на монотерапию оральными антикоагулянтами. В сложившихся условиях особую важность приобретает поиск путей повышения безопасности антитромботического лечения в качестве одного из направлений улучшения исходов и увеличения продолжительности жизни у данной группы больных. Появляющиеся в литературе исследования указывают на то, что перспективным решением может стать создание индивидуализированных схем применения антитромботических препаратов с опорой на клинические, лабораторные, фармакогенетические и фармакокинетические факторы, которые обладают значительным потенциалом с научной и практической точек зрения, однако на сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

Цель и задачи исследования

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

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

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

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

4. Определить концентрацию вч-СРБ, вч-Тр Т, вч-Тр I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий,

перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии.

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

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

Научная новизна

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

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

Впервые у пациентов с ФП и перенесенным ОКС исследована потенциальная взаимосвязь комплекса биомаркеров (вч-СРБ, индексы воспаления крови, вч-Тр Т, вч-Тр I, галектин-3, ТФР- β 1) с наличием кровотечений, а также проведен их анализ в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста. Установлено, что у мужчин статистически значимо выше ($p < 0,05$) величина индексов SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) и MHR

(моноциты / ЛПВП), уровень вч-Тр Т, а у женщин – величина индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты) и уровень галектина-3. У пациентов в возрасте >68 лет обнаружен статистически значимо ($p<0,05$) более высокий уровень индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты), но при этом статистически значимо ($p<0,05$) более низкий уровень вч-Тр I, в сравнении с пациентами в возрасте ≤ 68 лет. Показано, что уровни указанных биомаркеров статистически значимо не различались в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий, а также не имели взаимосвязи с наличием кровотечений.

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

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

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

У обследованных пациентов, находящихся на ДАТ, в составе которой назначены апиксабан, ривароксабан и клопидогрел, не выявлено взаимосвязи между наличием кровотечений и носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs12248560).

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные, полученные в настоящем исследовании, актуализируют проблему безопасности ДАТ у пациентов с ФП и перенесенным ОКС и подчеркивают вклад фармакокинетического и

фармакогенетического исследований в стратегии персонализированного подхода к лечению таких пациентов. Выявленные взаимосвязи между остаточными равновесными концентрациями препаратов и полиморфными вариантами изученных генов формируют основу для дальнейших более масштабных исследований в этой области. Аналогичным образом, определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела для выявления пациентов с рисками развития кровотечений может стать будущей стратегией повышения безопасности ДАТ.

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

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

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

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Настоящее диссертационное исследование состояло из двух этапов. На первом этапе исследования суммарно было проанализировано 767 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП и сопутствующей ИБС. Все

пациенты находились на плановом лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «ГВВ №2 ДЗМ» и были отобраны в две группы в соответствии со сроками госпитализации: 342 пациента, госпитализированных в период с 01 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г., и 425 пациентов, госпитализированных в период с 01 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г., т.е. спустя 4 календарных года. Анализ историй болезней включал сравнительную характеристику (структура назначенных лекарственных средств, наличие и частота полипрагмазии, соответствие STOPP/START критериям) подгрупп пациентов с наличием перенесенного ИМ и без такового в один и тот же период (01.07.2018 – 30.06.2019 или 01.07.2022 – 30.06.2023), а также аналогично сравнительную характеристику тех же параметров среди пациентов только с ПИКС в анамнезе в разные календарные года.

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

Методологической базой исследования послужило комплексное применение различных методов и методик исследования: STOPP/START критерии; индекс коморбидности Чарлсон; шкалы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови (в том числе креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)); генотипирование по полиморфным вариантам генов (с применением метода полимеразной

цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) *ABCB1* (rs1128503, rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293), *CYP2C19* (rs4244285, rs4986893, rs12248560); фармакокинетическое исследование (определение остаточной равновесной концентрации апиксабана, ривароксабана, клопидогрела); ЭхоКГ с применением методики speckle tracking.

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Этические принципы» проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 заседания от 18 сентября 2023 г.).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол № 307-а от 16.10.2023 г.).

Личный вклад автора

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

Положения, выносимые на защиту

1. При госпитальном лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается высокая распространенность ненадлежащего использования лекарственных средств, которая имеет положительную тенденцию к снижению.
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, возникновение кровотечений ассоциировано с уровнем гемоглобина, наличием анемии, заболеваний щитовидной железы и приемом левотироксина.
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом, структурно-функциональные показатели левых отделов сердца по данным эхокардиографии ухудшаются по мере прогрессирования формы фибрилляции предсердий (переход от пароксизмальной к постоянной форме).
4. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром и находящихся на двойной антитромботической терапии, уровни вч-СРБ, вч-тропонина Т, вч-тропонина I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови не ассоциированы с развитием кровотечений.
5. У пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, находящихся на двойной антитромботической терапии, в составе которой в качестве антиагреганта используется клопидогрел, его минимальная равновесная концентрация ассоциирована с развитием кровотечений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Совершенствование методов персонализации лечения и профилактики на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

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

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования этих специальностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (на первом этапе - 767 историй болезни, на втором этапе - 105 пациентов), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленной цели и поставленным задачам. Методы включали клинические методы обследования пациентов, оценку риска инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc, оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценку полиморбидности с помощью определения индекса коморбидности Чарлсон; лабораторные исследования: генотипирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* *CYP2C19* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией; инструментальные исследования: Speckle tracking ЭхоКГ; оценку назначенной медикаментозной терапии с помощью STOPP/START критериев (версия 2, 2015 г.). Все вышеуказанные методы были тщательно подобраны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Продолжительность периода наблюдения в проспективной части второго этапа исследования составила 16 недель. Методы научного анализа соответствуют целям и задачам диссертации.

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

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

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с 14.05.2025 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 26.05.2025 г.) и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с 14.05.2025 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 26.05.2025 г.). Основные положения данного исследования внедрены в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и в работу клинического фармаколога ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» с 13.01.2025 г. (Акт внедрения в практику от 02.03.2026 г.), в деятельность терапевтического, кардиологического отделений и отделения функциональной диагностики ООО «Скандинавский Центр Здоровья» с 09.01.2025 года (Акт внедрения в практику от 29.12.2025 г.) и в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и отдела клинической фармакологии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с 10.11.2025 г. (Акт внедрения в практику от 03.03.2026 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 иные публикации по теме диссертационного исследования и 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежные конференции).

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром

За последнее десятилетие принцип подхода к терапии пациентов с ФП, длительно принимающих антикоагулянтную терапию и перенесших ОИМ с ЧКВ, претерпел существенные изменения. Благодаря пяти крупным рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting (WOEST) [72], An Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) [25], Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (RE-DUAL PCI) [73], Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS) [18] и Edoxaban-Based Antithrombotic Regimen in Patients With Atrial Fibrillation (ENTRUST-AF) [74]), в которых в совокупности принимали участие более чем 11 000 пациентов, удалось оптимизировать схемы антикоагулянтной терапии в отношении риска ишемических исходов и риска кровотечений у основных групп таких пациентов.

Основу профилактики тромбоэмболических осложнений и инсульта у пациентов с ФП составляют антикоагулянты, в то время как после сердечно-сосудистого события в виде ОКС или стентирования КА для профилактики повторных атеротромботических событий и тромбоза стентов необходим прием антиагрегантной терапии [75]. Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава РФ [1, 21, 22] «базовой» стратегией комбинированной антитромботической терапии у пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии и перенесших ОКС, является назначение тройной антитромботической терапии на срок до 7 суток с последующей отменой ацетилсалициловой кислоты и продолжением двойной терапии до 12 месяцев после ОКС [1, 21, 22]. После этого антиагрегант отменяется, и у пациентов с ФП продолжается «монотерапия» пероральным антикоагулянтом для профилактики тромбоэмболических событий в целевой дозе [1, 21, 22].

В настоящий момент доказательная база в отношении ПОАК демонстрирует их эффективность и безопасность в отношении рисков кровотечений в сравнении с АВК у пациентов с ФП в отсутствии механического протеза клапана сердца, стеноза митрального клапана умеренной или тяжелой степени тяжести [75, 76]. А среди антиагрегантов наибольшей

доказательной базой при ДАТ и ТАТ (90% исследований) обладает ингибитор P2Y₁₂ клопидогрел [14].

Однако, даже при наличии четких алгоритмов, при лечении конкретного пациента с сочетанием ФП и ИБС всегда присутствует важнейшая задача – соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью ДАТ, что диктует необходимость персонализации антитромботической терапии.

1.2. Оценка рисков кровотечения при двойной антитромботической терапии

Самое значимое осложнение антитромботической терапии – это кровотечения, поэтому так актуален поиск наиболее безопасной комбинации препаратов для ДАТ. Клинически значимые кровотечения были отмечены у 10,5% пациентов, получавших апиксабан + ингибитор P2Y₁₂, по сравнению с 14,7% пациентов, получавших антагонист витамина К + ингибитор P2Y₁₂ (ОШ 0,69 (95% ДИ: 0,58–0,81); $p < 0,001$) [75]. При этом риск больших кровотечений при монотерапии апиксабаном у пациентов с ФП составляет около 3% [23]. В другом исследовании частота кровотечений составила 3,0% при монотерапии ривароксабаном 15 мг в сутки против 6,0% при комбинированной терапии ривароксабан (15 мг в сутки) + ингибитор P2Y₁₂ [24].

Для прогнозирования и снижения риска кровотечений у пациентов с ФП, в том числе находящихся на ДАТ, необходима оценка немодифицируемых факторов риска и регулярная переоценка и коррекция модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечений [1, 77]. В первую очередь безопасность антитромботической терапии должна достигаться посредством контроля артериальной гипертензии, контроля за приемом НПВП и ГКС, а также алкоголя и назначением правильных дозы и режима дозирования ПОАК [1]. Это доказанные и модифицируемые факторы риска кровотечений [1]. Далее выделяется ряд потенциально модифицируемых рисков, которые могут быть скорректированы посредством оптимизации лечения сопутствующих заболеваний, имеющихся у пациента: это такие заболевания / состояния как ХБП, анемия, снижение количества тромбоцитов и/или нарушение их функции, старческая астения и чрезмерные риски падения [1]. Даже при отсутствии балльной оценки в шкалах по рискам кровотечения, определение отдельных факторов риска кровотечений также может лежать в основе повышения безопасности антитромботической терапии у конкретных пациентов [1, 77].

1.3. Инструменты оценки рисков кровотечения при двойной антитромботической терапии

Большинство мировых кардиологических сообществ для оценки риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии рекомендуется использовать шкалу HAS-BLED [1, 78], в то время как American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) у больных с ФП не акцентирует внимание на какой-либо конкретной шкале для расчета геморрагических рисков [79]. Шкала HAS-BLED является инструментом для выявления пациентов с высоким риском кровотечения (количество баллов по данной шкале HAS-BLED ≥ 3), которым требуется более тщательное наблюдение [80]. Более того, количество баллов по шкале HAS-BLED может служить основой для принятия решения о продолжительности ТАТ и ДАТ после ЧКВ у каждого отдельного пациента, что нашло отражение в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC; Европейское кардиологическое общество) по ФП 2020 г. и 2024 г. [8, 78]. Тем не менее, в одном из исследований по типу «случай-контроль» (n=1945 пациентов), было установлено, что шкалы HAS-BLED и CHA2DS2-VASc обладают недостаточной прогностической способностью в отношении внутричерепных кровотечений у пациентов, получающих ПОАК по поводу ФП, т.к. с повышенным риском их развития были ассоциированы и другие факторы, такие как наличие активного злокачественного новообразования, высокий риск падений, гиперлипидемия, низкий клиренс креатинина [29]. Важно отметить, что шкала HAS-BLED была разработана для пациентов, принимающих АВК, поэтому ее значимость для оценки геморрагических рисков у пациентов, получающих ПОАК, а тем более ДАТ, вызывает сомнения и продолжает изучаться [26].

Помимо HAS-BLED, используются и другие шкалы оценки риска кровотечений: HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT, GARFIELD-AF и ABC [26]. Так, в рекомендациях Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) 2021 г. для прогнозирования риска кровотечения у пациентов с ФП, особенно находящихся на терапии ПОАК, рекомендуется использовать шкалу ORBIT [10, 81]. Важно указать, что она состоит в основном из немодифицируемых факторов риска [10, 81]. Показатели шкал HAS-BLED и ORBIT у пациентов с ФП, получавших ПОАК, сравнивались в недавно проведенном исследовании (3018 пациентов, средний возраст 70 лет) [27]. Авторы обнаружили, что при использовании шкалы ORBIT по сравнению со шкалой HAS-BLED меньшее количество пациентов стратифицируется как имеющие высокий риск кровотечений [27]. Шкала ORBIT не продемонстрировала увеличение точности прогнозирования больших кровотечений, оцениваемой по значениям сетевого показателя улучшения реклассификации (NRI – net reclassification improvement) и

интегрированного показателя улучшения дискриминации (IDI – integrated discrimination improvement) [27].

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа (2021 г.) [26], в который в общей сложности были включены 39 исследований, шкала HAS-BLED демонстрирует не меньшую способность прогнозировать риск кровотечения у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК или АВК, чем шкалы HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT или GARFIELD-AF [26]. Хотя статистически значимых различий в С-статистике между оценками по шкале HAS-BLED и шкале ABC обнаружено не было, данные реклассификации, а также калибровки и анализа кривой принятия решений, различия между ними в предикторной ценности все еще остаются противоречивыми и требуют дальнейших исследований. Однако существенным ограничением этого метаанализа является исключение пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе с ИБС [26].

Исследование Y.F. Wang и соавт. [28] подтвердило прогностическую ценность шкалы ABC при оценке риска больших кровотечений у китайских пациентов с ФП (2892 пациента, средний возраст 59,9 лет), получающих терапию и ПОАК (63,7%), и варфарином (36,3%) [28]. Шкала ABC, несмотря на недостаток в виде возможного преувеличения риска большого кровотечения, оказалась лучше для стратификации пациентов с высоким риском кровотечений, чем шкала HAS-BLED [28]. По мнению авторов, объединение этих двух шкал может стать важной стратегией для более точной стратификации риска кровотечений у пациентов с ФП в реальной клинической практике, особенно в подгруппе больных с высоким риском развития большого кровотечения, и, следовательно, выработки оптимальной схемы лечения ОАК [10, 28]. В данном исследовании 14% пациентов принимали сопутствующую антиагрегантную терапию [28].

Помимо разработки новых шкал, исследователи также пытаются спрогнозировать риск кровотечения путем модификации уже существующих шкал. Так, например, предпринимались попытки модифицировать шкалу HAS-BLED путем учета пола пациента и его массы тела [82], наличия полиморфных вариантов определенных генов [83], а шкалу ORBIT - путем добавления лабораторного маркера - концентрации вч-СРБ в сыворотке крови [35].

Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска клинических, лабораторных и генетических маркеров для повышения безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии. Особенно это касается групп повышенного риска развития кровотечений, в частности пациентов с ФП, перенесших ОИМ и/или ЧКВ, и получающих ДАТ, т.к. в этой области в настоящее время данные исследований существенно ограничены.

1.4. Маркеры воспаления при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме: место в оценке рисков кровотечений

Вч-СРБ является классическим биомаркером системных воспалительных реакций и одним из компонентов фонового низкоинтенсивного воспаления, наблюдаемого у пациентов с ФП [84]. У пациентов с наличием как клапанной, так и неклапанной ФП регистрируется повышенная концентрация вч-СРБ, и эта закономерность не зависит ни от причины аритмии, ни от имеющихся сопутствующих заболеваний. [85, 86]. Повышенные уровни вч-СРБ в сыворотке крови - предиктор впервые возникшей ФП как в общей популяции, так и у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми или метаболическими заболеваниями/состояниями, такими как ХСН, ОИМ, СД и метаболический синдром [87-89]. С другой стороны, общеизвестно, что воспаление играет решающую роль в патогенезе атеросклероза, в частности ИБС [90]. Следовательно, воспаление является общим патофизиологическим фактором как при ФП, так и при ИБС. В исследовании, где изучались предикторы впервые возникшей ФП у 448 пациентов с ОКС, частота развития ФП составила 11,4%, а концентрация вч-СРБ в этой подгруппе пациентов (впервые диагностированная ФП за период наблюдения) была статистически значимо выше, чем у пациентов, у которых ФП не возникла ($4,5 \pm 2,1$ мг/дл против $3,6 \pm 2,2$ мг/дл; $p=0,009$) [91].

Как маркер повышенного риска кровотечения, вч-СРБ изучен существенно в меньшей степени. Так, D. Nanchen и соавт. [38] у 1864 пациентов с ОКС определили концентрацию вч-СРБ, и в зависимости от его значений разделили включенных в исследование пациентов на 4 группы: вч-СРБ <2 мг/л, от 2 до 5 мг/л, от 5 до 10 мг/л, >10 мг/л (средний возраст пациентов 62,8, 63,1, 63,8, 66,9 лет соответственно, $p<0,001$ между группами) [38]. В результате анализа полученных данных было показано, что системное воспаление в острой стадии инфаркта миокарда является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но не кровотечений [38].

В проспективном исследовании ($n=2216$) [35] показана ассоциированность системного воспаления, анализируемого с помощью концентрации вч-СРБ, с риском кровотечений у пациентов с ФП, получающих ПОАК [35]. Концентрация вч-СРБ в сыворотке крови была определена в общей сложности у 1848 пациентов как в течение 3 месяцев до, так и через 6 ± 3 месяцев после начала применения ПОАК (продолжительность периода наблюдения 460 ± 388 дней) [35]. Концентрация вч-СРБ в сыворотке крови на фоне приема ПОАК была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском возникновения больших кровотечений (ОШ 2,770 (95% ДИ: 1,687–4,548), $p<0,001$) [35]. У пациентов с вч-СРБ $>0,100$ мг/дл на фоне применения ПОАК большие кровотечения имели место статистически значимо чаще, чем у пациентов без

превышения этого порога концентрации (скорректированное ОтнР 3,108 (95% ДИ: 1,920–5,031), $p < 0,001$) [35].

В доступной научной литературе удалось найти только одно исследование с ретроспективным дизайном, в котором изучалась взаимосвязь между риском кровотечений и уровнем вч-СРБ в сыворотке крови у пациентов после ЧКВ (56% плановое и 44% экстренное), принимающих ДАТ или ТАТ (в качестве антикоагулянта встречается и варфарин ($n=176$) и ПОАК ($n=126$), только 208 (из 302 пациентов) больных принимали ОАК по поводу ФП; данные относительно конкретно выбранного ПОАК и его дозы в публикации отсутствуют) [39]. В качестве антиагрегантов пациенты получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 81-100 мг/сут ($n=269$), клопидогрел 75 мг/сут, прасугрел 3,75 мг/сут, тиклопидин 200 мг/сут. (суммарно тиенопиридины $n=281$) [39]. Уровень вч-СРБ определен при проведении ЧКВ (до или после ЧКВ авторами не уточнено) [39]. Исследователи в течение трех лет наблюдали за 302 пациентами на предмет возникновения кровотечений, определяемых как кровотечения класса ≥ 3 по классификации BARC [39]. В течение медианы периода наблюдения 787 и 1080 дней (для разных подгрупп пациентов продолжительность периода наблюдения различалась), кровотечения возникли у 53 (17,5%) пациентов [39]. Случаи развития кровотечений были ассоциированы с уровнем вч-СРБ $\geq 2,5$ мг/л (ОтнР 2,75 (95% ДИ: 1,61-4,78), $p=0,0003$) [39]. Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, находящихся на ДАТ, повышенная концентрация вч-СРБ является предиктором повышенного риска развития большого кровотечения в долгосрочной перспективе [39]. Столь малочисленные и противоречивые результаты обязывают продолжать научные исследования по этой проблеме.

Некоторые исследователи изучают не только системный воспалительный ответ при ФП, но и состояние местной иммунной защиты [92]. Например, L. Wu и соавт. [92] изучали образцы ткани ЛП для выявления возможной ассоциации наличия воспалительных клеток (CD45+ и CD3+) с формой ФП, а также полом, возрастом и уровнем СРБ. Всего были проанализированы данные 50 пациентов: с пароксизмальной ФП ($n=20$, средний возраст $66 \pm 10,2$ лет, 65% мужчин, 10% ПИКС) и с персистирующей/постоянной ФП ($n=30$, средний возраст $62 \pm 12,2$ года, 77% мужчин, 7% ПИКС) [92]. Плотность клеток CD45+ и CD3+, также как и уровни СРБ, статистически значимо не различались у пациентов с пароксизмальной ФП и персистирующей/постоянной формами ФП, а также между пациентами разного пола [92]. Тем не менее, плотность воспалительных клеток в ЛП, а также уровни СРБ в крови, статистически значимо повышались с увеличением возраста при персистирующей/постоянной ФП [92]. Кроме того, обнаружена умеренная положительная корреляция между степенью воспаления предсердий и уровнем СРБ в крови для обеих форм ФП [92]. Следовательно, у пациентов с персистирующей/постоянной ФП, степень выраженности воспаления ЛП у пациентов с ФП

ассоциирована с возрастом, что может свидетельствовать о роли воспаления в прогрессировании ФП по мере старения [92].

Помимо вч-СРБ, показателями, отражающими воспалительный статус организма, являются индексы воспаления крови: SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты), MHR (моноциты / ЛПВП), PLR (тромбоциты / лимфоциты), NLR (нейтрофилы / лимфоциты), SIRI (нейтрофилы $\times$ моноциты / лимфоциты), AISI (нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты / лимфоциты) [35, 93, 94]. При расчете всех этих параметров, кроме MHR, используются лишь данные клинического анализа крови, что повышает доступность получения информации в реальной клинической практике. Указанные индексы могут служить удобным и информативным маркером активности системного воспаления и выраженности иммунного ответа на широкий спектр инфекционных и неинфекционных факторов [95, 96]. Ряд исследований демонстрирует, что значения NLR, PLR, SII и MHR ассоциированы с повышенным риском возникновения и рецидива ФП [95, 97]. Кроме того, индексы воспаления крови обладают прогностической ценностью в отношении риска развития неблагоприятных исходов при различных патологиях, в частности, после ОКС [98-101]. Так, в метаанализе с участием 2793 пациентов с ИМпСТ, перенесших ЧКВ, повышение MHR было ассоциировано со значительно более высокой внутригоспитальной летальностью (смертность от всех причин) [ОР 4,71 (95% ДИ: 2,36-9,39), $p < 0,001$] [98].

В отношении риска развития кровотечений наиболее изучены индексы NLR и PLR [102, 103]. Так, в исследовании К. Cosansu и соавт. [102] у пациентов с неклапанной ФП ($n=271$, анамнез ИБС не уточнен), получавших варфарин, значение NLR статистически значимо коррелировало с количеством баллов по шкале HAS-BLED ($p < 0,001$), что подтверждает его взаимосвязь с геморрагическими рисками [102]. В другом исследовании при приеме варфарина у пациентов с ФП (у 13% пациентов имелась сопутствующая ИБС) уровень PLR $>165,9$ был ассоциирован с более чем 12-кратным увеличением риска кровотечений (ОР 12,27 (95% ДИ: 5,74-26,2), $p < 0,001$) [103]. MHR проявил себя как независимый предиктор геморрагических событий в когорте пациентов с ОКС и сахарным диабетом 2 типа ($n=1405$, средний возраст $64,2 \pm 10,4$ года, 69,2% мужчин, сопутствующая ФП у 3,3% пациентов, период наблюдения 1 год): повышение MHR было ассоциировано с большим риском кровотечений в отдалённом периоде (скорректированный коэффициент риска 1,21 (95% ДИ: 1,07–1,37), $p=0,002$) [104].

В коморбидной группе пациентов с ФП и перенесенным ОКС, в доступной научной литературе нами не найдены данные по ассоциации индексов воспаления крови и кровотечений, что указывает на возможность дальнейших научных поисков в этой области.

1.5. Маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме: место в оценке рисков кровотечений

Повышение концентрации некоторых сердечно-сосудистых биомаркеров, таких как высокочувствительный тропонин (вч-Тр), ассоциировано как с тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО), так и с риском кровотечений. Теоретически указанные взаимосвязи могут отражать роль вч-Тр как биомаркера целостности сердечно-сосудистого эндотелия и его ассоциации с основными воспалительными процессами и фиброзированием [43, 105]. Патофизиологические механизмы этой взаимосвязи, вероятно, являются многофакторными, потому что уровни вч-Тр также ассоциированы со старением и «уязвимостью» тканей, некрозом и апоптозом миокарда, «стрессовым» состоянием или хронической дисфункцией миокарда, а также с эпизодами ишемии миокарда (например, при микроэмболии или ускорении ЧСС) [43, 106-109]. Однако даже без полного понимания патофизиологических механизмов, убедительные доказательства прогностической ценности вч-Тр для стратификации рисков и доступность этого исследования почти в каждом стационаре, позволяют рассматривать его как один из критериев в схемах принятия решений при выборе лечебной тактики у пациентов с ФП [43].

Так, среди изучаемых пациентов в исследовании ARISTOTLE, исходная концентрация вч-тропонина I была статистически значимо ассоциирована с риском развития больших кровотечений независимо от приема конкретного антикоагулянта (апиксабана или варфарина) [40]. Однако при проведении другого субанализа исследования ARISTOTLE по изучению прогностической значимости определения уровня вч-Тр в крови у пациентов с ФП, в отношении риска развития кровотечений она была обнаружена только для вч-тропонина T, но не для вч-тропонина I [41].

В другом исследовании было показано, что у 9550 пациентов с ФП концентрация вч-тропонина T в сыворотке крови была ассоциирована с большими кровотечениями градуированным образом, с ОР 1,28 (95% ДИ: 1,06–1,59) для случаев нахождения его значений в диапазоне от 6 до <9 нг/л, 1,52 (95% ДИ: 1,21–1,91) - от 9 до <14 нг/л и 2,05 (95% ДИ: 1,56–2,69) - ≥ 14 нг/л [42].

Согласно результатам исследования ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов с ФП (n=8705, в том числе ~ 1/3 получали сопутствующую терапию антиагрегантом (в подавляющем большинстве случаев использовали АСК, в единичных случаях - тиенопиридины)) исходная концентрация вч-тропонина T (≥ 14 нг/л против <7 нг/л) в сыворотке крови была статистически значимо ассоциирована с повышением риска больших кровотечений, различия оставались статистически значимыми и после поправки на компоненты шкалы HAS-BLED (ОР 2,49 (95% ДИ: 1,53–4,04) [110]. Важным моментом, свидетельствующим о широком признании вч-

тропонина Т как маркера повышенного риска кровотечений у пациентов с ФП, стало его включение в шкалу оценки риска кровотечений ABC [111]. Кроме того, в действующих клинических рекомендациях Минздрава РФ по ФП (2025 г.), вч-тропонин Т выделен в ряд биомаркеров, ассоциированных с повышенным риском кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [1].

Согласно вышеприведенным исследованиям, роль вч-Тр активно изучается в когорте пациентов с ФП [42, 110, 111]. При этом данные относительно вч-тропонина I и риска кровотечений пока малочисленны и разнонаправлены [40, 41]. В доступной научной литературе роль вч-Тр для прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов с ФП, получающих ДАТ и ТАТ не установлена. Это делает необходимым проведение дополнительных исследований, которые позволили бы оценить клиническую и прогностическую значимость концентрации вч-Тр в крови у пациентов с ФП, перенесших ОКС.

1.6. Маркеры фиброза миокарда при фибрилляции предсердий и остром коронарном синдроме: место в оценке рисков кровотечений

Клиническая и прогностическая значимость маркеров фиброза у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ФП, является актуальным предметом научного исследования [48, 112-114]. К числу таких перспективных маркеров относятся галектин-3 (Galectin-3, Gal-3), трансформирующий фактор роста- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1), растворимый рецептор супрессора туморогенности 2 (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2, sST2), тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1, TIMP-1), а также маркеры синтеза коллагена (например, С-концевой пропептид проколлагена I типа – Procollagen Type I C-Terminal Propeptide, PICP) [112-114]. Повышение уровней вышеуказанных биомаркеров показывают усиление активности фибротических процессов, в частности ремоделирования миокарда предсердий, что позволяет рассматривать их как возможные индикаторы для стратификации риска как тромбоэмболических событий, так и кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [48].

В частности, **галектин-3** способствует активации и пролиферации фибробластов, что приводит к фиброзу миокарда, его ремоделированию и дисфункции кардиомиоцитов [115]. В наблюдательном исследовании [116] было обнаружено, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ФП (n=76) была статистически значимо выше по сравнению с контролем (здоровые лица соответствующего возраста и пола, n=75) (0,6 (0,2—1,4) и 0,5 (0,1—0,7) нг/мл соответственно, $p < 0,001$) [116]. Кроме того, она была выше у пациентов с персистирующей формой ФП по сравнению с пароксизмальной ФП (медиана 0,8 нг/мл

[межквартильный диапазон от 0,4 до 1,4] и 0,5 нг/мл [межквартильный диапазон от 0,2 до 0,9] соответственно, $p < 0,001$) [116]. Выявленные авторами факты могут отражать взаимосвязь выраженности соединительнотканной перестройки миокарда предсердий, лежащую в основе его структурного ремоделирования, с клиническими проявлениями в виде дебюта ФП и/или ее неуклонного прогредиентного течения [116].

Кроме того, у пациентов с ФП высокие уровни галектина-3 были статистически значимо ассоциированы с тромбообразованием в ушке левого предсердия: высокая концентрация галектина-3 в сыворотке крови являлись предиктором появления феномена спонтанного эхоконтрастирования в полостях предсердий или наличия тромбов в ушке ЛП [47]. Результаты специально спланированного субисследования ARISTOTLE по изучению концентрации биомаркеров (1996 пациентов с ФП) свидетельствуют о наличии статистической взаимосвязи между уровнем галектина-3 и смертностью от любой причины, однако независимой связи с риском кровотечений выявлено не было [117]. Доказано также, что концентрация галектина-3 в сыворотке крови статистически значимо взаимосвязана с более тяжелым течением ФП и худшими исходами [118].

У пациентов с ИБС галектин-3 является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [119], а также ассоциирован с большей частотой сердечно-сосудистых осложнений [120]. При ОИМ концентрация галектина-3 в крови ассоциирована с тяжестью ишемии миокарда ($p < 0,05$) и отрицательно коррелирует с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,405$, $p < 0,05$) [121]. У пациентов с ОИМ и высоким содержанием галектина-3 вероятность развития ФП была в 4,4 раза выше, а у пациентов без ФП уровни галектина-3 были статистически значимо ниже ($p < 0,01$), чем у пациентов с постоянной/персистирующей ФП [122].

Таким образом, возможности галектина-3 для оценки рисков у пациентов с ФП, в том числе перенесших ОКС, требуют уточнения [33].

Еще один маркер фиброза - **TGF- β 1** - является важнейшим профибротическим цитокином, участвующим в процессе фиброзирования миокарда [123, 124]. Этот цитокин регулирует пролиферацию, трансформацию и миграцию фибробластов, а также образование внеклеточного матрикса [124, 125]. Предыдущие исследования сообщают о статистически значимо более высоких уровнях TGF- β у пациентов с наличием ФП, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [44, 45, 124]. Это позволяет рассматривать TGF- β 1 как маркер для оценки структурного ремоделирования предсердий при ФП [44, 45, 124]. L. Zhao и соавт. [46] выявили ассоциацию между концентрацией TGF- β 1 и параметрами жесткости ЛП и ЛЖ: среди пациентов с пароксизмальной ФП ($n=80$, 50 ± 10 лет, 88,8% мужчины, без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии) уровень TGF- β 1 в крови статистически значимо положительно

коррелировал с циркулярным стрейном ЛЖ ($p=0,037$) и скоростью циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,043$), измеренными с помощью МРТ, а также с объемом ЛП ($p<0,001$) [46, 124].

Прогностическая значимость TGF- β 1 в отношении рисков кровотечений в настоящий момент изучен намного меньше. В ряде исследований показано, что определенные полиморфные варианты гена, кодирующие TGF- β 1, ассоциированы с наличием сосудистых мальформаций, наличие которых, в свою очередь, ассоциируется с кровотечениями [126, 127]. Кроме того, в одной из работ была выявлена взаимосвязь между наличием определенных полиморфных вариантов гена, кодирующего TGF- β 1, и риском кровотечений у пациентов с ФП, получающими антитромботическую терапию АВК (варфарином) [128]. Однако работ, подтверждающих или не подтверждающих взаимосвязь концентрации TGF- β 1 с риском кровотечений на фоне терапии ПОАК или ДАТ/ТАТ в доступных литературных источниках нами не найдено.

1.7. Клиническая и прогностическая значимость эхокардиографических параметров у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом

Эхокардиография (ЭхоКГ) - один из наиболее доступных, информативных и при этом неинвазивных диагностических методов, применяемых при обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ряд показателей ЭхоКГ используется не только для оценки структуры или функции сердца, но и в качестве прогностических маркеров, что повышает значимость данного метода исследования [52-56, 129].

При различных сердечно-сосудистых патологиях, в частности при ФП и ИБС, для оценки размера и параметров ремоделирования ЛП на настоящий момент наибольшей ценностью обладают объемные показатели ЛП [124, 130-133]. Индексированный по площади поверхности тела объем ЛП (индекс объема ЛП) является предиктором развития и прогрессирования ФП как в общей популяции [124, 134], так и среди пациентов с ОКС и ЧКВ [135]. Кроме того, повышенный индекс объема ЛП является предиктором повышенного риска смертности после ОИМ в дополнении к клиническим данным и традиционным показателям систолической и диастолической функции ЛЖ [124, 129].

Современные протоколы обследования у пациентов с ФП все чаще включают дополнительное определение параметров, измеряемых с помощью двумерной спекл-трекинговой эхокардиографии - пиковый стрейн ЛП и глобальный продольный стрейн левого желудочка (ГПС ЛЖ) [136]. Эти параметры, в том числе, способствуют повышению эффективности прогнозирования различных неблагоприятных событий [134, 137].

Ряд исследований демонстрируют ассоциацию между снижением стрейна ЛП и повышением риска развития ФП у пациентов, перенесших ИМпСТ [138, 139]. Также у пациентов

после перенесенного ИМ, снижение резервуарной функции ЛП, оцениваемое по пиковому стрейну ЛП, ассоциировано с худшими клиническими исходами, включая смертность от всех причин [52-55, 137].

Патофизиологически пиковый стрейн ЛП ассоциирован с ригидностью левого предсердия, фиброзом предсердий и повышенным давлением наполнения [140]. Кроме того, по мере прогрессирования ФП (сравнение пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм ФП) усиливается выраженность процессов фиброзирования миокарда и параметры Эхо-КГ, характеризующие жесткость миокарда ЛП или его объемные показатели, закономерно повышаются [141].

В исследовании J. Tangen и соавт. [142] у пациентов с инфарктом миокарда ($n=501$, средний возраст 69 ± 12 лет; 26% женщины, 32 пациента с анамнезом ФП, период наблюдения 4,3 года) как индекс объема ЛП (ОтнР 1,02, (95% ДИ: 1,00–1,04), $p = 0,015$), так и стрейн ЛП (ОтнР 0,96, (95% ДИ: 0,93–0,99), $p = 0,017$) были независимо ассоциированы с повышенным риском возникновения неблагоприятных событий, составляющих комбинированную конечную точку (смертность по всем причинам, госпитализация из-за ИМ, СН, инсульта и/или остановки сердца) во всей когорте [142]. Но в подгруппе пациентов с ФП только стрейн ЛП сохранял прогностическую значимость в отношении риска развития неблагоприятных исходов [142]. Эти результаты свидетельствуют о том, что при наличии сопутствующей ФП, именно стрейн ЛП является более чувствительным, чем индекс объема ЛП, для стратификации рисков после ОКС в отношении неблагоприятных исходов [142].

Стрейн ЛП может использоваться и как предиктор тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [56], более того, C.S. Ma и соавт. [143] выявили, что при включении в шкалу CHA₂DS₂-VASc значений стрейна ЛП наблюдается повышение ее предикторной ценности в плане прогнозирования тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП.

Примечательно, что прямая корреляция между пиковым стрейном ЛП и ГПС ЛЖ была последовательно продемонстрирована в нескольких исследованиях с участием пациентов с различными заболеваниями сердца [144, 145]. Следовательно, комплексная оценка показателей ЭхоКГ, включая стрейн ЛП и ЛЖ, может дополнить представления о структурно-функциональных особенностях сердца у пациентов с ФП и ИБС [144, 145].

У пациентов с ОКС активно изучается прогностическая роль ГПС ЛЖ и глобального циркулярного стрейна левого желудочка (ГЦС ЛЖ) [57, 146]. ГПС ЛЖ измеряет укорочение миокарда от основания до вершины, а ГЦС ЛЖ измеряет систолическое укорочение по короткой оси ЛЖ. Глобальный стрейн ЛЖ, измеренный с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, оценивает функцию ЛЖ, и позволяет обнаружить локальную и глобальную дисфункцию ЛЖ на более ранних стадиях [147, 148]. У пациентов с ИМбпСТ после ЧКВ ($n=127$, средний возраст 65,5

$\pm 10,5$ лет; 71,3% мужчин, период наблюдения 1 год) при наличии комбинированной конечной точки (смертность от всех причин, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) значения ГПС ЛЖ и ГЦС ЛЖ были статистически значимо ниже, чем у пациентов без указанных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения ($p < 0,001$ для обоих сравнений), а ГПС ЛЖ являлся независимым предиктором повышенного риска развития этих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОтнР: 1,62, (95% ДИ: 1,26-2,08), $p < 0,001$) [57]. Т.М. Stokke и соавт. [146] установили, что снижение ГПС ЛЖ обладает высокой диагностической точностью для выявления острой коронарной окклюзии у пациентов с ИМбпST.

Несмотря на активное изучение эхокардиографических параметров у пациентов с ФП и ОКС, их роль для оценки риска кровотечений на сегодняшний момент не определена, а исследования, изучающие эту взаимосвязь, в доступной литературе отсутствуют. Некоторые авторы полагают, что выявление подобных ассоциаций является перспективным направлением, что требует проведения специально спланированных клинических исследований [149-151].

1.8. Фармакогенетика и фармакокинетика прямых оральных антикоагулянтов

Фармакогеномика ПОАК является относительно новой областью исследований. Предметом ее изучения выступают генетические детерминанты, ответственные за межиндивидуальную изменчивость в реакции организма на применение ЛС. Проводимые исследования ведут научный поиск для снижения риска развития побочных эффектов различных ЛС путем персонализированной оптимизации их дозирования [30]. Хотя ПОАК имеют предсказуемую фармакокинетiku и фармакодинамику и не требуют рутинного мониторинга параметров коагуляционного гемостаза, недавно появились данные о более широкой межиндивидуальной вариабельности их концентрации в плазме крови [152, 153]. В настоящее время отсутствуют рекомендации с высоким уровнем доказательности в отношении учета однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих метаболизирующие ферменты (такие как CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2 и т. д.) и белки-транспортеры (таких как ABCB1, ABCG2 и т. д.), для оптимизации антикоагулянтной терапии с целью профилактики инсульта [32]. Данное ограничение объясняется отсутствием воспроизводимости результатов в различных исследованиях [32].

До сих пор было проведено очень мало полногеномных ассоциативных исследований (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS) и полноэкзомных ассоциативных исследований (англ. Epigenome-Wide Association Study, EWAS) для выявления соответствующих генетических локусов и однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) и определения их влияния на метаболизм лекарственных средств и индивидуальную

чувствительность к ПОАК [154]. Недавно опубликованы результаты отечественного полноэкзомного исследования по выявлению новых маркеров риска кровотечения у 196 пациентов с ФП и сопутствующей ХБП С3а, С3б и С4 стадий (средний возраст 80,5 [72,0; 86,0] лет, 36,2% мужчин, 95,9% анамнез ИБС, 104 пациента получали апиксабан, 92 пациента получали ривароксабан) [31]. У 97 пациентов зарегистрированы эпизоды кровотечений: 5 (5,2%) были классифицированы как большие, 23 (23,7%) как клинически значимые небольшие и 69 (71,1%) как малые в соответствии с критериями ISTH (*англ.* International Society on Thrombosis and Haemostasis, Международное общество тромбоза и гемостаза) [31]. Согласно полученным результатам, ни один из изученных генетических вариантов ($n=11\,938$) не был статистически значимо ассоциирован с риском геморрагических осложнений в обеих группах (апиксабана или ривароксабана) [31]. В однофакторном анализе только полиморфный вариант rs2472304 гена *CYP1A2* был статистически значимо ассоциирован с повышенным риском кровотечений в общей когорте ($p=0,007$) [31]. Также в исследовании было обнаружено, что носительство диглотида *CYP3A4*1/*36* ассоциировано с развитием кровотечений в общей когорте с тенденцией к статистической значимости ($\chi^2 = 2,0471$, $p=0,15$) [31]. Часть исследования была посвящена оценке фармакокинетических особенностей апиксабана и ривароксабана: $C_{ss,min}/D$ была статистически значимо выше у пациентов с кровотечениями, чем у пациентов без кровотечений только в группе ривароксабана ($p=0,031$) [31].

Ранее в 2023 г. были опубликованы результаты многоцентрового проспективного когортного исследования [155], где авторы выделили комплекс полиморфных вариантов нескольких генов, ассоциированных с вариабельностью фармакодинамики ривароксабана и риском кровотечений на фоне его приема у пациентов с неклапанной ФП ($n=257$, средний возраст $68,9 \pm 10,4$ лет), при этом 20,3% пациентов принимали также антиагреганты [155]. В общей сложности была оценена возможная взаимосвязь 179 SNP в 120 генах с пиковым уровнем анти-FXa (anti-factor Xa) в сыворотке крови и с риском развития кровотечений (период наблюдения 12 месяцев) [155]. Концентрация ривароксабана в плазме крови линейно коррелировала с уровнем анти-FXa в крови ($r=0,98$) [155]. Частота геморрагических событий оказалась ассоциирована с пиковым уровнем анти-FXa: он был статистически значимо выше у пациентов с кровотечениями, чем у пациентов без кровотечений (309,53 нг/мл против 276,11 нг/мл соответственно, $p=0,027$) [155]. С риском развития кровотечений были ассоциированы 52 из рассматриваемых однонуклеотидных полиморфизмов 36 генов, среди которых только три ранее были изучены во взаимосвязи с фармакодинамикой ривароксабана (*GOT2*, *MMP13* и *COL6A3*) [155]. В данном исследовании также оценивали потенциальную роль полиморфных вариантов гена *ABCB1* (rs1045642, rs2032582) и гена *APOB* (rs13306198, rs7212506), изучаемых ранее во взаимосвязи с фармакокинетикой ривароксабана. Было обнаружено, что с частотой кровотечений за период

наблюдения был ассоциирован только полиморфный вариант rs13306198 гена *APOB* ($p=0,024$) [155]. Этот полиморфный вариант может изменять уровень или состав липопротеинов в крови за счет влияния на синтез аполипопротеина В, что, в свою очередь, может модифицировать связывание ривароксабана с белками плазмы и его транспорт [156]. Однако других убедительных данных о взаимосвязи rs13306198 гена *APOB* и кровотечений при приеме ривароксабана в доступной литературе нами не найдено.

Для понимания аспектов фармакокинетики и обоснования принципов выбора генов-кандидатов в настоящее диссертационное исследование далее описаны основные фармакокинетические характеристики ривароксабана и аписабана. Механизм действия как ривароксабана, так и аписабана заключается в обратимом ингибировании фактора Ха, что приводит к блокаде внутренних и внешних путей свертывания крови и подавлению образования тромбина [157, 158].

Ривароксабан обладает следующими фармакокинетическими свойствами: быстрой абсорбцией, высокой (80–100%) биодоступностью, связыванием с белками плазмы крови около 90% и межиндивидуальной вариабельностью – 30–40% [30, 159]. Пиковая концентрация ($C_{\max}$) достигается через 2–4 часа после приема препарата, а период полувыведения составляет 5–9 часов у пациентов молодого возраста и 11–13 часов у пациентов пожилого возраста [30, 159]. Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови человека, другие активные циркулирующие метаболиты в плазме крови не выявлены [30, 159].

Около 1/3 ривароксабана в неизменном виде выводится почками. Почечная элиминация включает как пассивную клубочковую фильтрацию, так и активную канальцевую секрецию с участием транспортеров Р-гликопротеина (*англ.* P-glycoprotein P-gp) и белка резистентности к раку молочной железы (*англ.* Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) [30, 159].

Другие 2/3 ривароксабана подвергаются процессу биотрансформации (преобразованию в неактивные метаболиты) [30, 159]. Метаболизм опосредован преимущественно изоферментами цитохрома P450 (CYP3A4/5 – 50%, CYP2J2 – ~14%), и приводит в конечном итоге к образованию 18 неактивных метаболитов. Их выведение осуществляется в равных пропорциях с мочой и фекалиями (по 50%) [30, 159].

Фармакокинетический профиль аписабана характеризуется биодоступностью около 50% и высоким процентом связывания с белками плазмы (87%), межиндивидуальная вариабельность оценивается в 30% [159, 160, 161]. Спустя 3–4 часа после приема препарата в плазме достигается пиковая концентрация ($C_{\max}$), а период полувыведения составляет примерно 12 часов [159, 160, 161].

Основным действующим компонентом в плазме крови, как и в случае ривароксабана, является неизмененный аписабан [159, 160, 161]. Метаболической

трансформации подвергается около четверти препарата, при этом ключевую роль играют изоферменты CYP3A4 и CYP3A5 [159, 160, 161]. Незначительный вклад вносят изоферменты CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2, а также сульфотрансферазы A1 и A2 (sulfotransferases A1 and A2, SULT1A1, SULT1A2), в результате чего образуется основной неактивный метаболит – О-десметил-апиксабана сульфат [159, 160, 161]. Выведение апиксабана происходит преимущественно через кишечник (56%) и почки (24,5%) с активным участием транспортных белков Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (*англ.* Breast Cancer Resistance Protein, BCRP, другое название мембранный белок, АТФ-связывающий кассетный транспортёр, *англ.* ATP-binding cassette subfamily G member 2, ABCG2) [159, 160, 161].

В контексте метаболизма апиксабана и ривароксабана подход к выбору гена-кандидата для исследований в области фармакогенетики предполагает, что полиморфные варианты генов, кодирующих белки-транспортёры (ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин, ген *ABCG2* кодирует BCRP) и цитохромы, ответственные за метаболизм ПОАК (CYP3A4/5, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2J2), могут быть ассоциированы с изменением концентрации препарата в плазме крови и, следовательно, с эффективностью и безопасностью антикоагулянтной терапии [31].

В доступной литературе описаны два исследования, где изучались фармакогенетические и фармакокинетические параметры апиксабана/ривароксабана в приближенной к нашей когорте пациентов: у пациентов с ФП, перенесших ОКС и находящихся на ДАТ/ТАТ [67, 68]. Эти исследования проведены в г. Москва, по дизайну являлись проспективными [67, 68]. В исследовании О. Батуриной и соавт. [67] (n=100, средний возраст 74 [64;81] года, 56% мужчин, период наблюдения 12 месяцев, 27% пациентов получали ДАТ (ривароксабан + клопидогрел) и 73% - ТАТ (ривароксабан + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота (АСК)) проводилась оценка фармакокинетики ривароксабана, клинических исходов и фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам генов-кандидатов *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), *ABCB1* (rs418738, rs1045642) [67]. При проведении многомерного логического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, были выявлены статистически значимые ассоциации больших кровотечений по шкале ISTH с $C_{\min,ss}$ ривароксабана >137 пг/мл (ОтнР 5,94 (95% ДИ: 3,13–12,99, $p<0,004$)), а также с генотипом *TT* гена *ABCB1* (rs418738) (ОтнР 8,97 (95% ДИ: 1,48–14,49, $p<0,017$)) [67].

Во втором исследовании пациентов с ФП и ОКС (n=103, средний возраст $73\pm9,8$ года, 54,5% мужчин, 26,3% ДАТ (ривароксабан + клопидогрел), 73,7% ТАТ (ривароксабан + клопидогрел + АСК)) ни для одного из полиморфных вариантов rs776746 гена *CYP3A5*, rs1045642 и rs418738 гена *ABCB1* статистически значимая ассоциация с клиническими исходами не

показана [68]. Кроме того, вышеперечисленные полиморфные варианты не были ассоциированы и с $C_{\min,ss}$ ривароксабана [68].

Также в доступной научной литературе найдено описание клинического случая о развитии тяжелого желудочно-кишечного кровотечения во время приема ривароксабана 15 мг/сут в сочетании с АСК 100 мг/сут у пожилого пациента 73 лет с неклапанной ФП и ИБС [162]. При фармакогенетическом исследовании у пациента выявлен гомозиготный генотип *TT* по трем полиморфным вариантам rs1045642, rs1128503, rs2032582 гена *ABCB1* [162]. Однако, пиковая и минимальные концентрации ривароксабана (160,9 нг/мл и 23,5 нг/мл соответственно) при поступлении не превышали уровни, рекомендованные Европейской ассоциацией сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) - пиковая концентрация 184-343 нг/мл; минимальная концентрация 12-137 нг/мл [162].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что фармакогенетические исследования в когорте пациентов с ФП и сопутствующими ИБС/ОКС представлены единичными и методологически ограниченными работами, а полученные в них результаты носят противоречивый характер. Учитывая актуальную клиническую значимость проблемы комбинированной антитромботической терапии, ассоциированной со значительным повышением риска кровотечений, данное направление требует дальнейшей разработки.

Далее будут описаны имеющиеся в настоящее время данные научной литературы о результатах фармакогенетических исследований у пациентов с ФП по интересующим нас полиморфным вариантам генов, участвующих в метаболизме ривароксабана/апиксабана, с акцентом на их возможную взаимосвязь с параметрами фармакокинетики ривароксабана/апиксабана и кровотечениями.

Полиморфный вариант rs1045642 гена *ABCB1*. В исследовании N.U. Aín и соавт. [60] среди пациентов с ФП азиатской расы ($n=66$, средний возраст $70,2 \pm 6,0$ года) было установлено, что у носителей генотипа *AG* и *GG* гена *ABCB1* (rs1045642) $C_{\max}$ ривароксабана в плазме крови была статистически значимо ниже по сравнению с таковой у носителей генотипа *AA* ($p=0,005$) [60]. Полученные авторами данные сопоставимы с результатами метаанализа трех исследований с участием в общей сложности 535 пациентов, получающих терапию ривароксабаном (авторами не уточняется показание для приема антикоагулянтов): $C_{\max}$ была ниже у носителей генотипа *CC* по полиморфному варианту 3435C>T гена *ABCB1* (rs1045642), чем у носителей генотипа *TT* [61, 163]. В то же время в ряде других проведенных исследований взаимосвязи между генотипом по полиморфному варианту rs1045642 гена *ABCB1* и $C_{\min,ss}$, $C_{\max}$ или $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана или апиксабана в различных популяциях пациентов выявлено не было ($p \geq 0,05$) [164-168].

Более однородные результаты получены в отношении возможной ассоциации между генотипом по полиморфному варианту rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* и риском развития

кровотечений на терапии апиксабаном/ривароксабаном. В исследовании D. Sychev и соавт. [63], в котором принимали участие пациенты в возрасте ≥ 80 лет с неклапанной ФП (128 пациентов, средний возраст 87,5 [83,0-90,0] лет), наличие полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* не было ассоциировано с $C_{\min,ss}$ ривароксабана, но частота кровотечений у пациентов с генотипом *TT* была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов с генотипом *CC* (29,3% против 4,5%, $p=0,021$) [63]. В исследовании «случай-контроль» (293 пациентов с ФП, принимающих апиксабан (68,6%) или ривароксабан (31,4%), средний возраст 68,8 года) среди пациентов с кровотечениями было статистически значимо больше носителей генотипа *AA* гена *ABCB1* (rs1045642), чем у носителей аллеля G (38,7% против 19,9%, $p=0,017$) [64]. Кроме того, согласно результатам логистического регрессионного анализа, генотип *AA* по полиморфному варианту rs104564 гена *ABCB1* был статистически значимо ассоциирован с повышенным риском кровотечений, даже после поправок на другие клинически значимые факторы (женский пол, возраст, массу тела, клиренс креатинина, наличие в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) / тромбоэмболических осложнений, кровотечений, одновременный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), наличие полиморфных вариантов rs2622604 и rs3114018 гена *ABCG2*) [64].

Полиморфный вариант rs2032582 гена *ABCB1*. В отношении полиморфного варианта rs2032582 гена *ABCB1* в доступной научной литературе найдены неоднозначные данные. Так, в исследовании D. Zhang и соавт. [62] ($n=216$, все пациенты из Китая с наличием ФП) у носителей аллеля G (генотипы *AG* и *GG*) выявлена статистически значимо более высокая $C_{\max}/D$ ривароксабана, по сравнению с носителями генотипа *AA* ($p=0,025$). В ранее упомянутом исследовании N.U. Ain и соавт. [60], напротив, у носителей генотипов *AG* и *GG* обнаружена статистически значимо более низкая $C_{\max}$ ривароксабана по сравнению с носителями генотипа *AA*, что в большей степени соотносится с результатами обсуждаемого выше метаанализа Q. Xie и соавт. [61], где носители генотипа *GG* имели статистически значимо более низкие уровни $C_{\max}$ ривароксабана, чем носители аллеля A (генотипы *AA* и *AG*) [163]. В то же время C. Lenoir и соавт. [164] ($n=299$, 79% пациентов с ФП, 164 получали апиксабан, 135 - ривароксабан) не обнаружили статистически значимой ассоциации этого полиморфного варианта с $C_{\max}$ ривароксабана и апиксабана, а J. Nakagawa и соавт. [165] (86 пациентов с ФП) не обнаружили статистически значимой ассоциации этого полиморфного варианта с $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана. Учитывая малочисленность и противоречивость имеющихся литературных данных, требуется дальнейшее изучение клинической значимости полиморфного варианта rs2032582 гена *ABCB1* у пациентов с ФП, находящихся на терапии ПОАК, в более крупных фармакогенетических исследованиях. Данных об ассоциации этого полиморфного варианта с геморрагическими осложнениями, ассоциированными с приемом ПОАК, в доступной научной литературе найдено не было [169].

Полиморфный вариант rs1128503 гена *ABCB1*. Y. Wang и соавт. [166] в своем исследовании с участием 155 пациентов азиатской расы с ФП выявили, что носители генотипа *TT* имеют статистически значимо более высокую $C_{\min,ss}$ ривароксабана, чем носители генотипа *CC* (33,80 [19,0;51,9] и 29,10 [15,6; 57,2] соответственно, $p=0,042$). В исследовании N.U. Ain и соавт. [60], цитируемом ранее, также обнаружено, что у пациентов с генотипом *TT* $C_{\min,ss}$ ривароксабана через месяц приема препарата определялась на уровне $12,06 \pm 7,31$ нг/мл, что статистически значимо выше, чем у пациентов с генотипом *TC* - $6,51 \pm 4,15$ нг/мл ($p=0,004$) и *CC* - $5,66 \pm 2,42$ нг/мл ($p=0,029$) [60].

Однако ассоциации rs1128503 гена *ABCB1* с кровотечениями, ассоциированными с приемом ПОАК, не выявили ни Y. Wang и соавт. [166], ни ряд других исследователей [64, 168-170].

Полиморфный вариант rs776746 гена *CYP3A5*. Роль нефункционального аллеля G гена *CYP3A5* (rs776746) при приеме апиксабана была изучена в исследовании S. Ueshima и соавт. [65] (44 японских пациента с ФП, принимающих апиксабан): носители генотипов *GG* и *AG* имели статистически значимо более высокую $C_{\min,ss}/D$ апиксабана по сравнению с носителями генотипа *AA* ($p<0,05$). Важно отметить, что риски кровотечений в данной работе не анализировались [65].

У гетерозиготных носителей (генотип *AG*) метаболизм апиксабана умеренно снижается из-за наличия одного нефункционального аллеля G, а у гомозиготных носителей (генотип *GG*) изофермент *CYP3A5* не экспрессируется [65, 171]. Теоретически, это может представлять собой фактор риска развития нежелательных лекарственных реакций (в частности, кровотечений) при приеме апиксабана, так как у неэкспрессоров *CYP3A5* концентрации активного компонента данного лекарственного средства, метаболизируемого с участием изофермента *CYP3A5*, в плазме крови выше по сравнению с экспрессорами [171].

Следует отметить, что частота встречаемости носителей различных генотипов по полиморфному варианту rs776746 гена *CYP3A5* значительно варьируется в зависимости от этнической принадлежности пациентов [172]. Например, большинство европейцев являются носителями дикого генотипа *AA*, в то время как многие люди негроидной расы являются носителями генотипа *GG* [172].

В отношении ривароксабана значимой роли полиморфного варианта rs776746 гена *CYP3A5* в повышении риска геморрагических осложнений на фоне терапии ПОАК выявлено не было [167].

Полиморфный вариант rs35599367 гена *CYP3A4*. Ранее D.A. Sychev и соавт. [173] выявили прямую статистически значимую корреляцию между активностью *CYP3A4* и пиковой и минимальной концентрациями ривароксабана (31 пациент с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, принимающий ривароксабан, период наблюдения 6 месяцев, активность *CYP3A*

оценивалась по соотношению концентраций 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в моче) [173]. Однако, результаты других исследований не подтверждают ассоциацию полиморфного варианта rs35599367 гена *CYP3A4* с фармакокинетическими параметрами, эффективностью или безопасностью терапии ривароксабаном [165, 167, 168].

Полиморфный вариант rs890293 гена *CYP2J2*. Изофермент *CYP2J2* ответственен за примерно 14% метаболизма ривароксабана, что сопоставимо с ролью фермента *CYP3A* [174]. В то же время в метаболизме апиксабана *CYP2J2* играет крайне незначительную роль, поэтому в аспекте приема апиксабана фактически не изучается [175]. В основном, исследователи, которые анализируют полиморфные варианты гена *CYP2J2* у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан, сосредоточены на полиморфном варианте rs890293 [30]. Так, в упомянутых выше исследованиях J. Nakagawa и соавт. [165] и D. Zhang и соавт. [62] не было выявлено статистически значимой ассоциации обсуждаемого полиморфного варианта гена *CYP2J2* с $C_{min,ss}/D$ ($p=0,33$) или C_{max}/D ($p=0,45$) ривароксабана. Также не выявлено статистически значимой взаимосвязи между полиморфным вариантом rs890293 гена *CYP2J2* и развитием кровотечений ($p \geq 0,05$) [62, 170]. На активность *CYP2J2* могут влиять также и другие полиморфные варианты - *CYP2J2**2, *3, *4, *6, *8 и *10. Таким образом, имеющиеся в настоящее время литературные данные слишком малочисленны, чтобы можно было сделать какие-либо убедительные заключения о роли различных полиморфных вариантов гена *CYP2J2*, что требует проведения дальнейших исследований [176].

Другие полиморфные варианты гена *CYP2J2*. С. Dimatteo и соавт. [177] (80 пациентов с ФП, средний возраст 76,0 [38; 90] лет; прием апиксабана в дозах 2,5 мг 2 р/сут ($n=19$) и 5 мг 2 р/сут ($n=61$)) выявили, что C_{max} апиксабана в крови у носителей аллеля G по полиморфному варианту rs4148738 гена *ABCB1* была снижена на 26% у гетерозигот и на 18% у гомозигот. При проведении дисперсионного анализа обнаружено, что C_{max} апиксабана была статистически значимо ассоциирована с rs4148738 гена *ABCB1* ($p=0,048$), в то время как взаимосвязи этого полиморфного варианта с $C_{min,ss}$ апиксабана выявлено не было [177].

В наблюдательном исследовании у 86 пациентов с ФП (средний возраст $67,24 \pm 1,01$ лет, 48,8% мужчин), получавших ривароксабан, остаточная равновесная концентрация препарата была статистически значимо выше у пациентов с генотипом *CT*, чем у пациентов с генотипом *CC* по полиморфному варианту rs4148738 гена *ABCB1* ($p=0,039$), однако на риск кровотечений это статистически значимо не повлияло [167].

В ранее цитируемом исследовании D.A. Sychev и соавт. [63] также изучался полиморфный вариант rs4148738 гена *ABCB1* у пациентов с ФП, принимающих ривароксабан. $C_{min,ss}$ ривароксабана не была ассоциирована с носительством этого полиморфного варианта, но частота кровотечений у пациентов с генотипом *TT* была статистически значимо выше по сравнению с

пациентами с генотипом *CC* и *CT* (39,3% против 8,1%, $p=0,008$, и 39,3% против 14,3%, $p=0,002$ соответственно) [63].

В исследовании К.Б. Мирзаева и соавт. [66] (29 пациентов, из них 22 с ФП, 12 пациентов принимали ривароксабан) в группе пациентов с кровотечениями, получавших ривароксабан, выявлено 7 нуклеотидных полиморфизмов со значимым отклонением от популяционных значений (частота в популяции): 4 в гене *ABCG2* (rs546230660, rs34783571, rs2231157, rs55927234), 2 в гене *CYP3A4* (rs55808838, относительно второго полиморфного варианта данные в публикации отсутствуют) и 1 в гене *ABCB1* (rs531438597). Но возможная направленность ассоциации найденных полиморфизмов с рисками кровотечений далее изучена не была [66].

Таким образом, изучение фармакогенетики апиксабана и ривароксабана пока ограничено единичными и плохо согласующимися исследованиями, которые не проясняют взаимосвязь полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и *CYP2J2* с остаточной равновесной концентрацией этих препаратов и риском кровотечений при ФП и ОКС. Особенно малочисленны сведения о пациентах, находящихся на ДАТ или ТАТ. Для снижения рисков геморрагических осложнений путем персонализации лечения ПОАК, необходимо более детальное исследование вклада полиморфизмов генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1* и *CYP2J2* у пациентов с ФП, перенесших ОКС и находящихся ДАТ.

1.9. Фармакогенетика и фармакокинетика клопидогрела

Клопидогрел – избирательно и необратимо ингибирует пуриnergический рецептор $P2Y_{12}$, что снижает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами тромбоцитов и активацию рецепторов $GP_{IIb}/IIIa$ под действием АДФ, ослабляя агрегацию тромбоцитов в течение срока их жизни (около 7-10 дней) [178]. У клопидогрела высокая биодоступность, максимальная концентрация основного метаболита достигается уже через 1 час, связывание с белками плазмы крови - 94-98%, период полувыведения основного метаболита 8 часов; 50% препарата выводится почками и около 46% с калом [179]. Клопидогрел – это пролекарство, которое метаболизируется в печени с образованием активного метаболита. 85% клопидогрела гидролизуются карбоксилэстеразой-1 (англ. carboxylesterase 1, CES1) до SR26334 (производное карбоновой кислоты) и только оставшиеся 15% доступны для преобразования в активный метаболит [180, 181]. Этот процесс состоит из двух последовательных этапов с участием нескольких ферментов *CYP450* (*CYP1A2*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4/5* и др.) [181]. На первом этапе образуется 2-оксо-клопидогрел (промежуточный и фармакологически неактивный метаболит), а на втором активный метаболит R-130964 [181]. Основной вклад в процесс биотрансформации

клопидогрела (преобразовании клопидогрела (пролекарство) в его активный метаболит) на обоих этапах вносит CYP2C19 (44,9% на 1 этапе, 20,6% на 2 этапе) [181].

Ген *CYP2C19*, кодирующий соответствующий изофермент CYP, характеризуется высокой полиморфной изменчивостью, имея порядка 35 аллельных вариантов [182]. Наиболее хорошо изученные следующие аллельные варианты:

- *CYP2C19*1* («дикий тип») – определяет референсный уровень ферментативной активности CYP2C19, соответствующий нормальному уровню биотрансформации клопидогрела [182];

- *CYP2C19*2* (rs4244285, с.681G>A) – определяет низкую ферментативную активность цитохрома, что приводит к синтезу нефункционального белка [183]. Частота встречаемости данного аллельного варианта колеблется в зависимости от расовой принадлежности: порядка 15–25% – у европеоидов и представителей негроидной расы, до 30% - у монголоидов [184-186];

- *CYP2C19*3* (rs4986893, с.636G>A) – эффект сходен с таковым для CYP2C19*2: снижение ферментативной активности цитохрома [182]. Частота встречаемости существенно ниже: не превышает 1% у представителей европеоидной и негроидной рас, у лиц монголоидной расы варьирует от 2 до 10% [184-186];

- *CYP2C19*17* (rs12248560, с.-806C>T) характеризуется повышенной транскрипцией и экспрессией фермента и более высоким уровнем метаболизма клопидогрела [187], встречается с частотой до 5% у лиц монголоидной расы и до 25% у европеоидов и представителей негроидной расы [184-186].

Известны и другие менее распространенные аллельные варианты (частота встречаемости в разных популяциях менее 1%), ассоциируемые с замедленным метаболизмом клопидогрела: *CYP2C19*4*, *5, *6, *7 и *8 [69].

Следует отметить, что некоторые исследователи изучали ассоциацию полиморфных вариантов других генов (например, *ABCB1*, *B4GALT2*, *CES1*, *CYP2B6*, *CYP2C9*, *P2RY12* и *PON1*) с эффективностью и безопасностью клопидогрела [182, 188, 189], однако результаты проведенных исследований противоречивы, и именно ген *CYP2C19* в настоящее время считается наиболее подтвержденной и значимой генетической детерминантой фармакологического ответа на клопидогрел [69].

Комбинации аллелей *CYP2C19* определяют прогнозируемый фенотип метаболитора и служат основой терапевтических рекомендаций: *1/*1 – «нормальный» метаболитор, *1/*2, *1/*3, *2/*17 и *3/*17 – «промежуточные» метаболиторы, *2/*3, *2/*2, *3/*3 – «медленные» метаболиторы, *1/*17 – «быстрый» метаболитор, *17/*17 – «сверхбыстрый» метаболитор [69].

В популяционном исследовании среди 1,69 миллионов европейцев наиболее распространенными вариантами диплотипов были *1/*17 - у 27,6% и *1/*2 - у 18,6% [184]. Менее распространенными оказались генотипы *2/*17, *17/*17 и *2/*2: они имели место у 6,4%, 4,8% и 2,2% обследованных лиц соответственно [184]. Остальные аллельные варианты встречались редко - в $\leq 0,03\%$ случаев. В целом, 59,5% участников имели по крайней мере один аллель *CYP2C19* с повышенной или сниженной функцией [184]. В исследовании российских пациентов с ОКС (n=512, средний возраст $63,9 \pm 10,9$ года, 80% мужчин) частота носительства аллельных вариантов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и *CYP2C19*17* среди пациентов Северной, Центральной, Восточной Сибири и Московского региона составила соответственно 14,9 – 0,5 – 33,3% (Северная Сибирь), 11,05 – 0,0 – 17,1% (Центральная Сибирь), 10,6 – 2,85 – 22,2% (Восточная Сибирь), 8 – 0,0 – 15,4% (Московский регион) [190].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что «медленные» и «промежуточные» метаболизаторы имеют пониженную концентрацию активного метаболита клопидогрела в крови и более высокую реактивность тромбоцитов при лечении клопидогрелем по сравнению с «нормальными» метаболизаторами [69, 183]. Кроме того, существуют убедительные данные о взаимосвязи аллелей *CYP2C19* со сниженной функцией с худшими клиническими исходами у пациентов с ОКС [69, 191]. Многочисленные наблюдательные исследования и post-hoc анализы данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали ассоциацию между наличием хотя бы одного аллеля *CYP2C19* со сниженной функцией и более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая тромбоз стента, у пациентов, перенесших ЧКВ, принимающих клопидогрел, по сравнению с больными, не являющимися носителями данного аллеля [69, 191, 192]. По результатам отечественного метаанализа исследований, где изучалось влияние полиморфных вариантов гена *CYP2C19* на фармакогенетику клопидогрела, было выявлено, что наличие полиморфного варианта *CYP2C19*2* статистически значимо было ассоциировано с повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт (ИИ), ТИА) (ОтнР 2,85 (95% ДИ: 0,31-0,78), $p=0,01$) [193]. Для носителей аллеля повышенной функции *CYP2C19*17* характерны более интенсивное образование активного метаболита клопидогреля, что обуславливает усиление ингибирования активации тромбоцитов (подавление их активности) и, следовательно, повышенный риск развития кровотечений [187, 189, 194].

В метаанализе 7 РКИ (почти 16 тысяч пациентов с ОКС и/или ЧКВ) было продемонстрировано, что риск ишемических событий у носителей «медленных» аллелей был ниже на 30% (95% ДИ: 0,59–0,83, $p<0,001$) при лечении тикагрелором/prasugрелом, чем при лечении клопидогрелем; подобных различий не наблюдалось у больных, которые не были

носителями данных аллелей (ОтнР 1,00 (95% ДИ: 0,80–1,25), $p < 0,001$) [195]. Результаты другого метаанализа 14 исследований (20743 пациентов с ОКС или стабильной ИБС, перенесших ЧКВ, средний период наблюдения 11 месяцев) позволили авторам сделать вывод о том, что персонализация антиагрегантной терапии с учетом генетических факторов (носительство аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17* и rs1045642 гена *ABCB1*) или тестирования функции тромбоцитов способствует снижению риска ишемических событий без значимого увеличения риска кровотечений [196].

Однако доказательная база в отношении клинической и прогностической значимости фармакогенетики клопидогрела была получена на когорте пациентов с ОКС, в то время как в отношении пациентов с ОКС и сопутствующей ФП, находящихся на ДАТ (ПОАК+клопидогрел) она практически отсутствует. В доступной литературе нам удалось найти лишь несколько небольших (от 80 до 150 пациентов) исследований, в которых целенаправленно изучалась данная когорта пациентов [68, 70, 71, 197, 198].

Так, в исследовании А.И. Кочеткова и соавт. [71] принимали участие 150 пациентов (медиана возраста 65 лет [60,8;73,0], 80% мужчин), перенесших ОКС и получавших ДАТ. Из них 73 пациента с ИБС и сопутствующей ФП получали клопидогрел в комбинации с ПОАК (ривароксабан или апиксабан), а 77 пациентов без ФП – клопидогрел с АСК. За 16 недель наблюдения кровотечения зафиксированы у 26 (17,3%) пациентов. Среди пациентов с кровотечениями статистически значимо чаще встречался генотип *TT* по полиморфному варианту *CYP2C19*17*: 19,2% против 3,2% в группе без кровотечений ($p = 0,008$) [71]. Также среди пациентов с кровотечениями статистически значимо чаще встречались «сверхбыстрые» метаболизаторы (**17/*17*) ($p = 0,008$) [71].

В другом российском исследовании Д.А. Сычева и соавт. [68] авторы наблюдали 103 пациента с ФП и ОКС (средний возраст $73 \pm 9,8$ года, 54,5% мужчин), получавших комбинированную терапию (ривароксабан + клопидогрел) в режимах двойной или тройной антитромботической терапии. Проводилась оценка возможного влияния полиморфных вариантов генов *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *ABCB1* на антиагрегантную активность клопидогрела и на клинические исходы [68]. За период наблюдения (12 месяцев) имели место следующие неблагоприятные события: большое кровотечение - 11 (10,6%), сердечно-сосудистая смерть - 4 (3,9%), острое цереброваскулярное событие - 2 (2,0%) [68]. Количество пациентов с устойчивостью к лечению клопидогрелом (PRU, Platelet Reactivity Units, русск. единиц реактивности тромбоцитов >208) и имеющих повышенный риск кровотечений (PRU <95) составило 12 (11,7%) и 25 (24,3%) человек соответственно [68]. У носителей аллельного варианта *CYP2C19*17* ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы) были обнаружены статистически значимо более выраженное ингибирование активности тромбоцитов ($37,8 \pm 28,9\%$ по сравнению

с $25,0 \pm 25,9\%$; $p=0,013$) и более низкие значения единиц реактивности тромбоцитов ($121,4 \pm 63,5$ против $147,1 \pm 59,0$; $p=0,044$) по сравнению с "нормальными" метаболизаторами (*CYP2C19*1*1*) [68]. Кроме того, аллель *CYP2C19*17* был статистически значимо ассоциирован с повышенной госпитальной летальностью (0% против 6,7%; ОНР 0,42 (95% ДИ: 0,33–0,53), $p=0,046$) и сердечно-сосудистой смертностью (0% против 8,9%; ОНР 0,41 (95% ДИ: 0,33–0,52), $p=0,021$) [68].

М. Właziak и соавт. [197] (123 пациента с ФП, которым выполнено ЧКВ: 51% со стабильной ИБС и 49% с ОКС) оценивали распространённость резистентности к клопидогрелу с помощью теста агрегации тромбоцитов с АДФ (5 мкмоль/л), который был проведен через 24 часа после ЧКВ и приема нагрузочной дозы клопидогрела (600 мг). Общая распространённость резистентности к клопидогрелу составила 4,8% ($n=6$) [197]. У всех пациентов с выявленной резистентностью к клопидогрелу были обнаружены два типа аллелей - *CYP2C19*1* и *CYP2C19*2* [197]. Однако, в настоящее время отсутствуют общепризнанные пороговые значения для определения резистентности к клопидогрелу, что создает затруднение в толковании и суммировании результатов различных исследований, что подчеркивают и сами авторы данного исследования [197].

Q. Zhang и соавт. [70] наблюдали 80 китайских пациентов, перенесших ЧКВ, которое осложнилось развитием ФП (пациенты получали 75 мг клопидогрела в течение года после ЧКВ, анамнез приема антикоагулянтной терапии авторами не уточнен, порядок проведения ЧКВ авторами также не уточнен). Влияния различных генотипов *CYP2C19* на прогноз оценивали в двух группах: 1ая группа – 40 «нормальных» метаболизаторов, носители *CYP2C19*1*, 2ая – 40 «медленных» метаболизаторов, носители *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* [70]. Показатели агрегации тромбоцитов в группе «нормальных» метаболизаторов через 1, 3 и 12 месяцев после начала приема клопидогрела были статистически значимо ниже, чем в группе «медленных» метаболизаторов в те же временные промежутки ($p<0,05$) [70]. У «медленных» метаболизаторов частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (совокупность исходов: сердечно-сосудистая смертность, рецидив стенокардии, тромбоз стента, левожелудочковая сердечная недостаточность, геморрагический инсульт) была статистически значимо выше по сравнению с «нормальными» метаболизаторами ($p=0,001$) [70]. В частности, среди носителей генотипа *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* неблагоприятные сердечно-сосудистые события развились у 40% пациентов, тогда как в группе носителей генотипа *CYP2C19*1* лишь у 5% [70].

М. Berteotti и соавт. [198] в течение 3х месяцев наблюдали когорту пациентов европейской расы с ФП, перенесших ЧКВ (70% с ОКС, 30% со стабильной ИБС), и принимающих двойную (38%) или тройную (62%) антитромботическую терапию ($n=147$, средний возраст 78 ± 8 лет, 67% мужчин, 47 пациентов принимали ПОАК в составе ДАТ (84%), 53 пациента - в составе ТАТ

(58%)). Распределение генотипов по полиморфному варианту гена *CYP2C19* (*2 - нефункционирующий аллель) указывает на то, что большинство пациентов (74,8%) оказались гомозиготами *1/*1, 24,3% - гетерозиготами *1/*2, и лишь 0,9% - гомозиготами *2/*2. У пациентов с генотипами *2/*2 и *1/*2 медиана уровня PRU составила 210 [159; 247], тогда как у пациентов с генотипом *1/*1 (дикий тип) - 157 [113; 222], $p=0,039$ между группами [198]. С помощью регрессионного анализа Кокса авторы выявили статистически значимую взаимосвязь между повышенным риском возникновения неблагоприятных событий, входящих в комбинированную конечную точку (ИМ, тромбоз стента, чрескожное коронарное вмешательство, ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть) и повышением уровня PRU (ОтнР 2,93 (95% ДИ: 1,03 - 7,56), $p=0,027$), а также наличием аллельного варианта *CYP2C19**2 (ОтнР 5,21 (95% ДИ: 1,03 - 26,28), $p=0,045$) [198].

Таким образом, малочисленность литературных данных о возможностях фармакогенетического тестирования в когорте пациентов с ФП и ОКС, получающих ДАТ или ТАТ, а также убедительная польза проведения фармакогенетического тестирования при терапии клопидогрелом у пациентов с ИБС/ОКС, диктуют необходимость проведения специально спланированных исследований, посвященных данному вопросу для расширения представлений о методах повышения безопасности и эффективности ДАТ на основе персонализированного подхода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее диссертационное исследование состоит из двух этапов.

Дизайн 1 этапа исследования

Ретроспективное. На первом этапе исследования суммарно проанализированы 767 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП и сопутствующей ИБС. Все пациенты находились на плановом лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" и были отобраны в две группы в соответствии со сроками госпитализации: 342 пациента, госпитализированных в период с 01 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г., и 425 пациентов, госпитализированных в период с 01 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г., т.е. спустя 4 календарных года. Анализ историй болезней включал сравнительную характеристику (структура назначенных лекарственных средств, наличие и частота полипрагмазии, соответствие STOPP/START критериям) подгрупп пациентов с наличием перенесенного ИМ и без такового в один и тот же период (01.07.2018 - 30.06.2019 или 01.07.2022 - 30.06.2023), а также аналогично сравнительную характеристику тех же параметров среди пациентов только с ПИКС в анамнезе в разные календарные года.

Дизайн 2 этапа исследования (Рисунок 1)

Когортное, проспективное, открытое. В исследование включено 105 пациентов с ФП, перенесших ОКС не менее 3 месяцев назад и не более 12 месяцев назад, и находящихся на ДАТ, включающую в качестве антикоагулянта ривароксабан или апиксабан. В качестве антиагреганта в составе комбинированной антитромботической терапии пациенты могли получать любой антиагрегант (ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел или тикагрелор или прасургел). Исследование включало 5 визитов, в том числе 3 телефонных визита (визиты 2, 3, 4). На первом визите (визит 1) после подписания информированных согласий, было проведено комплексное клиническое обследование пациента, ретроспективная оценка кровотечений за период приема ДАТ (ривароксабана/апиксабана + антиагрегант, предшествующий 1 визиту), анализ сопутствующих заболеваний, оценка лекарственных назначений, оценка результатов лабораторных данных (клинического анализа крови, общего анализ мочи, биохимического анализа крови), а также был произведен забор крови для определения концентрации вч-СРБ, вч-Тр Т, вч-Тр I, галектина-3, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови, фармакокинетического (определение остаточной равновесной концентрации ривароксабана и апиксабана) и фармакогенетического (генотипирование аллельных вариантов генов *ABCB1* (rs1128503,

rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2*(rs890293) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифичной гибридизацией) исследований (Рисунок 1).

Визиты 2, 3 и 4 (телефонные) – были проведены через 4, 8 и 12 недель после визита 1 соответственно. У пациентов уточнялась информация о кровотечениях с помощью опросника и о тромбоэмболических событиях (данные о тромбоэмболических событиях должны были быть подтверждены соответствующей медицинской документацией).

Визит 5, заключительный: проводилось повторное клиническое обследование, сбор информации о кровотечениях по опроснику и сбор данных о тромбоэмболических событиях.

Схематически дизайн 2 этапа исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Схема дизайна 2 этапа исследования [199]

Этические аспекты. Протокол настоящего исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 заседания от 18 сентября 2023 г.). Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Этические принципы» проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

2.2. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения в исследуемую группу (1 этап)

1. Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца.
2. Возраст пациентов >65 лет.

Критерии невключения в исследуемую группу (1 этап)

1. Возраст <65 лет.
2. Обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем и др.).

Критерии исключения из исследуемой группы (1 этап)

Не применимо.

Критерии включения в исследуемую группу (2 этап)

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше.
2. Пациенты с ФП неклапанной этиологии, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, перенесшие ОКС не менее 3 месяцев назад, но не более 12 месяцев назад, принимающие ривароксабан/апиксабан и антиагрегант.
3. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в исследуемую группу (2 этап)

1. Возраст <18 лет.
2. Беременность, лактация.
3. Пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени.
4. СКФ <15 мл/мин/1,73м² по СКД-EPI
5. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин.

6. Обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем и др.).
7. Клинически значимое кровотечение на момент включения.
8. Перенесенный острый коронарный синдром < 3 месяцев назад.
9. Состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска кровотечений:
 - хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев;
 - тройная антитромботическая терапия;
 - обильное кровотечение любой локализации;
 - состояние после перенесенного геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев.
 - внутричерепное кровотечение в анамнезе.
 - пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.
 - тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) любой этиологии.
 - пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).
10. Наличие сопутствующей патологии:
 - системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.);
 - пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз;
 - пациенты с онкологическими заболеваниями;
 - пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью), холестатической желтухой или почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин);
 - пациенты с тяжелыми психическими расстройствами.
11. Повышенная чувствительность к клопидогрелу, ацетилсалициловой кислоте, тикагрелору, прасугрелу, ривароксабану, апиксабану.
12. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
13. Прием варфарина или дабигатрана.
14. Отказ дать информированное согласие.
15. Ожидаемая низкая приверженность лечению.

Критерии исключения из исследования (2 этап)

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Беременность.
3. Несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований.
4. Развитие острого коронарного синдрома в период наблюдения.
5. Отмена антиагреганта.
6. Отмена антикоагулянтной терапии апиксабаном/ривароксабаном, в том числе замена на другую схему (варфарин, дабигатран).
7. Низкая приверженность пациента к антитромботической терапии, отмеченная в период наблюдения.

2.3. Общая характеристика обследованных пациентов

Далее будет представлена общая характеристика только пациентов второго этапа исследования, так как характеристика пациентов первого этапа представлена в главе «Результаты» в соответствии с задачами настоящего диссертационного исследования.

Когорта пациентов, включенных в исследование на втором этапе, составляет 105 человек: медиана возраста 68,0 [62,0;76,0] лет, 62% мужчин, все пациенты европеоидной расы. Основные клинические характеристики представлены в Таблице 1. Большинство пациентов (76,2%) имели пароксизмальную форму ФП, в то время как постоянная форма наблюдалась у 23,8% пациентов, и отсутствовали пациенты с персистирующей формой ФП. Медиана длительности течения ФП составила 4,0 [2,0;10,0] года.

Время, прошедшее после ОКС на момент включения пациентов в исследование, составило 26,0 [13,8;39,3] недель. Исходом ОКС для 38 (36,2%) пациентов была нестабильная стенокардия, для 37 (35,2%) пациентов – ИМбпST и для 30 (28,6%) пациентов – ИМпST. ЧКВ со стентированием во время данного ОКС проведено у 81 (77,1%) пациента, у 7 (6,7%) пациентов предпочтительным методом реперфузии было выбрано АКШ, остальные пациенты (16,2%) подверглись консервативному лечению.

Согласно шкале CHA₂DS₂-VASc 100% пациентов в когорте имели высокий риск тромбоэмболических осложнений (медиана 5,0 [4,0;6,0] баллов). А при оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED менее половины - 50 (47,6%) пациентов - соответствовали высокому риску (медиана 2,0 [2,0;3,0] балла).

Медиана систолического АД составила 130,0 [120,0;140,0] мм рт.ст., диастолического АД - 80,0 [70,0;80,0] мм рт.ст., а ЧСС - 70,0 [63,0;78,0] уд/мин. Медиана индекса массы тела в когорте равнялась 28,2 [24,6;32,5] кг/м², при этом окружность талии больше нормы встречалась у 31

(29,5%) женщины и у 45 (42,9%) мужчин (медианы окружности талии 110,0 [95,8;123,8] и 104,0 [91,0;111,0] соответственно).

При анализе статуса курения выяснилось, что 50,5% пациентов никогда не курили, а среди другой половины когорты: 16,2% курили на момент включения и 23,8% бросили курить менее года назад. Анамнез употребления алкоголя был у 46,7% пациентов, большая часть их них (28,6% пациентов от абсолютного значения) употребляют алкоголь реже 1 раза в месяц.

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

Параметр	Всего n=105
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	68,0 [62,0;76,0]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	40 (38,1%) / 65 (61,9%)
Этническая принадлежность Европеоиды, абс. (%)	105 (100%)
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	26,0 [13,8;39,3]
Исходы ОКС, абс. (%):	
нестабильная стенокардия	38 (36,2%)
ИМпST	30 (28,6%)
ИМбпST	37 (35,2%)
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	81 (77,1%)
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	7 (6,7%)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	28,2 [24,6;32,5]
Окружность талии, женщины / мужчины, см, Ме [Q1;Q3]	110,0 [95,8;123,8] / 104,0 [91,0;111,0]
Пациенты с ОТ больше нормы женщины / мужчины, абс. (%) (норма ОТ ≤80 см у женщин и ≤94 см у мужчин)	31 (29,5%) / 45 (42,9%)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	25 (23,8%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	80 (76,2%)
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	4,0 [2,0;10,0]
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	5,0 [4,0;6,0]
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	105 (100%)
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2,0 [2,0;3,0]
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	50 (47,6%)
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0;140,0]
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80,0 [70,0;80,0]
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70,0 [63,0;78,0]
Статус курения (абс. (%))	
Курят в настоящее время, абс. (%)	17 (16,2%)
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	40,0 [28,5; 50,0]
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	25 (23,8%)
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	10 (9,5%)
Длительность курения, лет	40,0 [20,0; 48,3]
Никогда не курил, абс. (%)	53 (50,5%)

Продолжение Таблицы 1

Употребление алкоголя (абс. (%))	
Не употребляет	56 (53,3%)
Реже 1 раза в месяц	30 (28,6%)
2-4 раза в месяц	12 (11,4%)
2-3 раза в неделю	4 (3,8%)
≥4 раз в неделю	3 (2,9%)
Образование (абс. (%))	
Начальное и неполное среднее	10 (9,5%)
Среднее или среднее специальное	65 (61,9%)
Высшее	30 (28,6%)
Примечания: # - CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.	

Все пациенты имели диагноз ИБС, а в структуре ее преобладал атеросклероз коронарных артерий со стентированием и/или АКШ в анамнезе, встречающийся у 96 (91,4%) пациентов. Далее по распространённости следует ПИКС, диагностированный у 82 (78,1%) пациентов. И, наконец, симптомное проявление ИБС - стенокардия напряжения - присутствовала в диагнозе у 58 (55,2%) пациентов, а наиболее часто встречающимся функциональным классом стал второй - у 32 (30,5%) пациентов.

Гипертоническая болезнь диагностирована у 100% пациентов, включенных в настоящее диссертационное исследование, при этом 63 (60%) пациента, т.е. большая часть, имели неконтролируемый характер артериальной гипертензии. Хроническая сердечная недостаточность встречалась у 85 (81%) пациентов: I ФК по NYHA на момент первого визита - 16 (15,2%) пациентов; II ФК по NYHA - 49 (46,7%) пациентов; III ФК по NYHA - 20 (19%) пациентов. Пациенты с IV ФК по NYHA отсутствовали в настоящем исследовании.

Хроническая болезнь почек 1-4 стадий встречалась у 87 (82,9%) пациентов, наиболее часто была диагностирована вторая стадия у 53 (50,5%) пациентов, а 3-4 стадии суммарно выявлены у 31 (29,5%) пациента.

Сахарный диабет 2-го типа, ровно как и избыточная масса тела, отмечались в анамнезе у 37 (35,2%) пациентов, а у чуть большего количества, у 40 (38,1%) пациентов – ожирение. В структуре сопутствующих заболеваний также распространенными диагнозами стали: хроническая ишемия головного мозга - 53,3% пациентов, атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями – 26,7% пациентов, варикозная болезнь вен нижних конечностей – 25,7% пациентов, остеохондроз – 23,8% пациентов, хронический гастрит – 21,0% пациентов. Более подробно характеристика сопутствующих заболеваний представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Заболевание / состояние	Всего n=105
АГ	103 (100%)
Контролируемая АГ	63 (60%)
ИБС: ПИКС	82 (78,1%)
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	58 (55,2%)
1 ФК	12 (11,4%)
2 ФК	32 (30,5%)
3 ФК	14 (13,3%)
4 ФК	0 (0%)
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	96 (91,4%)
Стентирование и/или АКШ во время референсного ОКС, абс., %	88 (83,8%)
Атеросклероз периферических артерий клиническими проявлениями	28 (26,7%)
ХСН I-III ФК по NYHA	85 (81%)
I ФК	16 (15,2%)
II ФК	49 (46,7%)
III ФК	20 (19%)
IV ФК	0 (0%)
Сахарный диабет 2 типа	37 (35,2%)
Избыточная масса тела	37 (35,2%)
Ожирение 1-3 степени	40 (38,1%)
1 степени	25 (23,8%)
2 степени	9 (8,6%)
3 степени	6 (5,7%)
ОНМК по ишемическому типу в анамнезе	11 (10,5%)
ТИА в анамнезе	3 (2,9%)
ХИГМ	56 (53,3%)
ТЭЛА в анамнезе	2 (1,9%)
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	7 (6,7%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	27 (25,7%)
Хронический гастрит	22 (21%)
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	11 (10,5%)
Хронический панкреатит	3 (2,9%)
Хронический холецистит	8 (7,6%)
Желчнокаменная болезнь	12 (11,4%)
Хронический пиелонефрит	8 (7,6%)
ХБП С1-С4	87 (82,9%)
1 стадии	3 (2,9%)
2 стадии	53 (50,5%)
3а стадии	20 (19%)
3б стадии	8 (7,6%)
4 стадии	3 (2,9%)
3-4 стадии	31 (29,5%)
Анемия	21 (20%)
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	16 (15,2%)

Продолжение Таблицы 2

Остеохондроз	25 (23,8%)
Остеопороз	0 (0%)
Бронхиальная астма	6 (5,7%)
ХОБЛ	7 (6,7%)
Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.	

Результаты лабораторных методов исследования пациентов второго этапа исследования представлены в таблице 3. Показатели общего анализа крови в медианном значении не имеют отклонений от нормы. Медиана креатинина составила 94,9 [80,0; 109,6] мкмоль/л, а расчетной СКФ - 66,0 [53,5; 87,8] мл/мин/1,73м². Медиана N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида составила 637,9 [153,5; 2938,8] пг/мл. Оценка липидограммы показала медиану общего холестерина в 4,3 [3,5; 5,3] ммоль/л, а ЛПНП в 2,4 [1,8; 3,3] ммоль/л. Все пациенты нашего исследования имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, однако достижение целевого уровня ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) выявлено лишь у 15 (14,3%) пациентов.

Таблица 3 – Характеристика лабораторных данных пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (Ме [Q1;Q3])

Параметр	Всего n=105
Гемоглобин, г/л	137 [125,5; 147,5]
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7 [4,3; 5,0]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7 [5,9; 8,3]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	215 [175,0; 255,5]
Глюкоза, ммоль/л	6,4 [5,4; 7,8]
Креатинин, мкмоль/л	94,9 [80,0; 109,6]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	66,0 [53,5; 87,8]
Мочевина, ммоль/л	6,7 [5,6; 9,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л (n=56)	356,5 [287,9; 449,2]
Калий, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,6]
Общий белок, г/л (n=72)	68 [64,9; 71,8]
АлАТ, Ед/л	24,9 [18,7; 35,0]
АсАТ, Ед/л	20,4 [15,3; 34,9]
Общая КФК, Ед/л (n=46)	100 [69,8; 230,3]
Билирубин общий, мкмоль/л	12,1 [7,8; 17,8]
Билирубин прямой, мкмоль/л (n=47)	3,3 [2,4; 5,1]
NT-proBNP, пг/мл (n=70)	637,9 [153,5; 2938,8]
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,5; 5,3]
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,8; 3,3]
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]

Продолжение Таблицы 3

Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,9]
Гликированный гемоглобин у пациентов с диагнозом СД, %	7,3 [7,0; 8,3]
Примечания: NT-proBNP – N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида), АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, ЩФ – щелочная фосфатаза.	

В настоящем исследовании все пациенты, включенные на втором этапе, принимали двойную антитромботическую терапию. В качестве антикоагулянта в ее состав вошли или ривароксабан у 66 (62,9%) пациентов, или апиксабан у 39 (37,1%) пациентов. В качестве антиагреганта чаще всего назначали клопидогрел (89,5% пациентов), реже ацетилсалициловая кислота (8,6%) и тикагрелор (1,9% пациентов). Подробная характеристика антитромботических лекарственных средств представлена в Таблице 4.

Важно отметить выявленные нами нарушения режима дозирования антикоагулянтов (Таблица 4). Стандартная доза ривароксабана в этой клинической ситуации 20 мг 1 раз/сут. (при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин – 15 мг 1 раз/сут.), а стандартная доза апиксабана – 5 мг 2 раза/сут. (при наличии как минимум 2 из указанных факторов – возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в крови ≥ 133 мкмоль/л – используется доза 2,5 мг 2 раза/сут) [19, 20, 76]. Так, наиболее часто встречалось необоснованное снижение дозы ривароксабана - 28 (26,7%) пациентов, а также апиксабана - 8 (7,6%) пациентов. Передозировка же ривароксабана было отмечена лишь у 1 (1,0%) пациента, а апиксабана – у 2 (1,9%) пациентов.

Таблица 4 - Характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

ЛС	Всего, n=105
АСК 50 мг	1 (1%)
АСК 75 мг	4 (3,8%)
АСК 100 мг	4 (3,8%)
Клопидогрел 75 мг	94 (89,5%)
Тикагрелор 180 мг	2 (1,9%)
Ривароксабан / апиксабан	66 (62,9%) / 39 (37,1%)
Ривароксабан 20 мг	31 (29,5%)
Ривароксабан 15 мг	32 (30,5%)
Ривароксабан 10 мг	3 (2,9%)
Апиксабан 10 мг	28 (26,7%)
Апиксабан 5 мг	11 (10,5%)
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	8 (7,6%)
Передозировка апиксабана	2 (1,9%)
Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	28 (26,7%)
Передозировка ривароксабана	1 (1,0%)
Примечание: указана суточная дозировка лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.	

При рассмотрении препаратов, назначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (Таблица 5), стоит обратить внимание на частоту применения таких групп медикаментов, как статины (90,5%), β -адреноблокаторы (76,2%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II (72,4%), валсартан/сакубитрил (9,5%), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (38,1%).

Таблица 5 – Характеристика лекарственных средств, назначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Всего n=105
иАПФ/БРА	76 (72,4%)
Валсартан/сакубитрил	10 (9,5%)
β -адреноблокаторы	80 (76,2%)
Дигидропиридиновые БКК	33 (31,4%)
Верапамил	1 (1,0%)
Моксонидин	6 (5,7%)
Антиаритмические средства	
Амиодарон	15 (14,3%)
Соталол	14 (13,3%)
Диуретики	
Петлевые	24 (22,9%)
Тиазидные	4 (3,8%)
Тиазидоподобные	8 (7,6%)
АМКР	40 (38,1%)
Гиполипидемические средства	
Статины	95 (90,5%)
Эзетимиб	22 (21,0%)
Фенофибрат	1 (1,0%)
Омега-3 ПНЖК	1 (1,0%)
Антиангинальные средства	
Ивабрадин	2 (1,9%)
Нитраты	4 (3,8%)
Триметазидин	3 (2,9%)
Ранолазин	1 (1,0%)
Другие лекарственные средства	
Дигоксин	2 (1,9%)
Примечания: АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.	

Другие лекарственные средства, назначенные пациентам второго этапа настоящего диссертационного исследования, суммированы в таблице 6. Более половины пациентов - 57 (54,3%) – получали один из ингибиторов протонной помпы, наиболее часто омепразол (28,6%). Сахароснижающие препараты получали 38 (36,2%) пациентов: 21 (20,0%) пациент – метформин, 19 (18,1%) пациентов - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, 11 (10,5%)

пациентов – препараты сульфонилмочевины и сахароснижающие лекарственные средства других групп получали менее 10% пациентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Всего n=105
Сахароснижающие препараты	
Любые сахароснижающие ЛС	38 (36,2%)
Инсулины	6 (5,7%)
Инсулины короткого действия	4 (3,8%)
Инсулины средней продолжительности действия	1 (1%)
Инсулины длительного действия	5 (4,8%)
Пероральные сахароснижающие ЛС, в том числе в комбинации с инсулином	36 (34,3%)
Препараты сульфонилмочевины	11 (10,5%)
Метформин	21 (20,0%)
иДПП4	9 (8,6%)
иНГЛТ-2	19 (18,1%)
Аналоги ГПП-1	1 (1,0%)
Препараты, применяемые для защиты ЖКТ	
ИПП	57 (54,3%)
Омепразол	30 (28,6%)
Пантопразол	22 (21,0%)
Эзомепразол	2 (1,9%)
Рабепразол	3 (2,9%)
Другие лекарственные средства	
Аллопуринол	8 (7,6%)
НПВП	4 (3,8%)
Препараты железа	4 (3,8%)
Левотироксин	11 (10,5%)
α -адреноблокаторы	6 (5,7%)
Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ИБС - ишемическая болезнь сердца, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФП - фибрилляция предсердий.	

2.4. Методы исследования

2.4.1. Клиническое обследование больного

Антропометрические показатели включали в себя измерение веса (кг) при помощи напольных медицинских электронных весов ВМЭН-200 (ОАО «ТВЕС», Россия), роста (м) при помощи ростомера РМ-"Диакомс" (ООО "Фирма ДИАКОМС", Россия) и окружности талии (см) при помощи сантиметровой ленты (Gamma, Китай) [199]. Расчет ИМТ произведен по формуле Кетле: $ИМТ = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$ [199].

Измерение офисного АД производилось при помощи тонометра Omron M3 Expert HEM-7132-ALRU (Omron, Япония) согласно рекомендациям по измерению АД [200, 201]. ЧСС (уд/мин) измерена при аускультации сердца.

Клиническое обследование пациентов включало также сбор жалоб, анамнеза заболеваний и их осложнений, сбор информации о вредных привычках (анамнез употребления алкоголя и курения) и приеме медикаментозной терапии.

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений проведена с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (Приложение А), а оценка риска кровотечений с использованием шкалы HAS-BLED (Приложение Б), которые являются общепринятыми для пациентов с ФП [199].

Наличие геморрагических осложнений на фоне приема ривароксабана / апиксабана в составе двойной антитромботической терапии (как ретроспективно, с момента ее инициации и до визита включения, так и проспективно при последующих визитах, включая заключительный) оценено с помощью шкалы кровотечений (Приложение В), включающей источник кровотечения (синяки, носовое, из полости рта, маточное и др.) и характеристику эпизодов кровотечений (длительность, частота, факт обращения за медицинской помощью). Последующий анализ проводился по балльной системе, являющейся ключом данной шкалы (Приложение В).

Наличие сопутствующих заболеваний фиксировано на основе опроса пациента и его медицинской документации, а при помощи индекса коморбидности Чарлсон (Charlson index) (Приложение Г) проведена оценка полиморбидности [200].

Также проводился обзор действующей медикаментозной терапии (перечень и количество препаратов, доза, кратность, длительность приема, способ введения препарата) [200]. Оценка лекарственных назначений проводилась с помощью STOPP/START критериев (версия 2, 2015 г.), содержащих 80 STOPP-критериев (англ. Screening Tool of Older People's Prescriptions), которые представляют собой скрининг потенциально не рекомендованных ЛС у пациентов старше 65 лет,

и 34-START-критерия (англ. Screening Tool to Alert to Right Treatment), которые отражают не назначение показанных ЛС [202].

2.4.2. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам до включения в исследование в рамках рутинного обследования были проведены: общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови, в том числе креатинин с расчетом СКФ (мл/мин/1,73 м²) по формуле СКD-EPI и клиренса креатинина (мл/мин, по формуле Кокрофта-Голта) [203].

Оценка концентрации маркеров фиброза и воспаления в крови

Забор венозной крови осуществлялся в вакуумную пробирку VacPlus (HEBEI XINLE SCI&TECH CO., Китай) с активатором свертывания (кремнезем) и разделительным гелем объемом 8,5 мл. С целью получения сыворотки образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин. в течение 15 минут. После центрифугирования одноразовой пипеткой отбирали не менее 500 мкл сыворотки (мутные хилезные и гемолизированные образцы не допускались к взятию) в пробирку типа Эппендорф. Материал хранился при температуре -80°C до момента проведения тестирования, повторная разморозка / заморозка образцов не допускалась. После размораживания сыворотки крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию галектина-3, трансформирующего фактора роста β 1, вч-Тр Т, вч-Тр I с использованием коммерчески доступных наборов реактивов: галектин-3 (набор производителя RayBiotech, США, референсные значения < 8,65), трансформирующий фактор роста-бета-1 (набор производителя RayBiotech, США, референсные значения < 33 нг/мл), вч-Тр Т (набор производителя Wuhan Fine Biotech, Китай, референсные значения < 13 пг/мл), вч-Тр I (набор производителя Monobind, США, референсные значения < 0,4 нг/мл). Концентрация вч-СРБ (мг/л) была определена методом латексной иммунотурбидиметрии (набор производителя Beckman Culter Inc., США).

Фармакокинетическое исследование

Для фармакокинетического тестирования производился забор 6 мл венозной крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) перед очередным приёмом ривароксабана и клопидогрела или через 13–15 часов после последнего приема апиксабана [204, 205]. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин. в течение 15 минут [204, 205]. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась [204, 205]. Материал хранился

при температуре -80°C до момента проведения тестирования, повторная разморозка / заморозка образцов не допускалась [204, 205]. Определение концентрации ривароксабана / апиксабана в образцах плазмы крови после размораживания проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием [204, 205].

Хроматографическое разделение проводили с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 (в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок) [204, 205]. В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (длина 100 мм; внутренний диаметр 2,1 мм; зернение 3,5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C [204, 205]. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствор «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли водой деионизованной до общего объема 1 л) и раствор «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1 л) [204, 205]. Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования [204, 205]. Смешивание компонентов подвижной фазы в ходе анализа проводили по следующей программе (Таблица 7):

Таблица 7 - Программа смешивания компонентов подвижной фазы в ходе анализа [204, 205]

Время, мин	Компонент «А», %	Компонент «Б», %	Скорость потока подвижной фазы, мл/мин
0	90	10	0,4
1,5	90	10	0,4
2,0	80	20	0,4
6,0	40	60	0,4
7,0	90	10	0,4
10,0	90	10	0,4

Объем вводимой пробы составил 5 мкл. Анализ проводили в течение 10 мин. Целевые соединения определяли с использованием масс-спектрометра (тип тройной квадруполь) AgilentTripleQuad LC/MS 6410 с ионизацией электроспреем в режиме положительной ионизации [204, 205]. Спектры целевых соединений регистрировали в режиме множественных молекулярных реакций. Давление газа распылителя составляло 34 psi. Объемная скорость осушающего газа 8 л/мин, температура ионного источника 350°C . Значение напряжения фрагментации составляло 135 В; напряжение на ячейке соударений 30 В [204, 205]. В этих условиях предел количественного определения целевых соединений составил 5 нг/мл [204, 205].

Пробоподготовку проводили осаждением белков плазмы крови [204, 205]. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% соляной кислотой HCl (в соотношении компонентов 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 мин [204, 205]. Затем образцы перемешивали еще раз. Далее, полученные

образцы центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин [204, 205]. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа для проведения анализа [204, 205].

Фармакогенетическое тестирование

Для генотипирования производился забор 6 мл венозной крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) [204, 205]. Материал хранился при температуре -80°C до момента проведения тестирования, повторная разморозка / заморозка образцов не допускалась [204, 205]. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора для экстракции ДНК на сорбенте (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. Контроль количества и качества выделенной ДНК осуществляли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, США) [204, 205].

Определение носительства генетических полиморфизмов rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5* проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов "SNP-Скрин" (ЗАО «Синтол», Россия) [204, 205]. Согласно инструкции производителя в каждую пробу вносилось: 2.5×Реакционная смесь – 10 мкл, 2.5×Разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл и по 5 мкл ДНК исследуемого образца [204, 205]. Программа амплификации для определения носительства SNP гена *ABCB1* включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем повтор этапов денатурации при 95°C - 15 секунд и отжига при 63°C - 40 секунд в течение 40 циклов [204, 205]. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и HEX. Программа амплификации для определения носительства rs776746 гена *CYP3A5* включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем повтор этапов денатурации при 95°C - 15 секунд и отжига при 60°C - 40 секунд в течение 39 циклов [204, 205]. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: ROX и HEX [204, 205].

Определение носительства генетического полиморфизма rs890293 *CYP2J2* проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США) [204, 205]. Согласно инструкции производителя, применялся «TaqMan®SNP Genotyping Assays» 0,5 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG и 9,5 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробу вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов [204, 205]. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в

течение 10 минут, затем денатурация при 95°C - 15 секунд и отжиг при 60°C - 1 минута в течение 49 циклов [204, 205]. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC [204, 205].

Носительство rs35599367 гена *CYP3A4* определялось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с помощью коммерческих наборов реагентов с аллельспецифичными зондами (производитель - ООО «ТестГен», Россия) [204, 205]. Согласно инструкции производителя в каждую пробу вносилось: смесь для ПЦР – 4 мкл, Taq-полимераза – 2 мкл, вода – 3 мкл и по 1 мкл ДНК исследуемого образца [204, 205]. Программа амплификации включала в себя инкубацию при 95°C в течение 2 минут, затем денатурацию при 94°C – 10 секунд и отжиг при 60°C – 30 секунд в течение 40-50 циклов, в соответствии с инструкциями производителя [204, 205]. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC [204, 205].

Носительство rs4244285, rs4986893 и rs12248560 гена *CYP2C19* определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с помощью коммерческих наборов реагентов с аллельспецифичными зондами (производитель - ООО «Синтол», Россия) [204]. Согласно инструкции производителя, в каждую пробу вносилось: смесь для ПЦР – 10 мкл, разбавитель – 10 мкл, Taq-полимераза – 0,5 мкл и по 5 мкл ДНК исследуемого образца [204]. Программа амплификации для полиморфизмов rs4244285, rs4986893 включала в себя инкубацию при 95°C в течение 3 минут, затем денатурацию при 95°C - 15 секунд и отжиг при 63°C – 40 секунд в течение 40 циклов, в соответствии с инструкциями производителя [204]. Программа амплификации для rs12248560 гена *CYP2C19* включала в себя инкубацию при 95°C в течение 3 минут, затем денатурацию при 95°C - 15 секунд и отжиг при 60°C – 40 секунд в течение 40 циклов, в соответствии с инструкциями производителя. [204].

2.4.3. Инструментальные методы исследования

Большинству пациентов второго этапа исследования (n=95) проведена трансторакальная эхокардиография, в том числе с использованием методики Speckle Tracking, расчетом стрейна левого предсердия и левого желудочка, а также их скоростей.

Рутинная трансторакальная эхокардиография

Рутинная трансторакальная эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц) в положении пациента лёжа на левом боку. Регистрация и анализ

эхокардиографических данных (включая линейные, объёмные, доплерографические показатели, сегментарный анализ сократимости и прочие структурно-функциональные показатели) выполнялись согласно Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по стандартизации протокола трансторакальной эхокардиографии [204, 206], рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке структуры и функций камер сердца [204, 207], рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по оценке диастолической функции [204, 208] и консенсусу Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (2016 г.) [204, 209].

В ходе исследования данные получали, используя стандартные доступы – парастернальный, апикальный, субкостальный, а также в ряде случаев супрастернальный. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ, объема ЛП применялся биплановый метод дисков по Simpson [204, 207]. Суждение о наличии дилатации левых камер сердца формировали на основании расчета индекса их объема по площади поверхности тела [204, 207].

С целью выявления гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) рассчитывался индекс массы его миокарда [204, 207] с индексацией по росту в степени 2,7 [201, 204, 207]. ГМЛЖ диагностировалась в случае, если индекс массы миокарда левого желудочка превышал $47 \text{ г/м}^{2,7}$ и $50 \text{ г/м}^{2,7}$, соответственно, для мужчин и женщин [201].

С целью анализа диастолической функции [204, 208] при помощи тканевой доплерографии определяли скорость пика Е трансмитрального кровотока, скорость пика е' на уровне латеральной и медиальной части левого атриовентрикулярного кольца, соотношение $E/e'_{\text{среднее}}$. В дополнение к этому оценивалась скорость потока трикуспидальной регургитации и анализировался индекс объема ЛП. При наличии регулярного ритма регистрировали скорость пика А трансмитрального кровотока и определяли соотношение Е/А. Согласно имеющимся рекомендациям [204, 208], также регистрировался ряд дополнительных параметров, характеризующих давление наполнения ЛЖ.

Speckle Tracking эхокардиография

Регистрацию и постобработку данных проводили на ультразвуковом аппарате Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA), используя широкополосный секторный датчика S5-1 (1-5 МГц). Исследование выполнялось согласно принципам, изложенным в консенсусе Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, Американского эхокардиографического общества, Рабочей группы производителей инструментов визуализации по стандартизации определения деформации левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия по методу

Speckle Tracking [204, 210], консенсусе Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (2016 г.) [204, 209] и консенсусе по использованию существующих и внедряемых методик количественной оценки механики сердца (2011 г.) [211]. Эхокардиографические данные сохраняли при задержке дыхания пациентом на выдохе. В режиме реального времени производилась синхронная регистрация одного электрокардиографического отведения от конечностей [204]. За референсную (нулевую) точку стрейна принимался стрейн, в момент появления на электрокардиограмме восходящего колена зубца R [204].

Для ЛЖ анализировали циркулярный и продольный стрейн, а также их скорости [204]. С этой целью регистрировали кинопетли из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ, а также из апикального доступа – по длинной оси ЛЖ, из четырех- и двухкамерной позиций [204]. Четырех- и двухкамерная позиции из апикального доступа применялась также для расчета продольного стрейна миокарда ЛП и его скорости [204].

Расчетные показатели жесткости и деформации миокарда левого предсердия, левого желудочка и сопряжения из механики с функциональным статусом системной гемодинамики

В рамках диссертационного исследования проводился расчёт показателей, характеризующих на основе эхокардиографических данных и в ряде случаев уровня АД, упруго-эластические свойства миокарда левых камер сердца, их жёсткость и сопряжение функционального статуса миокарда с системной гемодинамикой [204]. Указанные расчетные параметры включали в себя коэффициент диастолической эластичности ЛЖ [212], конечно-систолическую эластичность ЛЖ [212], конечно-диастолическую жёсткость ЛЖ [213], индекс жесткости левого предсердия, а также индекс его растяжимости [204, 214-216].

Для их расчета данных показателей применяли следующие формулы:

Коэффициент диастолической эластичности левого желудочка (безразмерный = $(E/e'_{\text{латер}})/\text{УО}$, [212]. В формуле «Е» представляет собой скорость пика Е трансмитрального кровотока в м/с; « e' » – скорость пика e' в латеральной части левого атриовентрикулярного кольца в м/с; «УО» – ударный объём ЛЖ в мл [204].

Конечно-систолическая эластичность левого желудочка (мм рт.ст./мл) = $(0,9 \times \text{САД}) / \text{КСО ЛЖ}$, [212]. В формуле «САД» представляет собой офисное систолическое артериальное давления в мм рт.ст.; «КСО» – конечно-систолический объём ЛЖ (в мл), полученный по модифицированному методу Simpson [204].

Конечно – диастолическая жёсткость левого желудочка [мм рт. ст./мл] = $\frac{11,96 + 0,596 \times (E/e'_{\text{septal}})}{\text{КДО ЛЖ}_{\text{simp}}}$, [213]. В формуле «Е» представляет собой скорость пика Е трансмитрального кровотока в м/с; «е'» – скорость пика е' в септальной части митрального кольца в м/с; «КДО ЛЖ» – конечно-диастолический объём левого желудочка в мл [204].

Индекс жесткости левого предсердия [безразмерный] = $(E/e')/\text{Стрейн левого предсердия}$ [214, 216]. В формуле «Е» представляет собой скорость пика Е трансмитрального кровотока в м/с; «е'» – усреднённую скорость пиков е' левого атриовентрикулярного кольца, в м/с.

Индекс растяжимости левого предсердия [безразмерный] = $\frac{\text{Объём ЛП}_{\text{max}} - \text{Объём ЛП}_{\text{min}}}{\text{Объём ЛП}_{\text{min}}}$, [214]. В формуле «Объём ЛП_{max}» представляет собой максимальный объём левого предсердия в мл; «Объём ЛП_{min}» минимальный объём левого предсердия в мл [204].

Эффективная артериальная эластичность [214] [мм рт.ст./мл] = $(0,9 \times \text{САД})/\text{УО}$. В формуле «САД» представляет собой офисное систолическое артериальное давление в мм рт.ст., «УО» – ударный объём левого желудочка в мл [204].

Артериальный комплаенс [212] [мл /мм рт.ст.] = $\text{УО}/\text{ПД}$. В формуле «УО» представляет собой ударный объём ЛЖ в мл, «ПД» – офисное пульсовое артериальное давления в мм рт.ст. [204].

Электрокардиография

Всем пациентам выполнялась электрокардиография на электрокардиографе Schiller Cardiovit AT-102 plus для оценки ритма на момент включения пациента в исследования. Регистрация многоканальной ЭКГ проводилась в положении пациента лежа на спине с использованием 4 стандартных и 6 грудных отведений. Стандартная амплитуда записи ЭКГ - 10 мм/мВ, скорость 25 мм/сек.

2.4.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 27.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка [137]. Все количественные данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей, качественные показатели – в виде абсолютных значений и соответствующих им частот в процентах. Значения «р» рассчитывались с помощью критерия χ^2 -квадрат/точного критерия Фишера для категориальных переменных, а для количественных переменных с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном

(параметрическом) распределении и с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок при ненормальном (непараметрическом) распределении. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [137].

Для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями использовали линейный регрессионный анализ [204]. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка наличия кровотечений в зависимости от исследуемых показателей проводили методом логистической регрессии [204]. Для непрерывных зависимых переменных строили модели с определением их статистической значимости, по которым можно рассчитать вероятность наличия кровотечений для каждого значения непрерывной переменной [204]. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Для бинарных независимых переменных определялось ОШ и 95% ДИ. Значимыми считали различия при $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1 [204].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты анализа данных историй болезни пациентов, госпитализированных в 2018–2019 гг.

На первом этапе исследования нами были отобраны истории болезни 342 пациентов в возрасте 65 лет и старше с сочетанием ФП и ИБС, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении в период с 01 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г.

Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия перенесенного ИМ в анамнезе: группа 1 - 214 пациентов с отсутствием ПИКС и группа 2 - 128 пациентов с ПИКС [17]. Исходная сравнительная характеристика групп пациентов, включенных в анализ, представлена в Таблице 8. Медиана возраста пациентов из группы 1 составила 85 [78;90] лет, из 2-ой группы - 85,5 [78;90] лет ($p=0,934$); в обеих группах преобладали женщины (70,6% и 65,6% женщин в 1 и 2 группе соответственно, $p=0,41$) [17]. Наиболее часто встречающейся формой ФП как в 1, так и во 2 группе была постоянная форма (у 49,5% пациентов 1 группы и у 52,3% пациентов 2 группы), затем пароксизмальная (42,5% пациентов 1 группы; 35,9% пациентов 2 группы) и, наконец, персистирующая (7,9% пациентов 1 группы; 11,7% пациентов 2 группы) (различия между группами статистически незначимы) [17]. В группе пациентов с ПИКС чаще встречалось стентирование коронарных артерий и/или аорто-коронарное шунтирование (АКШ) ($p<0,001$). Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ПИКС, по сравнению с группой без такового, медиана итогового балла по шкале CHA(2)DS(2)-VASc была статистически значимо больше, чем у пациентов без ПИКС: 6 [6;7] и 5 [5;6] баллов соответственно, $p<0,001$ [17]. В остальном клинические характеристики пациентов в двух группах не имели статистически значимых различий.

Таблица 8 - Клинические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 1 этапе (2018-2019 гг.) [17]

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n=214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n=128	p
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	85 [78;90]	85,5 [78;90]	0,93
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	151 (70,6%) / 63 (29,4%)	84 (65,6%) / 44 (34,4%)	0,41
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	91 (42,5%)	46 (35,9%)	0,28
Постоянная форма ФП, абс. (%)	106 (49,5%)	67 (52,3%)	0,70
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	17 (7,9%)	15 (11,7%)	0,33

Продолжение Таблицы 8

Стенокардия напряжения II-IV ФК, абс. (%)	167 (78,0%)	110 (85,9%)	0,10
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	130 (60,7%)	69 (53,9%)	0,26
Стенокардия напряжения III ФК, абс. (%)	36 (16,8%)	41 (32,0%)	0,002*
Стенокардия напряжения IV ФК, абс. (%)	1 (0,5%)	0	1,00
ПИКС, абс. (%)	0	128 (100%)	<0,001*
Стентирование и/или АКШ в анамнезе, абс. (%)	6 (2,8%)	29 (22,7%)	<0,001*
Итоговый балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	5 [5;6]	6 [6;7]	<0,001*
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	214 (100%)	128 (100%)	-----
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	2 [2;3]	2 [1;3]	0,55
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	78 (36,4%)	46 (35,9%)	1,00
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	28,1 [25,36;31,25]	29,9 [25,89;32,86]	0,25
САД, мм рт ст, Ме [Q1; Q3]	150 [135;160]	145 [140;160]	0,50
ДАД, мм рт ст, Ме [Q1; Q3]	80 [80;80]	80 [80;80]	0,80
ЧСС, уд/мин, Ме [Q1; Q3]	77 [68;92,5]	78 [68;92,4]	0,76
Число пациентов с ЧСС 55-60 уд./мин., абс. (%)	17 (7,9%)	17 (13,3%)	0,16
Примечания: АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечных сокращений; [#] - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин; * - различия между группами статистически значимы.			

Анализ сопутствующих заболеваний в группах с ФП и ИБС с наличием/отсутствием ПИКС (Таблица 9) показал, что 100% пациентов в обеих группах имели сопутствующую артериальную гипертензию (АГ), а 99% пациентов - хроническую сердечную недостаточность (ХСН) различных функциональных классов (ФК) с I по IV по классификации New York Heart Association (NYHA), причем в 1 группе (без ПИКС) статистически значимо чаще встречалась ХСН I ФК по NYHA - у 11,2% пациентов в 1 группе и у 3,1% пациентов во 2 группе ($p=0,015$), а во 2 группе (с ПИКС в анамнезе), напротив, статистически значимо чаще встречалась ХСН IV ФК по NYHA (4,7% пациентов во 2 группе; в 1 группе пациенты с IV ФК по NYHA отсутствовали; $p=0,006$) (Таблица 9) [17]. Также во 2 группе статистически значимо чаще встречались сахарный диабет 2 типа (СД2) (20,1% пациентов в 1 группе и 34,4% пациентов во 2 группе; $p=0,005$), ожирение III степени (2,3% пациентов в 1 группе и 7,8% пациентов во 2 группе; $p=0,034$), болезни опорно-двигательной системы (58,4% пациентов в 1 группе и 70,3% пациентов во 2 группе; $p=0,037$) и хроническая болезнь почек (ХБП) 3б стадии (16,8% пациентов в 1 группе и 28,1% пациентов во 2 группе; $p=0,019$) (Таблица 9) [17]. ХБП (стадии 2-5) была третьей по

частоте встречаемости сопутствующей патологией, ею страдали 98,1% пациентов 1 группы и 99,2% пациентов 2 группы (Таблица 9) [17].

Таблица 9 - Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%)) [17]

Заболевание / состояние	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
АГ	214 (100%)	128 (100%)	-----
ОНМК [#] в анамнезе	44 (20,6%)	38 (29,7%)	0,08
ХСН ФК I–IV NYHA	213 (99,5%)	127 (99,2%)	1,00
ХСН ФК I NYHA	24 (11,2%)	4 (3,1%)	0,015*
ХСН ФК II NYHA	161 (75,2%)	97 (75,8%)	1,00
ХСН ФК III NYHA	27 (12,6%)	20 (15,6%)	0,54
ХСН ФК IV NYHA	0 (0%)	6 (4,7%)	0,006*
ХБП C2-C5	210 (98,1%)	127 (99,2%)	0,65
ХБП C2	62 (29%)	36 (28,1%)	0,97
ХБП C3a	100 (46,7%)	47 (36,7%)	0,09
ХБП C3б	36 (16,8%)	36 (28,1%)	0,019*
ХБП C4	12 (5,6%)	7 (5,5%)	1,00
ХБП C5	0 (0%)	1 (0,8%)	0,37
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	61 (28,5%)	46 (35,9%)	0,19
Заболевания периферических артерий	30 (14,0%)	29 (22,7%)	0,08
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	34 (15,9%)	20 (15,6%)	1,00
Аденома простаты / ДГПЖ	32 (15%)	20 (15,6%)	0,99
Сахарный диабет 2 типа	43 (20,1%)	44 (34,4%)	0,005*
Анемия	49 (22,9%)	40 (31,3%)	0,12
Хронический запор	57 (26,6%)	39 (30,5%)	0,52
Болезни опорно-двигательной системы	125 (58,4%)	90 (70,3%)	0,037*
Остеопороз	8 (3,7%)	3 (2,3%)	0,70
Ожирение I–III ст.	71 (33,2%)	54 (42,2%)	0,34
Ожирение I ст.	54 (25,2%)	33 (25,8%)	0,12
Ожирение II ст.	12 (5,6%)	11 (8,6%)	0,40
Ожирение III ст.	5 (2,3%)	10 (7,8%)	0,034*
Избыточная масса тела	78 (36,4%)	50 (39,1%)	0,97

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); * - различия между группами статистически значимы.

При оценке индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с ФП и ИБС нами выявлен статистически значимо большее его значение в группе с наличием ПИКС - 7 [6;8] баллов, чем в группе без наличия ПИКС - 6 [5;7] баллов ($p < 0,001$) (Таблица 10) [17]. В 1 группе статистически чаще встречается значение индекса коморбидности 3-5 баллов (41,1% пациентов в 1 группе и 6,3% пациентов во 2 группе; $p = < 0,001$), а во 2 группе статистически значимо большее количество пациентов имело индекс коморбидности Чарлсон, равный ≥ 6 баллов (58,9% пациентов в 1 группе и 93,8% пациентов во 2 группе; $p = < 0,001$).

Таблица 10 - Характеристика индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%)) [17]

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n=214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n=128	p
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;7]	7 [6;8]	<0,001*
1 балл	0 (0%)	0 (0%)	-----
2 балла	0 (0%)	0 (0%)	-----
3 балла	12 (5,6%)	0 (0%)	0,004*
4 балла	18 (8,4%)	1 (0,8%)	0,006*
5 баллов	58 (27,1%)	7 (5,5%)	<0,001*
6 баллов	53 (24,8%)	26 (20,3%)	0,42
7 баллов	41 (19,2%)	37 (28,9%)	0,05
8 баллов	20 (9,3%)	27 (21,1%)	0,004*
9 баллов	9 (4,2%)	19 (14,8%)	0,001*
10 баллов	1 (0,5%)	7 (5,5%)	0,005*
11 баллов	0 (0%)	3 (2,3%)	0,05
12 баллов	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00
13 баллов	0 (0%)	1 (0,8%)	0,37
16 баллов	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00
3–5 баллов	88 (41,1%)	8 (6,3%)	<0,001*
6 и более баллов	126 (58,9%)	120 (93,8%)	<0,001*
7 и более баллов	73 (34,1%)	94 (73,4%)	<0,001*
8 и более баллов	32 (15,0%)	57 (44,5%)	<0,001*
9 и более баллов	12 (5,6%)	30 (23,4%)	<0,001*
10 и более баллов	3 (1,4%)	11 (8,6%)	0,003*
<i>Примечания:</i> ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

При анализе лабораторных показателей (Таблица 11) выявлены следующие статистически значимые различия между группами:

1) значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были статистически значимо меньше во 2 группе по сравнению с 1 группой (53,0 [46;61] мл/мин/1,73м² и 49,5 [41,75;60] мл/мин/1,73м² для 1 и 2 группы соответственно, $p = 0,022$) [17];

2) уровень прямого билирубина был статистически значимо больше во 2 группе по сравнению с 1 группой (2,9 [2,1;4,0] мкмоль/л и 3,2 [2,3;4,5] мкмоль/л для 1 и 2 группы соответственно, $p=0,049$). По другим лабораторным параметрам группы были сопоставимы. Важно отметить, что только один пациент (во 2 группе - ФП + ИБС:ПИКС) из всей выборки (только у 53 пациентов в истории болезни был указан уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)) достиг целевого уровня ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л). Медиана ЛПНП в 1 группе составила 2,6 [2,0;3,3] ммоль/л, во 2 группе - 2,5 [2,0;3,3] ммоль/л (различия между группами статистически незначимы).

Таблица 11 - Характеристика лабораторных данных у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (Ме [Q1; Q3]) [17]

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n=214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n=128	p
Гемоглобин, г/л	124 [111;137,5]	125,5 [111;137]	1,00
Тромбоциты, 10^9 /л	217 [176;261]	217 [184;270]	0,52
Креатинин, мкмоль/л	95,1 [83,55;110]	102 [87,2;111,75]	0,08
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 [46;61]	49,5 [41,75;60]	0,022*
Калий, ммоль/л	4,5 [4,2;4,8]	4,6 [4,3;4,9]	0,24
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,9;5,6]	4,4 [3,8;5,2]	0,32
Триглицериды, ммоль/л	1,05[0,73;1,42]	1,08 [0,76;1,57]	0,84
ЛПНП, ммоль/л	n=35 2,6 [2,0;3,3]	n=18 2,5 [2,0;3,3]	0,16
Число пациентов с целевым уровнем ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л), абс. (%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0,37
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,8;5,8]	5,2 [4,8;6]	0,48
Билирубин общий, мкмоль/л	12,8 [9,3;17,4]	13,9 [9,0;18,5]	0,48
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9 [2,1;4,0]	3,2 [2,3;4,5]	0,049*
Билирубин не прямой, мкмоль/л	9,5 [6,7;13,2]	9,7 [6,5;14,2]	0,83
АлАТ, Ед/л	14 [10;21]	15 [10;21]	0,77
АсАТ, Ед/л	20 [17;24]	19 [16;25]	0,51
Общий белок, г/л	67,9 [64,7;71,1]	68,2 [64,8;71,1]	0,87
Примечания: АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспаратаминотрансфераза; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Максимальное количество одновременно назначенных препаратов в 1 группе составило 7 [6;8], во 2 группе - 8 [6;9], различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,002$) (Таблица 12) [17]. Пять и более препаратов одновременно, что соответствует критерию полипрагмазии, получали 199 (93,0%) пациентов в 1 группе и 124 (96,9%) пациентов во 2 группе (различия между группами статистически не значимы, $p=0,203$) [17]. Более того, существенная часть пациентов получали десять и более препаратов одновременно (26 (12%) пациентов в 1 группе и 24 (19%) во 2 группе; $p=0,130$) [17].

Таблица 12 - Характеристика одновременно назначенных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%)) [17]

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	7 [6;8]	8 [6;9]	0,002*
5 препаратов	33 (15,4%)	10 (7,8%)	0,06
6 препаратов	37 (17,3%)	19 (14,8%)	0,66
7 препаратов	51 (23,8%)	22 (17,2%)	0,19
8 препаратов	26 (12,1%)	33 (25,8%)	0,002*
9 препаратов	26 (12,1%)	16 (12,5%)	1,00
10 препаратов	15 (7,0%)	13 (10,2%)	0,41
11 препаратов	9 (4,2%)	6 (4,7%)	1,00
12 препаратов	1 (0,5%)	3 (2,3%)	0,15
14 препаратов	1 (0,5%)	1 (0,8%)	1,00
16 препаратов	0 (0%)	1 (0,8%)	0,37
5 и более препаратов	199 (93,0%)	124 (96,9%)	0,20
10 и более препаратов	26 (12,1%)	24 (18,8%)	0,13
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

При рассмотрении антикоагулянтной терапии обращает на себя внимание тот факт, что антикоагулянты не получали 44 (20,6%) пациента в 1 группе и 33 (25,8%) пациента во 2 группе ($p=0,325$) (Таблица 13) [17]. Самым часто назначаемым антикоагулянтом был ривароксабан – его получали 131 (61,2%) пациент в 1 группе и 73 (57,0%) пациента во 2 группе ($p=0,516$) [17]. При анализе режима дозирования оказалось, что около трети пациентов в обеих группах, принимавших ривароксабан, получали необоснованно низкую дозу (50 пациентов (23,4%) 1 группы; 26 пациентов (20,3%) 2 группы, $p=0,32$), тогда как нарушение режима дозирования апиксабана или дабигатрана не было столь частым ($< 5\%$).

Таблица 13 - Характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%)) [17]

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Варфарин	13 (6,1%)	9 (7,0%)	0,90
ПОАК	157 (73,4%)	86 (67,2%)	0,27
Ривароксабан	131 (61,2%)	73 (57,0%)	0,52
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	5 (2,3%)	6 (4,7%)	0,32

Продолжение Таблицы 13

Необоснованное снижение дозы	50 (23,4%)	26 (20,3%)	0,72
Апиксабан	12 (5,6%)	5 (3,9%)	0,66
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	0 (0%)	0 (0%)	---
Необоснованное снижение дозы	5 (2,3%)	3 (2,3%)	1,00
Дабигатран	14 (6,5%)	8 (6,3%)	1,00
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	0 (0%)	3 (2,3%)	0,05
Необоснованное снижение дозы	1 (0,5%)	2 (1,6%)	0,56
Не получали антикоагулянтную терапию	44 (20,6%)	33 (25,8%)	0,33
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; различия между группами статистически не значимы.			

Анализ антиагрегантной терапии (Таблица 14) показал, что 12,1% пациентов 1 группы и 13,3% пациентов 2 группы получали ацетилсалициловую кислоту в монотерапии ($p=0,89$). Клопидогрел получали 3,9% пациентов 2 группы, тогда как в 1 группе назначения этого антиагреганта не зафиксировано ($p=0,007$ между группами). Двойная антиагрегантная терапия была назначена 0,5% и 1,6% пациентов 1 и 2 групп соответственно ($p=0,56$) (Таблица 14).

Таблица 14 - Характеристика антиагрегантной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%))

Лекарственное средство	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Ацетилсалициловая к-та, 100 мг/сут. (монотерапия)	26 (12,1%)	17 (13,3%)	0,89
Клопидогрел, 75 мг/сут. (монотерапия)	0	5 (3,9%)	0,007*
Тикагрелор (монотерапия)	0	0	---
Прасугрел монотерапия	0	0	---
Двойная антиагрегантная терапия	1 (0,5%)	2 (1,6%)	0,56
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Самыми распространёнными препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФП и ИБС (Таблица 15) стали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов к ангиотензину II (иАПФ/БРА), причем пациентам 1 группы они были назначены статистически значимо чаще по сравнению с пациентами 2 группы (94,9% пациентов в 1 группе, 87,5% во 2 группе; $p=0,025$). С другой

стороны, пациентам 2 группы статистически значимо чаще назначался валсартан/сакубитрил (1,4% пациентов в 1 группе, 10,2% во 2 группе; $p < 0,001$) (Таблица 15). Также пациенты 2 группы статистически значимо чаще получали препараты из группы диуретиков: петлевые диуретики (48,6% пациентов в 1 группе, 71,9% во 2 группе; $p < 0,001$) и антагонисты минералкортикоидных рецепторов (60,7% пациентов в 1 группе, 74,2% во 2 группе; $p = 0,015$) (Таблица 15). Обращает на себя внимание редкое назначение гиполипидемической терапии, в частности, статинов – 8,4% и 18,0% в 1 и 2 группах соответственно ($p = 0,014$) (Таблица 15).

Таблица 15 - Характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Антиаритмические препараты			
Амиодарон	20 (9,3%)	5 (3,9%)	0,10
Антигипертензивные препараты			
иАПФ/БРА	203 (94,9%)	112 (87,5%)	0,025*
Валсартан+сакубитрил	3 (1,4%)	13 (10,2%)	<0,001*
β-адреноблокаторы	160 (74,8%)	96 (75%)	1,00
Моксонидин	4 (1,9%)	3 (2,3%)	1,00
Диуретики			
Петлевые	104 (48,6%)	92 (71,9%)	<0,001*
Тиазидные	83 (38,8%)	36 (28,1%)	0,06
Тиазидоподобные	17 (7,9%)	3 (2,3%)	0,06
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов	130 (60,7%)	95 (74,2%)	0,015*
Блокаторы кальциевых каналов			
Дигидропиридиновые	58 (27,1%)	29 (22,7%)	0,43
Верапамил	17 (7,9%)	15 (11,7%)	0,33
Другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Статины	18 (8,4%)	23 (18,0%)	0,014*
Нитраты	26 (12,1%)	26 (20,3%)	0,06
Дигоксин	18 (8,4%)	11 (8,6%)	1,00
Антиагреганты	27 (12,6%)	24 (18,8%)	0,17
<i>Примечания: БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.</i>			

Терапию β-адреноблокаторами получали 75% пациентов как в 1, так и во 2 группах ($p = 1,00$) (Таблица 15). При детальном анализе (Таблица 16) можно отметить, что наиболее часто использовался метопролол в дозах 50 мг/сут (28,0% пациентов в 1 группе, 24,2% во 2 группе) и 25 мг/сут (15,9% пациентов в 1 группе, 21,9% во 2 группе), затем бисопролол в дозах 2,5 мг/сут

(8,4% пациентов в 1 группе, 7,0% во 2 группе) и 5 мг/сут (9,3% пациентов в 1 группе, 5,5% во 2 группе), при этом статистически значимых различий между группами установлено не было ($p>0,05$) (Таблица 16). Карведилол и соталол были назначены менее чем в 5% случаев (Таблица 16).

Таблица 16 - Характеристика ритмурежающей терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%))

Лекарственное средство и доза	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС + ПИКС n = 128	p
Бисопролол 2,5 мг/сут	18 (8,4%)	9 (7,0%)	0,80
Бисопролол 5 мг/сут	20 (9,3%)	7 (5,5%)	0,28
Бисопролол 20 мг/сут	0 (0%)	1 (0,8%)	0,37
Метопролол 12,5 мг/сут	3 (1,4%)	6 (4,7%)	0,08
Метопролол 25 мг/сут	34 (15,9%)	28 (21,9%)	0,21
Метопролол 37,5 мг/сут	2 (0,9%)	0 (0%)	0,53
Метопролол 50 мг/сут	60 (28,0%)	31 (24,2%)	0,52
Метопролол 75 мг/сут	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00
Метопролол 100 мг/сут	7 (3,3%)	3 (2,3%)	0,75
Карведилол 12,5 мг/сут	2 (0,9%)	1 (0,8%)	1,00
Карведилол 25 мг/сут	4 (1,9%)	4 (3,1%)	0,48
Карведилол 50 мг/сут	2 (0,9%)	0 (0%)	0,53
Соталол 80 мг/сут	2 (0,9%)	2 (1,6%)	0,63
Соталол 120 мг/сут	1 (0,5%)	0	1,00
Соталол 160 мг/сут	5 (2,3%)	4 (3,1%)	0,73
Соталол 240 мг/сут	1 (0,5%)	0	1,00
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; различия между группами статистически значимы.			

Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию, оказалось статистически значимо большим во 2 группе – 24,2%, чем в 1 группе – 12,6% ($p=0,009$) (Таблица 17), как и пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа, о чем упоминалось ранее. Анализ сахароснижающей терапии показал, что инсулинотерапия и метформин назначались статистически значимо чаще пациентам 2 группы ($p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно), а ингибиторы дипептидилпептидазы-4 для - пациентам 1 группы ($p=0,008$) (Таблица 17).

Среди других групп лекарственных средств чаще всего применялись ингибиторы протонной помпы (17,3% пациентов в 1 группе, 17,2% во 2 группе), α -адреноблокаторы (7,5% пациентов в 1 группе, 9,4% во 2 группе) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (7,9% пациентов в 1 группе, 7,0% во 2 группе) без достоверных статистически значимых различий между группами (Таблица 17).

Таблица 17 - Характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) (абс. (%))

Группа ЛС/ЛС	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Сахароснижающие препараты			
Число пациентов, получающих сахароснижающую терапию	27 (12,6%)	31 (24,2%)	0,009*
Инсулинотерапия	0 (0%)	13 (10,2%)	<0,001*
иДПП-4	11 (5,1%)	0 (0%)	0,008*
Препараты сульфонилмочевины	12 (5,6%)	13 (10,2%)	0,18
Метформин	6 (2,8%)	14 (10,9%)	0,004*
иНГЛТ-2	0 (0%)	0 (0%)	-----
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	1 (0,5%)	0 (0%)	1,00
Ингибиторы протонной помпы	37 (17,3%)	22 (17,2%)	1,00
Нестероидные противовоспалительные препараты	17 (7,9%)	9 (7,0%)	0,92
Антимикробные препараты	10 (4,7%)	7 (5,5%)	0,94
Психотропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	3 (1,4%)	3 (2,3%)	0,68
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	16 (7,5%)	3 (2,3%)	0,78
Препараты железа	7 (3,3%)	5 (3,9%)	0,77
α -адреноблокаторы	16 (7,5%)	12 (9,4%)	0,68
Примечания: ИБС - ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

При анализе лекарственных назначений на соответствие STOPP/START критериям, нами выявлено всего 722 START-критерия (433 в 1 группе и 289 во 2 группе) и 250 STOPP-критериев (142 в 1 группе и 108 во 2 группе) [17]. При этом 197 (92%) пациентов в группе ФП и ИБС без ПИКС и 122 (95%) пациентов в группе ФП и ИБС с ПИКС имели хотя бы один START-критерий ($p=0,347$), а 87 (41%) пациентов и 67 (52%) пациентов соответственно имели хотя бы один STOPP-критерий ($p=0,047$) (Таблица 18) [17].

Таблица 18 - Выявленные STOPP/ START критерии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) [17]

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	197 (92,1%)	122 (95,3%)	0,35
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	87 (40,7%)	67 (52,3%)	0,047*
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	433	289	—
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	142	108	—
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Наиболее часто встречающимися STOPP-критериями (более 5% от общего количества пациентов в группе, Таблица 19) являлись назначения препаратов с антихолинергической активностью при хроническом запоре (41 (19,2%) и 34 (26,6%) пациента 1 и 2 группы соответственно, $p=0,14$), НПВП при ХСН (15 (7,0%) и 7 (5,5%) пациентов 1 и 2 группы соответственно, $p=0,74$) и НПВП в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (11 (5,2%) и 5 (3,9%) пациентов 1 и 2 группы соответственно, $p=0,80$) [17]. При сравнительном анализе частоты встречаемости STOPP-критериев статистически значимых различий между группами не обнаружено [17].

Таблица 19 - Выявленные STOPP-критерии с распространенностью более 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) [17]

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Антихолинергические препараты при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	41 (28,9%; 19,2%)	34 (31,5%; 26,6%)	0,14
НПВП при сердечной недостаточности (риск обострения)	15 (10,6%; 7,0%)	7 (6,5%; 5,5%)	0,74
НПВП в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск желудочно-кишечного кровотечения)	13 (9,2%; 6,1%)	7 (6,5%; 5,5%)	1,00
НПВП при артериальной гипертензии средней степени тяжести и выше (средняя степень: 160/100–179/109 мм рт. ст.; тяжелая степень: выше 180/110 мм рт. ст.) (риск усиления артериальной гипертензии)	9 (6,3%; 4,2%)	2 (1,9%; 1,6%)	0,22

Продолжение Таблицы 19

Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	6 (4,2%; 2,8%)	6 (5,6%; 4,7%)	0,38
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных соответствующей группы); различия между группами статистически не значимы.			

В Таблице 20 представлены STOPP-критерии, частота которых не превышала 5% от общего количества пациентов в группе. При сравнительном анализе частоты встречаемости этих STOPP-критериев статистически значимых различий между группами также не было обнаружено [17].

Таблица 20 - Выявленные STOPP-критерии с распространенностью менее 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) [17]

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Дигоксин для лечения сердечной недостаточности при сохранной систолической функции (нет доказательств пользы)	7 (4,9%; 3,3%)	5 (4,6%; 3,9%)	0,77
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (риск задержки мочи)	5 (3,5%; 2,3%)	0 (0%; 0%)	0,16
НПВП при хронической почечной недостаточности: установленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	3 (2,1%; 1,4%)	5 (4,6%; 3,9%)	0,16
Верапамил при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	3 (2,1%; 1,4%)	5 (4,6%; 3,9%)	0,16
Верапамил при сердечной недостаточности 3 или 4 функционального класса по NYHA (может утяжелять течение болезни)	2 (1,4%; 0,9%)	5 (4,6%; 3,9%)	0,11
ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	3 (2,1%; 1,4%)	4 (3,7%; 3,1%)	0,43
Гипотензивные препараты центрального действия (моксонидин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)	3 (2,1%; 1,4%)	3 (2,8%; 2,3%)	0,68

Продолжение Таблицы 20

Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	2 (1,4%; 0,9%)	3 (2,8%; 2,3%)	0,37
ЛС с антихолинергической активностью при деменции (риск усиления дезориентации, возбуждения)	3 (2,1%; 1,4%)	3 (2,8%; 2,3%)	0,68
Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	2 (1,4%; 0,9%)	3 (2,8%; 2,3%)	0,37
Ингибиторы АПФ у пациентов с гиперкалиемией	2 (1,4%; 0,9%)	2 (1,9%; 1,6%)	0,63
НПВП совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни)	0 (0%; 0%)	2 (1,9%; 1,6%)	0,14
Бета-блокаторы в комбинации с верапамилом (риск блокады)	1 (0,7%; 0,5%)	2 (1,9%; 1,6%)	0,56
Антихолинергические/антимускариновые препараты у пациентов с делирием или деменцией (риск развития когнитивных нарушений)	0 (0%; 0%)	2 (1,9%; 1,6%)	0,14
Примечания: АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а); НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных соответствующей группы); различия между группами статистически не значимы.			

Напротив, при анализе START-критериев нами выявлены два критерия со статистически значимыми различиями в частоте встречаемости между группами [17]. Это второй по частоте встречаемости критерий «Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе» (24,8% и 36,7% пациентов в 1 и 2 группах соответственно, $p=0,026$); а также критерий «Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), когда объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами», обнаруженный у 1,9% пациентов 1 группы и у 8,6% пациентов 2 группы ($p=0,008$) (Таблицы 21 и 22) [17]. Наиболее распространенным START-критерием в обеих группах являлся критерий «Отсутствие назначения статинов пациентам, имеющим в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания» (79,4% и 82,0% пациентов 1 и 2 групп соответственно, $p=0,657$) [17].

Таблица 21 - Выявленные START-критерии с распространенностью более 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) [17]

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет.	170 (39,3%; 79,4%)	105 (36,3%; 82,0%)	0,66
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе.	53 (12,2%; 24,8%)	47 (16,3%; 36,7%)	0,026*
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	40 (9,2%; 18,7%)	28 (9,7%; 21,9%)	0,57
Варфарин при ФП	36 (8,3%; 16,8%)	24 (8,3%; 18,8%)	0,76
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	29 (6,7%; 13,6%)	14 (4,8%; 10,9%)	0,59
Витамин Д у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	14 (3,2%; 6,5%)	11 (3,8%; 8,6%)	0,62
Альфа-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	19 (4,4%; 8,9%)	6 (2,1%; 4,7%)	0,22
Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	12 (2,8%; 5,6%)	8 (2,8%; 6,3%)	0,99
Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	13 (3,0%; 6,1%)	7 (2,4%; 5,5%)	1,00
Кальций и витамин Д у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	11 (2,5%; 5,1%)	7 (2,4%; 5,5%)	1,00
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных соответствующей группы); * - различия между группами статистически значимы.			

Другие, менее распространенные START-критерии (менее 5% от общего количества пациентов в группе), приведены в Таблице 22.

Таблица 22 - Выявленные START-критерии с распространенностью менее 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2018-2019 гг.) [17]

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 214	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 128	p
Ингибиторы АПФ при ХСН	8 (1,8%; 3,7%)	3 (1,0%; 2,3%)	0,55
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	7 (1,6%; 3,3%)	4 (1,4%; 3,1%)	1,00
Ингибиторы протонной помпы при тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептической стриктуре, требующей дилатации	6 (1,4%; 2,8%)	2 (0,7%; 1,6%)	0,72
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	5 (1,2%; 2,3%)	5 (1,7%; 3,9%)	0,51
Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	4 (0,9%; 1,9%)	11 (3,8%; 8,6%)	0,008*
Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты у пациентов с активным ревматоидным артритом продолжительностью более 12 месяцев	1 (0,2%; 0,5%)	2 (0,7%; 1,6%)	0,56
Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за одну секунду; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных соответствующей группы); * - различия между группами статистически значимы.			

3.2. Результаты анализа данных историй болезни пациентов, госпитализированных в 2022–2023 гг.

Далее нами были отобраны истории болезни 425 пациентов в возрасте 65 лет и старше с сочетанием ФП и ИБС, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении того же учреждения в период с 01 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г., то есть спустя 4 календарных года.

Включенные в исследование пациенты также были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия перенесенного ИМ в анамнезе: группа 1 - 245 пациентов с

отсутствием ПИКС и группа 2 - 180 пациентов с ПИКС [17]. Исходная сравнительная характеристика пациентов, включенных в анализ, представлена в Таблице 23. Медиана возраста пациентов из группы 1 составила 84 [78;89,5] года, из 2 группы - 85 [77;91] лет ($p=0,19$) (Таблица 23) [17]. В первой группе преобладали женщины - 69,8%, тогда как во второй группе распределение по полу оказалось равномерным: 50,6% женщин и 49,4% мужчин ($p<0,001$ между группами) (Таблица 23). Наиболее часто встречающейся формой ФП в 1 группе была пароксизмальная (51,0%), затем постоянная (46,9%) и персистирующая (2,1%); а во 2 группе чаще диагностировали постоянную форму ФП (50,6%), затем пароксизмальную (48,9%) и персистирующую (0,6%) ($p>0,05$ во всех случаях) (Таблица 23). Важно отметить, что диагноз «ИБС: Стенокардия напряжения» с I по III функциональный класс (ФК) установлен в 97,1% случаев в 1 группе и только в 66,1% - во 2 группе ($p<0,001$) (Таблица 23). Такая разница обусловлена в основном различием в частоте стенокардии напряжения II ФК: 91,4% пациентов в группе без ПИКС и 55,6% пациентов в группе с ПИКС ($p<0,001$ между группами) (Таблица 23). А клинически более тяжелый - III ФК, напротив, чаще наблюдался во 2 группе (3,7% пациентов в 1 группе и 10,0% пациентов во 2 группе; $p=0,015$), как и стентирование коронарных артерий и/или АКШ в анамнезе (7,3% пациентов в 1 группе и 37,2% пациентов во 2 группе; $p<0,001$) (Таблица 23). Также закономерно, что в группе пациентов с наличием ПИКС, по сравнению с группой без такового, медиана итогового балла по шкале СНА(2)DS(2)-VASc была статистически значимо больше, чем у пациентов без ПИКС: 6 [5;7] и 5 [5;6] баллов соответственно ($p<0,001$) (Таблица 23) [17]. Медиана ЧСС в 1 группе составила 76 [65;90,5] уд/мин, во 2 группе – 73 [64;86,75] уд/мин, а количество пациентов, достигших оптимальное значение ЧСС (55-60 уд./мин) составляло 14,4% во 2 группе и 12,7% в 1 группе ($p>0,05$ во всех случаях) (Таблица 23).

Таблица 23 - Клинические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.)

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	P
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	84 [78;89,5]	85 [77;91]	0,19
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	171 (69,8%) / 74 (30,2%)	91 (50,6%) / 89 (49,4%)	<0,001*
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	125 (51,0%)	88 (48,9%)	0,74
Постоянная форма ФП, абс. (%)	115 (46,9%)	91 (50,6%)	0,52
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	5 (2,1%)	1 (0,6%)	0,39
Стенокардия напряжения I-III ФК, абс. (%)	238 (97,1%)	119 (66,1%)	<0,001*
Стенокардия напряжения I ФК, абс. (%)	5 (2,0%)	1 (0,6%)	0,39
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	224 (91,4%)	100 (55,6%)	<0,001*
Стенокардия напряжения III ФК, абс. (%)	9 (3,7%)	18 (10,0%)	0,015*

Продолжение Таблицы 23

ПИКС, абс. (%)	0	180 (100%)	<0,001*
Стентирование и/или АКШ в анамнезе, абс. (%)	18 (7,3%)	67 (37,2%)	<0,001*
Итоговый балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	5 [5;6]	6 [5;7]	<0,001*
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений, абс. (%)	245 (100%)	180 (100%)	-----
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	2 [1;2]	2 [1;2]	0,47
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	54 (22,0%)	44 (24,4%)	0,64
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	28,9 [25,09;32,46]	27,54 [24,76;31,63]	0,09
САД, мм рт ст, Ме [Q1; Q3]	130 [125;140]	130 [121,25;140]	0,20
ДАД, мм рт ст, Ме [Q1; Q3]	80 [80;80]	80 [76,25;80]	0,026*
ЧСС, уд/мин, Ме [Q1; Q3]	76 [65;90,5]	73 [64;86,75]	0,24
Число пациентов с ЧСС 55-60 уд./мин, абс. (%)	31 (12,7%)	26 (14,4%)	0,67
Примечания: АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечных сокращений; # - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин; * - различия между группами статистически значимы.			

Анализ структуры сопутствующих заболеваний (Таблица 24) показал, что наиболее часто среди обеих групп встречалась АГ (97,1% пациентов в 1 группе и 97,8% пациентов во 2 группе), далее - ХСН ФК I–IV по NYHA (94,7% пациентов в 1 группе и 96,1% пациентов во 2 группе) и третьей по распространенности стала ХБП С2-С5 (84,5% пациентов в 1 группе и 88,3% пациентов во 2 группе) ($p > 0,05$ во всех случаях). При сравнении групп по частоте встречаемости различных ФК ХСН по NYHA отмечено, что в 1 группе (без ПИКС), по сравнению со 2 группой, статистически значимо чаще встречалась ХСН I ФК по NYHA (10,2% пациентов в 1 группе и 1,1% пациентов во 2 группе; $p < 0,001$), а во 2 группе (с ПИКС), по сравнению с 1 группой, статистически значимо чаще встречалась ХСН III ФК по NYHA (13,9% пациентов в 1 группе и 23,3% пациентов во 2 группе; $p = 0,017$) (Таблица 24). Тяжесть бремени сопутствующей патологии во 2 группе отражает статистически значимо большая распространённость таких заболеваний как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (16,7% пациентов в 1 группе и 26,7% пациентов во 2 группе; $p = 0,018$), заболевания периферических артерий (10,6% пациентов в 1 группе и 18,3% пациентов во 2 группе; $p = 0,033$) и язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки (ДПК) (6,1% пациентов в 1 группе и 12,8% пациентов во 2 группе; $p = 0,028$) (Таблица 24). Остеопороз оказался единственным заболеванием, чаще встречающимся

у пациентов 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы (7,8% пациентов в 1 группе и 2,2% пациентов во 2 группе; $p=0,023$) (Таблица 24).

Таблица 24 - Характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
АГ	238 (97,1%)	176 (97,8%)	0,92
ОНМК [#] в анамнезе	41 (16,7%)	48 (26,7%)	0,018*
ХСН ФК I–IV NYHA	232 (94,7%)	173 (96,1%)	0,65
ХСН ФК I NYHA	25 (10,2%)	2 (1,1%)	<0,001*
ХСН ФК II NYHA	156 (63,7%)	105 (58,3%)	0,31
ХСН ФК III NYHA	34 (13,9%)	42 (23,3%)	0,017*
ХСН ФК IV NYHA	0 (0%)	1 (0,5%)	0,42
ХБП C2-C5	207 (84,5%)	159 (88,3%)	0,32
ХБП C2	38 (15,5%)	30 (16,7%)	0,85
ХБП C3a	91 (37,1%)	57 (31,7%)	0,29
ХБП C3б	60 (24,5%)	54 (30%)	0,25
ХБП C4	18 (7,3%)	16 (8,9%)	0,69
ХБП C5	0 (0%)	2 (1,1%)	0,18
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	72 (29,4%)	60 (33,3%)	0,45
Заболевания периферических артерий	26 (10,6%)	33 (18,3%)	0,033*
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	15 (6,1%)	23 (12,8%)	0,028*
Аденома простаты / ДГПЖ	36 (14,7%)	39 (21,6%)	0,08
Сахарный диабет	67 (27,3%)	66 (36,7%)	0,05
Анемия	91 (37,1%)	75 (46,7%)	0,40
Хронический запор	116 (47,3%)	68 (37,8%)	0,06
Болезни опорно-двигательной системы	106 (43,3%)	61 (33,9%)	0,06
Остеопороз	19 (7,8%)	4 (2,2%)	0,023*
Ожирение I–III ст.	80 (32,7%)	47 (26,1%)	0,18
Ожирение I ст.	53 (21,6%)	35 (19,4%)	0,67
Ожирение II ст.	16 (6,5%)	7 (3,8%)	0,33
Ожирение III ст.	11 (4,5%)	5 (2,7%)	0,51
Избыточная масса тела	58 (23,7%)	53 (29,4%)	0,22
Отсутствуют данные об ИМТ	62 (25,3%)	45 (25,0%)	0,87

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); * - различия между группами статистически значимы.

При сравнении индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с наличием/отсутствием ПИКС выявлено статистически значимо большее его значение во 2 группе по сравнению с таковым в 1 группе – (7 [6;9] баллов и 6 [5;7] баллов соответственно; $p < 0,001$) (Таблица 25) [17]. В 1 группе статистически чаще встречается значение индекса коморбидности 3-5 баллов (35,9% пациентов в 1 группе и 6,1% пациентов во 2 группе; $p < 0,001$), а во 2 группе статистически значимо большее количество пациентов имело индекс коморбидности Чарлсон 6 и более баллов (64,1% пациентов в 1 группе и 93,8% пациентов во 2 группе; $p < 0,001$) (Таблица 25).

Таблица 25 - Характеристика индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;7]	7 [6;9]	<0,001*
1 балл	0	0	-----
2 балла	0	0	-----
3 балла	7 (2,9%)	0	0,06
4 балла	15 (6,1%)	1 (0,6%)	0,007*
5 баллов	66 (29,6%)	10 (5,6%)	<0,001*
6 баллов	47 (19,2%)	38 (21,1%)	0,71
7 баллов	55 (22,4%)	50 (27,8%)	0,25
8 баллов	29 (11,8%)	35 (19,4%)	0,042*
9 баллов	16 (6,5%)	21 (11,7%)	0,09
10 баллов	3 (1,2%)	14 (7,8%)	0,002*
11 баллов	6 (2,4%)	7 (3,9%)	0,57
12 баллов	0	3 (1,7%)	0,15
13 баллов	1 (0,4%)	1 (0,6%)	1,00
3–5 баллов	88 (35,9%)	11 (6,1%)	<0,001*
6 и более баллов	157 (64,1%)	169 (93,8%)	<0,001*
7 и более баллов	110 (44,9%)	131 (72,7%)	<0,001*
8 и более баллов	55 (22,4%)	81 (45,0%)	<0,001*
9 и более баллов	26 (10,6%)	46 (25,5%)	<0,001*
10 и более баллов	10 (4,1%)	25 (13,9%)	<0,001*
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования (Таблица 26) свидетельствует о наличии статистически значимых различий в значениях ряда показателей. Так, количество тромбоцитов было статистически значимо больше в 1 группе (211,5 [177;247,5] $10^9/\text{л}$ и 194 [160;240] $10^9/\text{л}$ для 1 и 2 групп соответственно, $p = 0,005$), а уровень креатинина был выше во 2 группе (101 [86,25;123] мкмоль/л и 109 [90;131,75] мкмоль/л для 1 и 2 групп соответственно, $p = 0,016$) без статистически значимых различий в значении рСКФ ($p = 0,43$)

(Таблица 26). Уровень прямого билирубина оказался статистически значимо выше у пациентов 2 группы (3,4 [2,2;5,4] и 4,9 [2,5;7,5] для 1 и 2 группы соответственно, $p<0,001$) (Таблица 26). Уровни общего холестерина составили 4,1 [3,1;5,0] ммоль/л в 1 группе и 3,6 [3,0;4,2] ммоль/л во 2 группе ($p<0,001$), ЛПНП - 2,3[1,65;3,18] ммоль/л в 1 группе и 2 [1,5;2,5] ммоль/л во 2 группе ($p=0,001$) и были статистически значимо ниже у пациентов с ПИКС; при этом уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) оказался статистически значимо выше в 1 группе (1,02 [0,8;1,3] ммоль/л в 1 группе и 1 [0,8;1,2] ммоль/л во 2 группе, $p=0,019$) (Таблица 26). Необходимо отметить, что количество пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л) было больше во 2 группе - 19,4%, чем в 1 группе - 16,7% ($p=0,55$), но различия между группами оказались статистически не значимыми (Таблица 26).

Таблица 26 - Характеристика данных лабораторных методов исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Гемоглобин, г/л	127 [114;141]	127 [115;138]	0,79
Тромбоциты, 10^9 /л	211,5 [177;247,5]	194 [160;240]	0,005*
Креатинин, мкмоль/л	101 [86,25;123]	109 [90;131,75]	0,016*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51 [42;62,75]	52,5 [38,25;62]	0,43
Калий, ммоль/л	4,49 [4,2;4,8]	4,5 [4,19;4,95]	0,40
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,1;5,0]	3,6 [3,0;4,2]	<0,001*
Триглицериды, ммоль/л	1,12[0,8;1,6]	1,1 [0,83;1,4]	0,35
ЛПВП, ммоль/л	1,02[0,8;1,3]	1 [0,8;1,2]	0,019*
ЛПНП, ммоль/л	2,3[1,65;3,18]	2 [1,5;2,5]	0,001*
Число пациентов с целевым уровнем ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л), абс. (%)	41 (16,7%)	35 (19,4%)	0,55
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2;6,3]	5,7 [5;6,6]	0,78
Билирубин общий, мкмоль/л	13 [10;18]	10 [7,7;13,8]	0,10
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,4 [2,2;5,4]	4,9 [2,5;7,5]	<0,001*
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,3 [7,2;12,4]	15 [11;21]	0,06
АлАТ, Ед/л	15 [12;21]	16 [12;21]	0,35
АсАТ, Ед/л	20 [16;25]	20 [16;25]	0,83
Общий белок, г/л	70 [66;75]	69 [64,5;75]	0,40
Мочевая кислота, мкмоль/л	364 [303;413]	381 [307,8;491,5]	0,14
Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Анализ количества одновременно назначенных лекарственных препаратов не выявил статистических различий между группами (Таблица 27). Максимальное количество одновременно назначенных препаратов в 1 группе составило 9 [7;10], во 2 группе - 8 [7;10].

Подавляющее большинство пациентов принимали пять и более препаратов одновременно: 98,0% в 1 группе и 99,4% во 2 группе [17]. Более того, больше трети пациентов в обеих группах получали десять и более препаратов одновременно (39,2% пациентов в 1 группе и 35,6% во 2 группе) (Таблица 27) [17].

Таблица 27 - Характеристика одновременно назначенных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	9 [7;10]	8 [7;10]	0,18
5 препаратов	15 (6,1%)	13 (7,2%)	0,80
6 препаратов	20 (8,2%)	19 (10,6%)	0,50
7 препаратов	35 (14,3%)	32 (17,8%)	0,40
8 препаратов	44 (18,0%)	33 (18,3%)	1,00
9 препаратов	30 (12,2%)	20 (11,1%)	0,84
10 препаратов	42 (17,1%)	30 (16,7%)	1,00
11 препаратов	18 (7,3%)	14 (7,8%)	1,00
12 препаратов	17 (6,9%)	11 (6,1%)	0,89
13 препаратов	5 (2,0%)	1 (0,6%)	0,41
14 препаратов	6 (2,4%)	3 (1,7%)	0,74
15 препаратов	3 (1,2%)	1 (0,6%)	0,64
16 препаратов	3 (1,2%)	2 (1,1%)	1,00
17 препаратов	2 (0,8%)	0	0,51
5 и более препаратов	240 (98,0%)	179 (99,4%)	0,39
10 и более препаратов	96 (39,2%)	64 (35,6%)	0,58
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Среди антикоагулянтной терапии самой назначаемой стала группа прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), в то время как варфарин получали лишь 1,2% пациентов в 1 группе и 2,7% во 2 группе ($p=0,29$) (Таблица 28). Только 2 (0,8%) пациента в 1 группе и 4 (2,2%) пациента во 2 группе вообще не получали антикоагулянты ($p=0,25$) (Таблица 28). При подробном рассмотрении, самым часто назначаемым антикоагулянтом стал ривароксабан (60,4% пациентов в 1 группе и 60,6% во 2 группе, $p=1,00$), далее следовал апиксабан (31,4% пациентов в 1 группе и 30,0% во 2 группе, $p=0,84$) и затем дабигатран (6,1% пациентов в 1 группе и 4,4% во 2 группе, $p=0,59$) (Таблица 28). При анализе режима дозирования для ривароксабана и апиксабана наиболее частой была ситуация необоснованного снижения дозы, чем ее несвоевременное снижение, при этом наиболее значимой была проблема необоснованного снижения дозы

ривароксабана в группе с ПИКС – четверть пациентов от всей группы оказались в такой ситуации (9,4% пациентов в 1 группе и 25,6% во 2 группе, $p < 0,001$) (Таблица 28). Необоснованно низкую дозу апиксабана получали 10,2% пациентов в группе без ПИКС и 9,3% пациентов в группе с ПИКС без статистически значимых различий между группами ($p = 0,63$) (Таблица 28). Для дабигатрана, наоборот, чаще доза оставалась высокой при ее необходимом ее снижении (0,4% пациентов в 1 группе и 1,7% во 2 группе, $p = 0,58$) (Таблица 28).

Таблица 28 - Характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Варфарин	3 (1,2%)	5 (2,7%)	0,29
ПОАК	240 (98,0%)	171 (95,0%)	0,16
Ривароксабан	148 (60,4%)	109 (60,6%)	1,00
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	10 (4,1%)	5 (2,8%)	0,65
Необоснованное снижение дозы	23 (9,4%)	46 (25,6%)	<0,001*
Апиксабан	77 (31,4%)	54 (30,0%)	0,84
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	1 (0,4%)	0	1,00
Необоснованное снижение дозы	25 (10,2%)	15 (8,3%)	0,63
Дабигатран	15 (6,1%)	8 (4,4%)	0,59
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	1 (0,4%)	2 (1,7%)	0,58
Необоснованное снижение дозы	0	2 (1,7%)	0,18
Не получали антикоагулянтную терапию	2 (0,8%)	4 (2,2%)	0,25
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; различия между группами статистически не значимы.			

Клопидогрел в качестве монотерапии монотерапии получали статистически значимо чаще пациенты 2 группы (с ПИКС) - 0,4% пациентов в 1 группе и 5,6% пациентов во 2 группе, $p = 0,003$; а ацетилсалициловая кислота в монотерапии чаще назначалась пациентам 1 группы без статистически значимых различий между группами (2,4% пациентам в 1 группе и 1,7% пациентам во 2 группе, $p = 0,48$) (Таблица 29).

Таблица 29 - Характеристика антиагрегантной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Лекарственное(-ые) средство(-а)	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Ацетилсалициловая к-та, 100 мг/сут (монотерапия)	6 (2,4%)	2 (1,7%)	0,48
Клопидогрел, 75 мг/сут (монотерапия)	1 (0,4%)	10 (5,6%)	0,003*
Тикагрелор (монотерапия)	0 (0%)	0 (0%)	---
Прасугрел (монотерапия)	0 (0%)	0 (0%)	---
Двойная антиагрегантная терапия	0 (0%)	1 (0,6%)	0,42
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Самыми распространёнными препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ФП и ИБС (Таблица 30) в обеих группах стали β-адреноблокаторы (83,7% пациентов в 1 группе, 77,2% во 2 группе; $p=0,12$) (Таблица 30). Далее прослеживается следующая закономерность: иАПФ/БРА были статистически значимо чаще назначены пациентам 1 группы (83,3% пациентов в 1 группе, 68,3% во 2 группе; $p<0,001$), а препарата валсартан/сакубитрил - пациентам 2 группы (15,1% пациентов в 1 группе, 32,2% во 2 группе; $p<0,001$) (Таблица 30). Также пациенты с ПИКС статистически значимо чаще получали статины (76,7% пациентов в 1 группе, 86,7% во 2 группе; $p=0,014$) (Таблица 30). Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов статистически значимо чаще получали пациенты 1 группы (40,8% пациентов в 1 группе, 27,8% во 2 группе; $p=0,007$) (Таблица 30). Других статистически значимых различий между группами в структуре назначенных лекарственных средств выявлено не было (Таблица 30).

Таблица 30 - Характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Антиаритмические препараты			
Амиодарон	35 (14,3%)	26 (14,4%)	1,00
Антигипертензивные препараты			
иАПФ/БРА	204 (83,3%)	123 (68,3%)	<0,001*
Валсартан+сакубитрил	37 (15,1%)	58 (32,2%)	<0,001*
Бета-адреноблокаторы	205 (83,7%)	139 (77,2%)	0,12
Моксонидин	11 (4,5%)	4 (2,2%)	0,32
Диуретики			
Петлевые	176 (71,8%)	137 (76,1%)	0,38

Продолжение Таблицы 30

Тиазидные	3 (1,2%)	1 (0,6%)	0,84
Тиазидоподобные	6 (2,4%)	0 (0%)	0,10
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов	145 (59,2%)	117 (65,0%)	0,26
Блокаторы кальциевых каналов			
Дигидропиридиновые	100 (40,8%)	50 (27,8%)	0,007*
Верапамил	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1,00
Другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
Статины	188 (76,7%)	156 (86,7%)	0,014*
Нитраты	6 (2,4%)	11 (6,1%)	0,10
Дигоксин	6 (2,4%)	5 (2,8%)	1,00
Антиагреганты	7 (2,9%)	13 (7,2%)	0,06
Примечания: БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

При детальном анализе ритмурежающей терапии β -адреноблокаторами (Таблица 31) можно отметить, что наиболее часто использовались бисопролол в дозе 2,5 мг/сут (24,9% пациентов в 1 группе, 29,4% во 2 группе) и метопролол в дозе 50 мг/сут (22,9% пациентов в 1 группе, 20,6% во 2 группе), при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$). Соталол одинаково часто назначали в дозах 80 мг/сут и 160 мг/сут (2,9% пациентов в 1 группе, 2,2% во второй; $p=0,77$) (Таблица 31). Карведилол в качестве ритмурежающей терапии использовался редко, менее чем в 1% случаев (Таблица 31).

Таблица 31 - Характеристика ритмурежающей терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Лекарственное средство и доза	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Бисопролол 1,25 мг/сут	2 (0,8%)	2 (1,1%)	1,00
Бисопролол 2,5 мг/сут	61 (24,9%)	53 (29,4%)	0,35
Бисопролол 5 мг/сут	33 (13,5%)	18 (10%)	0,35
Бисопролол 10 мг/сут	2 (0,8%)	0 (0%)	0,51
Метопролол 12,5 мг/сут	1 (0,4%)	0 (0%)	1,00
Метопролол 25 мг/сут	9 (3,7%)	6 (3,3%)	1,00
Метопролол 50 мг/сут	56 (22,9%)	37 (20,6%)	0,65
Метопролол 75 мг/сут	1 (0,4%)	1 (0,6%)	1,00
Метопролол 100 мг/сут	19 (7,8%)	16 (8,9%)	0,81
Метопролол 150 мг/сут	3 (1,2%)	1 (0,6%)	0,84
Метопролол 200 мг/сут	1 (0,4%)	0 (0%)	1,00
Карведилол 25 мг/сут	1 (0,4%)	1 (0,6%)	1,00
Карведилол 50 мг/сут	1 (0,4%)	0 (0%)	1,00
Соталол 40 мг/сут	1 (0,4%)	2 (1,1%)	0,58

Продолжение Таблицы 31

Соталол 80 мг/сут	7 (2,9%)	4 (2,2%)	0,77
Соталол 120 мг/сут	1 (0,4%)	0 (0%)	1,00
Соталол 160 мг/сут	7 (2,9%)	4 (2,2%)	0,77
Соталол 240 мг/сут	1 (0,4%)	0 (0%)	1,00
Соталол 320 мг/сут	1 (0,4%)	0 (0%)	1,00
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; различия между группами статистически не значимы.			

Четверть пациентов в обеих группах получали сахароснижающую терапию (24,5% пациентов в 1 группе и 26,7% пациентов во 2 группе; $p=0,69$), а самым часто назначаемым сахароснижающим препаратом оказался метформин (13,5% пациентов в 1 группе и 10,6% пациентов во 2 группе; $p=0,45$) (Таблица 32).

Среди других групп лекарственных средств (ЛС) чаще всего применялись ингибиторы протонной помпы (26,5% пациентов в 1 группе, 21,7% во 3 группе), гормональные препараты (15,5% пациентов в 1 группе, 11,1% во 2 группе), α -адреноблокаторы (10,6% пациентов в 1 группе, 15,6% во 2 группе) без статистически значимых различий между группам ($p>0,05$). НПВП стали единственной группой препаратов, где были выявлены статистически значимые различия в частоте назначения: их чаще назначали пациентам 1 группы (без ПИКС) (15,1% пациентов в 1 группе и 6,7% пациентов во 2 группе; $p=0,011$) (Таблица 32).

Таблица 32 - Характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.) (абс. (%))

Группы ЛС/ЛС	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Сахароснижающие препараты			
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию	60 (24,5%)	48 (26,7%)	0,69
Инсулинотерапия	11 (4,5%)	7 (3,9%)	0,95
иДПП-4	14 (5,7%)	11 (6,1%)	1,00
Препараты сульфонилмочевины	19 (7,8%)	20 (11,1%)	0,31
Метформин	33 (13,5%)	19 (10,6%)	0,45
иНГЛТ-2	18 (7,3%)	19 (10,6%)	0,33
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	17 (6,9%)	19 (10,6%)	0,25
Ингибиторы протонной помпы	65 (26,5%)	39 (21,7%)	0,30
Нестероидные противовоспалительные препараты	37 (15,1%)	12 (6,7%)	0,011*
Антимикробные препараты	32 (13,1%)	19 (10,6%)	0,53

Продолжение Таблицы 32

Психотропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	22 (9%)	7 (3,9%)	0,06
Гормональные препараты (например, L- тироксин)	38 (15,5%)	20 (11,1%)	0,25
Препараты железа	25 (10,2%)	14 (7,8%)	0,49
Альфа-адреноблокаторы	26 (10,6%)	28 (15,6%)	0,17
Примечания: ИБС - ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

При анализе лекарственных назначений на соответствие STOPP/START критериям, нами выявлены 491 START-критерий (289 в 1 группе и 202 во 2 группе) и 324 STOPP-критериев (208 в 1 группе и 116 во 2 группе) (Таблица 33). У 50,2% пациентов 1 группы и у 40,0% пациентов 2 группы в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, согласно критериям STOPP, но назначенные ЛС ($p=0,047$). Также у 66,1% и 71,7% пациентов 1 и 2 групп соответственно не были назначены ЛС, которые рекомендованы согласно критериям START (Таблица 33).

Таблица 33 - Выявленные STOPP/ START критерии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.)

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	162 (66,1%)	129 (71,7%)	0,28
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	123 (50,2%)	72 (40,0%)	0,047*
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	289	202	—
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	208	116	—
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Выявленные критерии STOPP, частота которых превышала 5%, суммированы в Таблице 34. Наиболее часто встречающимся нежелательным назначением стало применение антихолинергических препаратов при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива (28,2% пациентов в 1 группе и 21,7% пациентов во 2 группе; $p=0,16$). Далее по распространенности идет применение НПВП в разных клинических ситуациях: при сердечной недостаточности (14,7% пациентов в 1 группе и 7,2% пациентов во 2 группе; $p=0,026$), в

комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (13,9% пациентов в 1 группе и 6,7% пациентов во 2 группе; $p=0,027$) и при хронической почечной недостаточности (6,9% пациентов в 1 группе и 4,4% пациентов во 2 группе; $p=0,38$) (Таблица 34). Учитывая статистически значимо более частое применение НПВП у пациентов 1 группы, становится ясной разница в распространенности вышеописанных STOPP-критериев.

Таблица 34 - Выявленные STOPP-критерии с распространенностью более 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.)

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Антихолинергические препараты при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	69 (33,5%;28,2%)	39 (33,6%;21,7%)	0,16
НПВС при сердечной недостаточности (риск обострения)	36 (17,5%;14,7%)	13 (11,2%;7,2%)	0,026*
НПВС в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск желудочно-кишечного кровотечения)	34 (16,5%;13,9%)	12 (10,3%;6,7%)	0,027*
НПВС при хронической почечной недостаточности: установленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	17 (8,3%;6,9%)	8 (6,9%;4,4%)	0,38
БРА у пациентов с гиперкалиемией	11 (5,3%;4,5%)	10 (8,6%;5,6%)	0,78
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	4 (1,9%;1,6%)	9 (7,8%;5%)	0,09
Примечания: БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных соответствующей группы); * - различия между группами статистически значимы.			

Другие выявленные критерии STOPP, частота которых не превышала 5%, суммированы в Таблице 35. Их распределение по группам оказалось равномерным - статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 35 - Выявленные STOPP-критерии с распространенностью менее 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.)

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Гипотензивные препараты центрального действия (моксонидин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)	7 (3,4%;2,9%)	3 (2,6%;1,7%)	0,53
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (риск задержки мочи)	4 (1,9%;1,6%)	2 (1,7%;1,1%)	1,00
Пероральные препараты железа <u>если имеется более подходящая альтернатива</u>	4 (1,9%;1,6%)	2 (1,7%;1,1%)	1,00
Ингибиторы АПФ у пациентов с гиперкалиемией	3 (1,5%;1,2%)	1 (0,9%;0,6%)	0,64
НПВС при артериальной гипертензии средней степени тяжести и выше (средняя степень: 160/100–179/109 мм рт. ст.; тяжелая степень: выше 180/110 мм рт. ст.) (риск усиления артериальной гипертензии)	3 (1,5%;1,2%)	0 (0%;0%)	0,27
α-адреноблокаторы у мужчин с частым (один и более эпизодов ежедневно) недержанием мочи - риск ухудшения	1 (0,5%;0,4%)	2 (1,7%;1,1%)	0,58
Метформин при (СКФ) 30 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	1 (0,5%;0,4%)	2 (1,7%;1,1%)	0,58
Лоперамид для лечения диареи неустановленного генеза	1 (0,5%;0,4%)	2 (1,7%;1,1%)	0,58
Теofilлин в качестве монотерапии при ХОБЛ	2 (1%;0,8%)	0 (0%;0%)	0,51
НПВП без ингибиторов протонной помпы или H2-блокаторов или мизопростолола (повышенный риск язвенной болезни)	0 (0%;0%)	1 (0,9%;0,6%)	0,42
Дабигатран СКФ менее 30 мл/мин/1,73м ²	0 (0%;0%)	1 (0,9%;0,6%)	0,42
Апиксабан СКФ менее 15 мл/мин/1,73м ²	0 (0%;0%)	1 (0,9%;0,6%)	0,42
Верапамил при сердечной недостаточности 3 или 4 функционального класса по NYHA (может утяжелять течение болезни)	1 (0,5%;0,4%)	0 (0%;0%)	1,00
Примечания: АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а); НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных соответствующей группы); различия между группами статистически не значимы.			

Выявленные критерии START, частота которых превышала 5% представлены в Таблице 36. Самым частым не назначенным препаратом, но рекомендованным к назначению по START критериям, стал клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (17,1% пациентов в 1 группе и 25,0% пациентов во 2 группе); вторым по частоте стал критерий «ингибиторы АПФ при ХСН» (19,2% пациентов в 1 группе и 17,2% пациентов во 2 группе), а третьим «бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии» (13,9% пациентов в 1 группе и 19,4% пациентов во 2) (для всех $p > 0,05$) (Таблица 36). Пациентам 1 группы статистически значимо реже назначались статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания ($p = 0,032$) и препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, у пациентов с остеопорозом ($p = 0,031$) (Таблица 36). Последнее вероятно обусловлено более частой встречаемостью остеопороза у пациентов без ПИКС (см. таблицу 24).

Таблица 36 - Выявленные START-критерии с распространенностью более 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.)

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	42 (14,5%;17,1%)	45 (22,3%;25,0%)	0,06
Ингибиторы АПФ при ХСН	47 (16,3%;19,2%)	31 (15,3%;17,2%)	0,70
β-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	34 (11,8%;13,9%)	35 (17,3%;19,4%)	0,16
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет.	37 (12,8%;15,1%)	14 (6,9%;7,8%)	0,032*
Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	23 (8,0%;9,4%)	19 (9,4%;10,6%)	0,82
Ингибиторы 5-α-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	13 (4,5%;5,3%)	13 (6,4%;7,2%)	0,54
Витамин Д у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	13 (4,5%;5,3%)	10 (5%;5,6%)	1,00
Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	14 (4,8%;5,7%)	8 (4%;4,4%)	0,72

Продолжение Таблицы 36

Кальций и витамин Д у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	16 (5,5%;6,5%)	4 (2%;2,2%)	0,07
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносунаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	16 (5,5%;6,5%)	3 (1,5%;1,7%)	0,031*
Примечания: АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных соответствующей группы); * различия между группами статистически значимы.			

Остальные критерии START, частота которых не превышала 5%, представлены в Таблице 37, статистически значимых различий в частоте их встречаемости между группами не обнаружено.

Таблица 37 - Выявленные START-критерии с распространенностью менее 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, включенных на первом этапе исследования (2022-2023 гг.)

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС без ПИКС n = 245	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС n = 180	p
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	11(3,8%;4,5%)	4 (2%;2,2%)	0,32
α1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	7 (2,4%;2,9%)	7 (3,5%;3,9%)	0,75
Вагинальные эстрогены или пессарий с эстрогеном при симптоматическом атрофическом вагините	8 (2,8%;3,3%)	2 (1%;1,1%)	0,20
Варфарин при ФП	3 (1%;1,2%)	3 (1,5%;1,7%)	0,70
Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты у пациентов с активным ревматоидным артритом продолжительностью более 12 месяцев	1 (0,3%;0,4%)	2 (1%;1,1%)	0,58
Ингибиторы ксантиноксидазы у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	1 (0,3%;0,4%)	1 (0,5%;0,6%)	1,00

Продолжение Таблицы 37

Ингибиторы АПФ и БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии) > 30 мг/сут, серологическом биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ < 50 мл/мин)	0 (0%;0%)	1 (0,5%;0,6%)	0,42
Ингибиторы протонной помпы при тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептической стриктуре, требующей дилатации	1 (0,3%;0,4%)	0 (0%;0%)	1,00
Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	1 (0,3%;0,4%)	0 (0%;0%)	1,00
Леводopa при болезни Паркинсона с явными функциональными нарушениями и инвалидностью	1 (0,3%;0,4%)	0 (0%;0%)	1,00
Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за одну секунду; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных соответствующей группы); различия между группами статистически не значимы.			

3.3. Сравнительный анализ двух когорт (2018-2019 гг. и 2022-2023 гг.)

Получив результаты за 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг., мы провели сравнительный анализ только групп пациентов с ФП и ИБС с ПИКС для оценки динамики лекарственных назначений во времени. Таким образом, далее 1 группа – пациенты, находившиеся в стационаре в 2018-2019 гг., а 2 группа - пациенты, находившиеся в стационаре в 2022-2023гг.

Медиана итогового балла по шкале CHA(2)DS(2)-VASc была статистически значимо выше в 1 группе по сравнению с таковой во 2 группе ($p=0,016$), при этом 100% пациентов в обеих группах имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений (Таблица 38). Медиана итогового балла по шкале HAS-BLED также была статистически значимо выше в 1 группе по сравнению со 2 группой ($p=0,028$), как и количество пациентов с высоким риском кровотечений (35,9% пациентов в 1 группе и 24,4% пациентов во 2 группе; $p=0,040$) (Таблица 38). Медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 7 баллов в обеих группах без статистически значимых различий между группами (Таблица 38).

При анализе листов назначений, обнаружено, что максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента) было статистически

значимо большим в 2022-2023 гг., чем в 2018-2019 гг. (8 [6;9] в 1 группе и 8 [7;10] во 2 группе; $p=0,009$) (Таблица 38). Абсолютное большинство назначений пациентов обеих групп соответствовали критерию полипрагмазии - пациенты получали 5 и более препаратов одновременно (Таблица 38). Однако статистически значимая разница обнаружилась при назначении 10 и более ЛС одновременно – таких пациентов было меньше в 2018-2019 гг., чем в 2022-2023 гг. (18,8% пациентов в 1 группе и 35,6% пациентов во 2 группе; $p=0,002$) (Таблица 38).

Число пациентов, достигших оптимальное значение ЧСС (55-60 уд./мин) оказалось менее 15% в обеих группах, а число пациентов с целевым уровнем ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л) увеличилось с течением времени, и в 2022-2023 гг. достигло 19,4%, $p<0,001$ (важно отметить, что данные липидограммы в истории болезни зафиксированы только у 18 пациентов с ПИКС в анамнезе в 2018-2019 гг., что могло повлиять на результаты подсчетов).

Таблица 38 - Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий и наличием инфаркта миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг

Параметр	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Итоговый балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [6;7]	6 [5;7]	0,016*
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	128 (100%)	180 (100%)	-----
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	2 [1;3]	2 [1;2]	0,028*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	46 (35,9%)	44 (24,4%)	0,040*
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	7 [6;8]	7 [6;9]	0,75
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Me [Q1; Q3]	8 [6;9]	8 [7;10]	0,009*
≥ 5 препаратов, абс. (%)	124 (96,9%)	179 (99,4%)	0,16
≥ 10 препаратов, абс. (%)	24 (18,8%)	64 (35,6%)	0,002*
Число пациентов с ЧСС 55-60 уд./мин, абс. (%)	17 (13,3%)	26 (14,4%)	0,90
Число пациентов с целевым уровнем ЛПНП ($<1,4$ ммоль/л), абс. (%)	1 (0,8%)	35 (19,4%)	<0,001*
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечных сокращений; [#] - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин; * - различия между группами статистически значимы.			

По прошествии времени прослеживается тенденция в разнице формулировки диагноза, так пароксизмальная и постоянная формы распределены по годам равномерно, тогда как

персистирующая форма чаще фигурирует в диагнозах 2018-2019 гг., чем в диагнозах 2022-2023 гг. (11,7% пациентов в 1 группе и 0,6% пациентов во 2 группе; $p<0,001$) (Таблица 39). Стенокардия напряжения I-III ФК стала реже присутствовать в диагнозе в 2022-2023 гг. (85,9% пациентов в 1 группе и 66,1% пациентов во 2 группе; $p<0,001$). При анализе распределения стенокардии по ФК обращает на себя внимание тот факт, что в 2018-2019 гг. преобладал диагноз стенокардии I ФК (53,9% пациентов в 1 группе по сравнению с 0,6% пациентов во 2 группе; $p<0,001$), а в 2022-2023 гг. - стенокардии II ФК (32,0% пациентов в 1 группе и 55,6% пациентов во 2 группе; $p<0,001$). С увеличением доступности медицинской помощи, стентирование и/или АКШ в анамнезе в 2022-2023 гг. выявлены у 37,2% пациентов с ПИКС, тогда как в 2018-2019 гг. - всего у 22,7% пациентов с ПИКС ($p=0,009$) (Таблица 39).

При сравнении сопутствующих заболеваний (Таблица 39) выявлены следующие статистически значимые особенности: ХБП С2-С5 чаще диагностировалась у пациентов в 2018-2019 гг (99,2% пациентов в 1 группе и 88,3% пациентов во 2 группе; $p<0,001$), в основном эта разница обусловлена ХБП С2, которая в 1 группе встречается у 28,1% пациентов, а во 2 группе - лишь у 16,7% пациентов ($p=0,023$), так как распределение по другим стадиям (С3-С5) среди двух групп оказалось равномерным (Таблица 39). Также статистически значимо реже во 2 группе встречались болезни опорно-двигательной системы (70,3% пациентов в 1 группе и 33,9% пациентов во 2 группе; $p<0,001$) и ожирение I-III стадий (42,2% пациентов в 1 группе и 26,1% пациентов во 2 группе; $p=0,005$) (Таблица 39). На результаты последнего могло повлиять отсутствие данных об индексе массы тела (ИМТ) у 25,0% пациентов с ПИКС в 2022-2023 гг. (Таблица 39).

Таблица 39 - Сравнительная характеристика основных и сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг. (абс. (%))

Заболевание / состояние	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Пароксизмальная форма ФП	46 (35,9%)	88 (48,9%)	0,32
Постоянная форма ФП	67 (52,3%)	91 (50,6%)	0,85
Персистирующая форма ФП	15 (11,7%)	1 (0,6%)	<0,001*
Стенокардия напряжения I-III ФК	110 (85,9%)	119 (66,1%)	<0,001*
Стенокардия напряжения I ФК	69 (53,9%)	1 (0,6%)	<0,001*
Стенокардия напряжения II ФК	41 (32,0%)	100 (55,6%)	<0,001*
Стенокардия напряжения III ФК	0 (0%)	18 (10,0%)	<0,001*
ПИКС	128 (100%)	180 (100%)	-----

Продолжение Таблицы 39

Стентирование и/или АКШ в анамнезе	29 (22,7%)	67 (37,2%)	0,009*
АГ	128 (100%)	176 (97,8%)	0,14
ОНМК в анамнезе	38 (29,7%)	48 (26,7%)	0,65
ХСН ФК I–IV NYHA	127 (99,2%)	173 (96,1%)	0,15
ХСН ФК III/IV NYHA	26 (20,3%)	43 (23,9%)	0,55
ХБП С2-С5	127 (99,2%)	159 (88,3%)	<0,001*
ХБП С2	36 (28,1%)	30 (16,7%)	0,023*
ХБП С3а	47 (36,7%)	57 (31,7%)	0,42
ХБП С3б	36 (28,1%)	54 (30%)	0,82
ХБП С4	7 (5,5%)	16 (8,9%)	0,37
ХБП С5	1 (0,8%)	2 (1,1%)	1,00
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	46 (35,9%)	60 (33,3%)	0,73
Заболевания периферического артерий	29 (22,7%)	33 (18,3%)	0,43
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	20 (15,6%)	23 (12,8%)	0,59
Сахарный диабет	44 (34,4%)	66 (36,7%)	0,77
Анемия	40 (31,3%)	75 (46,7%)	0,08
Хронический запор	39 (30,5%)	68 (37,8%)	0,23
Болезни опорно-двигательной системы	90 (70,3%)	61 (33,9%)	<0,001*
Остеопороз	3 (2,3%)	4 (2,2%)	1,00
Ожирение I–III ст.	54 (42,2%)	47 (26,1%)	0,005*
Избыточная масса тела	50 (39,1%)	53 (29,4%)	0,10
Примечания: АГ – артериальная гипертония; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); * - различия между группами статистически значимы.			

При анализе антикоагулянтной терапии (Таблица 40) выявлена положительная тенденция: в 2022-2023 гг. антикоагулянтную терапию не принимало всего 2,2% пациентов, тогда как в 2018-2019 гг. этот показатель был на уровне 25,8%, т.е. четверти всей выборки ($p<0,001$). При этом доля пациентов, получающих варфарин, существенно не изменилась (7,0% пациентов в 1 группе и 2,7% пациентов во 2 группе; $p=0,14$), а доля пациентов, получающих ПОАК выросла более чем на 25% (67,2% пациентов в 1 группе и 95,0% пациентов во 2 группе; $p<0,001$), в основном за счет назначения апиксабана (3,9% пациентов в 1 группе и 30,0% пациентов во 2 группе; $p<0,001$), так как число пациентов, получающих ривароксабан и дабигатран, статистически значимо не различалось между группами.

С увеличением частоты применения апискабана в 2022-2023 гг. выросло и количество случаев необоснованного снижения его дозы (2,3% пациентов в 1 группе и 8,3% пациентов во 2 группе; $p < 0,050$), при этом отсутствия снижения дозы апискабана в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению не было зафиксировано ни в одной из двух групп (Таблица 40).

Нарушение режима дозирования ривароксабана по частоте также склонялось к необоснованному снижению дозы (20,3% пациентов в 1 группе и 25,6% пациентов во 2 группы), хотя случаи необоснованно завышенной дозы ривароксабана также были зафиксированы, но реже (4,7% пациентов в 1 группе и 2,8% пациентов во 2 группе), различия между группами оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$) (Таблица 40).

Таблица 40 - Сравнительная характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг. (абс. (%))

Лекарственное(-ые) средство(-а)	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Варфарин	9 (7,0%)	5 (2,7%)	0,14
ПОАК	86 (67,2%)	171 (95,0%)	<0,001*
Ривароксабан	73 (57,0%)	109 (60,6%)	0,62
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	6 (4,7%)	5 (2,8%)	0,54
Необоснованное снижение дозы	26 (20,3%)	46 (25,6%)	0,35
Апискабан	5 (3,9%)	54 (30,0%)	<0,001*
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	0	0	----
Необоснованное снижение дозы	3 (2,3%)	15 (8,3%)	0,050*
Дабигатран	8 (6,3%)	8 (4,4%)	0,66
Отсутствие снижения дозы в тех случаях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению	3 (2,3%)	2 (1,1%)	0,62
Необоснованное снижение дозы	2 (1,6%)	2 (1,1%)	1,00
Не получали антикоагулянтную терапию	33 (25,8%)	4 (2,2%)	<0,001*
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Далее обратимся к сравнительной характеристике другой медикаментозной терапии (кроме антикоагулянтов) – Таблица 41. Пациенты с ПИКС в 2018-2019 гг. статистически значимо чаще получали препараты из групп иАПФ/БРА, чем в 2018-2019 гг. (87,5% пациентов в 1 группе и 68,3% пациентов во 2 группе; $p<0,001$), однако комбинированный препарат валсартан/сакубитрил, напротив, чаще применялся в 2022-2023 гг. (10,2% пациентов в 1 группе и 32,2% пациентов во 2 группе; $p<0,001$); при суммировании этих двух категорий оказалось, что подавляющее большинство пациентов обеих групп получала один из этих лекарственных средств (Таблица 41).

Наиболее существенное отличие наблюдается в назначении статинов: если в 1 группе (2018-2019 гг.) их получали 18,0% пациентов, то во 2 группе (2022-2023 гг.) уже 86,7% ($p<0,001$). Нитраты и антиагреганты статистически значимо чаще встречались в назначениях 2018-2019 гг., чем в назначениях 2022-2023 гг. ($p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно) (Таблица 41).

Частота назначения β -адреноблокаторов и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов оказалось примерно равной в обеих группах (Таблица 41).

Таблица 41 - Сравнительная характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг. (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
иАПФ/БРА	112 (87,5%)	123 (68,3%)	<0,001*
Валсартан+сакубитрил	13 (10,2%)	58 (32,2%)	<0,001*
Бета-адреноблокаторы	96 (75%)	139 (77,2%)	0,75
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	29 (22,7%)	50 (27,8%)	0,38
Статины	23 (18,0%)	156 (86,7%)	<0,001*
Нитраты	26 (20,3%)	11 (6,1%)	<0,001*
Антиагреганты	24 (18,8%)	13 (7,2%)	0,004*
Примечания: БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Среди антиагрегантов выделяется наиболее частое использование ацетилсалициловой кислоты в монотерапии в 1 группе, по сравнению со 2 группой (13,3% пациентов в 1 группе и 1,7% пациентов во 2 группе; $p<0,001$). Клопидогрел в монотерапии и двойную антиагрегантную терапию назначали одинаково часто в 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг. ($p>0,05$), а тикагрелор и прасугрел отсутствовали в листах назначений у пациентов обеих групп (Таблица 42).

Таблица 42 - Сравнительная характеристика антиагрегантной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг. (абс. (%))

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	Р
Ацетилсалициловая к-та, 100 мг/сут (монотерапия)	17 (13,3%)	2 (1,7%)	<0,001*
Клопидогрел, 75 мг/сут (монотерапия)	5 (3,9%)	10 (5,6%)	0,69
Тикагрелор (монотерапия)	0 (0%)	0 (0%)	----
Прасугрел (монотерапия)	0 (0%)	0 (0%)	----
Двойная антиагрегантная терапия	2 (1,6%)	1 (0,6%)	0,57
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Обращаясь к выявленным STOPP/START критериям (Таблица 43), необходимо отметить, что с течением времени статистически значимо реже стали выявляться как нежелательные назначения ЛС (STOPP-критерии), так и не назначенные ЛС при наличии установленной пользы от их применения (START-критерии). Таким образом, количество пациентов, у которых выявлены START-критерии, в 2018-2019 гг. достигало 95,3%, а в 2022-2023 гг. - 71,7% ($p < 0,001$); количество пациентов с выявленными STOPP-критериями в 2018-2019 гг. было 52,3%, а в 2022-2023 гг. стало 40,0% ($p = 0,042$) (Таблица 43).

Таблица 43 - Выявленные STOPP/ START критерии у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	Р
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	122 (95,3%)	129 (71,7%)	<0,001*
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	67 (52,3%)	72 (40,0%)	0,042*
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	289	202	—
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	108	116	—
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; * - различия между группами статистически значимы.			

Самым распространенным STOPP-критерием в обеих группах являлся критерий «антихолинергические препараты при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива» (26,6% пациентов в 1 группе и 21,7% пациентов во 2 группе; $p = 0,39$) (Таблица 44).

Далее в обеих группах одинаково часто следовало ненадлежащее назначение НПВП при сердечной недостаточности с риском ее обострения (5,5% пациентов в 1 группе и 7,2% пациентов во 2 группе), в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха с повышением риска желудочно-кишечного кровотечения (5,5% пациентов в 1 группе и 6,7% пациентов во 2 группе) и при хронической почечной недостаточности с риском ее ухудшения (3,9% пациентов в 1 группе и 4,4% пациентов во 2 группе), а также применение препаратов сульфонилмочевины длительного действия при СД2 из-за риска гипогликемии (4,7% пациентов в 1 группе и 5,0% пациентов во 2 группе) (во всех случаях $p > 0,05$).

Критерий, встречающийся статистически значимо чаще в 2022-2023 гг. стал «БРА у пациентов с гиперкалиемией» (нет пациентов с данным критерием в первой группе и 5,6% пациентов во второй, $p = 0,017$) (Таблица 44).

Таблица 44 - Выявленные STOPP-критерии с распространенностью более 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг.

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Антихолинергические препараты при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	34 (31,5%;26,6%)	39 (33,6%;21,7%)	0,39
НПВП при сердечной недостаточности (риск обострения)	7 (6,5%;5,5%)	13 (11,2%;7,2%)	0,70
НПВП в комбинации с антагонистом витамина К, прямым ингибитором тромбина или ингибитором фактора Ха (риск желудочно-кишечного кровотечения)	7 (6,5%;5,5%)	12 (10,3%;6,7%)	0,85
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	6 (5,6%;4,7%)	9 (7,8%;5,0%)	1,00
НПВП при хронической почечной недостаточности: установленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	5 (4,6%;3,9%)	8 (6,9%;4,4%)	1,00
БРА у пациентов с гиперкалиемией	0 (0%;0%)	10 (8,6%;5,6%)	0,017*
Примечания: БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных соответствующей группы); * - различия между группами статистически значимы.			

STOPP-критерии, которые статистически значимо чаще встречались в 2018-2019 гг. чем в 2022-2023 гг., были связаны с ненадлежащим назначением верапамила при ХСН III-IV ФК по NYHA ($p=0,012$) и при хроническом запоре ($p=0,012$), дигоксина для лечения ХСН при сохранной систолической функции ($p=0,012$) и ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме ($p=0,029$) (Таблица 45).

Важно отметить, что ненадлежащее применение антикоагулянтной терапии, а именно, дабигатрана при СКФ < 30 мл/мин/1,73м² и апиксабана при СКФ < 15 мл/мин/1,73м², выявлено дважды во 2 группе и ни разу в 1 группе ($p=1,00$) (Таблица 45).

Таблица 45 - Выявленные STOPP-критерии с распространенностью менее 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Гипотензивные препараты центрального действия (моксонидин), кроме случаев непереносимости или недостаточной эффективности других классов антигипертензивных препаратов (антигипертензивные препараты центрального действия в целом хуже переносятся пожилыми пациентами, чем молодыми)	3 (2,8%;2,3%)	3 (2,6%;1,7%)	0,70
Ингибиторы АПФ у пациентов с гиперкалиемией	2 (1,9%;1,6%)	1 (0,9%;0,6%)	0,57
Верапамил при сердечной недостаточности 3 или 4 функционального класса по NYHA (может утяжелять течение болезни)	5 (4,6%;3,9%)	0 (0%;0%)	0,012*
Верапамил при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	5 (4,6%;3,9%)	0 (0%;0%)	0,012*
Дигоксин для лечения сердечной недостаточности при сохранной систолической функции (нет доказательств пользы)	5 (4,6%;3,9%)	0 (0%;0%)	0,012*
ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	4 (3,7%;3,1%)	0 (0%;0%)	0,029*
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	3 (2,8%;2,3%)	0 (0%;0%)	0,07
ЛС с антихолинергической активностью при деменции (риск усиления дезориентации, возбуждения)	3 (2,8%;2,3%)	0 (0%;0%)	0,07

Продолжение Таблицы 45

Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	3 (2,8%;2,3%)	0 (0%;0%)	0,07
НПВП совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни)	2 (1,9%;1,6%)	0 (0%;0%)	0,17
Бета-блокаторы в комбинации с верапамилом (риск сердечной блокады)	2 (1,9%; 1,6%)	0 (0%;0%)	0,17
Антихолинергические/антимускариновые препараты у пациентов с делирием или деменцией (риск обострения когнитивных нарушений)	2 (1,9%;1,6%)	0 (0%;0%)	0,17
НПВП при артериальной гипертензии средней степени тяжести и выше (средняя степень: 160/100–179/109 мм рт. ст.; тяжелая степень: выше 180/110 мм рт. ст.) (риск усиления артериальной гипертензии)	2 (1,9%;1,6%)	0 (0%;0%)	0,17
α -адреноблокаторы у мужчин с частым (один и более эпизодов ежедневно) недержанием мочи - риск ухудшения	0 (0%;0%)	2 (1,7%;1,1%)	0,51
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (риск задержки мочи)	0 (0%;0%)	2 (1,7%;1,1%)	0,51
Пероральные препараты железа <u>если имеется более подходящая альтернатива</u>	0 (0%;0%)	2 (1,7%;1,1%)	0,51
Метформин при (СКФ) 30 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	0 (0%;0%)	2 (1,7%;1,1%)	0,51
Лоперамид для лечения диареи неустановленного генеза	0 (0%;0%)	2 (1,7%;1,1%)	0,51
НПВП без ингибиторов протонной помпы или H ₂ -блокаторов или мизопростолола (повышенный риск язвенной болезни)	0 (0%;0%)	1 (0,9%;0,6%)	1,00
Дабигатран при СКФ < 30 мл/мин/1,73м²	0 (0%;0%)	1 (0,9%;0,6%)	1,00
Апиксабан при СКФ < 15 мл/мин/1,73м²	0 (0%;0%)	1 (0,9%;0,6%)	1,00
Примечания: АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а); НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов); данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных соответствующей группы); * - различия между группами статистически значимы.			

Среди проанализированных нами данных у пациентов в двух группах наиболее частые START-критерии отличались (Таблица 46). Если в 1 группе не назначение статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания встречалось в 82,0%, то во 2 группе всего в 7,8% (p<0,001) (Таблица 46); разница в применении статинотерапии отчетливо видна и при анализе ЛС - Таблица 46). Статистически значимая разница прослеживается также при отсутствии назначения клопидогрела у пациентов с

ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (36,7% пациентов в 1 группе и 25,0% пациентов во 2 группе; $p=0,037$) (Таблица 46).

β -адреноблокаторы при стабильной стенокардии отсутствовали в листах назначений одной пятой пациентов в обеих группах ($p=0,71$).

Существенная и статистически значимая разница отмечается в частоте встречаемости таких START-критериев как «варфарин при ФП» (16,8% пациентов в 1 группе и 1,7% пациентов во 2 группе; $p<0,001$), « α 1-адреноблокаторы при простатите» (8,9% пациентов в 1 группе и 3,9% пациентов во 2 группе; $p=0,001$) и «прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой БА или ХОБЛ» (8,6% пациентов в 1 группе, во 2 группе пациенты с данным критерием отсутствуют; $p<0,001$), т.е. когда статистически значимо чаще перечисленные критерии встречаются в 1 группе (Таблица 46). Отсутствие назначения ингибиторов АПФ при ХСН, напротив, статистически значимо чаще встречается среди пациентов 2 группы (2,3% пациентов в 1 группе и 17,2% пациентов во 2 группе; $p<0,001$) (Таблица 46).

Таблица 46 - Выявленные START-критерии с распространенностью более 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет	105 (36,3%;82,0%)	14 (6,9%;7,8%)	<0,001*
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	47 (16,3%;36,7%)	45 (22,3%;25,0%)	0,037*
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	28 (9,7%;21,9%)	35 (17,3%;19,4%)	0,71
Варфарин при ФП	36 (8,3%;16,8%)	3 (1,5%;1,7%)	<0,001*
Ингибиторы АПФ при ХСН	3 (1,0%;2,3%)	31(15,3%;17,2%)	<0,001*
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	14 (4,8%;10,9%)	13 (6,4%;7,2%)	0,35

Продолжение Таблицы 46

Регулярный прием ингаляционных β-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	7 (2,4%;5,5%)	19 (9,4%;10,6%)	0,17
α-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	19 (4,4%;8,9%)	7 (3,5%;3,9%)	0,001*
Витамин Д у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	11 (3,8%;8,6%)	10 (5%;5,6%)	0,42
Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	8 (2,8%;6,3%)	8 (4%;4,4%)	0,66
Кальций и витамин Д у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	7 (2,4%;5,5%)	4 (2%;2,2%)	0,21
Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	11 (3,8%;8,6%)	0 (0%;0%)	<0,001*
Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за одну секунду; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных соответствующей группы); * - различия между группами статистически значимы.			

Другие выявленные критерии START, частота которых не превышала 5%, представлены в Таблице 47; статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 47 - Выявленные START-критерии с распространенностью менее 5% у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в анамнезе, госпитализированных в 2018-2019 и 2022-2023 гг

Критерий	Группа 1 ФП + ИБС: ПИКС 2018-2019 гг. n = 128	Группа 2 ФП + ИБС: ПИКС 2022-2023 гг. n = 180	p
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	5 (1,7%;3,9%)	4 (2,0%;2,2%)	0,50

Продолжение Таблицы 47

Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	4 (1,4%;3,1%)	3 (1,5%;1,7%)	0,50
Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты у пациентов с активным ревматоидным артритом продолжительностью более 12 месяцев	2 (0,7%;1,6%)	2 (1,0%;1,1%)	1,00
Вагинальные эстрогены или пессарий с эстрогеном при симптоматическом атрофическом вагините	0 (0%;0%)	2 (1,0%;1,1%)	0,51
Ингибиторы протонной помпы при тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пептической стриктуре, требующей дилатации	2 (0,7%;1,6%)	0 (0%;0%)	0,17
Ингибиторы ксантиноксидазы у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	0 (0%;0%)	1 (0,5%;0,6%)	1,00
Ингибиторы АПФ и БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии) > 30 мг/сут, серологическом биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ < 50 мл/мин)	0 (0%;0%)	1 (0,5%;0,6%)	1,00
Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий; данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных соответствующей группы); различия между группами статистически незначимы.			

3.4. Результаты логистического регрессионного анализа в общей группе пациентов в 2018-2019 гг. и в 2022-2023 гг.

Для выявления возможной взаимосвязи между назначением основных групп лекарственных средств (ПОАК, статины, иАПФ/БРА, бета-адреноблокаторы) и возрастом пациентов был проведен логистический регрессионный анализ в общей группе пациентов (ФП+ИБС и ФП+ИБС (ПИКС)) в 2018-2019 гг. и в 2022-2023 гг.

Нами обнаружено, что в 2018-2019 гг., чем старше были пациенты, тем реже им назначались как ПОАК (отношение шансов (ОШ) 0,90 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,86

– 0,94), станд. β =-0,108, $p<0,001$), так и статины (ОШ 0,96 (95% ДИ: 0,92 – 1,0), станд. β =-0,44, $p=0,029$). При анализе медикаментозной терапии спустя 4 года (в 2022-2023 гг.), не было выявлено статистически значимой ассоциации между возрастом пациента и фактом назначения ПОАК ($p>0,05$). Статины же, напротив, стали назначаться пожилым пациентам чаще (ОШ 1,03 (95% ДИ: 1,00 - 1,06), станд. β =0,31, $p=0,041$).

Статистически значимой взаимосвязи между возрастом пациентов и назначением бета-адреноблокаторов или блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ/БРА) в 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг. выявлено не было.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Результаты эхокардиографии с применением методики speckle tracking у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром

4.1.1. Результаты эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы фибрилляции предсердий

Трансторакальная ЭхоКГ с применением методики speckle tracking была проведена 95 пациентам второго этапа исследования. Полученные данные были проанализированы как в общей когорте больных (n=95), так и в группах пациентов с пароксизмальной формой ФП (группа 1, n=75) и с постоянной формой ФП (группа 2, n=20) [137].

Подробная клиническая характеристика групп, представленная в Таблице 48: у пациентов 1 группы с пароксизмальной формой ФП медиана возраста составила 68,0 [62,0; 76,0] лет, 62,6% мужчин, во 2 группе медиана возраста составила 71,0 [62,5; 77,0] год, 60% мужчин (различия между группами статистически незначимы, $p > 0,05$) [137]. Статистически значимыми различиями в зависимости от формы ФП стали балл по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p = 0,016$) и ЧСС ($p < 0,001$) (Таблица 48) [137].

Таблица 48 - Клиническая характеристика пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий [137]

Параметр	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	68,0 [62,0; 76,0]	71,0 [62,5; 77,0]	0,47
Женщины (абс.) / Мужчины (абс.)	28 (37,3%) / 47 (62,6%)	8 (40%) / 12 (60%)	1,00
Этническая принадлежность Европеоиды, абс. (%)	75 (100%)	20 (100%)	---
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	27,0 [14,0; 37,0]	34,0 [14,8; 42,1]	0,47
Исходы ОКС, абс. (%):			
нестабильная стенокардия	24 (32%)	10 (50%)	0,22
ИМпST	20 (26,7%)	5 (25%)	1,00
ИМбпST	31 (41,3%)	5 (25%)	0,28
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	57 (76%)	15 (75%)	1,00
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	7 (9,3%)	0 (0%)	0,34

Продолжение Таблицы 48

Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	28,0 [24,3; 31,8]	27,9 [24,5; 35,9]	0,41
Окружность талии, женщины / мужчины, см, Ме [Q1;Q3]	110,5 [93,8; 125,8] / 104,5 [93,3; 113,8]	101,5 [91,3; 123,8] / 98,5 [82,8; 116,0]	0,76 / 0,64
Пациенты с ОТ больше нормы женщины / мужчины, абс. (%) (норма ОТ ≤80 см у женщин и ≤94 см у мужчин)	22 (78,6%) / 34 (42,9%)	4 (50,0%) / 7 (58,3%)	0,18 / 0,48
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [1,5; 8,0]	5,0 [3,0; 10,8]	0,12
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	4,0 [3,0; 6,0]	6,0 [4,0; 7,0]	0,016*
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	75 (100%)	20 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,80
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	35 (46,7%)	8 (40%)	0,78
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0; 140,0]	130,0 [120,0; 142,5]	0,78
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80,0 [70,0; 80,0]	80,0 [71,3; 83,8]	0,69
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	68,0 [63,0; 74,0]	80,5 [71,8; 88,3]	<0,001*
Статус курения (абс. (%))			
Курят в настоящее время, абс. (%)	11 (14,7%)	4 (20%)	0,51
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	48,0 [27,0; 50,0]	35,0 [30,0; 55,0]	0,95
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	18 (24%)	4 (20%)	1,00
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	7 (9,3%)	2 (10%)	1,00
Длительность курения, лет	40,0 [20,0; 49,0]	40,0 [30,0; 48,0]	0,73
Никогда не курил, абс. (%)	39 (52%)	10 (50%)	1,00
Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	41 (54,7%)	10 (50%)	0,91
Реже 1 раза в месяц	19 (25,3%)	6 (30%)	0,89
2-4 раза в месяц	9 (12%)	3 (15%)	0,71
2-3 раза в неделю	4 (5,3%)	0 (0%)	0,58
≥4 раз в неделю	2 (2,7%)	1 (5%)	0,51
Образование (абс. (%))			
Начальное и неполное среднее	7 (9,3%)	2 (10%)	1,00
Среднее или среднее специальное	47 (62,7%)	12 (60%)	1,00
Высшее	21 (28%)	6 (30%)	1,00
Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); # - CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.			

При анализе сопутствующих заболеваний в представленных группах статистически значимым различием стало стентирование и/или АКШ в анамнезе, проведенное 94,7% пациентам 1 группы и 75% - 2 группы (p=0,018, Таблица 49), а также наличие тромбоэмболии легочной

артерии в анамнезе (два пациента во 2 группе, среди пациентов 1 группы подобные случаи отсутствовали ($p=0,043$ между группами)) [137].

Таблица 49 - Характеристика сопутствующей патологии пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий (абс. (%)) [137]

Заболевание / состояние	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p
АГ	75 (100%)	20 (100%)	---
Контролируемая АГ	46 (61,3%)	11 (55%)	0,88
ИБС: ПИКС	57 (76%)	16 (80%)	1,00
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	38 (50,7%)	11 (55%)	0,93
1 ФК	7 (9,3%)	1 (5%)	1,00
2 ФК	23 (30,7%)	6 (30%)	1,00
3 ФК	8 (10,7%)	4 (20%)	0,27
4 ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	71 (94,7%)	15 (75%)	0,018*
Стентирование и/или АКШ во время референсного ОКС, абс., %	64 (85,3%)	15 (75%)	0,32
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	21 (28%)	3 (15%)	0,37
ХСН I-III ФК по NYHA	59 (78,7%)	16 (80%)	1,00
I ФК	12 (16%)	0 (0%)	0,07
II ФК	34 (45,3%)	11 (55%)	0,61
III ФК	13 (17,3%)	5 (25%)	0,52
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Сахарный диабет 2 типа	22 (29,3%)	9 (45%)	0,29
Избыточная масса тела	28 (37,3%)	5 (25%)	0,44
Ожирение 1-3 степени	26 (34,7%)	9 (45%)	0,56
1 степени	18 (24%)	4 (20%)	1,00
2 степени	5 (6,7%)	2 (10%)	0,64
3 степени	3 (4%)	3 (15%)	0,11
ОНМК по ишемическому типу в анамнезе	6 (8%)	5 (25%)	0,050
ТИА в анамнезе	2 (2,7%)	1 (5%)	0,51
ХИГМ	37 (49,3%)	14 (70%)	0,16
ТЭЛА в анамнезе	0 (0%)	2 (10%)	0,043*
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	4 (5,3%)	2 (10%)	0,60
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	21 (28%)	6 (30%)	1,00
Хронический гастрит	18 (24%)	2 (10%)	0,23
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	9 (12%)	1 (5%)	0,68
Хронический панкреатит	2 (2,7%)	0 (0%)	1,00
Хронический холецистит	6 (8%)	2 (10%)	0,67

Продолжение Таблицы 49

Желчнокаменная болезнь	9 (12%)	2 (10%)	1,00
Хронический пиелонефрит	2 (2,7%)	3 (15%)	0,06
ХБП С1-С4	61 (81,3%)	17 (85%)	1,00
1 стадии	2 (2,7%)	0 (0%)	1,00
2 стадии	40 (53,3%)	10 (50%)	0,99
3а стадии	12 (16%)	6 (30%)	0,20
3б стадии	5 (6,7%)	1 (5%)	1,00
4 стадии	2 (2,7%)	0 (0%)	1,00
3-4 стадии	19 (25,3%)	7 (35%)	0,56
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	12 (16%)	3 (15%)	1,00
Остеохондроз	19 (25,3%)	1 (5%)	0,23
Бронхиальная астма	3 (4%)	3 (15%)	0,11
ХОБЛ	4 (5,3%)	3 (15%)	0,16
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

Сравнительный анализ лабораторных данных выявил единственное статистически значимое различие – уровень общего билирубина был выше во 2 группе ($p = 0,037$, Таблица 50).

Таблица 50 - Характеристика лабораторных данных пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий (Ме [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p
Гемоглобин, г/л	137,0 [125; 145]	139,0 [128,5; 149]	0,36
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,64 [4,4; 5]	4,69 [4; 5,2]	0,70
Лейкоциты, $10^9/л$	7,0 [5,8; 8,3]	6,85 [5,5; 8,6]	0,98
Тромбоциты, $10^9/л$	220,0 [178,0; 248,0]	200,0 [169,8; 247,8]	0,33
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,4; 7,7]	6,6 [5,7; 8,3]	0,37
Креатинин, мкмоль/л	93,3 [79; 108,5]	92,7 [77; 118]	0,77
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	69 [58; 89]	64 [53; 83]	0,59
Мочевина, ммоль/л	6,6 [5,5; 8,9]	6,9 [5,4; 9]	0,77
Мочевая кислота, мкмоль/л	326,5 [280,2; 426,8]	405,4 [271,3; 454,5]	0,39
Калий, ммоль/л	4,2 [3,8; 4,5]	4,1 [3,7; 4,5]	0,73
Общий белок, г/л	67,9 [63,9; 71,3]	69 [65,6; 73,3]	0,68
АлАТ, Ед/л	25,0 [18,8; 34]	22,9 [17,3; 26,5]	0,053

Продолжение Таблицы 50

АсАТ, Ед/л	20,6 [16; 37,2]	16,4 [11,8; 28,8]	0,20
Общая КФК, Ед/л	101,6 [73; 201]	67,1 [51,3; 176,3]	0,14
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 [7,4; 17,3]	15,1 [11,4; 23,3]	0,037*
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,2 [2,2; 4,6]	3,8 [3,1; 11,4]	0,052
NT-proBNP, пг/мл	398,0 [127,9; 2716]	991,5 [610,5; 2451]	0,057
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,4; 5,4]	4 [3,5; 4,8]	0,36
ЛПНП, ммоль/л	2,7 [1,9; 3,4]	2 [1,8; 2,9]	0,18
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]	0,26
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1; 2]	1,2 [1; 1,5]	0,72
Гликированный гемоглобин у пациентов с диагнозом СД	7,3 [7,1; 7,9]	7,0 [7,0; 7,0]	0,44
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ЩФ – щелочная фосфатаза.			

Сравнительная характеристика медикаментозной терапии отражена в Таблицах 51 - 53. Статистически значимым различием стал более частый прием комбинированного препарата валсартан/сакубитрил пациентами с постоянной формой по сравнению с пароксизмальной формой ФП (25% и 6,7% соответственно, $p = 0,032$). Применение других лекарственных средств, в том числе антитромботических препаратов, статистически значимо не различалось между группами (Таблицы 51 - 53).

Таблица 51 - Характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий (абс. (%))

ЛС	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p
АСК 50 мг	1 (1,3%)	0 (0%)	1,00
АСК 75 мг	3 (4%)	1 (5%)	1,00
АСК 100 мг	3 (4%)	1 (5%)	1,00
Клопидогрел 75 мг	66 (88%)	18 (90%)	1,00
Тикагрелор 180 мг	2 (2,7%)	0 (0%)	1,00
Ривароксабан / апиксабан	44 (58,7%) / 31 (41,3%)	15 (75%) / 5 (25%)	0,28
Ривароксабан 20 мг	19 (25,3%)	8 (40%)	0,31
Ривароксабан 15 мг	23 (30,7%)	6 (30%)	1,00
Ривароксабан 10 мг	2 (2,7%)	1 (5%)	0,51
Апиксабан 10 мг	23 (30,7%)	4 (20%)	0,51
Апиксабан 5 мг	8 (10,7%)	1 (5%)	0,68
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	5 (6,7%)	1 (5%)	1,00
Передозировка апиксабана	2 (2,7%)	0 (0%)	1,00

Продолжение Таблицы 51

Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	21 (28%)	6 (30%)	1,00
Передозировка ривароксабана	1 (1,3%)	0 (0%)	1,00
Примечание: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); указана суточная дозировка лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.			

Таблица 52 - Характеристика медикаментозной терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p
иАПФ/БРА	57 (76%)	11 (55%)	0,12
Валсартан/сакубитрил	5 (6,7%)	5 (25%)	0,032*
β-адреноблокаторы	56 (74,7%)	17 (85%)	0,39
Дигидропиридиновые БКК	27 (36%)	4 (20%)	0,28
Верапамил	0 (0%)	1 (5%)	0,21
Моксонидин	5 (6,7%)	1 (5%)	1,00
Антиаритмические средства			
Амиодарон	12 (16%)	1 (5%)	0,29
Соталол	13 (17,3%)	0 (0%)	0,063
Диуретики			
Петлевые	17 (22,7%)	6 (30%)	0,56
Тиазидные	4 (5,3%)	0 (0%)	0,58
Тиазидоподобные	6 (8%)	1 (5%)	1,00
АМКР	25 (33,3%)	11 (55%)	0,13
Гиполипидемические средства			
Статины	68 (90,7%)	18 (90%)	1,00
Эзетимиб	17 (22,7%)	3 (15%)	0,55
Фенофибрат	0 (0%)	1 (5%)	0,21
Омега-3 ПНЖК	1 (1,3%)	0 (0%)	1,00
Антиангинальные средства			
Ивабрадин	2 (2,7%)	0 (0%)	1,00
Нитраты	3 (4%)	1 (5%)	1,00
Триметазидин	3 (4%)	0 (0%)	1,00
Ранолазин	0 (0%)	1 (5%)	0,21
Другие лекарственные средства			
Дигоксин	0 (0%)	1 (5%)	0,21
Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.			

Таблица 53 - Характеристика других лекарственных средств, применяемых у пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от формы фибрилляции предсердий (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p
Сахароснижающие препараты			
Любые сахароснижающие ЛС	23 (30,7%)	9 (45%)	0,35
Инсулины	4 (5,3%)	2 (10%)	0,60
Инсулины короткого действия	3 (4%)	1 (5%)	1,00
Инсулины средней продолжительности действия	1 (1,3%)	0 (0%)	1,00
Инсулины длительного действия	3 (4%)	2 (10%)	0,28
Пероральные сахароснижающие ЛС, в том числе в комбинации с инсулином	21 (28%)	9 (45%)	0,24
Препараты сульфонилмочевины	8 (10,7%)	1 (5%)	0,68
Метформин	12 (16%)	6 (30%)	0,20
иДПП4	5 (6,7%)	4 (20%)	0,09
иНГЛТ-2	11 (14,7%)	6 (30%)	0,19
Аналоги ГПП-1	1 (1,3%)	0 (0%)	1,00
Препараты, применяемые для защиты ЖКТ			
ИПП	41 (54,7%)	10 (50%)	0,91
Омепразол	23 (30,7%)	6 (30%)	1,00
Пантопразол	16 (21,3%)	3 (15%)	0,76
Эзомепразол	0 (0%)	0 (0%)	----
Рабепразол	2 (2,7%)	1 (5%)	0,51
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	6 (8%)	1 (5%)	1,00
НПВП	2 (2,7%)	1 (5%)	0,51
Препараты железа	4 (5,3%)	0 (0%)	0,58
Левотироксин	7 (9,3%)	2 (10%)	1,00
α -адреноблокаторы	4 (5,3%)	2 (10%)	0,60
Примечания. различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ИБС - ишемическая болезнь сердца, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФП - фибрилляция предсердий.			

Результаты Эхо-КГ суммированы в Таблицах 54 - 59.

Как линейный, так и объемные параметры ЛП ожидаемо различались в группах в зависимости от формы ФП: передне-задний размер ЛП был статистически значимо больше у пациентов с постоянной формой ФП, как и число пациентов с передне-задним размером ЛП >4 см ($p=0,001$ и $p=0,044$, соответственно, Таблица 54) [137]. Минимальный и максимальный объемы ЛП, а также индекс объема ЛП также были статистически значимо больше у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p<0,001$ для всех

сравнений, Таблица 54), а количество пациентов с индексом объема ЛП больше нормы составило 30 человек (40,0%) в 1 группе и 19 человек (95,0%) во 2 группе (различия между группами статистически значимы, $p < 0,001$) [137]. При этом статистически значимых различий в объемных характеристиках ЛЖ в изучаемых группах выявлено не было (Таблица 54).

Таблица 54 - Трансторакальная эхокардиография: линейные и объемные характеристики размеров сердца у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий [137]

Параметр	Всего n=95	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p 1-2 группы
Диаметр корня аорты, см	3,43 [3,24; 3,74]	3,45 [3,27; 3,75]	3,39 [3,09; 3,69]	0,22
Сепарация АК, см	1,91 [1,77; 2,15]	1,96 [1,8; 2,18]	1,78 [1,55; 1,9]	0,006*
Передне-задний размер ЛП, см	4,23 [3,90; 4,58]	4,15 [3,77; 4,44]	4,65 [4,09; 4,98]	0,001*
Количество пациентов с передне- задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	60 (63,2%)	43 (57,3%)	17 (85,0%)	0,044*
КДР, см	4,99 [4,75; 5,37]	4,97 [4,78; 5,35]	4,99 [4,6; 5,72]	0,48
Максимальный объем ЛП, мл	65,9 [51,85; 84,15]	62,75 [50,6; 74,45]	90,88 [75,69; 110,34]	<0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	34,48 [28,17; 43,25]	31,62 [27,53; 37,91]	49,18 [40,48; 55,3]	<0,001*
Количество пациентов с индексом объема ЛП >34,0 мл/м ² , абс. (%)	49 (51,6%)	30 (40,0%)	19 (95,0%)	<0,001*
Минимальный объем ЛП, мл	35,38 [24,65; 52,8]	31,85 [23,33; 42,08]	61,58 [50,55; 82,1]	<0,001*
КДО, мл	92,75 [78,7; 112,35]	93,15 [79,2; 112,35]	89,65 [63,39; 115,48]	0,27
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	51,38 [43,35; 60,95]	51,75 [43,39; 60,08]	49,54 [41,57; 67,08]	0,91
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	45,58 [37,93; 50,50]	47,10 [39,85; 53,55]	38,27 [36,20; 45,73]	0,08
Количество пациентов с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≤ 75 мл/м ² , для жен. ≤ 62 мл/м ²)	7 (7,4%)	5 (6,7%)	2 (10,0%)	0,64
КСО, мл	92,75 [78,7; 112,35]	34,5 [25,85; 44,3]	36,43 [24,15; 49,51]	0,74

Продолжение Таблицы 54

Примечания: * - различия между 1 и 2 группами статистически значимы ($p < 0,05$); АК – аортальный клапан; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров систолической функции ЛЖ выявлено, что у пациентов с постоянной формой ФП и ударный объем, и фракция выброса были статистически значимо меньше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,039$ и $p=0,008$ соответственно, Таблица 55) [137]. При этом медианное значение ФВ в обеих группах соответствовало норме (63,64% [58,63; 69,62] в 1 группе и 57,38% [50,54; 65,56] во 2 группе), распределение пациентов по сохранности функции ЛЖ (сохраненная, промежуточная, низкая ФВ) оказалось равномерным (Таблица 55).

Толщина задней стенки ЛЖ у пациентов 2 группы была статистически значимо больше по сравнению с таковой у пациентов 1 группы (1,01 см [0,93; 1,09] и 0,87 см [0,79; 0,98] соответственно, $p < 0,001$), а индекс массы миокарда ЛЖ выше (53,29 г/м^{2,7} [46,53; 65,89] и 49,71 г/м^{2,7} [40,2; 59,44] соответственно), хотя различие для данного показателя различия не достигло статистической значимости ($p=0,070$) (Таблица 55). Число пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ (по установленным критериям нормы для мужчин < 50 г/м^{2,7}, для женщин < 47 г/м^{2,7}) в группах статистически значимо не различалось ($p > 0,05$).

Таблица 55 - Трансторакальная эхокардиография: параметры левого желудочка у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий [137]

Параметр	Всего n=95	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p 1-2 группы
Параметры систолической функции				
УО, мл	56,85 [48,95; 69,15]	58,15 [50,50; 70,00]	49,58 [41,56; 64,91]	0,039*
ФВ, %	62,83 [56,68; 68,33]	63,64 [58,63; 69,62]	57,38 [50,54; 65,56]	0,008*
Количество пациентов с сохраненной ФВ, абс. (%)	86 (90,5%)	70 (93,3%)	16 (80%)	0,09
Количество пациентов с промежуточной ФВ, абс. (%)	6 (6,3%)	3 (4,0%)	3 (15%)	0,11
Количество пациентов с низкой ФВ, абс. (%)	3 (3,2%)	2 (2,7%)	1 (5%)	0,51

Продолжение Таблицы 55

Толщина миокарда левого желудочка				
ТМЖП, см	1,28 [1,1; 1,47]	1,28 [1,1; 1,47]	1,33 [1,05; 1,48]	0,43
ТЗС, см	0,89 [0,81; 1,0]	0,87 [0,79; 0,98]	1,01 [0,93; 1,09]	<0,001*
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	50 [42,66; 61,71]	49,71 [40,2; 59,44]	53,29 [46,53; 65,89]	0,07
Количество пациентов с ГМЛЖ (норма для муж. < 50 г/м ^{2,7} , для жен. < 47 г/м ^{2,7}), абс. (%)	52 (54,7%)	38 (50,7%)	14 (70%)	0,20
Примечания: * - различия между 1 и 2 группами статистически значимы (p<0,05); ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].				

Параметры диастолической функции ЛЖ тоже различались между группами (в зависимости от формы ФП) (Таблица 56). Так, скорость пика Е, ускорение пика Е и скорость трикуспидальной регургитации были статистически значимо выше (p<0,001, p<0,001 и p=0,006 соответственно), а показатель ИВРТ статистически значимо ниже (p<0,001) во 2 группе по сравнению с 1 группой (Таблица 56).

Таблица 56 - Трансторакальная эхокардиография: параметры диастолической функции левого желудочка у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Параметр	Всего n=95	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p 1-2 группы
Скорость пика Е, см/сек	74,6 [60,2; 101]	71 [56,2; 93,6]	105 [76,73; 130,75]	<0,001*
Ускорение пика Е, см/сек ²	858,5 [652,5; 1260,5]	774,5 [616,75; 1095,5]	1280,5 [971,25; 1581,75]	<0,001*
Е/е' лат.	8,93 [6,76; 11,47]	8,93 [6,78; 11,73]	8,85 [6,75; 10,5]	0,68
Е/е' септ.	13,79 [10,56; 16,67]	13,74 [10,48; 16,64]	13,9 [11,82; 16,77]	0,60
Е/е' сред.	10,49 [8,27; 13,19]	10,47 [8,24; 13,35]	11,39 [8,92; 12,62]	0,88
Количество пациентов с Е/е' сред. >14, абс.(%)	20 (21,1%)	16 (21,3%)	4 (20%)	1,00
Vp, см/сек	39,2 [28,23; 48,93]	37,2 [25,7; 48,75]	39,9 [31; 69,8]	0,33
Е/Vp	2,15 [1,46; 3,11]	2,11 [1,42; 2,79]	2,81 [1,49; 3,36]	0,34
ИВРТ, мс	108 [95; 127]	114 [100; 134,25]	95 [77; 103]	<0,001*
ДТ в легочных венах, мс	223 [195,0; 267,5]	218 [195; 266,25]	236,5 [173,5; 299]	0,42

Продолжение Таблицы 56

Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,4 [2,21; 2,74]	2,36 [2,14; 2,69]	2,53 [2,42; 3,22]	0,006*
Примечания: * - различия между 1 и 2 группами статистически значимы ($p < 0,05$); ИВРТ – время изоволюмического расслабления; DT - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].				

Как показатель глобального продольного стрейна ЛЖ, так и показатель глобального циркулярного стрейна ЛЖ были статистически значимо ниже по абсолютному значению в группе пациентов с постоянной ФП в отличие от пациентов с пароксизмальной ФП ($p < 0,001$ и $p = 0,018$ соответственно, Таблица 57) [137]. Все 100% пациентов 2 группы и 82,7% пациентов 1 группы имели глобальный продольный стрейн $< 20\%$ по абсолютному значению ($p > 0,05$). Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ была сопоставима в двух группах, а скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ была выше в группе пациентов с постоянной ФП по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной ФП ($3,1 \text{ с}^{-1}$ [2,4; 4,07] и $2,67 \text{ с}^{-1}$ [2,13; 3,21] соответственно), эти различия лишь немного не достигли статистической значимости ($p = 0,051$) (Таблица 57) [137].

Таблица 57 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого желудочка у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий [137]

Параметр	Всего n=95	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p 1-2 группы
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-16,53 [-18,2; -13,9]	-17,03 [-19,07; -14,7]	-12,32 [-16,66; -10,71]	<0,001*
Количество пациентов с глобальным продольным стрейном $< 20\%$ по абсолютному значению, абс. (%)	82 (86,3%)	62 (82,7%)	20 (100%)	0,063
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с^{-1}	1,83 [1,63; 2,13]	1,83 [1,63; 2,1]	2,17 [1,61; 2,63]	0,19
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-22,8 [-26,96; -18,39]	-23,43 [-27,83; -19,07]	-18,37 [-24,6; -15,63]	0,018*
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с^{-1}	2,8 [2,27; 3,33]	2,67 [2,13; 3,21]	3,1 [2,40; 4,07]	0,051

Продолжение Таблицы 57

Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,38 [2,61; 4,48]	3,45 [2,61; 4,48]	3,23 [2,71; 4,93]	0,69
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,16 [0,11; 0,2]	0,16 [0,11; 0,2]	0,16 [0,11; 0,23]	0,57
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,21 [0,18; 0,26]	0,21 [0,18; 0,25]	0,22 [0,18; 0,32]	0,27
Примечания: * - различия между 1 и 2 группами статистически значимы ($p < 0,05$); ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].				

Показатель стрейна ЛПП, как и его скорости, оказались статистически значимо ниже у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,001$ для обоих сравнений) (Таблица 58) [137]. Значение усредненного стрейна ЛПП у 100% пациентов 2 группы и у 90,7% пациентов 1 группы было ниже нормы ($p > 0,05$ между группами).

Также индекс жесткости ЛПП во 2 группе был статистически значимо выше, а индекс растяжимости – ниже, чем в 1 группе ($p < 0,001$ для обоих сравнений) (Таблица 58) [137].

Таблица 58 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий [137]

Параметр	Всего n=95	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p 1-2 группы
Усредненный стрейн ЛПП, %	17,78 [8,54; 24,4]	20,23 [14,03; 25,65]	5,58 [4,69; 7,49]	<0,001*
Количество пациентов со стрейном ЛПП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма $\geq 32,2\%$); для пациентов с ФП <30% (норма $\geq 30,0\%$))	88 (92,6%)	68 (90,7%)	20 (100%)	0,34
Усредненная скорость стрейна ЛПП, с ⁻¹	2,08 [1,39; 2,81]	2,23 [1,71; 2,86]	1 [0,8; 1,31]	<0,001*
Индекс жесткости ЛПП	0,63 [0,42; 1,44]	0,54 [0,37; 0,83]	1,88 [1,15; 2,8]	<0,001*
Индекс растяжимости ЛПП	0,85 [0,54; 1,25]	1,0 [0,7; 1,36]	0,42 [0,34; 0,55]	<0,001*
Примечания: * - различия между 1 и 2 группами статистически значимы ($p < 0,05$); ЛПП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].				

При сравнительном анализе параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики выявлено статистически значимое различие в величине эффективной артериальной эластичности между группами (Таблица 59).

Таблица 59 - Трансторакальная эхокардиография: расчетные показатели сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Параметр	Всего n=95	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 75	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 20	p 1-2 группы
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	2,11 [1,66; 2,47]	2,06 [1,66; 2,3]	2,41 [1,74; 2,9]	0,040*
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,07 [0,9; 1,41]	1,1 [0,92; 1,48]	1,03 [0,72; 1,29]	0,15
Примечания: * - различия между 1 и 2 группами статистически значимы (p<0,05); ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].				

4.1.2. Параметры эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от пола

Мы провели сравнительный анализ параметров ЭхоКГ в группах в зависимости от пола: 1-ая группа – женщины (n=36), 2-ая группа – мужчины (n=59). Эти данные представлены в Таблицах 60 - 65.

Некоторые линейные и объемные размеры сердца оказались статистически значимо большими среди мужчин, по сравнению с женщинами (Таблица 60): диаметр корня аорты (p<0,001), сепарация створок аортального клапана (p<0,001), КДР (p=0,004), КДО (p=0,001), индекс КДО (p=0,001), КСО (p<0,001). Стоит отметить, что статистически значимой разницы по полу не получено ни для одного из линейных и объемных показателей ЛП, в том числе для индекса объема ЛП (Таблица 60).

Таблица 60 - Трансторакальная эхокардиография: линейные и объемные характеристики размеров сердца в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Диаметр корня аорты, см	3,26 [3,01; 3,42]	3,6 [3,39; 3,87]	<0,001*
Сепарация створок АК, см	1,83 [1,73; 1,95]	2,06 [1,8; 2,25]	0,004*
Передне-задний размер ЛП, см	4,11 [3,72; 4,49]	4,25 [3,95; 4,64]	0,12

Продолжение Таблицы 60

Количество пациентов с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	22 (61,1%)	38 (64,4%)	0,92
КДР, см	4,82 [4,51; 5,09]	5,15 [4,81; 5,54]	0,001*
Максимальный объем ЛП, мл	63,45 [50,45; 78,44]	68,45 [53,2; 86,2]	0,24
Индекс объема ЛП, мл/м ²	34,01 [28,75; 42,77]	35,97 [27,39; 45,67]	0,70
Количество пациентов с индексом объема ЛП >34,0 мл/м ² , абс. (%)	18 (50,0%)	31 (52,5%)	0,98
Минимальный объем ЛП, мл	36,25 [23,71; 51,91]	34,6 [25,33; 53,76]	0,58
КДО, мл	79,03 [66,8; 93,23]	99,95 [88,75; 126,5]	<0,001*
Индекс КДО, мл/м ²	45,58 [37,92; 50,50]	51,38 [43,35; 60,95]	0,001*
Количество пациентов с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≤75 мл/м ² , для жен. ≤62 мл/м ²)	2 (5,6%)	5 (8,5%)	0,71
КСО, мл	25,35 [21,03; 37,74]	38,8 [32,3; 49,75]	<0,001*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); АК – аортальный клапан; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

При сравнении параметров систолической функции ЛЖ выявлено, что УО был выше у мужчин (p<0,001), а ФВ выше у женщин (p=0,010, Таблица 61). При сравнении представленности разных вариантов ФВ (низкая, промежуточная, сохраненная) в группах по полу результат оказался однородным (p>0,05, Таблица 61).

ТСЗ миокарда ЛЖ была статистически значимо больше у мужчин, чем у женщин (0,92 см [0,83; 1,04] и 0,84 [0,79; 0,95] соответственно, p = 0,014), также как и ТМЖП, но это различие не достигло статистической значимости (1,29 см [1,18; 1,49] и 1,22 см [0,97; 1,44] соответственно, p=0,058) (Таблица 61). Индекс ММЛЖ не различался в группах по полу, также как и количество пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ (Таблица 61).

Таблица 61 - Трансторакальная эхокардиография: параметры левого желудочка в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Параметры систолической функции			
УО, мл	52,33 [42,75; 57,04]	62,25 [51,75; 76,5]	<0,001*
ФВ, %	66,46 [58,74; 69,87]	59,76 [53,86; 66,76]	0,010*
Количество пациентов с сохраненной ФВ, абс. (%)	34 (94,4%)	52 (88,1%)	0,48
Количество пациентов с промежуточной ФВ, абс. (%)	1 (2,8%)	5 (8,5%)	0,40
Количество пациентов с низкой ФВ, абс. (%)	1 (2,8%)	2 (3,4%)	1,00

Продолжение Таблицы 61

Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,22 [0,97; 1,44]	1,29 [1,18; 1,49]	0,058
ТЗС, см	0,84 [0,79; 0,95]	0,92 [0,83; 1,04]	0,014*
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	50,0 [42,57; 62,85]	50,24 [42,47; 59,44]	0,74
Количество пациентов с ГМЛЖ (норма для муж. <50 г/м ^{2,7} , для жен. <47 г/м ^{2,7}), абс. (%)	23 (63,9%)	29 (49,2%)	0,24
Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Сравнительный анализ параметров диастолической функции ЛЖ показал более высокие значения E/e' латерального ($p=0,001$), септального ($p=0,004$) и среднего ($p=0,001$) уровней и ускорения пика E ($p=0,040$) у женщин в отличие от мужчин (Таблица 62). Число пациентов с E/e' средним >14 также было статистически значимо больше среди женщин (33,3% и 13,6% соответственно, $p=0,042$). Для других показателей, оценивающих диастолическую функцию ЛЖ, статистически значимых различий в группах по полу не выявлено (Таблица 62).

Таблица 62 - Трансторакальная эхокардиография: параметры диастолической функции левого желудочка в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Скорость пика E , см/сек	83,2 [66,55; 108,5]	72,4 [59,6; 97,3]	0,20
Ускорение пика E , см/сек ²	980 [764; 1562]	787 [620; 1127]	0,040*
E/e' лат.	10,55 [8,25; 12,83]	7,93 [6,34; 9,79]	0,001*
E/e' септ.	14,44 [12,48; 18,33]	12,19 [9,04; 15,81]	0,004*
E/e' сред.	12,07 [9,85; 14,55]	9,49 [7,07; 12,16]	0,001*
Количество пациентов с E/e' сред. >14 , абс. (%)	12 (33,3%)	8 (13,6%)	0,042*
V_p , см/сек	41,5 [28; 59,4]	37,2 [27,2; 45,95]	0,25
E/V_p	1,93 [1,18; 2,81]	2,21 [1,5; 3,3]	0,34
ИВРТ, мс	108 [92; 121]	111 [98; 134,25]	0,45
ДТ в легочных венах, мс	230 [195; 280]	217 [193; 264]	0,40
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,47 [2,22; 2,88]	2,39 [2,21; 2,61]	0,10
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); ИВРТ – время изоволюмического расслабления; ДТ - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; V_p – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Глобальный продольный стрейн ЛЖ и глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, а также их скорости статистически значимо не различались среди женщин и мужчин ($p>0,05$, Таблица 63). Напротив, все расчетные показатели жесткости ЛЖ (рассчитанные в том числе из объемных характеристик ЛЖ) оказались статистически значимо ниже у мужчин ($p<0,001$, Таблица 63).

Таблица 63 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого желудочка в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-17,17 [-18,99; -14,72]	-15,83 [-18,13; -13,6]	0,22
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	31 (86,1%)	51 (86,4%)	1,00
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	1,82 [1,61; 2,62]	1,83 [1,63; 2,07]	0,41
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-24,47 [-27,67; -18,35]	-21,63 [-25,98; -18,52]	0,23
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2,63 [2,17; 3,35]	2,8 [2,27; 3,33]	0,93
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,53 [3,35; 5,32]	3,07 [2,33; 3,76]	<0,001*
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,2 [0,15; 0,26]	0,13 [0,09; 0,17]	<0,001*
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,26 [0,22; 0,32]	0,19 [0,16; 0,22]	<0,001*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1;Q3].			

Для показателей стрейна ЛП и его скорости, а также расчетных показателей жесткости ЛП не выявлено статистически значимых различий в группах по полу (Таблица 64).

Таблица 64 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого предсердия у пациентов в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Усредненный стрейн ЛП, %	14,05 [8,65; 23,76]	18,9 [8,4; 25]	0,54
Количество пациентов со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма $\geq 32,2\%$); для пациентов с ФП <30% (норма $\geq 30,0\%$))	34 (94,4%)	54 (91,5%)	0,71

Продолжение Таблицы 64

Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	1,93 [1,36; 2,79]	2,15 [1,39; 2,86]	0,41
Индекс жесткости ЛП	0,87 [0,55; 1,6]	0,55 [0,39; 1,15]	0,057
Индекс растяжимости ЛП	0,74 [0,48; 1,1]	0,93 [0,55; 1,26]	0,44
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда (объемные показатели ЛЖ) с функциональным статусом системной гемодинамики показал более высокие значения эффективной артериальной эластичности и более низкий артериальный комплаенс у женщин по сравнению с мужчинами ($p<0,001$, Таблица 65).

Таблица 65 - Трансторакальная эхокардиография: расчетные показатели сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	2,23 [2,07; 2,63]	1,92 [1,55; 2,25]	<0,001*
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	0,92 [0,73; 1,06]	1,29 [0,95; 1,54]	<0,001*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Для оценки однородности вышеописанных групп в зависимости от пола пациентов, которым проведено Эхо-КГ исследование, мы выполнили сравнительный анализ их клинических характеристик и сопутствующих заболеваний (Таблицы 66 и 67).

Выявлено, что женщины были статистически значимо старше, чем мужчины (75,0 лет [66,3; 82,8] и 66,0 лет [60,0; 72,0] соответственно, $p<0,001$) (Таблица 66). По форме ФП группы оказались однородны, но в исходах ОКС у женщин статистически значимо чаще встречался ИМбпST, чем у мужчин (55,6% и 27,1% соответственно, $p=0,011$). Медиана итогового балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, где женский пол является одним из факторов риска ТЭО, был статистически значимо выше у женщин (6,0 баллов [5,0; 6,0] и 4,0 балла [3,0; 5,0] соответственно, $p<0,001$). Медиана итогового балла по шкале HAS-BLED также была статистически значимо выше у женщин (3,0 балла [2,0; 3,0] и 2,0 балла [1,0; 3,0] соответственно, $p<0,001$), и среди женщин оказалось статистически значимо больше пациентов с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), чем среди мужчин (66,7% и 32,2% соответственно, $p=0,002$) (Таблица 66). Медиана уровня диастолического АД была статистически значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,011$, Таблица 66).

По статусу курения также получены статистически значимые различия в группах: среди женщин чаще встречаются никогда не курившие пациенты, чем среди мужчин ($p < 0,001$), а курящих на момент включения в исследование мужчин было статистически значимо больше, чем женщин ($p = 0,015$, Таблица 66). 80,6% женщин не употребляют алкоголь, тогда как среди мужчин этот процент был статистически значимо ниже – 37,3% ($p < 0,001$, Таблица 66). Уровень образования в группах по полу не различался (Таблица 66).

Таблица 66 - Клиническая характеристика пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от пола

Параметр	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	75,0 [66,3; 82,8]	66,0 [60,0; 72,0]	<0,001*
Этническая принадлежность Европеоиды, абс. (%)	36 (100%)	59 (100%)	---
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	30,5 [14,5; 43]	24,0 [14,0; 35,0]	0,26
Исходы ОКС, абс. (%):			
нестабильная стенокардия	9 (25%)	25 (42,4%)	0,14
ИМпST	7 (19,4%)	18 (30,5%)	0,34
ИМбпST	20 (55,6%)	16 (27,1%)	0,011*
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	26 (72,2%)	46 (78%)	0,70
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	2 (5,6%)	5 (8,5%)	0,71
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	29,1 [24,3; 34,5]	27,0 [24,6; 31,8]	0,24
Окружность талии, см, Ме [Q1;Q3]	112,0 [95,0; 129,0]	97,5 [86,3; 110,3]	0,10
Постоянная форма ФП, абс. (%)	8 (22,2%)	12 (20,3%)	1,00
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	28 (77,8%)	47 (79,7%)	1,00
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	5,0 [2,0; 8,0]	3,0 [1,5; 10,0]	0,93
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	6,0 [5,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001*
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	36 (100%)	59 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	<0,001*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	24 (66,7%)	19 (32,2%)	0,002*
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0; 150,0]	130,0 [120,0; 140,0]	0,19
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	77,5 [70,0; 80,0]	80,0 [75,0; 90,0]	0,011*
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	67,5 [63,3; 77,8]	70,0 [63,0; 79,0]	0,37
Статус курения (абс. (%))			
Курят в настоящее время, абс. (%)	1 (2,8%)	14 (23,7%)	0,015*
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	58,0	42,5 [29,3; 50,0]	0,27
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	5 (13,9%)	17 (28,8%)	0,16

Продолжение Таблицы 66

Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	1 (2,8%)	8 (13,6%)	0,15
Длительность курения, лет	20,0 [13,8; 58,5]	40,0 [29,3; 48,3]	0,43
Никогда не курил, абс. (%)	29 (80,6%)	20 (33,9%)	<0,001*
Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	29 (80,6%)	22 (37,3%)	<0,001*
Реже 1 раза в месяц	6 (16,7%)	19 (32,2%)	0,15
2-4 раза в месяц	0 (0%)	12 (20,3%)	0,003*
2-3 раза в неделю	1 (2,8%)	3 (5,1%)	1,00
≥4 раз в неделю	0 (0%)	3 (5,1%)	0,27
Образование (абс. (%))			
Начальное и неполное среднее	3 (8,3%)	6 (10,2%)	1,00
Среднее или среднее специальное	26 (72,2%)	33 (55,9%)	0,17
Высшее	7 (19,4%)	20 (33,9%)	0,20
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); # - CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.			

Среди структуры сопутствующих заболеваний выявлено несколько статистически значимых различий между группами, наиболее важное из них это тот факт, что у женщин статистически значимо чаще встречался более низкий III ФК ХСН, чем у мужчин: 38,9% пациентов и 6,8% пациентов соответственно, $p < 0,001$ (Таблица 67). Также среди женщин статистически значимо чаще была диагностирована ХИГМ, чем среди мужчин: 72,2% пациентов и 42,4% пациентов соответственно, $p = 0,009$ (Таблица 67). ДГПЖ и/или аденома предстательной железы встречалась только среди мужчин, что соответствует половому признаку. Заболевания щитовидной железы диагностированы чаще у женщин, чем у мужчин (27,8% пациентов и 10,2% пациентов соответственно, $p = 0,052$), но это различие не достигло статистической значимости (Таблица 67).

Таблица 67 - Характеристика сопутствующей патологии пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от пола (абс. (%))

Заболевание / состояние	Группа 1 Женщины n = 36	Группа 2 Мужчины n = 59	p
АГ	36 (100%)	59 (100%)	---
Контролируемая АГ	19 (52,8%)	37 (62,7%)	0,46
ИБС: ПИКС	30 (83,3%)	43 (72,9%)	0,36
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	19 (52,8%)	30 (50,8%)	1,00
1 ФК	1 (2,8%)	7 (11,9%)	0,25
2 ФК	11 (30,6%)	18 (30,5%)	1,00
3 ФК	7 (19,4%)	5 (8,5%)	0,20
4 ФК	0 (0%)	0 (0%)	---

Продолжение Таблицы 67

Стентирование и/или АКШ в анамнезе	31 (86,1%)	55 (93,2%)	0,29
Стентирование и/или АКШ во время референсного ОКС, абс., %	28 (77,8%)	51 (86,4%)	0,42
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	7 (19,4%)	17 (28,8%)	0,44
ХСН I-III ФК по NYHA	32 (88,9%)	43 (72,9%)	0,11
I ФК	2 (5,6%)	10 (16,9%)	0,13
II ФК	16 (44,4%)	29 (49,2%)	0,82
III ФК	14 (38,9%)	4 (6,8%)	<0,001*
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Сахарный диабет 2 типа	13 (36,1%)	18 (30,5%)	0,73
Избыточная масса тела	9 (25%)	24 (40,7%)	0,18
Ожирение 1-3 степени	16 (44,4%)	19 (32,2%)	0,33
1 степени	8 (22,2%)	14 (23,7%)	1,00
2 степени	4 (11,1%)	3 (5,1%)	0,42
3 степени	4 (11,1%)	2 (3,4%)	0,20
ОНМК по ишемическому типу в анамнезе	3 (8,3%)	8 (13,6%)	0,53
ТИА в анамнезе	1 (2,8%)	2 (3,4%)	1,00
ХИГМ	26 (72,2%)	25 (42,4%)	0,009*
ТЭЛА в анамнезе	1 (2,8%)	1 (1,7%)	1,00
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	4 (11,1%)	2 (3,4%)	0,20
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	13 (36,1%)	14 (23,7%)	0,29
Хронический гастрит	5 (13,9%)	15 (25,4%)	0,28
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	2 (5,6%)	8 (13,6%)	0,31
Хронический панкреатит	1 (2,8%)	1 (1,7%)	1,00
Хронический холецистит	3 (8,3%)	5 (8,5%)	1,00
Желчнокаменная болезнь	6 (16,7%)	5 (8,5%)	0,32
Хронический пиелонефрит	2 (5,6%)	3 (5,1%)	1,00
ХБП C1-C4	33 (91,7%)	45 (76,3%)	0,11
1 стадии	0 (0%)	2 (3,4%)	0,52
2 стадии	19 (52,8%)	31 (52,5%)	1,00
3а стадии	9 (25%)	9 (15,3%)	0,37
3б стадии	4 (11,1%)	2 (3,4%)	0,20
4 стадии	1 (2,8%)	1 (1,7%)	1,00
3-4 стадии	14 (38,9%)	12 (20,3%)	0,084
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	0 (0%)	15 (25,4%)	<0,001*
Остеохондроз	12 (33,3%)	9 (15,3%)	0,071
Анемия	9 (25%)	9 (15,3%)	0,37
Заболевания щитовидной железы	10 (27,8%)	6 (10,2%)	0,052
Бронхиальная астма	3 (8,3%)	3 (5,1%)	0,67
ХОБЛ	1 (2,8%)	6 (10,2%)	0,25

Продолжение Таблицы 67

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

4.1.3. Параметры эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от возраста

Нами был проведен сравнительный анализ параметров Эхо-КГ в группах по возрасту, за разделяющий фактор принята медиана возраста среди всей когорты (68,0 [62,0; 76,0] лет). Таким образом, выделено две группы: первая – пациенты 68 лет и моложе ($n=49$), вторая – пациенты старше 68 лет ($n=46$). Результаты суммированы в Таблицах 68 – 73.

Среди линейных размеров сердца только один показатель статистически значимо различался между группами: сепарация створок АК была статистически значимобольше у пациентов 1 группы, чем у пациентов 2 группы (2,0 см [1,83; 2,17] и 1,83 см [1,69; 2,02] соответственно, $p=0,010$) (Таблица 68). Среди объемных характеристик сердца выявлено, что индекс объема ЛП был статистически значимо больше у пациентов старше 68 лет, чем у пациентов ≤ 68 лет (37,3 мл/м² [30,28; 47,85] и 31,05 мл/м² [26,98; 40,38] соответственно, $p = 0,026$); пациенты с индексом объема ЛП больше нормы встречались чаще во 2 группе по сравнению с 1 группой (63,0% пациентов и 40,8% пациентов соответственно, $p=0,050$) (Таблица 68). Напротив, средние значения КДО и КСО были статистически значимо больше у пациентов 1 группы, чем у пациентов 2 группы ($p=0,003$ и $p=0,026$ соответственно), хотя распределение пациентов по индексу КДО оказалось однородным (Таблица 68).

Таблица 68 - Трансторакальная эхокардиография: линейные и объемные характеристики размеров сердца у пациентов в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 ≤ 68 лет $n = 49$	Группа 2 > 68 лет $n = 46$	p
Диаметр корня аорты, см	3,51 [3,32; 3,78]	3,41 [3,09; 3,7]	0,23
Сепарация АК, см	2,0 [1,83; 2,17]	1,83 [1,69; 2,02]	0,010*
Передне-задний размер ЛП, см	4,3 [3,92; 4,71]	4,08 [3,77; 4,46]	0,054
Количество пациентов с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	33 (67,3%)	27 (58,7%)	0,51
КДР, см	5,09 [4,78; 5,48]	4,95 [4,68; 5,29]	0,35
Максимальный объем ЛП, мл	65,4 [51,75; 82,55]	67,05 [52,71; 85,9]	0,58
Индекс объема ЛП, мл/м ²	31,05 [26,98; 40,38]	37,3 [30,28; 47,85]	0,026*

Продолжение Таблицы 68

Количество пациентов с индексом объема ЛП $>34,0$ мл/м ² , абс. (%)	20 (40,8%)	29 (63,0%)	0,050
Минимальный объем ЛП, мл	31,2 [23,14; 49,8 4]	38,8 [30,31; 56,09]	0,069
КДО, мл	102 [88,35; 121,93]	86,25 [71,4; 99,44]	0,003*
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	53,09 [43,21; 58,52]	49,69 [43,0; 61,21]	0,81
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	47,49 [40,61; 50,54]	41,89 [36,952; 50,48]	0,36
Количество пациентов с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≤ 75 мл/м ² , для жен. ≤ 62 мл/м ²)	4 (8,2%)	3 (6,5%)	1,00
КСО, мл	38,8 [29,35; 49,35]	32,85 [23,94; 42,04]	0,026*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АК – аортальный клапан; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

При сравнительном анализе систолической функции ЛЖ обнаружено, что УО, но не ФВ, был статистически значимо выше в группе более молодых пациентов, чем у пациентов старше 68 лет (63,45 мл [52,45; 76,8] и 52,33 мл [45,3; 61,16] соответственно, $p=0,002$) (Таблица 69). Показатели толщины миокарда ЛЖ статистически значимо не различались между группами (Таблица 69).

Таблица 69 - Трансторакальная эхокардиография: параметры левого желудочка в группах в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 ≤ 68 лет n = 49	Группа 2 > 68 лет n = 46	p
Параметры систолической функции			
УО, мл	63,45 [52,45; 76,8]	52,33 [45,3; 61,16]	0,002*
ФВ, %	62,31 [55,02; 69,65]	63,28 [58,55; 67,83]	0,54
Количество пациентов с сохраненной ФВ, абс. (%)	43 (87,8%)	43 (93,5%)	0,49
Количество пациентов с промежуточной ФВ, абс. (%)	5 (10,2%)	1 (2,2%)	0,21
Количество пациентов с низкой ФВ, абс. (%)	1 (2,0%)	2 (4,3%)	0,61
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,28 [1,14; 1,5]	1,29 [1,01; 1,46]	0,58
ТЗС, см	0,9 [0,8; 1,05]	0,89 [0,81; 0,97]	0,44
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	50,38 [41,43; 61,97]	49,86 [43,43; 61,62]	0,79
Количество пациентов с ГМЛЖ (норма для муж. < 50 г/м ^{2,7} , для жен. < 47 г/м ^{2,7}), абс. (%)	27 (55,1%)	25 (54,3%)	1,00
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Параметры диастолической функции, в том числе расчетные показатели, статистически значимо не различались между группами по возрасту (Таблица 70).

Таблица 70 - Трансторакальная эхокардиография: параметры диастолической функции левого желудочка в группах в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 68 лет n = 49	Группа 2 > 68 лет n = 46	p
Скорость пика E, см/сек	74,1 [60,95; 100,5]	75,9 [59,3; 104,5]	0,85
Ускорение пика E, см/сек ²	855,5 [619,5; 1195,25]	888,5 [680; 1411,5]	0,34
E/e' лат.	8,21 [6,64; 10,59]	9,65 [6,88; 12,45]	0,10
E/e' септ.	12,89 [10,17; 15,8]	14,11 [10,89; 17,58]	0,18
E/e' сред.	9,88 [8,31; 12,54]	11,69 [8,22; 14,28]	0,21
Количество пациентов с E/e' сред. >14, абс. (%)	8 (16,3%)	12 (26,0%)	0,36
Vp, см/сек	36,2 [28,08; 46,25]	41,25 [27,45; 50,78]	0,41
E/Vp	2,2 [1,5; 3,18]	2,12 [1,4; 2,9]	0,59
ИБРТ, мс	107 [90,75; 132,75]	114 [95; 124]	0,61
DT в легочных венах, мс	227 [187,5; 293]	217 [196,5; 254]	0,60
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,38 [2,16; 2,73]	2,43 [2,24; 2,74]	0,60
Примечания: различия между группами статистически не значимы (p<0,05); ИБРТ – время изоволюмического расслабления; DT - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

При сравнении глобального продольного стрейна ЛЖ и его скорости не было отмечено статистически значимой разницы между группами, также как и глобального циркулярного стрейна, однако скорость глобального циркулярного стрейна была статистически значимо выше во 2 группе, по сравнению с 1 группой: 2,95 с⁻¹ [2,38; 3,88] и 2,57 с⁻¹ [2,05; 3,05] соответственно, p=0,012 (Таблица 71).

Значения всех трех расчетных показателей жесткости ЛЖ были статистически значимо выше в группе пациентов старше 68 лет, чем у пациентов ≤68 лет: конечно-систолическая эластичность ЛЖ (p=0,019), коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (p=0,003), конечно-диастолическая жесткость ЛЖ (p<0,001) (Таблица 71).

Таблица 71 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого желудочка в группах в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 ≤68 лет n = 49	Группа 2 > 68 лет n = 46	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-15,23 [-18; -13,23]	-17,12 [-19,08; -14,6]	0,29

Продолжение Таблицы 71

Количество пациентов с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	42 (85,7%)	40 (87,0%)	1,00
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	1,8 [1,6; 2,05]	1,92 [1,66; 2,3]	0,18
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-20,4 [-26,38; -17,57]	-24,6 [-27,2; -20,05]	0,069
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2,57 [2,05; 3,05]	2,95 [2,38; 3,88]	0,012*
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,25 [2,48; 3,91]	3,95 [2,97; 4,77]	0,019*
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,13 [0,1; 0,18]	0,18 [0,14; 0,24]	0,003*
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,19 [0,17; 0,22]	0,23 [0,2; 0,31]	<0,001*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

При сравнительном анализе стрейна ЛП и его скорости не было получено статистически значимых различий между группами, хотя медиана усредненного стрейна ЛП была выше среди более молодых пациентов по сравнению с пациентами старшей возрастной группы (19,35% [12,08; 24,85] и 13,68% [7,74; 23,63] соответственно, p=0,087) (Таблица 72).

Важно отметить, что индекс растяжимости ЛП был статистически значимо ниже во 2 группе, по сравнению с 1 группой (p=0,002), а индекс жесткости ЛП - статистически значимо выше во 2 группе, по сравнению с 1 группой (p=0,042) (Таблица 72).

Таблица 72 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого предсердия у пациентов в группах в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 ≤68 лет n = 49	Группа 2 > 68 лет n = 46	p
Усредненный стрейн ЛП, %	19,35 [12,08; 24,85]	13,68 [7,74; 23,63]	0,087
Количество пациентов со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма ≥ 32,2%); для пациентов с ФП <30% (норма ≥ 30,0%))	43 (87,8%)	45 (97,8%)	0,62
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	2,15 [1,48; 2,85]	1,88 [1,3; 2,64]	0,13
Индекс жесткости ЛП	0,54 [0,36; 0,94]	0,85 [0,51; 1,63]	0,042*
Индекс растяжимости ЛП	1,04 [0,69; 1,39]	0,62 [0,46; 1]	0,002*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики выявил статистически значимо более высокие значения эффективной артериальной эластичности и более низкий артериальный комплаенс у пациентов старше 68 лет по сравнению с пациентами ≤ 68 лет ($p=0,005$ и $p<0,001$ соответственно, Таблица 73).

Таблица 73 - Трансторакальная эхокардиография: расчетные показатели сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики в группах в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 и менее лет n = 49	Группа 2 Более 68 лет n = 46	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	1,86 [1,56; 2,23]	2,21 [2,01; 2,56]	0,005*
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,29 [1; 1,52]	0,93 [0,79; 1,19]	<0,001*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Для оценки однородности вышеописанных групп в зависимости от возраста пациентов, которым проведено Эхо-КГ исследование, мы выполнили сравнительный анализ их клинических характеристик и сопутствующих заболеваний (Таблицы 74 и 75).

Медиана возраста в 1 группе составила 63,0 [58,5; 65,5] года, а во 2 группе - 76,0 [72,8; 82,0] лет ($p<0,001$); в 1 группе было 77,6% мужчин, а во 2 группе - 45,7% мужчин ($p=0,003$), таким образом, группы были не однородны по полу (Таблица 74). Индекс массы тела и уровень диастолического АД был статистически значимо выше в 1 группе, по сравнению со 2 группой ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно). Итоговый балл по шкале CHA₂DS₂-VASc был статистически значимо выше у более возрастных пациентов, по сравнению с более молодыми (6,0 баллов [4,0; 6,0] и 4,0 балла [3,0; 5,0] соответственно, $p<0,001$), также как и балл по шкале HAS-BLED (3,0 балла [2,0; 3,0] и 2,0 балла [1,0; 3,0] соответственно, $p<0,001$), в соответствии с этим количество пациентов с высоким риском кровотечений было статистически значимо больше во 2 группе, чем в 1 группе ($p=0,006$, Таблица 74).

При сравнительном анализе статуса курения выявлено, что никогда не куривших пациентов было статистически значимо больше во 2 группе, чем в 1 группе: 71,7% и 32,7% соответственно, $p<0,001$ (Таблица 74). Ожидаемо, длительность курения была статистически значимо больше у пациентов старше 68 лет, чем у пациентов ≤ 68 лет ($p=0,014$, Таблица 74).

Статус употребления алкоголя и уровень образования статистически значимо не различались между двумя группами по возрасту (Таблица 74).

Таблица 74 - Клиническая характеристика пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от возраста

Параметр	Группа 1 ≤68 лет n = 49	Группа 2 > 68 лет n = 46	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	63,0 [58,5; 65,5]	76,0 [72,8; 82,0]	<0,001*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	11 (22,4%) / 38 (77,6%)	25 (54,3%) / 21 (45,7%)	0,003*
Этническая принадлежность Европеоиды, абс. (%)	49 (100%)	46 (100%)	---
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	24,0 [14,0; 36,8]	30,0 [15,5; 43,3]	0,22
Исходы ОКС, абс. (%):			
нестабильная стенокардия	20 (40,8%)	14 (30,4%)	0,40
ИМпST	12 (24,5%)	13 (28,3%)	0,85
ИМбпST	17 (34,7%)	19 (41,3%)	0,65
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	34 (69,4%)	38 (82,6%)	0,21
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	6 (12,2%)	1 (2,2%)	0,11
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	30,6 [26,1; 34,0]	26,3 [23,9; 29,5]	0,002*
Окружность талии, женщины, см, Ме [Q1;Q3]	112,0 [96,0; 130,0]	104,0 [93,5; 119,8]	0,53
Окружность талии, мужчины, см, Ме [Q1;Q3]	105,0 [91,0; 112,0]	92,0 [75,0; 97,0]	0,18
Постоянная форма ФП, абс. (%)	8 (16,3%)	12 (26,1%)	0,36
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	41 (83,7%)	34 (73,9%)	0,36
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [1,0; 9,0]	5,0 [2,3; 10,0]	0,060
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	4,0 [3,0; 5,0]	6,0 [4,0; 6,0]	<0,001*
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	49 (100%)	46 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	<0,001*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	15 (30,6%)	28 (60,9%)	0,006*
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0; 140,0]	130,0 [120,0;141,3]	0,69
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80,0 [75,0; 90,0]	75,0 [70,0; 80,0]	<0,001*
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	72,0 [63,5; 78,5]	68,0 [63,0; 77,8]	0,22
Статус курения (абс. (%))			
Курят в настоящее время, абс. (%)	11 (22,4%)	4 (8,7%)	0,12
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	35,0 [27,0; 50,0]	52,5 [42,5; 57,3]	0,10
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	16 (32,7%)	6 (13%)	0,043*
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	6 (12,2%)	3 (6,5%)	0,49
Длительность курения, лет	34,5 [20,0; 40,0]	50,0 [40,0; 55,8]	0,014*
Никогда не курил, абс. (%)	16 (32,7%)	33 (71,7%)	<0,001*

Продолжение Таблицы 74

Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	23 (46,9%)	28 (60,9%)	0,25
Реже 1 раза в месяц	14 (28,6%)	11 (23,9%)	0,78
2-4 раза в месяц	7 (14,3%)	5 (10,9%)	0,85
2-3 раза в неделю	2 (4,1%)	2 (4,3%)	1,00
≥4 раз в неделю	3 (6,1%)	0 (0%)	0,24
Образование (абс. (%))			
Начальное и неполное среднее	4 (8,2%)	5 (10,9%)	0,74
Среднее или среднее специальное	33 (67,3%)	26 (56,5%)	0,38
Высшее	12 (24,5%)	15 (32,6%)	0,52
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); # - $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.			

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний показал, что пациенты более старшего возраста статистически значимо чаще имели более тяжелый 3 ФК стенокардии напряжения, чем более молодые пациенты (23,9% и 2,0% соответственно, $p = 0,004$), а также статистически значимо чаще во 2 группе, чем в 1 группе встречались ХИГМ ($p < 0,001$), ХБП С1-С4 ($p = 0,011$), анемия ($p = 0,047$) и заболевания щитовидной железы ($p = 0,040$) (Таблица 75). Следовательно, более возрастные пациенты в большей степени обременены сопутствующей патологией.

Эта тенденция, однако, не прослеживается для ожирения, так как пациенты 1 группы статистически значимо чаще страдали ожирением 1-3 степени, чем пациенты 2 группы (51,0% и 21,7% соответственно, $p = 0,006$), и, в частности, ожирением 1 степени (32,7% пациентов и 13,0% пациентов соответственно, $p = 0,006$) и 3 степени (12,2% пациентов и отсутствие пациентов соответственно, $p = 0,006$) (Таблица 75). Других статистически значимых различий между группами по возрасту в структуре сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Таблица 75 - Характеристика сопутствующей патологии пациентов с наличием эхокардиографического исследования в группах в зависимости от возраста (абс. (%))

Заболевание / состояние	Группа 1 ≤68 лет n = 49	Группа 2 > 68 лет n = 46	p
АГ	49 (100%)	46 (100%)	---
Контролируемая АГ	27 (55,1%)	29 (63,0%)	0,56
ИБС: ПИКС	36 (73,5%)	37 (80,4%)	0,58
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	24 (49,0%)	25 (54,3%)	0,75
1 ФК	4 (8,2%)	4 (8,7%)	1,00
2 ФК	19 (38,8%)	10 (21,7%)	0,11
3 ФК	1 (2,0%)	11 (23,9%)	0,004*
4 ФК	0 (0%)	0 (0%)	---

Продолжение Таблицы 75

Стентирование и/или АКШ в анамнезе	44 (89,8%)	42 (91,3%)	1,00
Стентирование и/или АКШ во время референсного ОКС, абс., %	40 (81,6%)	39 (84,8%)	0,89
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	15 (30,6%)	9 (19,6%)	0,32
ХСН I-III ФК по NYHA	35 (71,4%)	40 (87%)	0,11
I ФК	6 (12,2%)	6 (13%)	1,00
II ФК	23 (46,9%)	22 (47,8%)	1,00
III ФК	6 (12,2%)	12 (26,1%)	0,15
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Сахарный диабет 2 типа	20 (40,8%)	11 (23,9%)	0,12
Избыточная масса тела	15 (30,6%)	18 (39,1%)	0,51
Ожирение 1-3 степени	25 (51,0%)	10 (21,7%)	0,006*
1 степени	16 (32,7%)	6 (13%)	0,043*
2 степени	3 (6,1%)	4 (8,7%)	0,71
3 степени	6 (12,2%)	0 (0%)	0,027*
ОНМК по ишемическому типу в анамнезе	5 (10,2%)	6 (13,0%)	0,91
ТИА в анамнезе	3 (6,1%)	0 (0%)	0,24
ХИГМ	18 (36,7%)	33 (71,7%)	<0,001*
ТЭЛА в анамнезе	2 (4,1%)	0 (0%)	0,50
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	4 (8,2%)	2 (4,3%)	0,68
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	13 (26,5%)	14 (30,4%)	0,85
Хронический гастрит	11 (22,4%)	9 (19,6%)	0,93
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	8 (16,3%)	2 (4,3%)	0,09
Хронический панкреатит	1 (2%)	1 (2,2%)	1,00
Хронический холецистит	4 (8,2%)	4 (8,7%)	1,00
Желчнокаменная болезнь	6 (12,2%)	5 (10,9%)	1,00
Хронический пиелонефрит	3 (6,1%)	2 (4,3%)	1,00
ХБП C1-C4	35 (71,4%)	43 (93,5%)	0,011*
1 стадии	2 (4,1%)	0 (0%)	0,50
2 стадии	22 (44,9%)	28 (60,9%)	0,18
3а стадии	8 (16,3%)	10 (21,7%)	0,68
3б стадии	2 (4,1%)	4 (8,7%)	0,43
4 стадии	1 (2%)	1 (2,2%)	1,00
3-4 стадии	11 (22,4%)	15 (32,6%)	0,38
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	7 (14,3%)	8 (17,4%)	0,89
Остеохондроз	8 (16,3%)	13 (28,3%)	0,25
Анемия	5 (10,2%)	13 (28,3%)	0,047*
Заболевания щитовидной железы	4 (8,2%)	12 (26,1%)	0,040*
Бронхиальная астма	3 (6,1%)	3 (6,5%)	1,00
ХОБЛ	3 (6,1%)	4 (8,7%)	0,71

Продолжение Таблицы 75

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

4.2. Результаты анализа маркеров воспаления крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста

В общей когорте пациентов второго этапа исследования были рассчитаны значения шести индексов воспаления крови: SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты), MHR (моноциты / ЛПВП), PLR (тромбоциты / лимфоциты), NLR (нейтрофилы / лимфоциты), SIRI (нейтрофилы $\times$ моноциты / лимфоциты), AISI (нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты / лимфоциты). А также проведен анализ содержания высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови всех пациентов. Медианные значения этих показателей воспаления представлены в Таблице 76.

Таблица 76 - Маркеры воспаления крови в общей когорте (Me [Q1;Q3])

Параметр	Все пациенты n=105
SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты)	565,4 [367,4; 747,4]
MHR (моноциты / ЛПВП)	0,5 [0,4; 0,7]
PLR (тромбоциты / лимфоциты)	124,7 [93,6; 158,1]
NLR (нейтрофилы / лимфоциты)	2,6 [1,9; 3,5]
SIRI (нейтрофилы $\times$ моноциты / лимфоциты)	1,5 [1,0; 2,0]
AISI (нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты / лимфоциты)	347,9 [204,1; 489,6]
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)	2,3 [1,1; 5,0]
Примечание: AISI - aggregate inflammation systemic index; SII - systemic immune inflammation index; SIRI - systemic inflammation response index; MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; NLR - neutrophil to lymphocyte ratio; PLR - platelet to lymphocyte ratio; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.	

Сравнительный анализ индексов воспаления крови и вч-СРБ не выявил статистически значимых различий между группами в зависимости от формы ФП (Таблица 77).

Таблица 77 - Сравнительный анализ маркеров воспаления крови в зависимости от формы ФП (Ме [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n = 80	Группа 2 Пациенты с постоянной формой ФП n = 25	p
SII (тромбоциты × нейтрофилы / лимфоциты)	572,6 [376,8; 772,3]	549,9 [348; 699,3]	0,68
MHR (моноциты / ЛПВП)	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	0,27
PLR (тромбоциты / лимфоциты)	126,3 [94,4; 158,5]	120,4 [88,9; 159,4]	0,56
NLR (нейтрофилы / лимфоциты)	2,6 [1,9; 3,5]	2,5 [1,8; 3,2]	0,46
SIRI (нейтрофилы × моноциты / лимфоциты)	1,6 [1,0; 2,3]	1,4 [0,9; 1,9]	0,29
AISI (нейтрофилы × моноциты × тромбоциты / лимфоциты)	360,7 [217,1; 503,9]	337,2 [147,5; 444]	0,36
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)	2,3 [1,0; 5,0]	2,9 [1,3; 5,2]	0,58
Примечание: различия между группами статистически не значимы; AISI - aggregate inflammation systemic index; SII - systemic immune inflammation index; SIRI - systemic inflammation response index; MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; NLR - neutrophil to lymphocyte ratio; PLR - platelet to lymphocyte ratio; ФП – фибрилляция предсердий; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.			

Далее мы сравнили значения индексов воспаления крови и вч-СРБ в двух группах в зависимости от пола. Выявлено, что у женщин по сравнению с мужчинами были статистически значимо выше SII (631,2 [491,6; 784,4] и 512,0 [304,6; 696,3] соответственно, $p=0,011$) и PLR (151,0 [110,2; 173,5] и 113,9 [88,9; 140,9] соответственно, $p=0,003$), а у мужчин выше MHR (0,6 [0,4; 0,8] и 0,4 [0,3; 0,5] соответственно, $p=0,002$) (Таблица 78).

Таблица 78 - Сравнительный анализ маркеров воспаления крови в зависимости от пола пациентов (Ме [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 Женщины n = 40	Группа 2 Мужчины n = 65	p
SII (тромбоциты × нейтрофилы / лимфоциты)	631,2 [491,6; 784,4]	512,0 [304,6; 696,3]	0,011*
MHR (моноциты / ЛПВП)	0,4 [0,3; 0,5]	0,6 [0,4; 0,8]	0,002*
PLR (тромбоциты / лимфоциты)	151,0 [110,2; 173,5]	113,9 [88,9; 140,9]	0,003*
NLR (нейтрофилы / лимфоциты)	2,7 [2,1; 3,6]	2,3 [1,7; 3,2]	0,062
SIRI (нейтрофилы × моноциты / лимфоциты)	1,6 [1,2; 2,0]	1,5 [1; 2,1]	0,46
AISI (нейтрофилы × моноциты × тромбоциты / лимфоциты)	355,5 [279,0; 593,7]	337,2 [182,2; 457,7]	0,24
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)	2,2 [1,4; 5,0]	2,3 [1,0; 5,2]	0,76
Примечание: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); AISI - aggregate inflammation systemic index; SII - systemic immune inflammation index; SIRI - systemic inflammation response index; MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; NLR - neutrophil to lymphocyte ratio; PLR - platelet to lymphocyte ratio; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.			

При сравнительном анализе индексов воспаления крови и вч-СРБ в зависимости от возраста пациентов когорта была поделена на две группы по медиане возраста: пациенты ≤ 68 лет (группа 1) и пациенты старше 68 лет (группа 2). Во 2 группе (среди более возрастных пациентов) значение PLR оказалось статистически значимо выше, чем в 1 группе (среди более молодых пациентов) (137,5 [102,7; 167,7] и 115,7 [85,8; 144,3] соответственно, $p=0,013$) (Таблица 79).

Таблица 79 - Сравнительный анализ маркеров воспаления крови в зависимости от возраста пациентов (Me [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 ≤ 68 лет n = 54	Группа 2 > 68 лет n = 51	p
SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты)	518,9 [310,3; 792,2]	605 [424,9; 741]	0,30
MHR (моноциты / ЛПВП)	0,5 [0,4; 0,8]	0,4 [0,4; 0,6]	0,061
PLR (тромбоциты / лимфоциты)	115,7 [85,8; 144,3]	137,5 [102,7; 167,7]	0,013*
NLR (нейтрофилы / лимфоциты)	2,3 [1,7; 3,1]	2,7 [2; 3,6]	0,13
SIRI (нейтрофилы $\times$ моноциты / лимфоциты)	1,4 [0,9; 2]	1,6 [1,2; 2]	0,43
AISI (нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты / лимфоциты)	368,2 [181,4; 462,9]	339,3 [237,5; 506,9]	0,74
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)	3,1 [0,9; 5,9]	2,3 [1,2; 3,3]	0,73
Примечание: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); AISI - aggregate inflammation systemic index; SII - systemic immune inflammation index; SIRI - systemic inflammation response index; MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; NLR - neutrophil to lymphocyte ratio; PLR - platelet to lymphocyte ratio; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.			

4.3. Результаты анализа маркеров фиброза и повреждения миокарда в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста

В общей когорте пациентов второго этапа исследования в сыворотке крови были проанализированы уровни двух маркеров фиброза миокарда: галектина 3 и трансформирующего фактора роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), а также двух маркеров повреждения миокарда: высокочувствительного тропонина Т (вч-тропонин Т) и высокочувствительного тропонина I (вч-тропонин I). Медианные значения этих параметров представлены в Таблице 80.

Таблица 80 - Маркеры фиброза и повреждения миокарда в общей когорте пациентов (Me [Q1; Q3]) [124]

Параметр	Все пациенты с ФП n=105
Галектин 3, нг/мл	2,63 [1,58; 4,39]
Трансформирующий фактор роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), нг/мл	1,64 [0,74; 2,59]
Высокочувствительный тропонин Т, пг/мл	1,34 [0,84; 1,92]
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,08 [0,05; 0,12]
Примечания: Me – медиана; ФП – фибрилляция предсердий; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.	

Сравнительный анализ маркеров фиброза и повреждения миокарда не выявил статистически значимых различий между группами в зависимости от формы ФП (Таблица 81).

Таблица 81 - Сравнительный анализ маркеров фиброза и повреждения миокарда в зависимости от формы ФП (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 2 Пациенты с пароксизмальной формой ФП n=80	Группа 1 Пациенты с постоянной формой ФП n=25	р
Галектин 3, нг/мл	2,67 [1,61; 4,44]	2,08 [1,45; 3,94]	0,41
Трансформирующий фактор роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), нг/мл	1,65 [0,68; 2,62]	1,64 [0,75; 2,32]	0,65
Высокочувствительный тропонин Т, пг/мл	1,31 [0,84; 1,92]	1,37 [0,7; 1,91]	0,82
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,09 [0,05; 0,14]	0,07 [0,05; 0,11]	0,48
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); Me – медиана; ФП – фибрилляция предсердий; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

При сравнении уровня данных маркеров в крови в зависимости от пола пациентов выявлено, что женщины имели статистически значимо более высокий уровень маркера фиброза галектина 3, чем мужчины ($p=0,036$), а мужчины - более высокие уровни как вч-тропонина Т ($p=0,038$), так и вч-тропонина I ($p=0,078$), но для последнего без статистической значимости (Таблица 82).

Таблица 82 - Сравнительный анализ маркеров фиброза и повреждения миокарда в зависимости от пола (Me [Q1; Q3])

Биомаркер	Группа 1 Женщины n = 40	Группа 2 Мужчины n = 65	р
Галектин 3, нг/мл	3,9 [1,7; 5,4]	2,4 [1,5; 4]	0,036*

Продолжение Таблицы 82

Трансформирующий фактор роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), нг/мл	1,4 [0,4; 2,5]	1,7 [1,1; 2,7]	0,13
Высокочувствительный тропонин Т, нг/мл	1,1 [0,7; 1,6]	1,5 [0,9; 2,1]	0,038*
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,07 [0,05; 0,11]	0,09 [0,06; 0,15]	0,078
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

Концентрация маркеров фиброза в сыворотке крови была сопоставима в двух возрастных группах, тогда как концентрация маркеров повреждения миокарда была статистически значимо выше среди пациентов ≤ 68 лет, чем у более возрастных пациентов (p для вч-тропонина Т $< 0,001$, p для вч-Тропонина I = 0,041) (Таблица 83).

Таблица 83 - Сравнительный анализ маркеров фиброза и повреждения миокарда в зависимости от возраста (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ≤ 68 лет n = 54	Группа 2 > 68 лет n = 51	p
Галектин 3, нг/мл	2,7 [1,6; 4,4]	2,6 [1,5; 4,4]	0,48
Трансформирующий фактор роста бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), нг/мл	1,7 [0,5; 2,8]	1,6 [0,9; 2,2]	0,64
Высокочувствительный тропонин Т, нг/мл	1,7 [1; 2,2]	1,1 [0,7; 1,5]	<0,001
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,09 [0,06; 0,15]	0,07 [0,04; 0,12]	0,041*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

4.4. Оценка возможной взаимосвязи параметров эхокардиографии с маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда

Для оценки возможной взаимосвязи описанных выше параметров ЭхоКГ, в том числе спекл-трейнинг ЭхоКГ, и биомаркеров крови, ассоциированных с воспалением (индексы воспаления и уровень вч-СРБ), нами был проведен корреляционный анализ Спирмана и линейный регрессионный анализ.

Анализ возможной взаимосвязи между параметрами ЭхоКГ, в том числе спекл-трейнинг ЭхоКГ, и индексами воспаления. По данным корреляционного анализа Спирмана между анализируемыми нами индексами воспаления и эхокардиографическими параметрами статистически значимых ассоциаций не было выявлено ни в общей когорте, ни в группах по форме ФП, ни в группах по возрасту, ни среди женщин. *В группе мужчин* статистически значимо

оказались взаимосвязаны ТЗС и SII ($r=0,283$, $p=0,033$), а также индекс растяжимости ЛП и PLR ($r=-0,273$, $p=0,040$).

Затем мы провели линейный регрессионный анализ в вышеуказанных группах: значения индекса объема ЛП оказалось статистически значимо ассоциировано с более высокими значениями NLR и PLR *в группе мужчин* ($\beta=0,343$, $R^2=0,118$, $p=0,009$ (Рисунок 2) и $\beta=0,292$, $R^2=0,085$, $p=0,027$ (Рисунок 3) соответственно), и более высокими значениями NLR среди *пациентов старше 68 лет* ($\beta=0,360$, $R^2=0,130$, $p=0,014$ (Рисунок 4)) и среди *пациентов с пароксизмальной формой ФП* ($\beta=0,253$, $R^2=0,064$, $p=0,032$ (Рисунок 5)).

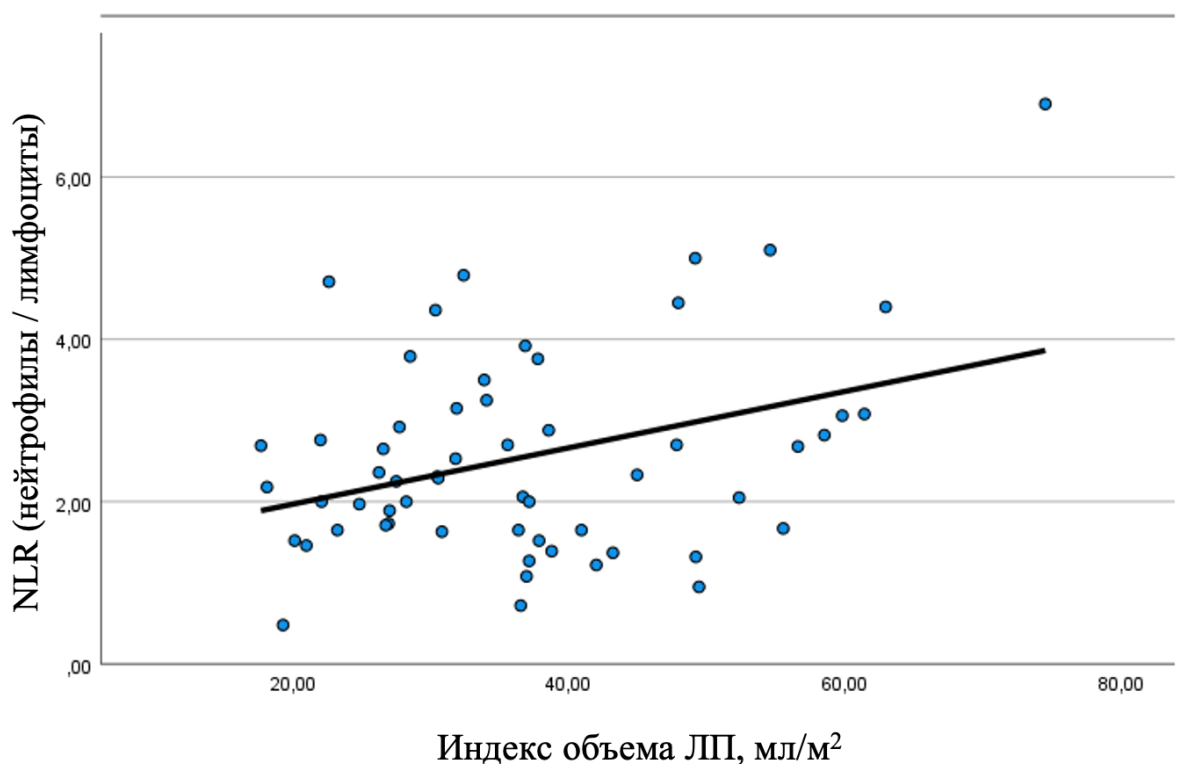


Рисунок 2 – Модель линейной зависимости величины индекса объема ЛП от значения индекса NLR в группе мужчин

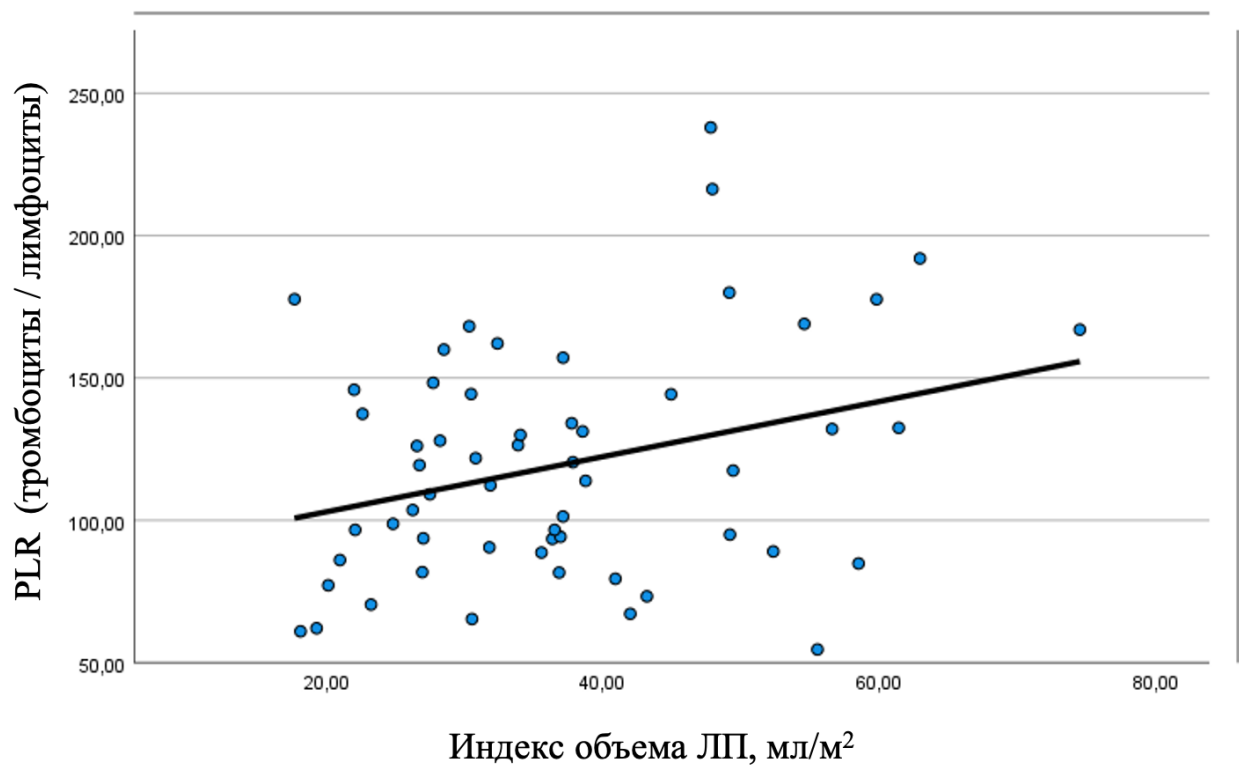


Рисунок 3 – Модель линейной зависимости величины индекса объема ЛП от значения индекса PLR в группе мужчин

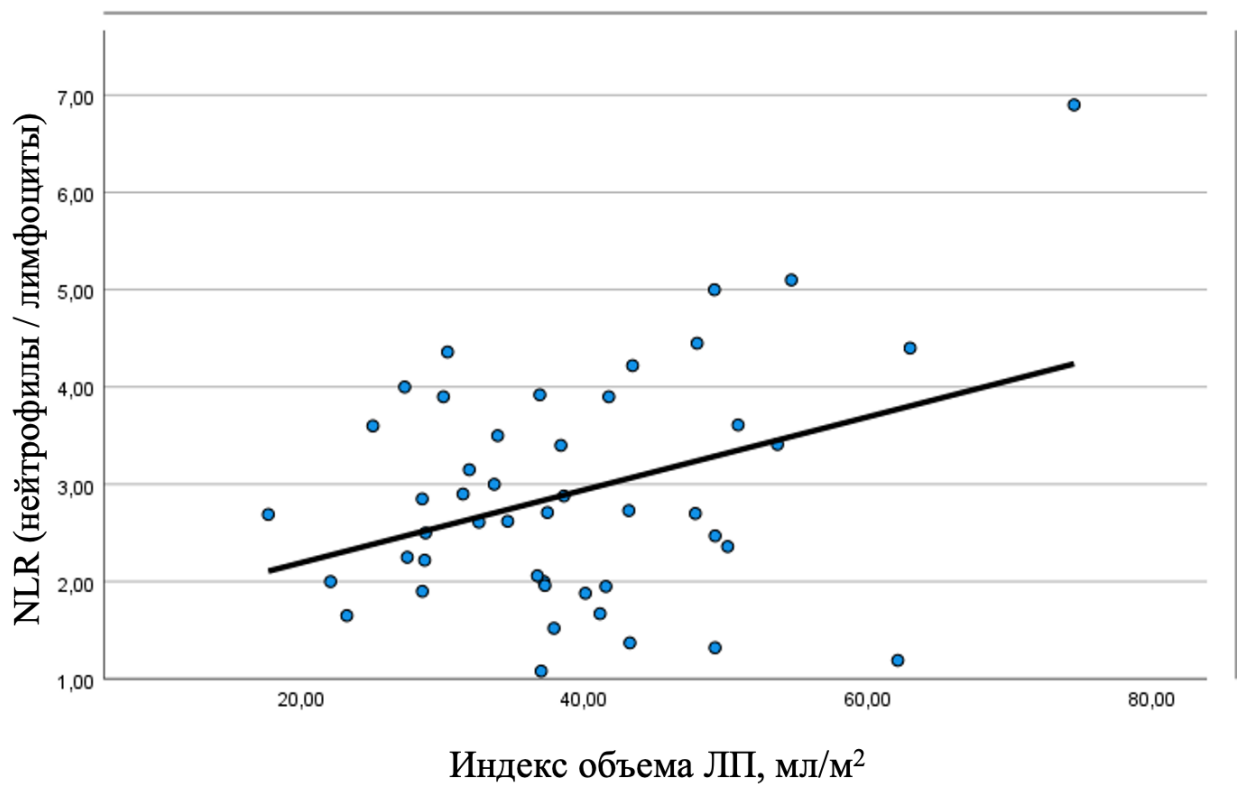


Рисунок 4 – Модель линейной зависимости величины индекса объема ЛП от значения индекса NLR в группе пациентов старше 68 лет

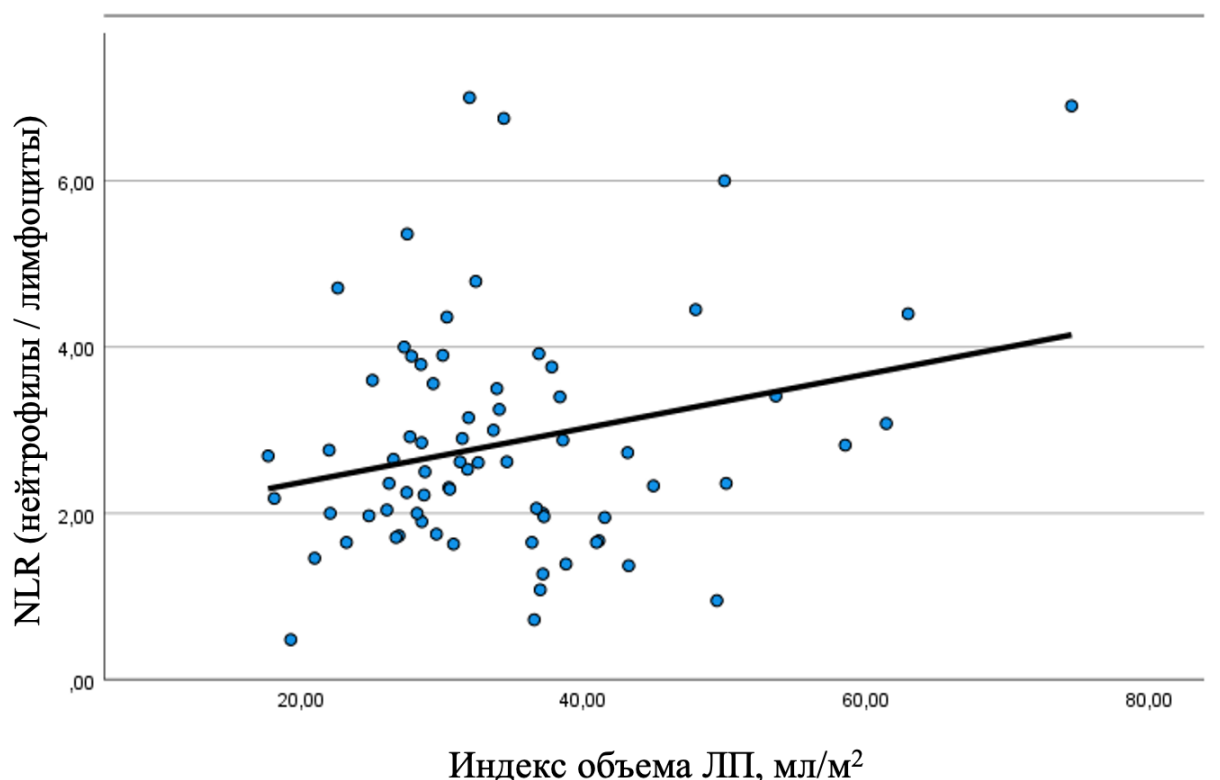


Рисунок 5 – Модель линейной зависимости величины индекса объема ЛП от значения индекса NLR в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП

В группе мужчин повышение SII было взаимосвязано с увеличением индекса объема ЛП и иММЛЖ, однако эта взаимосвязь не достигла статистической значимости ($\beta=0,256$, $R^2=0,065$, $p=0,055$ и $\beta=0,247$, $R^2=0,061$, $p=0,064$ соответственно). Тенденция к значимости получена также для следующих взаимосвязей: в группе с постоянной формой ФП: чем выше было значение PLR, тем ниже стрейн ЛП: $\beta=-0,394$, $R^2=0,155$, $p=0,086$; в группе пациентов старше 68 лет: чем выше значение PLR, тем ниже скорость стрейна ЛП: $\beta=-0,264$, $R^2=0,070$, $p=0,077$; в группе с пароксизмальной формой ФП: чем выше значение AISI, тем ниже скорость ГЦС ЛЖ: $\beta=-0,200$, $R^2=0,040$, $p=0,093$. По данным линейного регрессионного анализа **в общей когорте пациентов** не выявлено статистически значимых ассоциаций между индексами воспаления крови с одной стороны и параметрами ЭхоКГ, с другой.

Другой маркер воспаления – вч-СРБ – был проанализирован на предмет возможной взаимосвязи с параметрами ЭхоКГ путем корреляционного анализа Спирмена и линейного регрессионного анализа в общей когорте пациентов и в аналогичных группах в зависимости от формы ФП, пола и возраста. Выявлено, что у пациентов **с постоянной формой ФП** наблюдается обратная линейная зависимость для скорости ГЦС ЛЖ (чем выше значение вч-СРБ, тем ниже скорость ГЦС ЛЖ: $\beta=-0,486$, $R^2=0,236$, $p=0,035$ (Рисунок 6)) и прямая линейная зависимость для E/e' средней (чем выше значение вч-СРБ, тем выше E/e' средняя: $\beta=0,489$, $R^2=0,239$, $p=0,029$

(Рисунок 7)) и E/e' септальной (чем выше значение вч-СРБ, тем выше E/e' септальная: $\beta=0,647$, $R^2=0,418$, $p=0,003$).

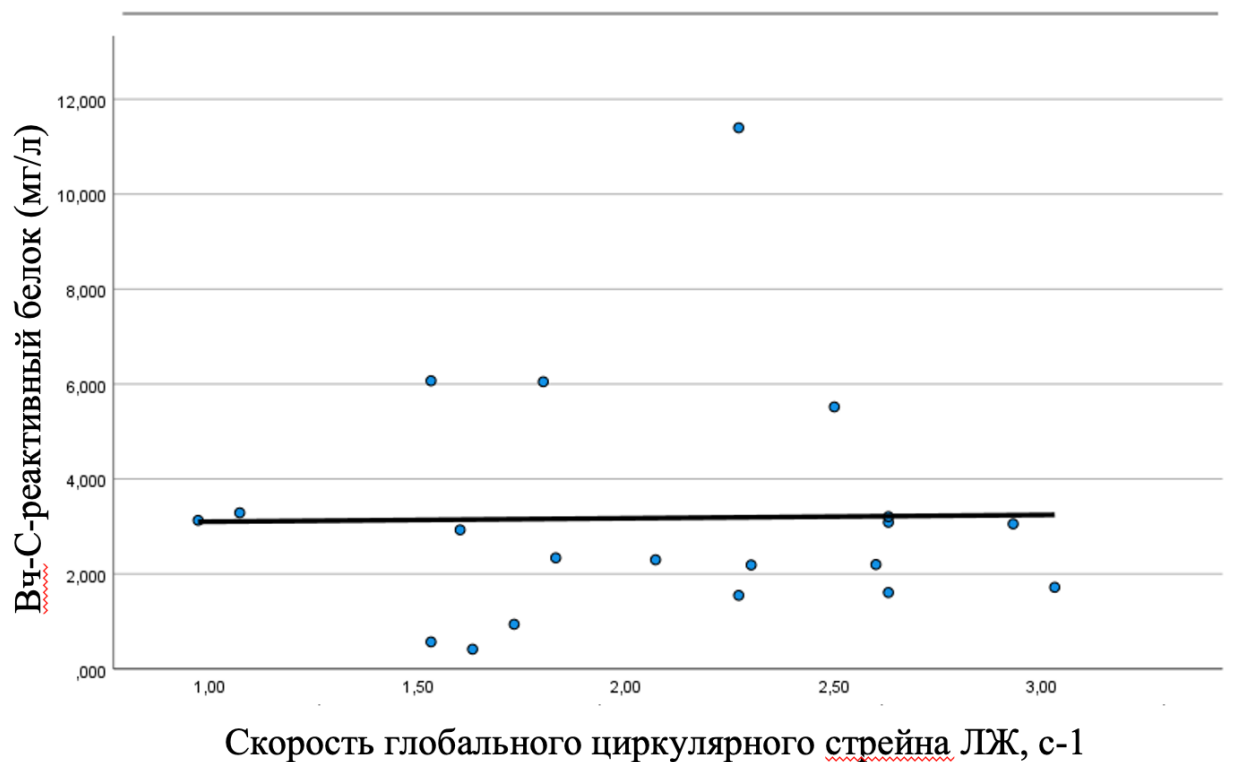


Рисунок 6 – Модель линейной зависимости скорости глобального циркулярного стрейна ЛЖ от значения вч-СРБ в группе пациентов с постоянной формой ФП

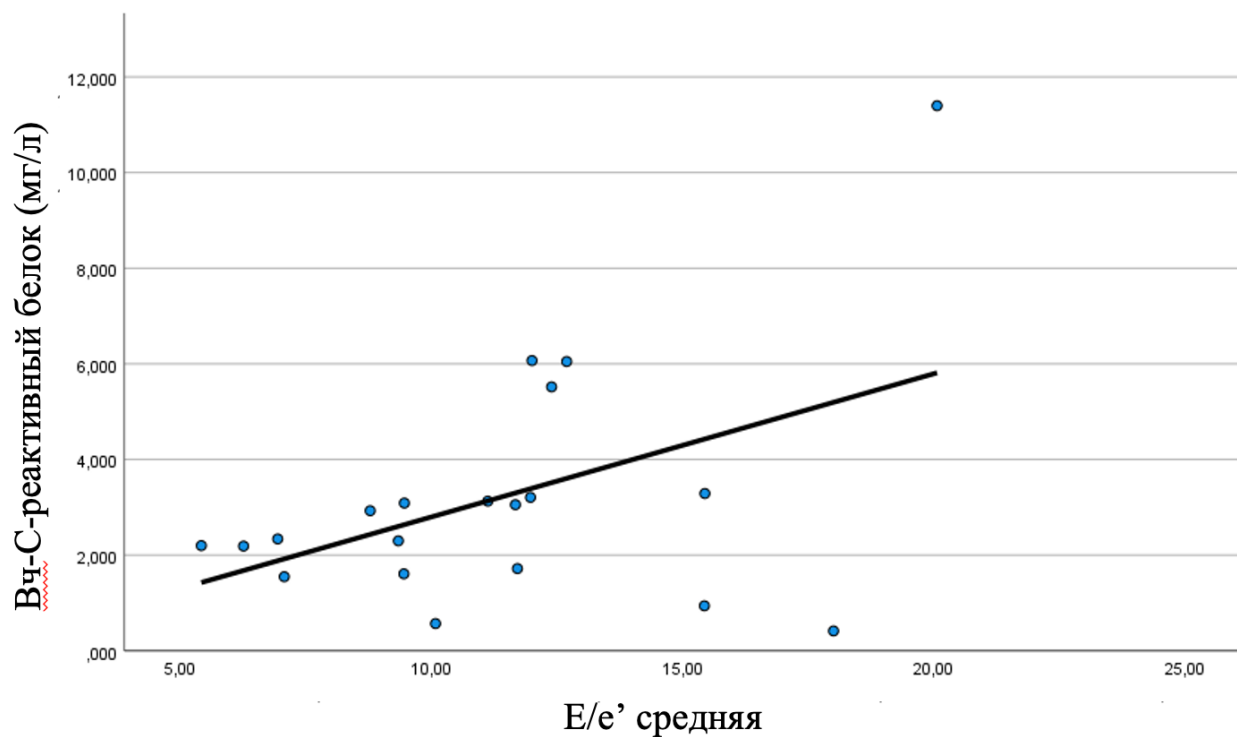


Рисунок 7 – Модель линейной зависимости E/e' средней от значения вч-СРБ в группе пациентов с постоянной формой ФП

А у пациентов с **пароксизмальной формой ФП** наблюдалась линейная зависимость между вч-СРБ и скоростью трикуспидальной регургитации (чем выше значение вч-СРБ, тем выше скорость трикуспидальной регургитации: $\beta=0,240$, $R^2=0,058$, $p=0,049$). Также у **пациентов старше 68 лет** выявлена прямая линейная зависимость индекса объема ЛП (чем выше значение вч-СРБ, тем выше индекс объема ЛП: $\beta=0,307$, $R^2=0,094$, $p=0,038$ (Рисунок 8)), что отражает полученные ранее взаимосвязи данного показателя ЭхоКГ и индексов воспаления крови. В **общей группе** статистически значимых взаимосвязей не получено.

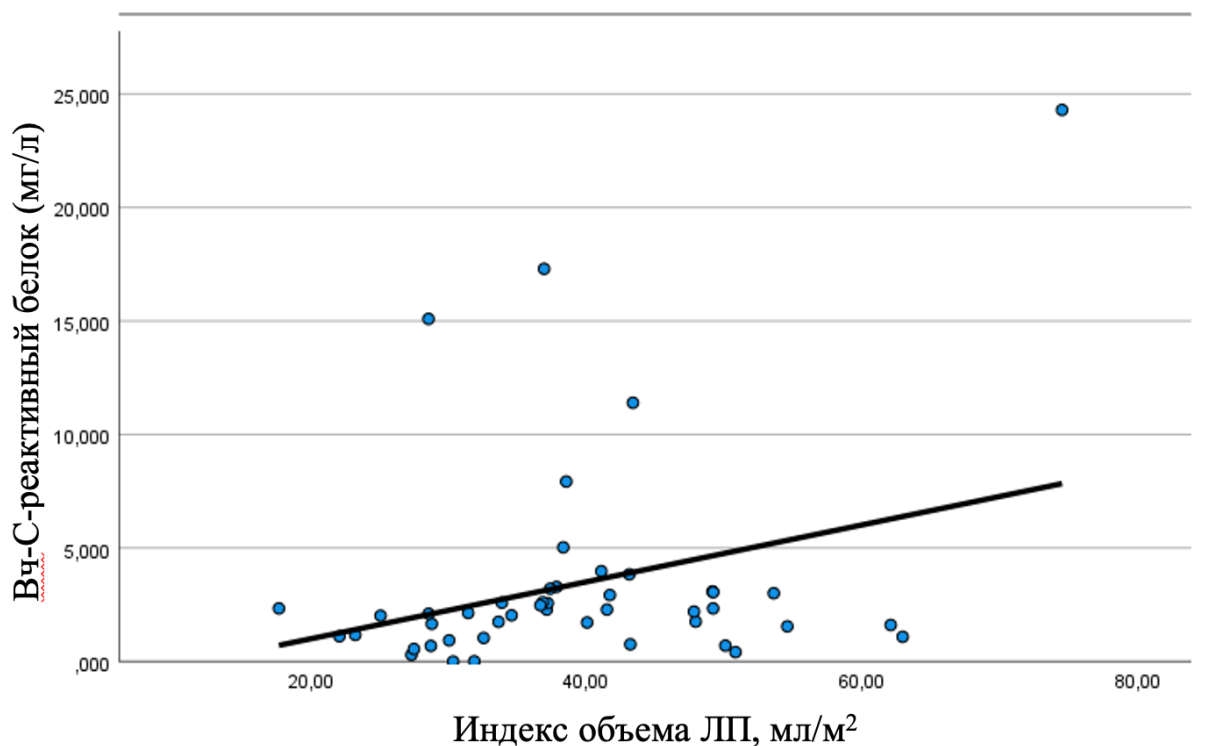


Рисунок 8 – Модель линейной зависимости величины индекса объема ЛП от значения вч-СРБ в группе пациентов старше 68 лет

При анализе **взаимосвязи параметров ЭхоКГ и маркеров фиброза** путем линейного регрессионного анализа в общей когорте, в группах по полу, в группе пациентов 68 лет и младше и в группе пациентов с пароксизмальной ФП не было выявлено статистически значимых результатов. В группе пациентов с **постоянной ФП** нами установлена статистически значимая линейная зависимость E/e' средней и E/e' латеральной от уровня ТФР- $\beta 1$ (чем выше значение ТФР- $\beta 1$, тем выше значения данных показателей: $\beta=0,452$, $R^2=0,205$, $p=0,045$ (Рисунок 9) и $\beta=0,636$, $R^2=0,404$, $p=0,003$ соответственно). В группе пациентов **старше 68 лет** наблюдалась линейная зависимость уровня ТФР- $\beta 1$, с одной стороны, и ГПС ЛЖ и скорости ГПС ЛЖ с другой (чем выше значение ТФР- $\beta 1$, тем ниже ГПС ЛЖ по абсолютному значению и ниже скорость ГПС: $\beta=-0,425$, $R^2=0,180$, $p=0,003$ (Рисунок 10) и $\beta=-0,298$, $R^2=0,089$, $p=0,044$ (Рисунок 11) соответственно).

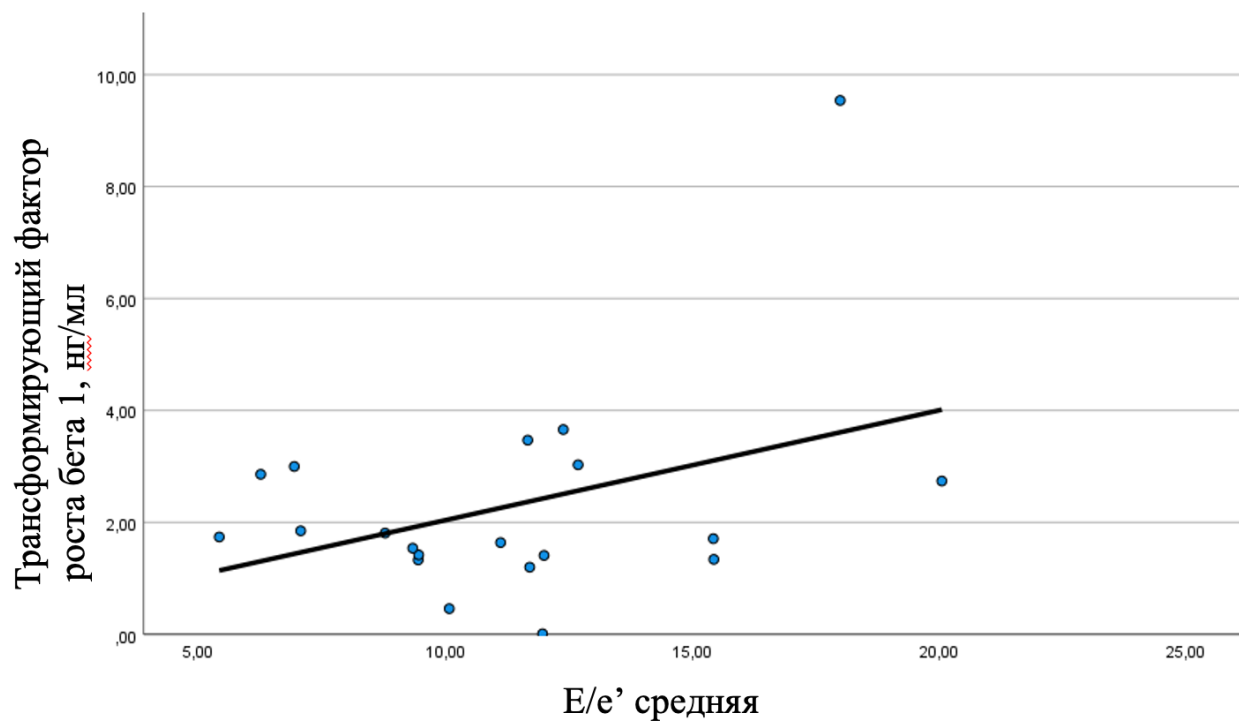


Рисунок 9 – Модель линейной зависимости E/e' средней от значения ТФР- $\beta 1$ в группе пациентов с постоянной формой ФП

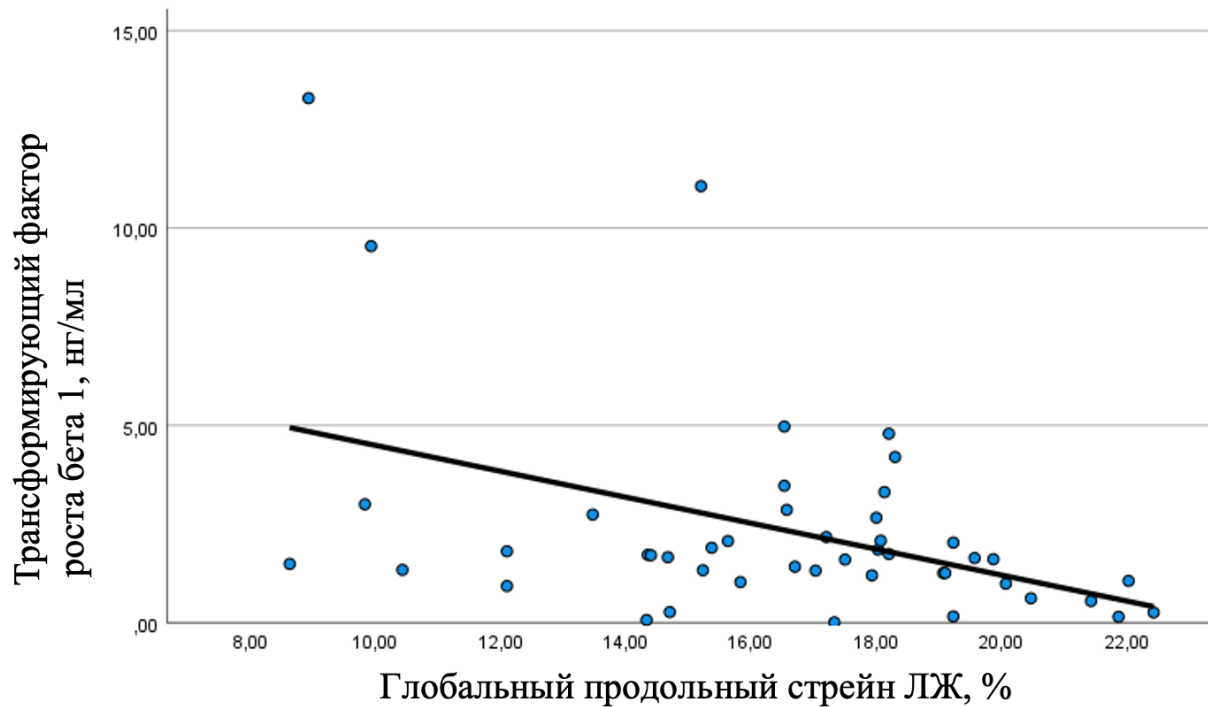


Рисунок 10 – Модель линейной зависимости глобального продольного стрейна ЛЖ от значения ТФР- $\beta 1$ в группе пациентов старше 68 лет

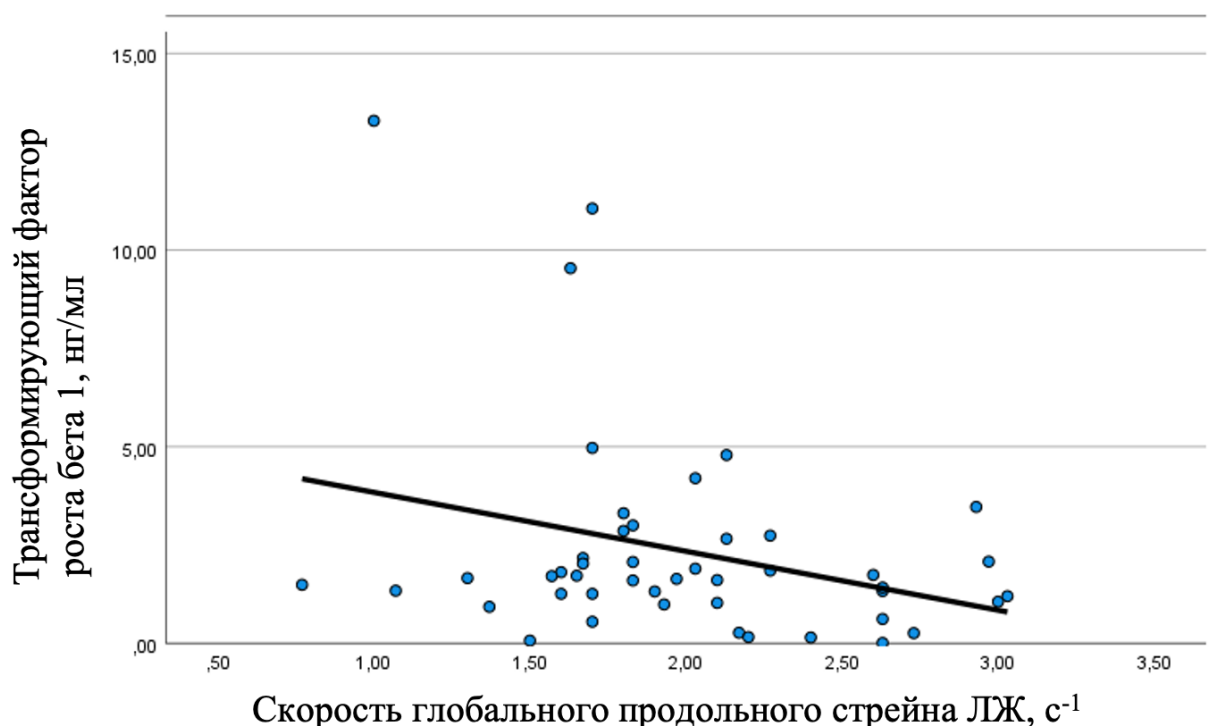


Рисунок 11 – Модель линейной зависимости скорости глобального продольного стрейна ЛЖ от значения ТФР- $\beta 1$ в группе пациентов старше 68 лет

Линейный регрессионный анализ был проведен также для поиска взаимосвязей **между параметрами ЭхоКГ и маркерами повреждения миокарда** в общей когорте пациентов и в вышеперечисленных группах. Статистически значимая ассоциация обнаружена для вч-тропонина I и ГПС ЛЖ **в общей когорте пациентов** (чем выше значение вч-тропонина I, тем ниже ГПС ЛЖ по абсолютному значению: $\beta = -0,203$, $R^2 = 0,041$, $p = 0,049$ (Рисунок 12)), и еще более выраженная взаимосвязь - в группе пациентов **с пароксизмальной формой ФП** (чем выше значение вч-тропонина I, тем ниже ГПС ЛЖ по абсолютному значению: $\beta = -0,253$, $R^2 = 0,064$, $p = 0,028$ (Рисунок 13)).

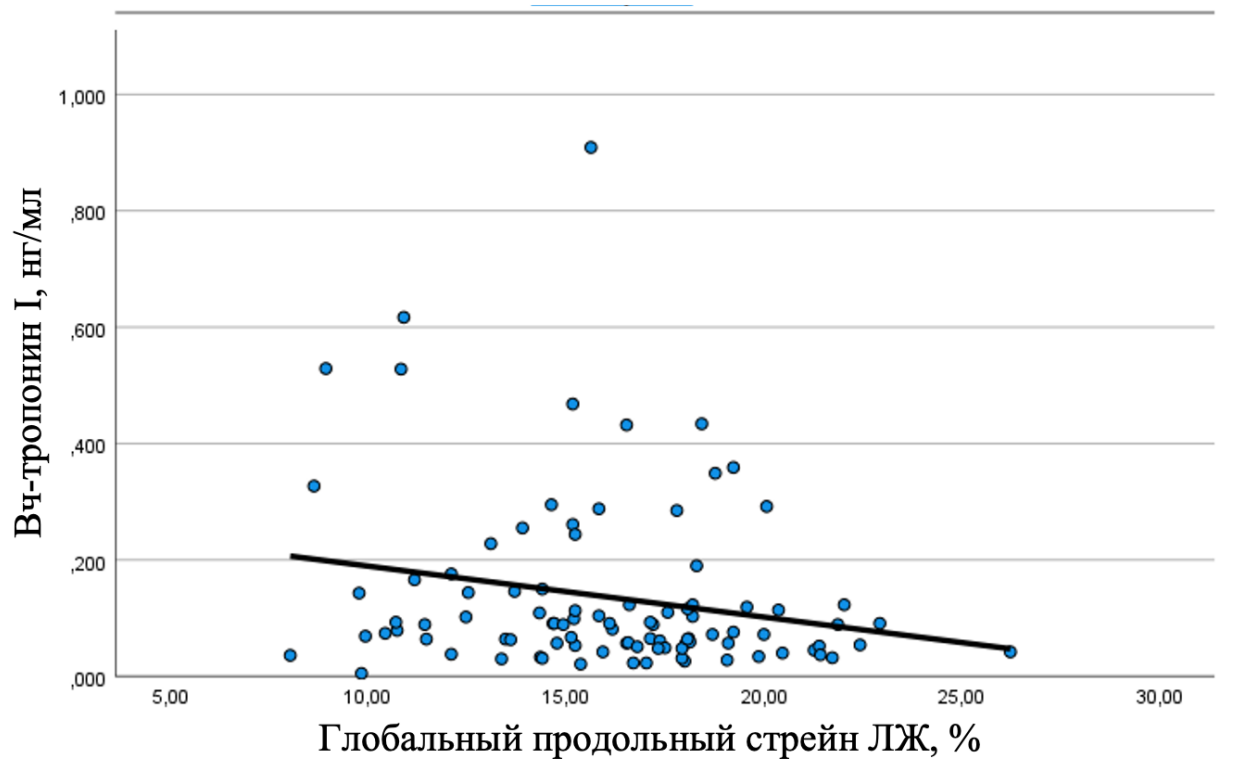


Рисунок 12 – Модель линейной зависимости глобального продольного стрейна ЛЖ от значения вч-тропонина I в общей когорте

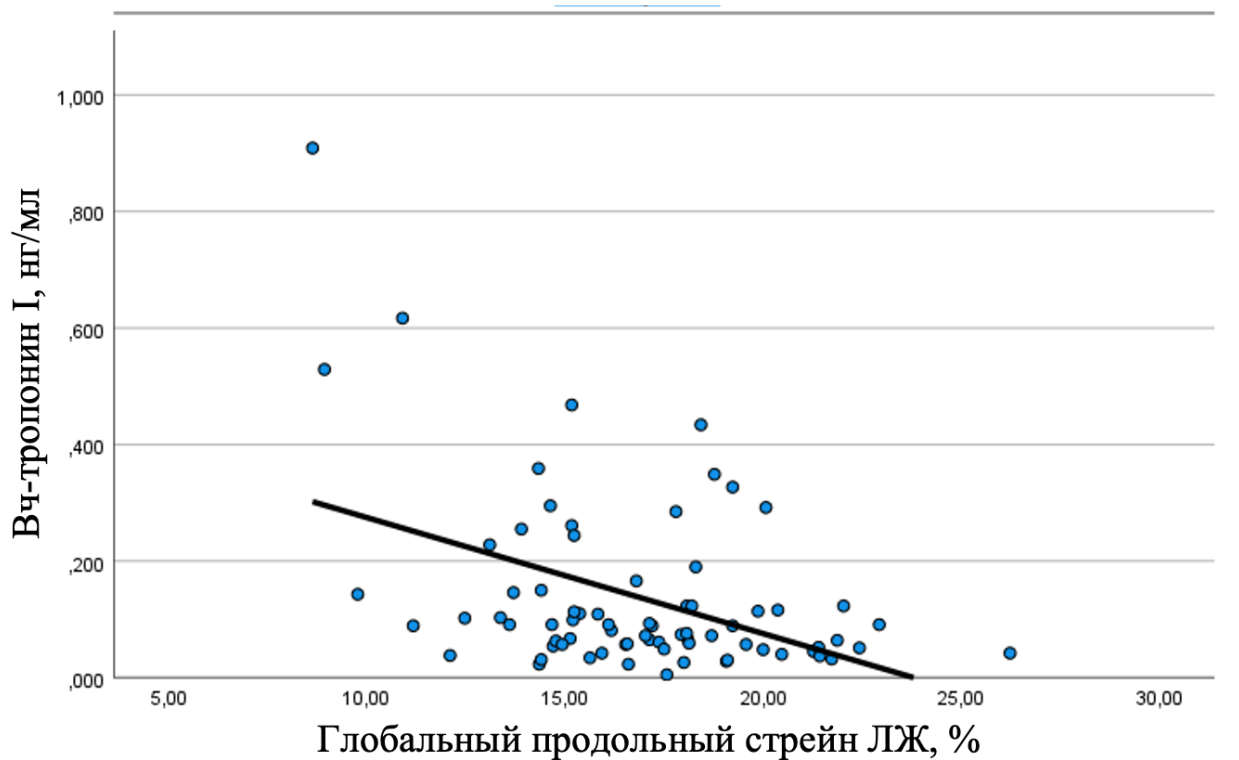


Рисунок 13 – Модель линейной зависимости глобального продольного стрейна ЛЖ от значения вч-тропонина I в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП

Также для вч-тропонина I выявлена статистически значимая взаимосвязь с иММЛЖ *в общей группе* (чем выше значение вч-тропонина I, тем выше иММЛЖ: $\beta=0,218$, $R^2=0,047$, $p=0,035$ (Рисунок 14)) и у пациентов *с постоянной формой ФП* (чем выше значение вч-тропонина I, тем выше иММЛЖ: $\beta=0,506$, $R^2=0,256$, $p=0,023$ (Рисунок 15)).

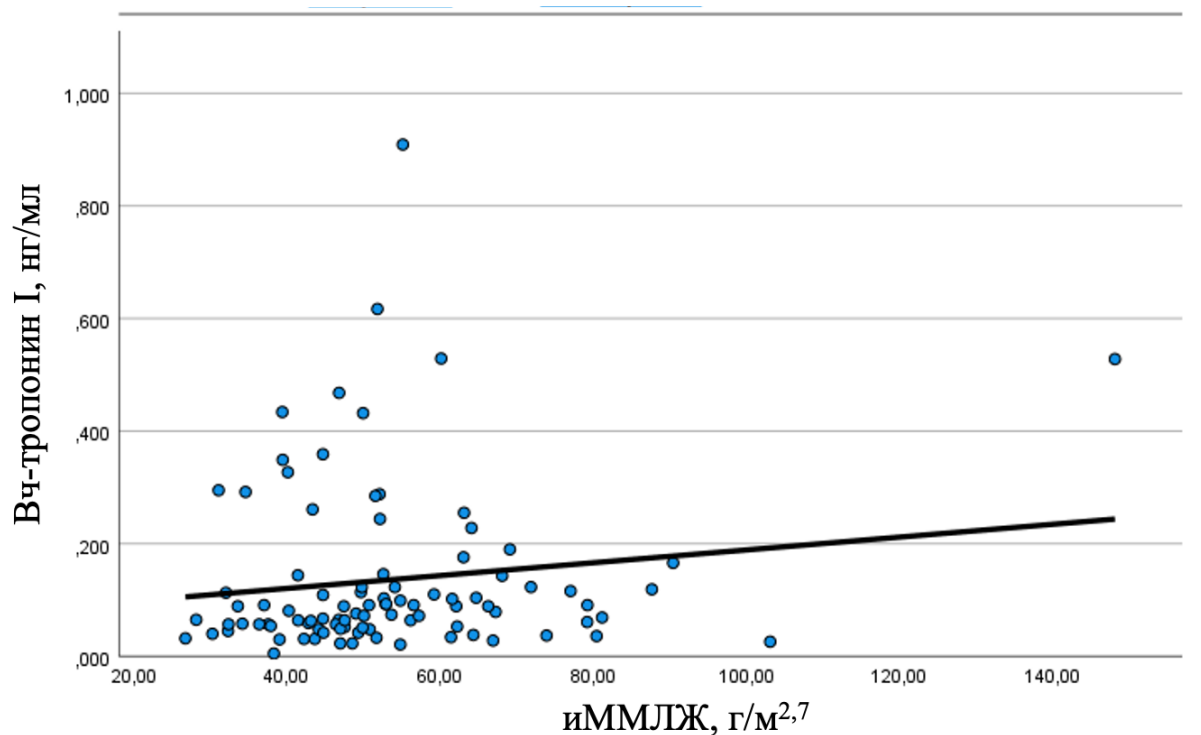


Рисунок 14 – Модель линейной зависимости иММЛЖ от значения вч-тропонина I в общей когорте

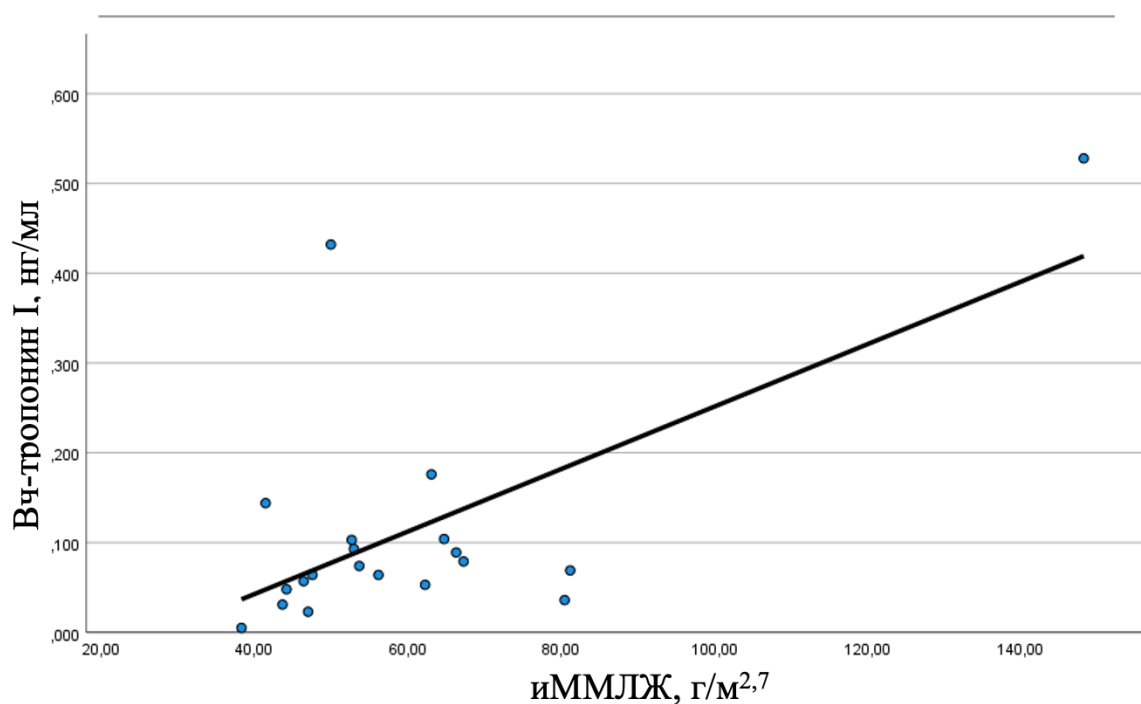


Рисунок 15 – Модель линейной зависимости иММЛЖ от значения вч-тропонина I в группе пациентов с постоянной формой ФП

Вч-тропонин Т оказался статистически значимо взаимосвязан с ГЦС ЛЖ в группе пациентов *с постоянной формой ФП* (чем выше значение вч-тропонина Т, тем ниже ГЦС ЛЖ по абсолютному значению: $\beta=-0,526$, $R^2=0,277$, $p=0,021$ (Рисунок 16)).

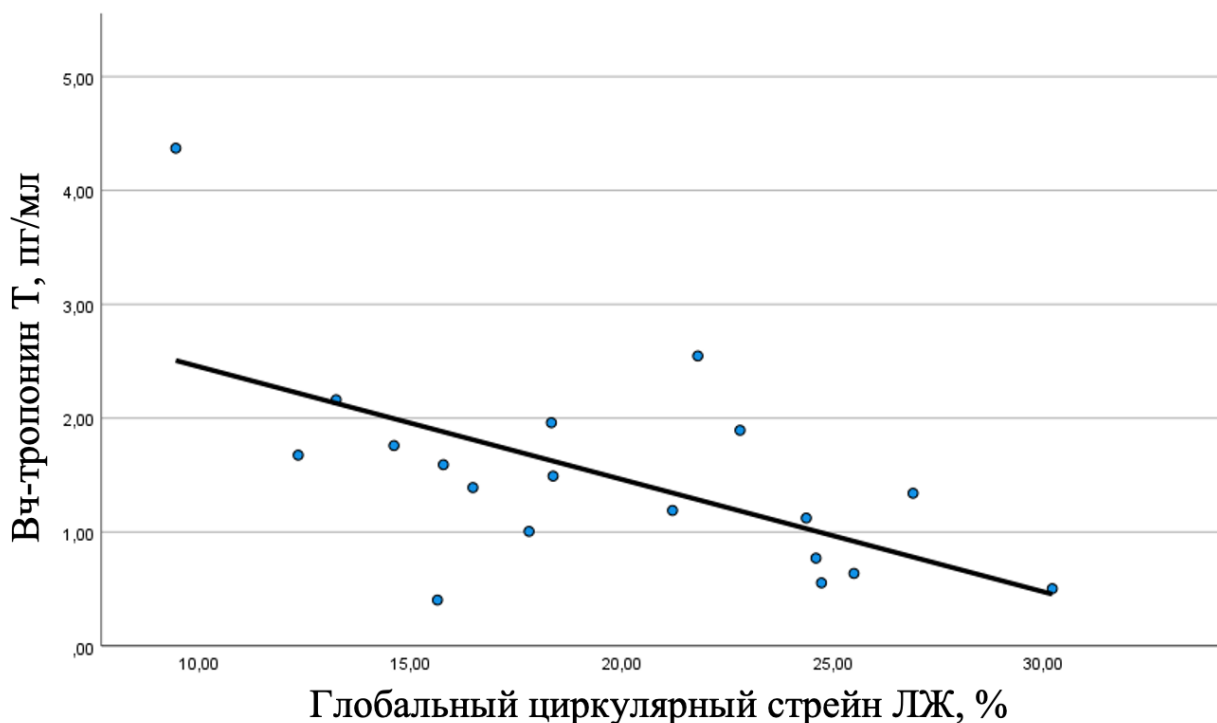


Рисунок 16 – Модель линейной зависимости глобального циркулярного стрейна ЛЖ от значения вч-тропонина Т в группе пациентов с постоянной формой ФП

Среди *пациентов старше 68 лет* повышение и вч-тропонина Т, и вч-тропонина I было статистически значимо ассоциировано со снижением ФВ ЛЖ ($\beta=-0,368$, $R^2=0,135$, $p=0,013$ (Рисунок 17) и $\beta=-0,457$, $R^2=0,209$, $p=0,001$ (Рисунок 18) соответственно), такая же взаимосвязь выявлена *в группе мужчин*, но только для вч-тропонина I ($\beta=-0,264$, $R^2=0,069$, $p=0,044$). В других группах статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

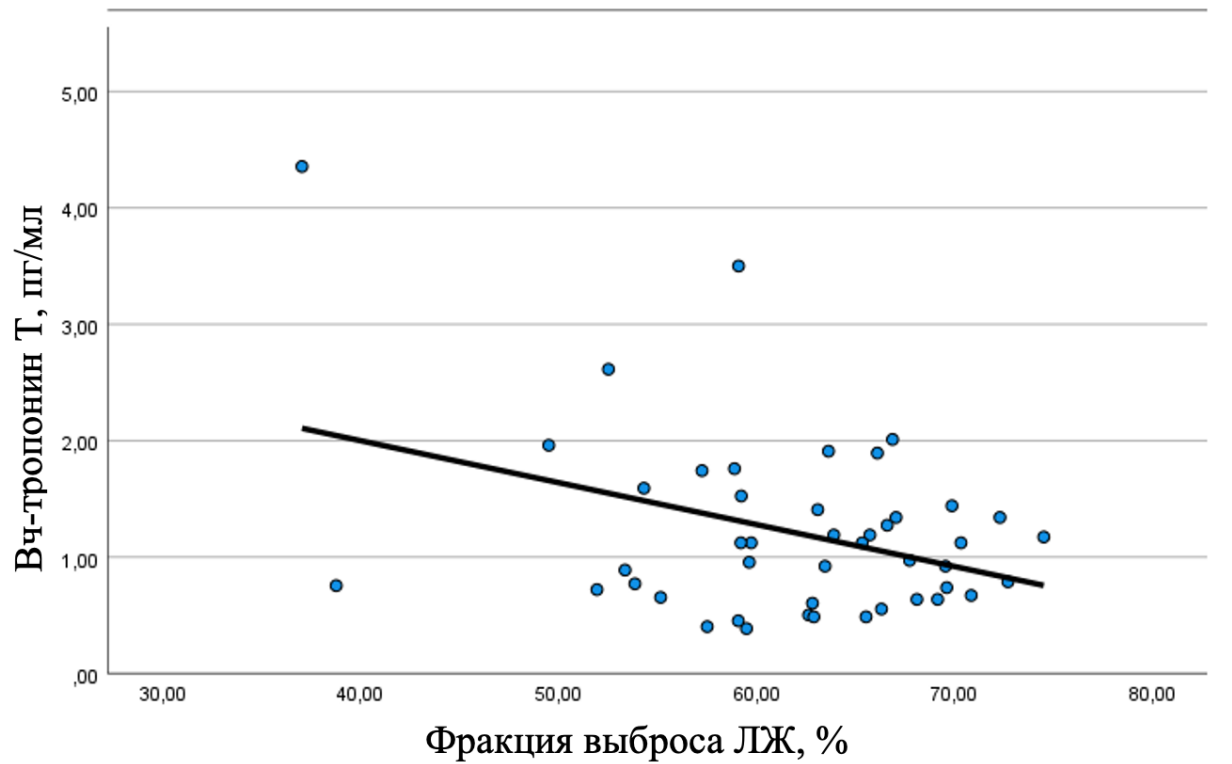


Рисунок 17 – Модель линейной зависимости фракции выброса ЛЖ от значения вч-тропонина Т в группе пациентов старше 68 лет

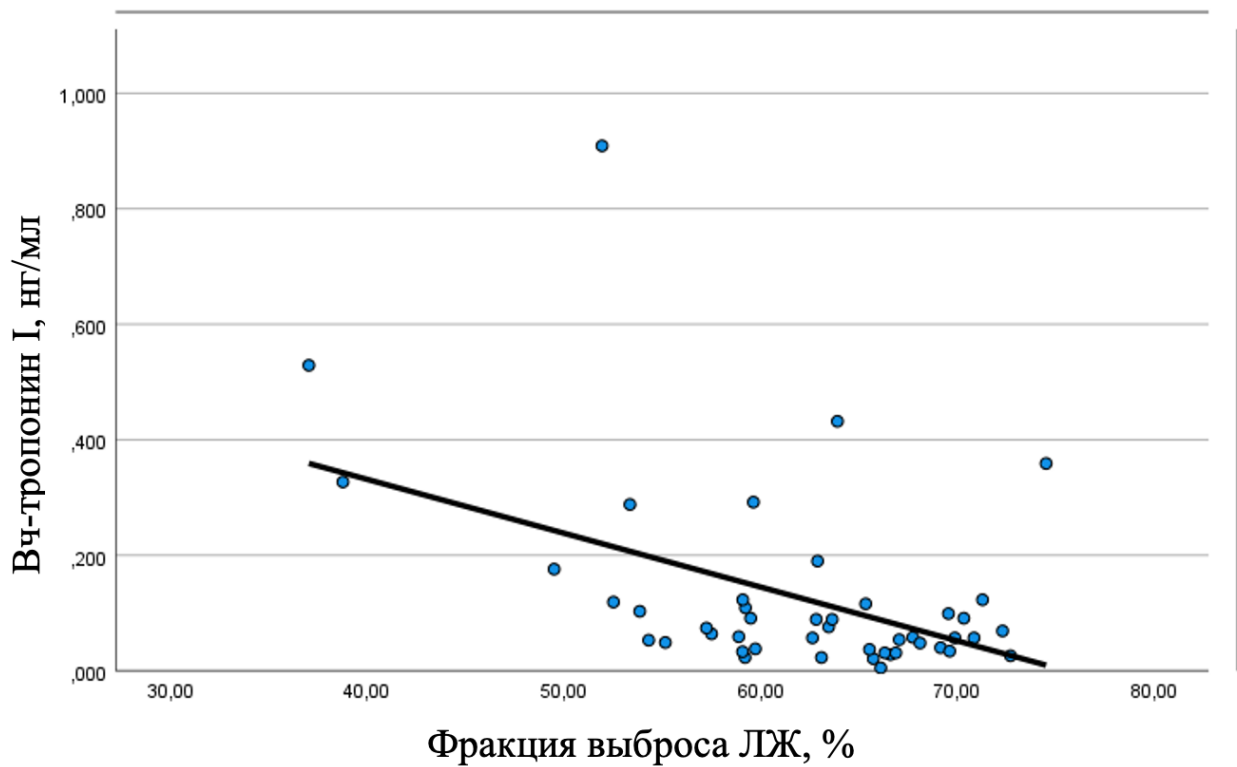


Рисунок 18 – Модель линейной зависимости фракции выброса ЛЖ от значения вч-тропонина I в группе пациентов старше 68 лет

4.5. Оценка кровотечений при приеме двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром

4.5.1. Ретроспективный анализ

При опросе пациентов на наличие жалоб на кровотечения за период приема двойной антитромботической терапии до момента включения пациента в исследование 71 (68%) пациент из 105 отметил наличие подобных симптомов. Каждая жалоба была классифицирована по шкале кровотечений, их подробная характеристика будет представлена далее.

Одним из наиболее частых вариантов кровотечений на ретроспективном этапе стали синяки: 37 (35,2%) пациентов, при этом у 22 пациентов размер синяков составил 1-5 см, а у 6 пациентов – более 5 см (Таблица 84). Тем не менее эти жалобы не являлись поводом к обращению за медицинской помощью.

Таблица 84 – Характеристика синяков (ретроспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=105
Синяки: число пациентов, абс. (%)	
Всего	37 (35,2%)
<1 см	9 (8,6%)
1–5 см	22 (21%)
>5 см	6 (5,7%)
Число пациентов с синяками, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)

С аналогичной частотой встречались носовые кровотечения (Таблица 85): 15 (14,3%) пациентов сообщали о 2-5 эпизодах, 6-12 эпизодов отметили 8 (7,6%) пациентов и более 12 эпизодов (кровотечения носили практически ежедневный характер) – 6 (5,7%) пациентов. По продолжительности у 15 (14,3%) пациентов кровотечения длились 1-10 минут, у 8 (7,6%) пациентов длительность кровотечений составляла более 10 минут. Пять пациентов с носовым кровотечением обращались в связи с этой жалобой за медицинской помощью.

Таблица 85 – Характеристика носовых кровотечений (ретроспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=105
Носовые кровотечения: число пациентов, абс. (%)	
Всего	37 (35,2%)
1 эпизод в год	8 (7,6%)
2-5 эпизодов в год	15 (14,3%)
6-12 эпизодов в год	8 (7,6%)
>12 эпизодов в год	6 (5,7%)
Средняя продолжительность <1 мин.	14 (13,3%)
Средняя продолжительность 1–10 мин.	15 (14,3%)
Средняя продолжительность >10 мин.	8 (7,6%)
Число пациентов с носовым кровотечением, которые обратились за медицинской помощью	5 (4,8%)

Далее по частоте встречаемости следуют кровотечения из полости рта: данные жалобы ретроспективно среди всей когорты отметили 24 (22,9%) пациента (Таблица 86), из них большую часть составляют спонтанные десневые кровотечения (13,3% пациентов), меньшую – кровоточивость десен при чистке зубов (7,6% пациентов) и при укусах языка и губ (1% пациентов). Двое пациентов обращались по этому поводу за медицинской помощью.

Таблица 86 – Характеристика кровотечений из полости рта (ретроспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=105
Кровотечения из полости рта: число пациентов, абс. (%)	
Всего	24 (22,9%)
Десны спонтанно	14 (13,3%)
Десны при чистке зубов	8 (7,6%)
Укусы губ и языка	1 (1%)
Число пациентов с кровотечением из полости рта, которые обратились за медицинской помощью	2 (1,9%)

Кровотечения из мелких ран ретроспективно возникали у 19 (18,1%) пациентов (Таблица 87). Чаще средняя продолжительность не превышала 5 минут, а частота эпизодов – 2-5 за год. Ни в одном случае это не послужило поводом для обращения к врачу.

Таблица 87 – Сравнительная характеристика прочих кровотечений (ретроспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=105
Кровотечения из мелких ран: число пациентов, абс. (%)	
Всего	19 (18,1%)
1 эпизод в год	4 (3,8%)
2-5 эпизодов в год	12 (11,4%)
>6 эпизодов в год	3 (2,9%)
Средняя продолжительность <5 мин.	12 (11,4%)
Средняя продолжительность >5 мин.	7 (6,7%)
Число пациентов с кровотечением из мелких ран, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)
Остальные виды кровотечений: число пациентов, абс. (%)	
Геморроидальное кровотечение	8 (7,6%)
Кровотечение после удаления зуба	4 (3,8%)
Мышечная гематома	3 (2,9%)
Маточное кровотечение	2 (1,9%)
Желудочно-кишечное кровотечение из язвы	1 (1%)

Остальные виды кровотечений суммированы и представлены в Таблице 87: 8 (7,6%) пациентов сообщили о геморроидальных кровотечениях, кровотечение после удаления зуба встретилось у 4 (,8%) пациентов. У троих пациентов были мышечные гематомы, у двоих женщин – маточное кровотечение, также имел место единичный случай желудочно-кишечного кровотечения из язвы желудка.

Далее, на основе вышеописанных данных, проведен расчет баллов по опроснику кровотечений для каждого пациента (Таблица 88). Итоговый общий балл по опроснику кровотечений составил 1 [0;2] балл. Соответственно, наиболее часто (у 29,5% пациентов) встречался 1 балл, у 12,4% пациентов – 2 балла, у 7,6% пациентов – 3 балла, у 2,9% пациентов – 4 балла. Пять и более баллов набрали 4 пациента.

Таблица 88 – Характеристика геморрагических осложнений по опроснику кровотечений (ретроспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=105
Итоговый общий балл по опроснику кровотечений, Ме [Q1; Q3]	1 [0;2]
Число пациентов с определенным количеством баллов по опроснику кровотечений, абс. (%)	
1 балл	31 (29,5%)
2 балла	13 (12,4%)
3 балла	8 (7,6%)
4 балла	3 (2,9%)
5 баллов	2 (1,9%)
6 баллов	1 (1%)

Продолжение Таблицы 88

11 баллов	1 (1%)
≥1 балла	59 (56,2%)
>1 балла	28 (26,7%)
>3 баллов	7 (6,7%)
Примечания: Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.	

Опираясь на полученные результаты, из общей когорты мы выделили две группы пациентов: группа 1 – с одним и более баллом по шкале кровотечений (n=59) и группа 2 – 0 баллов по шкале кровотечений (n=46) на ретроспективном этапе.

Сравнительный анализ клинических характеристик вышеуказанных групп не выявил статистически значимых различий (Таблица 89). Однако тенденции указывают на различия в исходах ОКС, так, в 1 группе чаще встречался ИмпST (33,9% против 21,7% соответственно, $p=0,25$) и реже ИмбпST, чем во 2 группе (27,1% против 45,7% соответственно, $p=0,77$). Также пациенты из группы с ≥1 баллами по шкале кровотечений чаще употребляли алкоголь (более 1 раза в месяц: 25,4% в 1 группе и 8,7% во 2 группе, $p=0,051$).

Таблица 89 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе

Параметр	Группа 1 с ≥1 баллами по шкале кровотечений n=59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=46	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	67,0 [60,0;76,0]	69,0 [64,0; 76,3]	0,22
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	25 (42,4%) / 34 (57,6%)	15 (32,6%) / 31 (67,4%)	0,41
Этническая принадлежность Европеоиды, абс. (%)	59 (100%)	46 (100%)	---
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	27,0 [14,0;39,5]	24,0 [13,5; 38,5]	0,77
Исходы ОКС, абс. (%):			
нестабильная стенокардия	23 (39%)	15 (32,6%)	0,64
ИмпST	20 (33,9%)	10 (21,7%)	0,25
ИмбпST	16 (27,1%)	21 (45,7%)	0,077
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	49 (83,1%)	32 (69,6%)	0,16
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	4 (6,8%)	3 (6,5%)	1,00
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	29,0 [24,6;33,5]	27,5 [24,5; 31,4]	0,30
Окружность талии, см, Ме [Q1;Q3]	108,0 [95,5; 114,3]	100,0 [91,5; 111,0]	0,38
Постоянная форма ФП, абс. (%)	14 (23,7%)	11 (23,9%)	1,00
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	45 (76,3%)	35 (76,1%)	1,00
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [1,6;8,8]	5,0 [3,0; 11,0]	0,21

Продолжение Таблицы 89

Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	5,0 [3,0;6,0]	5,0 [4,0;6,0]	0,36
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	59 (100%)	46 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [2,0;3,0]	2,0 [2,0;3,0]	0,48
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	30 (50,8%)	20 (43,5%)	0,58
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0;145,0]	130,0 [120,0;140,0]	0,58
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80,0 [70,0;80,0]	80,0 [70,0;80,0]	0,64
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70,0 [63,0;85,0]	69,0 [62,8; 77,3]	0,16
Статус курения (абс. (%))			
Курят в настоящее время, абс. (%)	13 (22%)	4 (8,7%)	0,12
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	40,0 [26,0; 50,0]	35,0 [20,0; 49,0]	0,55
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	11 (18,6%)	14 (30,4%)	0,24
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	7 (11,9%)	3 (6,5%)	0,51
Длительность курения, лет	40,0 [18,75; 48,5]	45,0 [32,5; 53,8]	0,68
Никогда не курил, абс. (%)	28 (47,5%)	25 (54,3%)	0,61
Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	30 (50,8%)	26 (56,5%)	0,70
Реже 1 раза в месяц	14 (23,7%)	16 (34,8%)	0,31
2-4 раза в месяц	10 (16,9%)	2 (4,3%)	0,09
2-3 раза в неделю	3 (5,1%)	1 (2,2%)	0,63
≥ 4 раз в неделю	2 (3,4%)	1 (2,2%)	1,00
Образование (абс. (%))			
Начальное и неполное среднее	4 (6,8%)	6 (13%)	0,33
Среднее или среднее специальное	36 (61%)	29 (63%)	1,00
Высшее	19 (32,2%)	11 (23,9%)	0,47
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p < 0,05$); # - CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИмбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИмпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД – систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий, Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

Согласно анализу структуры сопутствующих заболеваний, анемия статистически значимо чаще встречалась у пациентов 1 группы, чем у пациентов 2 группы (28,8% и 8,7% соответственно, $p=0,021$, Таблица 90). Других статистически значимых различий между группами получено не было (Таблица 90).

Таблица 90 – Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе (абс. (%))

Заболевание / состояние	Группа 1 с ≥1 баллами по шкале кровотечений n=59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=46	p
АГ	59 (100%)	46 (100%)	---
Контролируемая АГ	34 (57,6%)	29 (63,0%)	0,72
ИБС: ПИКС	44 (74,6%)	38 (82,6%)	0,45
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	31 (52,5%)	27 (58,7%)	0,66
1 ФК	5 (8,5%)	7 (15,2%)	0,44
2 ФК	19 (32,2%)	13 (28,3%)	0,82
3 ФК	7 (11,9%)	7 (15,2%)	0,83
4 ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	56 (94,9%)	40 (87,0%)	0,18
Стентирование и/или АКШ во время референсного ОКС, абс., %	53 (89,8%)	35 (76,1%)	0,10
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	15 (25,4%)	13 (28,3%)	0,92
ХСН I-III ФК по NYHA	47 (79,7%)	38 (82,6%)	0,89
I ФК	9 (15,3%)	7 (15,2%)	1,00
II ФК	25 (42,4%)	24 (52,2%)	0,42
III ФК	13 (22%)	7 (15,2%)	0,53
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Сахарный диабет 2 типа	19 (32,2%)	18 (39,1%)	0,60
Избыточная масса тела	16 (27,1%)	21 (45,7%)	0,077
Ожирение 1-3 степени	27 (45,8%)	13 (28,3%)	0,10
1 степени	17 (28,8%)	8 (17,4%)	0,26
2 степени	7 (11,9%)	2 (4,3%)	0,29
3 степени	3 (5,1%)	3 (6,5%)	1,00
ОНМК по ишемическому типу в анамнезе	5 (8,5%)	6 (13,0%)	0,53
ТИА в анамнезе	2 (3,4%)	1 (2,2%)	1,00
ХИГМ	34 (57,6%)	22	0,42
ТЭЛА в анамнезе	1 (1,7%)	1 (2,2%)	1,00
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	3 (5,1%)	4 (8,7%)	0,70
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	17 (28,8%)	10 (21,7%)	0,55
Хронический гастрит	14 (23,7%)	8 (17,4%)	0,58
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	6 (10,2%)	5 (10,9%)	1,00
Хронический панкреатит	2 (3,4%)	1 (2,2%)	1,00
Хронический холецистит	4 (6,8%)	4 (8,7%)	0,73
Желчнокаменная болезнь	6 (10,2%)	6 (13%)	0,88
Хронический пиелонефрит	4 (6,8%)	4 (8,7%)	0,73

Продолжение Таблицы 90

ХБП С1-С4	47 (79,7%)	38 (82,6%)	0,90
1 стадии	2 (3,4%)	1 (2,2%)	1,00
2 стадии	32 (54,2%)	21 (45,7%)	0,50
3а стадии	7 (11,9%)	13 (28,3%)	0,061
3б стадии	4 (6,8%)	4 (8,7%)	0,73
4 стадии	2 (3,4%)	1 (2,2%)	1,00
3-4 стадии	13 (22,0%)	18 (39,1%)	0,09
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	9 (15,3%)	7 (15,2%)	1,00
Остеохондроз	10 (16,9%)	15 (32,6%)	0,10
Анемия	17 (28,8%)	4 (8,7%)	0,021*
Заболевания щитовидной железы	12 (20,3%)	6 (13%)	0,47
Бронхиальная астма	5 (8,5%)	1 (2,2%)	0,23
ХОБЛ	4 (6,8%)	3 (6,5%)	1,00
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.			

Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования (ретроспективный этап исследования) представлены в Таблице 91. Статистически значимые различия между группами наблюдались по уровню общего белка и КФК в крови ($p < 0,05$).

Таблица 91 – Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе (Ме [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений $n=59$	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений $n=46$	p
Гемоглобин, г/л	135,0 [121,0;147,0]	138,5 [131,8; 148,0]	0,09
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6 [4,1;5,1]	4,7 [4,4; 5,0]	0,51
Лейкоциты, $10^9/л$	6,8 [5,7;8,2]	7 [6,0; 8,3]	0,42
Тромбоциты, $10^9/л$	213,0 [167,0;260,0]	223 [189,5; 252]	0,39
Глюкоза, ммоль/л	6,5 [5,4;7,9]	6,1 [5,4; 7,6]	0,85
Креатинин, мкмоль/л	91,0 [80,0;107,7]	96,2 [79,6; 113,7]	0,50
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,0 [61,0;89,0]	62 [50,5; 85]	0,27
Мочевина, ммоль/л	6,5 [5,3;8,1]	7,2 [6,2; 9,5]	0,098
Мочевая кислота, мкмоль/л	356,5 [294,8;429,0]	361,4 [281,1; 502,1]	0,60
Калий, ммоль/л	4,2 [3,8;4,5]	4,2 [4; 4,7]	0,81
Общий белок, г/л	69,6 [65,9;74,0]	67,1 [62,8; 70,2]	0,039*
АлАТ, Ед/л	20,6 [14,7;31,5]	24,0 [18,2; 36,9]	0,77

Продолжение Таблицы 91

АсАТ, Ед/л	25,5 [18,9;34,5]	19,3 [16,0; 36,4]	0,86
Общая КФК, Ед/л	84,0 [63,3;122,5]	167 [84,4; 383]	0,009*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,2 [7,8;17,6]	11,1 [7,8; 19,6]	0,95
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,3 [2,6;4,9]	3,3 [2,3; 5,4]	0,70
NT-proBNP, пг/мл	678,4 [213,5;3177,8]	406,5 [148,5;2327,5]	0,77
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,5;5,0]	4,6 [3,1; 6]	0,74
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [1,9;3,4]	2,4 [1,4; 3,3]	0,61
Количество пациентов (абс. (%)) с уровнем ЛПНП менее 1,4 ммоль/л	6 (10,2%)	9 (19,6%)	0,28
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,5]	1,2 [1; 1,5]	0,54
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,0;2,0]	1,3 [1; 1,9]	0,63
Гликированный гемоглобин у пациентов с диагнозом СД, %	7,2 [6,9;7,6]	8,2 [7,3; 9]	0,26
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ЩФ – щелочная фосфатаза, Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

Далее проводился сравнительный анализ назначенной медикаментозной терапии в данных группах. Выявлено, что пациенты с 0 баллов по шкале кровотечений получали в среднем меньшее количество ЛС, чем пациенты с анамнезом кровотечений (7,5 [6,0; 9,0] и 9,0 [7,0; 10,0] соответственно, $p=0,034$) (Таблица 92); ≥ 5 препаратов одновременно получало подавляющее большинство пациентов обеих групп, но ≥ 10 препаратов одновременно пациентам 1 группы было назначено статистически значимо чаще, чем пациентам 2 группы (39,0% и 15,2% пациентов соответственно, $p=0,014$).

Таблица 92 – Сравнительная характеристика количества принимаемых лекарственных средств пациентами, включенными в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=46	p
Количество принимаемых ЛС, Ме [Q1;Q3]	9 [7; 10]	7,5 [6,0; 9,0]	0,034*
Число пациентов, одновременно получающих ≥ 5 ЛС, абс. (%)	56 (94,9%)	45 (97,8%)	0,63
Число пациентов, одновременно получающих ≥ 10 ЛС, абс. (%)	23 (39,0%)	7 (15,2%)	0,014*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

В назначении антитромботических препаратов (Таблица 93) и препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (Таблица 94) не было выявлено статистически значимых различий между группами ($p>0,05$).

Таблица 93 – Сравнительная характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе (абс. (%))

ЛС	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=46	p
АСК 50 мг	0 (0%)	1 (2,2%)	0,44
АСК 75 мг	2 (3,4%)	2 (4,3%)	1,00
АСК 100 мг	1 (1,7%)	3 (6,5%)	0,32
Клопидогрел 75 мг	55 (93,2%)	39 (84,8%)	0,21
Тикагрелор 180 мг	1 (1,7%)	1 (2,2%)	1,00
Ривароксабан / апиксабан	41 (69,5%) / 18 (30,5%)	25 (54,3%) / 21 (45,7%)	0,17
Ривароксабан 20 мг	18 (30,5%)	13 (28,3%)	0,97
Ривароксабан 15 мг	21 (35,6%)	11 (23,9%)	0,28
Ривароксабан 10 мг	2 (3,4%)	1 (2,2%)	1,00
Апиксабан 10 мг	12 (20,3%)	16 (34,8%)	0,15
Апиксабан 5 мг	6 (10,2%)	5 (10,9%)	1,00
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	3 (5,1%)	5 (10,9%)	0,29
Передозировка апиксабана	0 (0%)	2 (4,3%)	0,19
Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	18 (30,5%)	11 (23,9%)	0,60
Передозировка ривароксабана	0 (0%)	1 (2,2%)	0,44
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); указана суточная дозировка лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), ФП – фибрилляция предсердий.			

Таблица 94 – Препараты, назначенные для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам, включенным в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=46	p
иАПФ/БРА	42 (71,2%)	34 (73,9%)	0,93
Валсартан/сакубитрил	5 (8,5%)	5 (10,9%)	0,75
β -адреноблокаторы	42 (71,2%)	38 (82,6%)	0,26
Дигидропиридиновые БКК	18 (30,5%)	15 (32,6%)	0,99
Верапамил	1 (1,7%)	0 (0%)	1,00
Моксонидин	4 (6,8%)	2 (4,3%)	0,69

Продолжение Таблицы 94

Антиаритмические средства			
Амиодарон	8 (13,6%)	7 (15,2%)	1,00
Соталол	10 (16,9%)	4 (8,7%)	0,35
Диуретики			
Петлевые	13 (22%)	11 (23,9%)	1,00
Тиазидные	2 (3,4%)	2 (4,3%)	1,00
Тиазидоподобные	3 (5,1%)	5 (10,9%)	0,29
АМКР	25 (42,4%)	15 (32,6%)	0,41
Гиполипидемические средства			
Статины	53 (89,8%)	42 (91,3%)	1,00
Эзетимиб	15 (25,4%)	7 (15,2%)	0,30
Фенофибрат	1 (1,7%)	0 (0%)	1,00
Омега-3 ПНЖК	0 (0%)	1 (2,2%)	0,44
Антиангинальные средства			
Ивабрадин	2 (3,4%)	0 (0%)	0,50
Нитраты	2 (3,4%)	2 (4,3%)	1,00
Триметазидин	3 (5,1%)	0 (0%)	0,25
Ранолазин	0 (0%)	1 (2,2%)	0,44
Другие лекарственные средства			
Дигоксин	1 (1,7%)	1 (2,2%)	1,00
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.			

При сравнении назначений других лекарственных препаратов в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе выявлено только одно статистически значимое различие: более частое назначение α -адреноблокаторов пациентам 1-ой группы по сравнению с пациентами 2 группы (Таблица 95).

Таблица 95 – Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=46	p
Сахароснижающие препараты			
Любые сахароснижающие ЛС	19 (32,2%)	19 (41,3%)	0,45
Инсулины	3 (5,1%)	3 (6,5%)	1,00
Инсулины короткого действия	1 (1,7%)	3 (6,5%)	0,32
Инсулины средней продолжительности действия	1 (1,7%)	0 (0%)	1,00

Продолжение Таблицы 95

Инсулины длительного действия	3 (5,1%)	2 (4,3%)	1,00
Пероральные сахароснижающие ЛС, в том числе в комбинации с инсулином	19 (32,2%)	17 (37%)	0,76
Препараты сульфонилмочевины	4 (6,8%)	7 (15,2%)	0,21
Метформин	11 (18,6%)	10 (21,7%)	0,88
иДПП4	4 (6,8%)	5 (10,9%)	0,50
иНГЛТ-2	10 (16,9%)	9 (19,6%)	0,93
Аналоги ГПП-1	0 (0%)	1 (2,2%)	0,44
Препараты, применяемые для защиты ЖКТ			
ИПП	34 (57,6%)	23 (50%)	0,56
Омепразол	17 (28,8%)	13 (28,3%)	1,00
Пантопразол	16 (27,1%)	6 (13%)	0,13
Эзомепразол	0 (0%)	2 (4,3%)	0,19
Рабепразол	1 (1,7%)	2 (4,3%)	0,57
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	4 (6,8%)	4 (8,7%)	0,73
НПВП	1 (1,7%)	3 (6,5%)	0,32
Препараты железа	3 (5,1%)	1 (2,2%)	0,63
Левотироксин	8 (13,6%)	3 (6,5%)	0,34
α -адреноблокаторы	6 (10,2%)	0 (0%)	0,034*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФП – фибрилляция предсердий.			

4.5.2. Проспективный анализ

За период наблюдения (16 недель) жалобы на кровотечения предъявляли 45 (44,1%) пациентов из 102 (в проспективный анализ не вошли 2 пациента, включенные в исследование на 12 месяце ДАТ и 1 пациент, который не отвечал на звонки).

Наиболее частым осложнением антитромботической терапии в проспективной части наблюдения, как и при ретроспективном анализе, по-прежнему были синяки: 24 (23,5%) пациента отметили их появление за период наблюдения (Таблица 96). Двоим пациентам в связи с их развитием потребовалась медицинская консультация.

Таблица 96 - Сравнительная характеристика синяков (проспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего, n=102
Синяки: число пациентов, абс. (%)	
Всего	24 (23,5%)
<1 см	3 (2,9%)
1–5 см	16 (15,7%)
>5 см	5 (4,9%)
Число пациентов с синяками, которые обратились за медицинской помощью	2 (2,0%)

Носовые кровотечения зафиксированы у 17 (16,7%) пациентов, чаще всего они встречались с периодичностью в 2-5 эпизодов в год, а средняя продолжительность кровотечения у большинства пациентов составила 1-10 мин (Таблица 97). Трое пациентов обращались за медицинской помощью по поводу носового кровотечения.

Таблица 97 - Сравнительная характеристика носовых кровотечений (проспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего, n=102
Носовые кровотечения: число пациентов, абс. (%)	
Всего	17 (16,7%)
1 эпизод в год	2 (2,0%)
2-5 эпизодов в год	13 (12,7%)
6-12 эпизодов в год	0 (0%)
>12 эпизодов в год	2 (2,0%)
Средняя продолжительность <1 мин.	4 (3,9%)
Средняя продолжительность 1–10 мин.	11 (10,8%)
Средняя продолжительность >10 мин.	2 (2,0%)
Число пациентов с носовым кровотечением, которые обратились за медицинской помощью	3 (2,9%)

Кровотечения из полости рта беспокоили 9 (8,8%) пациентов: 4 (3,9%) пациента отмечали кровоточивость десен после чистки зубов, а 5 (4,9%) пациентов указывали на спонтанное кровотечение (Таблица 98).

Таблица 98 - Сравнительная характеристика кровотечений из полости рта (проспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего, n=102
Кровотечения из полости рта: число пациентов, абс. (%)	
Всего	9 (8,8%)
Десны спонтанно	5 (4,9%)
Десны при чистке зубов	4 (3,9%)
Укусы губ и языка	0 (0%)
Число пациентов, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)

С такой же частотой среди пациентов на проспективном этапе встречались кровотечения из мелких ран (у 8,8% пациентов). У большинства пациентов в исследовании их средняя продолжительность составила >5 минут, один пациент обратился за медицинской помощью (Таблица 99).

Среди прочих кровотечений с равной частотой (у 2,0% пациентов) возникали геморроидальные кровотечения, ЖКК из язвы желудка, гематурия и мышечные гематомы (Таблица 99).

Таблица 99 - Сравнительная характеристика прочих кровотечений (проспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=102
Кровотечения из мелких ран: число пациентов, абс. (%)	
Всего	9 (8,8%)
1 эпизод в год	0 (0%)
2-5 эпизодов в год	6 (5,9%)
>6 эпизодов в год	3 (2,9%)
Средняя продолжительность <5 мин.	3 (2,9%)
Средняя продолжительность >5 мин.	6 (5,9%)
Число пациентов с кровотечением из мелких ран, которые обратились за медицинской помощью	1 (1,0%)
Остальные виды кровотечений: число пациентов, абс. (%)	
Геморроидальное кровотечение	2 (2,0%)
Кровотечение после удаления зуба	0 (0%)
Мышечная гематома	2 (2,0%)
Гематурия	2 (2,0%)
Желудочно-кишечное кровотечение из язвы	2 (2,0%)

Общий итоговый балл по опроснику кровотечений при проспективном анализе составил 0 [0;1]; 1 балл получили 26 (25,5%) пациентов, 2 балла и 3 балла – по 4 (3,9%) пациента и 5 баллов - один пациент (1%) (Таблица 100).

Таблица 100 - Характеристика геморрагических осложнений по опроснику кровотечений (проспективный анализ) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Всего n=102
Итоговый общий балл по опроснику кровотечений, Ме [Q1; Q3]	0 [0;1]
Число пациентов с определенным количеством баллов по опроснику кровотечений, абс. (%)	
1 балл	26 (25,5%)
2 балла	4 (3,9%)
3 балла	4 (3,9%)
5 баллов	1 (1,0%)
>1 балла	9 (8,8%)
Примечания: Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.	

При сравнительном анализе клинических характеристик пациентов (на момент включения в исследование) в зависимости от наличия или отсутствия баллов по шкале кровотечений за период наблюдения между группами не выявлено статистически значимых различий (Таблица 101). Важно отметить, что медиана итогового балла по шкале риска кровотечений HAS-BLED была выше в 1 группе (3,0 балла [2,0;3,0] против 2,0 баллов [2,0;3,0]), однако это различие не достигло статистической значимости ($p=0,08$).

Таблица 101 - Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=67	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	69,0 [62,0; 76,0]	68,0 [62,0; 77,0]	0,94
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	15 (42,9%) / 20 (57,1%)	25 (37,3%) / 42 (62,7%)	0,70
Этническая принадлежность Европеоиды, абс. (%)	35 (100%)	67 (100%)	---
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	29,0 [13,5; 43,0]	24,0 [14,0; 38,5]	0,29
Исходы ОКС, абс. (%):			
нестабильная стенокардия	14 (40,0%)	24 (35,8%)	0,80
ИМпST	9 (25,7%)	16 (23,9%)	1,00
ИМбпST	16 (45,7%)	27 (40,3%)	0,71
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС, абс. (%)	30 (85,7%)	48 (71,6%)	0,15
АКШ во время данного ОКС, абс. (%)	0 (0%)	7 (10,4%)	0,09
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	28,4 [24,2; 31,8]	28,2 [25,6; 33,9]	0,37
Окружность талии, см, Ме [Q1;Q3]	110,0 [97,0; 112,0]	105,0 [94,0; 112,5]	0,59
Постоянная форма ФП, абс. (%)	7 (20,0%)	17 (25,4%)	0,72
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	28 (80,0%)	50 (74,6%)	0,72
Длительность ФП, годы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [1,0; 9,0]	4,0 [2,0;10,0]	0,22
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	5,0 [3,0;6,0]	5,0 [4,0;6,0]	0,85
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	59 (100%)	44 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	3,0 [2,0;3,0]	2,0 [2,0;3,0]	0,08
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	19 (54,3%)	29 (43,3%)	0,36
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130,0 [120,0;150,0]	130,0 [120,0;140,0]	0,098
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80,0 [70,0;80,0]	80,0 [70,0;80,0]	0,90
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70,0 [65,0;85,0]	70,0 [63,0;78,0]	0,46

Продолжение Таблицы 101

Статус курения (абс. (%))			
Курят в настоящее время, абс. (%)	7 (20,0%)	10 (14,9%)	0,69
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	45,0 [30,0; 58,0]	37,5 [26,5; 50,0]	0,36
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	8 (22,9%)	16 (23,9%)	1,00
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	3 (8,6%)	6 (9,0%)	1,00
Длительность курения, лет	40,0 [27,5; 49,5]	32,5 [20,0; 46,0]	0,22
Никогда не курил, абс. (%)	17 (48,6%)	35 (52,2%)	0,94
Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	19 (54,3%)	36 (53,7%)	1,00
Реже 1 раза в месяц	7 (20,0%)	22 (32,8%)	0,28
2-4 раза в месяц	5 (14,3%)	7 (10,4%)	0,54
2-3 раза в неделю	2 (5,7%)	1 (1,5%)	0,27
≥4 раз в неделю	2 (5,7%)	1 (1,5%)	0,27
Образование (абс. (%))			
Начальное и неполное среднее	1 (2,9%)	9 (13,4%)	0,16
Среднее или среднее специальное	22 (62,9%)	41 (61,2%)	0,97
Высшее	12 (34,3%)	17 (25,4%)	0,45
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p < 0,05$); # - CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.			

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний в двух группах на проспективном этапе, аналогично с ретроспективным этапом, выявил одно статистически значимое различие: анемия среди пациентов с кровотечениями встречалась статистически значимо чаще, чем у пациентов без кровотечений (37,1% и 11,9% соответственно, $p = 0,006$, Таблица 102).

Таблица 102 - Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (абс. (%))

Заболевание / состояние	Группа 1 с ≥1 баллами по шкале кровотечений n=35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=67	p
АГ	35 (100%)	67 (100%)	---
Контролируемая АГ	19 (54,3%)	43 (64,2%)	0,45
ИБС: ПИКС	26 (74,3%)	53 (79,1%)	0,76
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	18 (51,4%)	39 (58,2%)	0,66
1 ФК	4 (11,4%)	7 (10,4%)	1,00
2 ФК	10 (28,6%)	22 (32,8%)	0,87
3 ФК	4 (11,4%)	10 (14,9%)	0,77
4 ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	33 (94,3%)	60 (89,6%)	0,72
Стентирование и/или АКШ во время референсного ОКС, абс., %	30 (85,7%)	55 (82,1%)	0,85

Продолжение Таблицы 102

Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	8 (22,9%)	20 (29,9%)	0,61
ХСН I-III ФК по NYHA	29 (82,9%)	53 (79,1%)	0,85
I ФК	7 (20%)	7 (10,4%)	0,23
II ФК	14 (40%)	34 (50,7%)	0,45
III ФК	8 (22,9%)	12 (17,9%)	0,71
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	---
Сахарный диабет 2 типа	12 (34,3%)	25 (37,3%)	0,93
Избыточная масса тела	10 (28,6%)	26 (38,8%)	0,45
Ожирение 1-3 степени	14 (40%)	26 (38,8%)	1,00
1 степени	12 (34,3%)	13 (19,4%)	0,15
2 степени	2 (5,7%)	7 (10,4%)	0,72
3 степени	0 (0%)	6 (9%)	0,09
ОНМК по ишемическому типу в анамнезе	2 (5,7%)	9 (13,4%)	0,32
ТИА в анамнезе	0 (0%)	2 (3%)	0,55
ХИГМ	21 (60%)	34 (50,7%)	0,50
ТЭЛА в анамнезе	0 (0%)	2 (3%)	0,55
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	3 (8,6%)	4 (6%)	0,69
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	9 (25,7%)	18 (26,9%)	1,00
Хронический гастрит	10 (28,6%)	11 (16,4%)	0,24
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	4 (11,4%)	5 (7,5%)	0,49
Хронический панкреатит	1 (2,9%)	2 (3%)	1,00
Хронический холецистит	3 (8,6%)	5 (7,5%)	1,00
Желчнокаменная болезнь	4 (11,4%)	8 (11,9%)	1,00
Хронический пиелонефрит	1 (2,9%)	7 (10,4%)	0,26
ХБП С1-С4	29 (82,9%)	56 (83,6%)	1,00
1 стадии	1 (2,9%)	2 (3%)	1,00
2 стадии	19 (54,3%)	33 (49,3%)	0,73
3а стадии	7 (20%)	13 (19,4%)	1,00
3б стадии	1 (2,9%)	6 (9%)	0,42
4 стадии	1 (2,9%)	2 (3%)	1,00
3-4 стадии	9 (25,7%)	21 (31,3%)	0,75
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	6 (17,1%)	8 (11,9%)	0,55
Остеохондроз	7 (20%)	17 (25,4%)	0,72
Анемия	13 (37,1%)	8 (11,9%)	0,006*
Заболевания щитовидной железы	10 (28,6%)	8 (11,9%)	0,069
Бронхиальная астма	2 (5,7%)	4 (6%)	1,00
ХОБЛ	2 (5,7%)	5 (7,5%)	1,00

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Единственным статистически значимым отличием при сравнении лабораторных данных стал более низкий уровень гемоглобина в группе с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений (131,0 [118,0; 143,0] г/л), чем в группе без наличия таковых (138,0 [130,0; 148,0] г/л), $p=0,029$ (Таблица 103). Стоит обратить внимание, что количество эритроцитов также было ниже в 1 группе, чем во 2-ой (4,5 [4,1; 5,0] и 4,7 [4,4; 5,1] $10^{12}/л$ соответственно), однако статистической значимости для этого показателя не получено ($p=0,11$).

Таблица 103 - Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (Me [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=67	p
Гемоглобин, г/л	131,0 [118,0; 143,0]	138,0 [130,0; 148,0]	0,029*
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 [4,1; 5,0]	4,7 [4,4; 5,1]	0,11
Лейкоциты, $10^9/л$	7,0 [5,6; 8,2]	7,0 [6,0; 8,3]	0,55
Тромбоциты, $10^9/л$	213,0 [174,0; 271,0]	220,0 [174,0; 251,0]	0,91
Глюкоза, ммоль/л	6,7 [5,3; 8]	6,2 [5,5; 7,8]	0,86
Креатинин, мкмоль/л	89,6 [79,2; 107,5]	95,4 [80,0; 111,2]	0,41
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,0 [58; 89]	65,5 [53,0; 87,3]	0,52
Мочевина, ммоль/л	6,6 [5,1; 8,5]	6,8 [6,1; 9,4]	0,30
Мочевая кислота, мкмоль/л	327,3 [300,3; 423,4]	386,7 [279; 453]	0,59
Калий, ммоль/л	4,2 [3,8; 4,6]	4,2 [4; 4,7]	0,62
Общий белок, г/л	67,9 [65,3; 72,4]	68,0 [64,0; 72,1]	0,62
АлАТ, Ед/л	25,8 [19,0; 32,4]	23,5 [18,7; 35,3]	0,47
АсАТ, Ед/л	19,9 [13,7; 30,6]	20,5 [15,3; 35,4]	0,62
Общая КФК, Ед/л	101,6 [60,0; 153,0]	97,0 [69,8; 283,5]	0,55
Билирубин общий, мкмоль/л	11,5 [7,3; 15,5]	12,1 [7,9; 19,5]	0,32
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,0 [1,7; 3,5]	3,5 [2,7; 6,4]	0,051
NT-proBNP, пг/мл	390,9 [136,8; 1695]	643,7 [248,0; 4301,0]	0,41
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,6; 5]	4,4 [3,3; 5,4]	0,99
ЛПНП, ммоль/л	2,1 [1,8; 3,4]	2,6 [1,8; 3,3]	0,76
Количество пациентов (абс. (%)) с уровнем ЛПНП менее 1,4 ммоль/л	7 (20,0%)	8 (11,9%)	0,41
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,2 [1,0; 1,5]	0,14
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,1; 2,1]	1,4 [1,0; 1,9]	0,99
Гликированный гемоглобин у пациентов с диагнозом СД, %	7,7 [7,1; 8,8]	7,3 [6,9; 7,9]	0,35

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД – сахарный диабет, ЩФ – щелочная фосфатаза, Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Большинство пациентов обеих групп одновременно принимали пять и более лекарственных средств, а треть пациентов в каждой группе – десять и более лекарственных средств. Количество принимаемых препаратов одним пациентом не различалось между группами (Таблица 104).

Таблица 104 - Сравнительная характеристика количества принимаемых лекарственных средств пациентами, включенными в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=67	p
Количество принимаемых ЛС, Ме [Q1;Q3]	8 [6; 10]	8 [6; 10]	0,99
Число пациентов, одновременно получающих ≥ 5 ЛС, абс. (%)	33 (94,3%)	65 (97,0%)	0,60
Число пациентов, одновременно получающих ≥ 10 ЛС, абс. (%)	10 (28,6%)	20 (29,9%)	1,00
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

При сравнительном анализе структуры назначенных антитромботических лекарственных средств выявлено, что в группе с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений чаще назначался клопидогрел, чем в группе пациентов с 0 баллов по шкале кровотечений за период наблюдения (97,1% и 85,1% пациентов соответственно, $p = 0,055$). Соотношение приема ривароксабана и апиксабана в качестве антикоагулянта не различалось в двух группах ($p > 0,05$). Нарушение режима дозирования препаратов не оказало влияния на частоту развития кровотечений у пациентов, включенных на 2 этапе исследования (Таблица 105).

Таблица 105 - Сравнительная характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (абс. (%))

ЛС	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=67	p
АСК 50 мг	1 (2,9%)	0 (0%)	0,34
АСК 75 мг	0 (0%)	4 (6%)	0,30
АСК 100 мг	0 (0%)	4 (6%)	0,30
Клопидогрел 75 мг	34 (97,1%)	57 (85,1%)	0,055
Тикагрелор 180 мг	0 (0%)	2 (3%)	0,55
Ривароксабан / апиксабан	23 (65,7%) / 12 (34,3%)	41 (61,2%) / 26 (38,8%)	0,86
Ривароксабан 20 мг	13 (37,1%)	17 (25,4%)	0,29
Ривароксабан 15 мг	10 (28,6%)	21 (31,3%)	0,99

Продолжение Таблицы 105

Ривароксабан 10 мг	0 (0%)	3 (4,5%)	0,55
Апиксабан 10 мг	7 (20%)	21 (31,3%)	0,35
Апиксабан 5 мг	5 (14,3%)	5 (7,5%)	0,30
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	2 (5,7%)	5 (7,5%)	1,00
Передозировка апиксабана	0 (0%)	2 (3%)	0,55
Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	8 (22,9%)	20 (29,9%)	0,64
Передозировка ривароксабана	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Примечание: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); указана суточная дозировка лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а).			

При сравнении остальной лекарственной терапии обнаружено, что пациенты второй группы реже получали триметазидин и левотироксин ($p=0,037$ и $p=0,042$ соответственно). Для других препаратов статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблицы 106 - 107).

Таблица 106 - Препараты, назначенные для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам, включенным в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений $n=35$	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений $n=67$	p
иАПФ/БРА	26 (74,3%)	49 (73,1%)	1,00
Валсартан/сакубитрил	2 (5,7%)	8 (11,9%)	0,49
β -адреноблокаторы	25 (71,4%)	54 (80,6%)	0,51
Дигидропиридиновые БКК	14 (40%)	18 (26,9%)	0,24
Верапамил	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Моксонидин	3 (8,6%)	2 (3%)	0,33
Антиаритмические средства			
Амиодарон	3 (8,6%)	11 (16,4%)	0,37
Соталол	8 (22,9%)	6 (9%)	0,068
Диуретики			
Петлевые	4 (11,4%)	19 (28,4%)	0,08
Тиазидные	2 (5,7%)	2 (3%)	0,60
Тиазидоподобные	1 (2,9%)	7 (10,4%)	0,26
АМКР	13 (37,1%)	27 (40,3%)	0,97
Гиполипидемические средства			
Статины	30 (85,7%)	62 (92,5%)	0,30
Эзетимиб	10 (28,6%)	11 (16,4%)	0,22
Фенофибрат	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Омега-3 ПНЖК	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Антиангинальные средства			
Ивабрадин	1 (2,9%)	0 (0%)	0,34
Нитраты	2 (5,7%)	2 (3%)	0,60

Продолжение Таблицы 106

Триметазидин	3 (8,6%)	0 (0%)	0,037*
Ранолазин	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Другие лекарственные средства			
Дигоксин	0 (0%)	2 (3%)	0,55
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.			

Таблица 107 - Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (абс. (%))

Группа ЛС / ЛС	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=67	p
Сахароснижающие препараты			
Любые сахароснижающие ЛС	12 (34,3%)	26 (38,8%)	0,86
Инсулины	2 (5,7%)	3 (4,5%)	1,00
Инсулины короткого действия	1 (2,9%)	3 (4,5%)	1,00
Инсулины средней продолжительности действия	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Инсулины длительного действия	2 (5,7%)	3 (4,5%)	1,00
Пероральные сахароснижающие ЛС, в том числе в комбинации с инсулином	12 (34,3%)	24 (35,8%)	1,00
Препараты сульфонилмочевины	3 (8,6%)	8 (11,9%)	0,75
Метформин	7 (20%)	14 (20,9%)	1,00
иДПП4	4 (11,4%)	5 (7,5%)	0,49
иНГЛТ-2	4 (11,4%)	15 (22,4%)	0,29
Аналоги ГПП-1	0 (0%)	1 (1,5%)	1,00
Препараты, применяемые для защиты ЖКТ			
ИПП	21 (60%)	34 (50,7%)	0,45
Омепразол	10 (28,6%)	20 (29,9%)	1,00
Пантопразол	8 (22,9%)	12 (17,9%)	0,71
Эзомепразол	2 (5,7%)	0 (0%)	0,55
Рабепразол	1 (2,9%)	2 (3%)	1,00
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	2 (5,7%)	6 (9%)	0,71
НПВП	0 (0%)	4 (6%)	0,30
Препараты железа	1 (2,9%)	2 (3%)	1,00
Левотироксин	7 (20%)	4 (6%)	0,042*
α -адреноблокаторы	4 (11,4%)	2 (3%)	0,18

Продолжение Таблицы 107

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ИБС - ишемическая болезнь сердца, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФП - фибрилляция предсердий.

4.5.3. Оценка возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и факторами риска их развития: результаты логистического регрессионного анализа

Для определения факторов риска развития кровотечений за период наблюдения на фоне двойной антитромботической терапии нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ, статистическая значимость была получена для следующих параметров: анемия (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,59-11,9), $p=0,004$), уровень гемоглобина (ОШ 1,0 (95% ДИ: 0,94-1,0), $p=0,032$) заболевания щитовидной железы (ОШ 2,95 (95% ДИ: 1,04-8,35), $p=0,042$), прием левотироксина (ОШ 3,9 (95% ДИ: 1,07-14,54), $p=0,040$). Тенденция к статистической значимости в ассоциации с развитием кровотечений за период наблюдения была отмечена для итогового балла по шкале HAS-BLEED (ОШ 1,6 (95% ДИ: 1,0-2,6), $p=0,052$) и приема клопидогрела (ОШ 5,97 (95% ДИ: 0,73-48,7), $p=0,095$). В то же время не обнаружено статистически значимых ассоциаций между развитием кровотечений за период наблюдения, с одной стороны, и с другой стороны, с такими параметрами как уровень САД, прямого билирубина, ТТГ и ХБП С4.

4.6. Параметры эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от наличия кровотечений

4.6.1. Ретроспективный анализ

Нами были проанализированы параметры рутинной и спекл-трекинг ЭхоКГ в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений. Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей для ретроспективного этапа наблюдения представлена в Таблицах 108 – 113.

Линейные и объемные характеристики камер сердца статистически значимо не различались между группами (Таблица 108).

Таблица 108 - Трансторакальная эхокардиография: линейные и объемные характеристики размеров сердца у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотоков (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотоков n = 54	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотоков n = 41	p
Диаметр корня аорты, см	3,43 [3,27; 3,66]	3,5 [3,13; 3,87]	0,33
Сепарация АК, см	1,93 [1,79; 2,14]	1,89 [1,75; 2,18]	0,77
Передне-задний размер ЛП, см	4,21 [3,70; 4,50]	4,25 [3,95; 4,63]	0,52
Количество пациентов с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	34 (63%)	26 (63,4%)	1,00
КДР, см	5,03 [4,75; 5,39]	4,9 [4,74; 5,26]	0,87
Максимальный объем ЛП, мл	66,83 [56,01; 90,16]	65,5 [49,8; 79,35]	0,38
Индекс объема ЛП, мл/м ²	35,37 [28,74; 48,15]	34,11 [27,59; 41,66]	0,26
Количество пациентов с индексом объема ЛП >34,0 мл/м ² , абс. (%)	29 (53,7%)	20 (48,8%)	0,79
Минимальный объем ЛП, мл	36,30 [25,25; 56,05]	34,6 [23,81; 49,66]	0,56
КДО, мл	93,20 [78,89; 112,89]	92,1 [78,4; 115,75]	0,51
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	54,60 [44,28; 59,59]	46,92 [41,68; 59,92]	0,46
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	43,58 [38,08; 52,14]	41,89 [37,25; 50,98]	0,37
Количество пациентов с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≤ 75 мл/м ² , для жен. ≤ 62 мл/м ²)	5 (9,3%)	2 (4,9%)	0,70
КСО, мл	36,05 [25,93; 44,11]	33,9 [25,43; 48,7]	0,67
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); АК – аортальный клапан; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Толщина МЖП был статистически значимо выше у пациентов 2 группы (с 0 баллов по шкале кровотоков, по сравнению с таковой у пациентов 1 группы (1,33 см [1,21; 1,55] и 1,22 см [1,01; 1,41] соответственно, $p=0,017$, Таблица 109). Индекс массы миокарда ЛЖ также был выше у больных 2 группы, по сравнению с таковым у пациентов 1 группы (53,29 г/м^{2,7} [44,71; 64,04] и 47,48 г/м^{2,7} [41,45; 57,96] соответственно), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,13$) (Таблица 109). Число пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ также было выше во 2 группе, но снова без статистически значимых различий ($p=0,090$) (Таблица 109).

Таблица 109 - Трансторакальная эхокардиография: параметры левого желудочка у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 54	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 41	p
Параметры систолической функции левого желудочка			
УО, мл	55,08 [48,75; 70,34]	57,6 [49,03; 67,75]	0,87
ФВ, %	62,21 [56,57; 67,55]	63,64 [56,55; 69,64]	0,65
Количество пациентов с сохраненной ФВ, абс. (%)	49 (90,7%)	37 (90,2%)	1,00
Количество пациентов с промежуточной ФВ, абс. (%)	3 (5,6%)	3 (7,3%)	1,00
Количество пациентов с низкой ФВ, абс. (%)	2 (3,7%)	1 (2,4%)	1,00
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,22 [1,01; 1,41]	1,33 [1,21; 1,55]	0,017*
ТЗС, см	0,87 [0,80; 1,00]	0,90 [0,82; 1,02]	0,25
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	47,48 [41,45; 57,96]	53,29 [44,71; 64,04]	0,13
Количество пациентов с ГМЛЖ (<i>норма для муж. < 50</i> <i>г/м^{2,7}, для жен. < 47 г/м^{2,7}</i>), абс. (%)	25 (46,3%)	27 (65,9%)	0,09
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Сравнительный анализ параметров систолической и диастолической функции ЛЖ не выявил статистически значимых различий между группами (Таблицы 109 и 110).

Таблица 110 - Трансторакальная эхокардиография: параметры диастолической функции левого желудочка у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 54	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 41	p
Скорость пика E, см/сек	75,95 [62,60; 104,50]	73,3 [55,85; 95,65]	0,20
Ускорение пика E, см/сек ²	915,0 [692,0; 1305,50]	778 [550; 1240]	0,15
E/e' лат.	9,47 [6,73; 11,54]	8,21 [6,77; 11,56]	0,37
E/e' септ.	14,30 [11,68; 16,83]	12,26 [9,31; 15,66]	0,10
E/e' сред.	11,58 [8,93; 13,30]	9,88 [7,82; 13,02]	0,34
Количество пациентов с E/e' сред. >14, абс. (%)	12 (22,2%)	8 (19,5%)	0,95
Vp, см/сек	40,8 [31,9; 55,2]	36,1 [23,7; 43,8]	0,085
E/Vp	2,06 [1,22; 2,81]	2,31 [1,57; 3,4]	0,14
ИБРТ, мс	111,0 [92,0; 124,0]	108,0 [98,0; 130,75]	0,55

Продолжение Таблицы 110

ДТ в легочных венах, мс	225,5 [198,75; 280,0]	210,0 [190,0; 256,5]	0,48
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,39 [2,11; 2,74]	2,42 [2,25; 2,73]	0,40
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); ИВРТ – время изоволюмического расслабления; ДТ – время замедления раннего диастолического наполнения; Е – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; Е/е' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Статистических различий в значениях стрейна и скорости стрейна ЛЖ и ЛП выявлено не было, как и в значениях других расчетных показателей жесткости ЛЖ и ЛП (Таблицы 111 – 113).

Таблица 111 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого желудочка у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 54	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 41	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-16,62 [-18,20; -13,57]	-15,93 [-18,68; -14,13]	0,74
Количество пациентов с глобальным продольным стрейном $< 20\%$ по абсолютному значению, абс. (%)	47 (87%)	35 (85,4%)	1,00
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с^{-1}	1,87 [1,63; 2,17]	1,83 [1,63; 2,15]	1,00
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-23,17 [-26,0; -18,24]	-22,63 [-27,93; -18,63]	0,52
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с^{-1}	2,83 [2,08; 3,37]	2,77 [2,3; 3,2]	0,89
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,35 [2,72; 4,41]	3,43 [2,34; 4,62]	0,38
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,17 [0,11; 0,20]	0,15 [0,11; 0,21]	0,60
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,21 [0,18; 0,28]	0,21 [0,18; 0,26]	0,92
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Таблица 112 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого предсердия у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 54	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 41	p
Усредненный стрейн ЛП, %	17,78 [9,14; 24,40]	17,78 [7,86; 24,65]	0,67
Количество пациентов со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом $< 32,2\%$ (норма $\geq 32,2\%$); для пациентов с ФП $< 30\%$ (норма $\geq 30,0\%$))	50 (92,6%)	38 (92,7%)	1,00
Усредненная скорость стрейна ЛП, c^{-1}	1,98 [1,35; 2,80]	2,15 [1,4; 2,85]	0,66
Индекс жесткости ЛП	0,67 [0,44; 1,47]	0,59 [0,38; 1,41]	0,95
Индекс растяжимости ЛП	0,81 [0,54; 1,27]	0,95 [0,53; 1,24]	0,79
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p < 0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Таблица 113 - Трансторакальная эхокардиография: расчетные показатели сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 54	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 41	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	2,13 [1,61; 2,48]	2,06 [1,69; 2,36]	0,85
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,06 [0,88; 1,50]	1,09 [0,89; 1,38]	0,92
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p < 0,05$); ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

4.6.2. Проспективный анализ

Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей для проспективного этапа наблюдения представлена в Таблицах 114 – 119.

Только для одного показателя была выявлена статистически значимая разница между группами: среди мужчин индекс КДО был ниже в группе с 0 баллами по шкале кровотечений, чем в группе с ≥ 1 баллами по данной шкале (46,5 мл/м² [41,46; 56,75] и 59,46 мл/м² [48,8; 66,39] соответственно, $p = 0,004$, Таблица 114). При этом пациентов с индексом КДО больше нормы в 1 группе было 12,5%, а во 2ой - 4,9% ($p = 0,23$ между группами).

Таблица 114 - Трансторакальная эхокардиография: линейные и объемные характеристики размеров сердца у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотоков (проспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотоков n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотоков n = 61	p
Диаметр корня аорты, см	3,43 [3,08; 3,6]	3,5 [3,26; 3,84]	0,13
Сепарация АК, см	1,88 [1,7; 2,02]	1,98 [1,79; 2,22]	0,060
Передне-задний размер ЛП, см	4,23 [3,8; 4,67]	4,19 [3,9; 4,52]	0,38
Количество пациентов с передне-задним размером ЛП > 4 см, абс. (%)	21 (65,6%)	37 (60,7%)	0,81
КДР, см	5,0 [4,82; 5,33]	4,92 [4,71; 5,47]	0,99
Максимальный объем ЛП, мл	68,45 [50,91; 97,91]	65,85 [53,1; 78,95]	0,46
Индекс объема ЛП, мл/м ²	37,77 [28,53; 49,84]	33,97 [27,88; 41,36]	0,25
Количество пациентов с индексом объема ЛП $> 34,0$ мл/м ² , абс. (%)	18 (56,3%)	30 (49,2%)	0,67
Минимальный объем ЛП, мл	42,25 [25,14; 57,81]	34,23 [24,28; 49,19]	0,21
КДО, мл	95,05 [81,31; 122,04]	92,1 [77,65; 111,68]	0,28
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	59,46 [48,8; 66,39]	46,5 [41,46; 56,75]	0,004*
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	47,33 [38,54; 50,17]	41,83 [37,43; 53,55]	0,74
Количество пациентов с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≤ 75 мл/м ² , для жен. ≤ 62 мл/м ²)	4 (12,5%)	3 (4,9%)	0,23
КСО, мл	37,05 [25,33; 43,81]	34,4 [25,7; 47,08]	0,74
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АК – аортальный клапан; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, у пациентов с наличием/отсутствием баллов по шкале кровотоков статистически значимо не различались (Таблицы 115 и 116).

Таблица 115 - Трансторакальная эхокардиография: параметры левого желудочка у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотоков (проспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотоков n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотоков n = 61	p
Параметры систолической функции левого желудочка			
УО, мл	58,9 [49,46; 77,78]	54,7 [47,9; 65,05]	0,12
ФВ, %	63,24 [59; 69,47]	62,83 [56,06; 68,22]	0,47
Количество пациентов с сохраненной ФВ, абс. (%)	30 (93,8%)	54 (88,5%)	0,72

Продолжение Таблицы 115

Количество пациентов с промежуточной ФВ, абс. (%)	1 (3,1%)	5 (8,2%)	0,66
Количество пациентов с низкой ФВ, абс. (%)	1 (3,1%)	2 (3,3%)	1,00
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,21 [0,99; 1,45]	1,3 [1,15; 1,51]	0,067
ТЗС, см	0,9 [0,81; 0,99]	0,9 [0,81; 1,02]	0,66
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	47,26 [38,56; 61,93]	51,62 [44,7; 62,69]	0,35
Количество пациентов с ГМЛЖ (норма для муж. <50 г/м ^{2,7} , для жен. <47 г/м ^{2,7}), абс. (%)	15 (46,9%)	36 (59,0%)	0,37
Примечания: различия между группами статистически не значимы (p>0,05); ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

Таблица 116 - Трансторакальная эхокардиография: параметры диастолической функции левого желудочка у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥1 баллом по шкале кровотечений n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 61	p
Скорость пика E, см/сек	74,5 [61,15; 109,25]	75,9 [58,3; 101]	0,56
Ускорение пика E, см/сек ²	927 [680; 1330]	826 [621; 1256]	0,40
E/e' лат.	9,64 [6,95; 13,36]	8,77 [6,76; 10,9]	0,21
E/e' септ.	14,09 [10,82; 17,08]	13,62 [9,8; 16,32]	0,35
E/e' сред.	11,58 [8,48; 16,11]	10,41 [8,31; 12,88]	0,27
Количество пациентов с E/e' сред. >14, абс. (%)	10 (31,3%)	10 (16,4%)	0,24
Vp, см/сек	39,7 [25,75; 50,78]	39,2 [28,23; 48,25]	0,70
E/Vp	1,84 [1,37; 2,85]	2,23 [1,48; 3,23]	0,65
ИВРТ, мс	111 [90,75; 124,75]	108 [95; 127]	0,99
ДТ в легочных венах, мс	217 [195; 280]	230 [191,5; 268]	0,72
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,31 [2,14; 2,74]	2,42 [2,24; 2,74]	0,58
Примечания: различия между группами статистически не значимы (p<0,05); ИВРТ – время изоволюмического расслабления; ДТ - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

При анализе параметров спекл-трекинг ЭхоКГ, как для ЛЖ, так и для ЛП статистически значимых различий между группами не было выявлено (Таблицы 117 и 118), также как и для

параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики (Таблица 119).

Таблица 117 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого желудочка у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотоков (проспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотоков n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотоков n = 61	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-16,83 [-18,91; -14,69]	-16,17 [-18,12; -13,8]	0,69
Количество пациентов с глобальным продольным стрейном $< 20\%$ по абсолютному значению, абс. (%)	27 (84,4%)	54 (88,5%)	0,75
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с^{-1}	1,88 [1,64; 2,23]	1,8 [1,6; 2,13]	0,92
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-23,17 [-27,1; -19]	-22,13 [-26,55; -17,98]	0,88
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с^{-1}	2,8 [2,28; 3,18]	2,8 [2,27; 3,33]	0,92
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,35 [2,67; 4,57]	3,32 [2,42; 4,5]	0,90
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,17 [0,11; 0,22]	0,15 [0,12; 0,21]	0,57
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,2 [0,17; 0,29]	0,21 [0,18; 0,26]	0,77
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Таблица 118 - Трансторакальная эхокардиография с применением методики спекл-трекинг: параметры левого предсердия у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотоков (проспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотоков n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотоков n = 61	p
Усредненный стрейн ЛП, %	14,8 [9,29; 20,84]	18,9 [8,4; 25,2]	0,53
Количество пациентов со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом $< 32,2\%$ (норма $\geq 32,2\%$); для пациентов с ФП $< 30\%$ (норма $\geq 30,0\%$))	31 (96,9%)	55 (90,2%)	0,42
Усредненная скорость стрейна ЛП, с^{-1}	1,88 [1,36; 2,34]	2,15 [1,36; 2,85]	0,28
Индекс жесткости ЛП	0,87 [0,52; 1,52]	0,57 [0,41; 1,45]	0,33
Индекс растяжимости ЛП	0,71 [0,53; 0,98]	0,99 [0,54; 1,37]	0,16
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].			

Таблица 119 - Трансторакальная эхокардиография: расчетные показатели сопряжения упруго-эластических показателей миокарда и функционального статуса системной гемодинамики у пациентов в группах в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный этап)

Параметр	Группа 1 с ≥1 баллом по шкале кровотечений n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 61	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	2,03 [1,6; 2,41]	2,11 [1,75; 2,47]	0,49
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,09 [0,82; 1,49]	1,07 [0,92; 1,38]	0,92
Примечания: различия между группами статистически не значимы (p>0,05); ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].			

4.7. Результаты анализа маркеров воспаления крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений

Также был проведен сравнительный анализ маркеров воспаления крови в группах с наличием баллов по шкале кровотечений, как на ретроспективном этапе, так и на проспективном. Эти данные суммированы в Таблицах 120 и 121, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 120 - Сравнительный анализ уровней маркеров воспаления в крови в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ) (Ме [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 с ≥1 баллом по шкале кровотечений n = 59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 46	p
SII (тромбоциты × нейтрофилы / лимфоциты)	604,2 [374,5; 785,3]	537,5 [358,5; 697]	0,47
MHR (моноциты / ЛПВП)	0,5 [0,4; 0,6]	0,5 [0,4; 0,8]	0,75
PLR (тромбоциты / лимфоциты)	128,0 [93,7; 162,0]	120,2 [89; 149,1]	0,40
NLR (нейтрофилы / лимфоциты)	2,7 [1,9; 3,6]	2,3 [1,7; 3,4]	0,41
SIRI (нейтрофилы × моноциты / лимфоциты)	1,6 [1,0; 2,3]	1,4 [1; 1,9]	0,45
AISI (нейтрофилы × моноциты × тромбоциты / лимфоциты)	358,4 [187,3; 523,5]	344,5 [212,2; 397,9]	0,56
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)	2,6 [1,1; 5,0]	2,1 [0,7; 5,1]	0,27
Примечание: различия между группами статистически не значимы (p>0,05); AISI - aggregate inflammation systemic index; SII - systemic immune inflammation index; SIRI - systemic inflammation response index; MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; NLR - neutrophil to lymphocyte ratio; PLR - platelet to lymphocyte ratio; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.			

Таблица 121 - Сравнительный анализ уровней маркеров воспаления в крови в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (Me [Q1;Q3])

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 67	p
SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты)	596,7 [348; 741,6]	565,43 [383,83; 781,58]	0,69
MHR (моноциты / ЛПВП)	0,48 [0,38; 0,58]	0,5 [0,35; 0,72]	0,61
PLR (тромбоциты / лимфоциты)	117,5 [93,7; 162]	125,56 [90,53; 155,5]	0,99
NLR (нейтрофилы / лимфоциты)	2,33 [1,67; 3,6]	2,62 [2; 3,5]	0,61
SIRI (нейтрофилы $\times$ моноциты / лимфоциты)	1,4 [0,95; 1,83]	1,55 [1,08; 2,21]	0,49
AISI (нейтрофилы $\times$ моноциты $\times$ тромбоциты / лимфоциты)	342 [187,25; 494,9]	358,4 [216; 484,36]	0,74
Высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л)	2,19 [1,02; 5,03]	2,3 [1,04; 4,96]	0,96
Примечание: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); AISI - aggregate inflammation systemic index; SII - systemic immune inflammation index; SIRI - systemic inflammation response index; MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio; NLR - neutrophil to lymphocyte ratio; PLR - platelet to lymphocyte ratio; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.			

4.8. Результаты анализа маркеров фиброза и повреждения миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений

На ретроспективном этапе не выявлено статистически значимых различий в уровне маркеров фиброза и повреждения миокарда в крови в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (Таблица 122).

Таблица 122 - Сравнительный анализ уровней маркеров фиброза и повреждения миокарда в крови в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный анализ) (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 59	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 46	p
Галектин 3, нг/мл	2,6 [1,57; 4,15]	2,76 [1,61; 5,32]	0,46
ТФР- $\beta 1$, нг/мл	1,7 [1,09; 2,74]	1,38 [0,43; 2,38]	0,33
Высокочувствительный тропонин T, пг/мл	1,34 [0,74; 2,04]	1,34 [0,93; 1,76]	0,84
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,07 [0,05; 0,11]	0,09 [0,06; 0,14]	0,16
Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); ТФР- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста бета 1; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

Анализ данных проспективного этапа исследования показал, что у пациентов с отсутствием баллов по шкале кровотечений уровень вч-тропонина Т был статистически значимо выше, чем у пациентов с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений: 1,56 пг/мл [1; 2,06] и 0,95 пг/мл [0,67; 1,64] соответственно, $p=0,010$ (Таблица 123).

Таблица 123 - Сравнительный анализ маркеров фиброза и повреждения миокарда в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 с ≥ 1 баллом по шкале кровотечений n = 35	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 67	p
Галектин 3, нг/мл	2,43 [1,39; 4,23]	2,76 [1,92; 5,19]	0,13
ТФР- $\beta 1$, нг/мл	1,63 [1,03; 2,86]	1,64 [0,46; 2,22]	0,35
Высокочувствительный тропонин Т, пг/мл	0,95 [0,67; 1,64]	1,56 [1; 2,06]	0,010*
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,06 [0,05; 0,14]	0,09 [0,05; 0,12]	0,21
Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ТФР- $\beta 1$ – трансформирующий фактор роста бета 1; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.			

4.9. Оценка возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда: результаты логистического регрессионного анализа

Однофакторный логистический регрессионный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций развития кровотечений за период наблюдения с уровнями маркерами воспаления и фиброза, а также с уровнем тропонина I в крови. Однако маркер повреждения миокарда, вч-тропонин Т, оказался статистически значимо ассоциирован со сниженным риском развития кровотечений (ОШ 0,44 (95% ДИ: 0,22-0,87), $p=0,018$).

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

5.1. Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследование ривароксабана и апиксабана

5.1.1. Результаты фармакогенетического анализа

Всем 105 пациентам второго этапа было проведено исследование генотипов по полиморфным вариантам генов, участвующих в метаболизме апиксабана и ривароксабана - *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367). Ген *CYP2J2* (rs890293) далее рассматривается только для пациентов, принимавших в качестве антикоагулянта ривароксабан (n=66). Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов соответствуют закону распределения Харди-Вайнберга (Таблица 124). Подробная характеристика генотипов когорты и частота встречаемости аллелей для генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и *CYP2J2* представлены в Таблице 124.

Таблица 124 - Распределение генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и *CYP2J2* у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди-Вайнберга	
						χ^2	p value
<i>ABCB1</i>	rs1045642	CC	16 (15,2%)	C (43,3)	T (56,7)	2,18	0,14
		TC	59 (56,2%)				
		TT	30 (28,6%)				
	rs2032582	GG	29 (27,6%)	G (53,3)	T (46,7)	0,12	0,73
		GT	54 (51,4%)				
		TT	22 (21%)				
	rs1128503	CC	26 (24,8%)	C (53,3)	T (46,7)	2,30	0,13
		TC	60 (57,1%)				
		TT	19 (18,1%)				
<i>CYP3A5</i>	rs776746	GG	92 (87,6%)	A (6,8)	G (93,2)	0,70	0,40
		AG	12 (11,4%)				
		AA	1 (1,0%)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	CC	95 (90,5%)	C (95,1)	T (4,9)	0,26	0,61
		CT	10 (9,5%)				
<i>CYP2J2</i>	rs890293	CC	57 (86,4%)	A (6,8)	C (93,2)	0,35	0,55
		AC	9 (13,6%)				

$C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана сравнивались попарно среди носителей аллеля *C* (генотипы *CC* и *TC*) и пациентов с генотипом *TT*, а также пациентов с генотипом *CC* и носителей аллеля *T* (генотипы *TT* и *TC*), однако статистически значимых различий обнаружено не было.

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs2032582 гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана, статистически значимых различий в $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана между носителями трех генотипов: гомозиготного *TT*, гомозиготного *CC* и гетерозиготного *CT* не обнаружено ($p>0,05$) (Таблица 127).

Таблица 127 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов 2 этапа исследования с различными генотипами по полиморфному варианту rs2032582 гена *ABCB1*

Генотип	<i>GG</i> n=5	<i>GT</i> n=18	<i>TT</i> n=11	р по Краскала- Уоллиса	p1-2	p1-3	p2-3
$C_{min,ss}$, нг/мл	269,3 [174,3; 605,2]	296,2 [211,6; 442,3]	248,5 [128,3; 297,3]	0,60	1,00	0,66	0,32
$C_{min,ss/D}$, нг/мл/мг	53,6 [24,2; 71,3]	35,6 [22,6; 60,1]	24,9 [14,4; 42,1]	0,33	0,59	0,22	0,26
Примечания: различия между подгруппами статистически не значимы.							

$C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана сравнивались попарно и среди носителей аллеля *G* (генотипы *GG* и *GT*) и пациентов с генотипом *TT*, а также пациентов с генотипом *GG* и носителей аллеля *T* (генотипы *TT* и *GT*), однако статистически значимых различий обнаружено не было.

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs1128503 гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана, не выявлены статистически значимые различия в $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана между носителями гомозиготного генотипа *TT*, гомозиготного генотипа *CC* и гетерозиготного генотипа *CT* ($p>0,05$) (Таблица 128).

Таблица 128 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов 2 этапа исследования с различными генотипами по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1*

Генотип	<i>CC</i> n=5	<i>TC</i> n=22	<i>TT</i> n=7	р по Краскала- Уоллиса	p1-2	p1-3	p2-3
$C_{min,ss}$, нг/мл	268,2 [112,1; 578,1]	296,7 [225,3; 422,8]	229,7 [82,3; 311,7]	0,44	0,48	1,00	0,26
$C_{min,ss/D}$, нг/мл/мг	53,6 [15,3; 71,3]	34,8 [24,4; 53,5]	23 [14,2; 62,3]	0,72	0,79	0,76	0,44
Примечания: различия между подгруппами статистически не значимы.							

$C_{min,ss}$ и $C_{min,ss/D}$ апиксабана сравнивались попарно и среди носителей аллеля *C* (генотипы *CC* и *TC*) и пациентов с генотипом *TT*, а также пациентов с генотипом *CC* и носителей аллеля *T* (генотипы *TT* и *TC*), однако статистически значимых различий обнаружено не было.

Также не было выявлено влияния различных генотипов (гомозиготный и гетерозиготный) полиморфизмов rs776746 гена *CYP3A5* и rs35599367 гена *CYP3A4* на $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана (Таблицы 129 и 130 соответственно).

Таблица 129 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов 2 этапа исследования с различными генотипами по полиморфному варианту rs776746 гена *CYP3A5*

Генотип	<i>AG</i> n=3	<i>GG</i> n=31	p
$C_{min,ss}$, нг/мл	603,5 [91; -]	268,8 [178,7; 351,3]	0,35
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	60,4 [9,1; -]	31 [19,8; 53,1]	0,52
Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.			

Таблица 130 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов 2 этапа исследования с различными генотипами по полиморфному варианту rs35599367 гена *CYP3A4*

Генотип	<i>CC</i> n=31	<i>CT</i> n=3	p
$C_{min,ss}$, нг/мл	268,2 [174,6; 421]	323,4 [297,3; -]	0,38
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	34,9 [19,1; 59,2]	32,3 [29,7; -]	0,95
Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.			

Далее мы изучили влияние наличия полиморфных вариантов rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5*, rs35599367 гена *CYP3A4*, rs890293 гена *CYP2J2* на $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана.

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана, не выявлены статистически значимые различия $C_{min,ss}$ $C_{min,ss}/D$ ривароксабана между носителями гомозиготного генотипа *TT*, гомозиготного генотипа *CC* и гетерозиготного генотипа *CT* ($p>0,05$) (Таблица 131).

Таблица 131 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов 2 этапа исследования с различными генотипами по полиморфному варианту rs1045642 гена *ABCB1*

Генотип	<i>CC</i> n=12	<i>CT</i> n=34	<i>TT</i> n=10	p по Краскала-Уоллиса
Параметр				
$C_{min,ss}$, нг/мл	54,1 [28; 125,8]	59,1 [30,6; 182,6]	69 [34; 208]	0,77
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	3,6 [1,6; 6,7]	3,7 [1,7; 9,9]	3,9 [2,2; 12]	0,34
Примечания: различия между подгруппами статистически не значимы				

$C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана сравнивались попарно и среди носителей аллеля *C* (генотипы *CC* и *TC*) и пациентов с генотипом *TT*, а также среди пациентов с генотипом *CC* и

Генотип	СС n=18	ТС n=31	ТТ n=7	р по Краскала- Уоллиса	p1-2	p1-3	p2-3
Параметр							
C _{min,ss} , нг/мл	40,5 [26,4; 93,7]	103,9 [38,3; 255,6]	41,1 [25,4; 63,5]	0,040*	0,092	1,00	0,19
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	2,5 [1,4; 5,1]	5,4 [2,6; 14,3]	3,5 [1,3; 4,2]	0,048*	0,095	1,00	0,26

Примечания: * - различия между подгруппами статистически значимы.

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs776746 гена *CYP3A5* на фармакокинетику ривароксабана, не выявлены статистически значимые различия $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана между носителями гомозиготного генотипа *AA*, гомозиготного генотипа *GG* и гетерозиготного генотипа *AG* ($p>0,05$) (Таблица 134).

Таблица 134 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных на 2 этапе пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs776746 гена *CYP3A5*

Параметр	Генотип <i>AA</i> n=1	<i>AG</i> n=5	<i>GG</i> n=50	p по Краскала-Уоллиса
$C_{min,ss}$, нг/мл	26,7	69,5 [21,2; 336,4]	58,3 [31,9; 135,6]	0,50
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	1,3	3,5 [1,2; 19]	3,7 [1,8; 6,8]	0,48
Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.				

$C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана сравнивались попарно и среди носителей аллеля А (генотипы *AA* и *AG*) и пациентов с генотипом *GG*, а также пациентов с генотипом *AA* и носителей аллеля G (генотипы *GG* и *AG*), однако статистически значимых различий обнаружено не было.

Также не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между наличием различных генотипов (гомозиготный и гетерозиготный) по полиморфному варианту rs35599367 гена *CYP3A4* и $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Таблица 135).

Таблица 135 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных на 2 этапе пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs35599367 гена *CYP3A4*

Параметр	Генотип <i>CC</i> n=50	<i>CT</i> n=6	p
$C_{min,ss}$, нг/мл	58,8 [29,4; 135,6]	58,3 [43,7; 219,6]	0,73
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	3,7 [1,7; 6,8]	3,9 [2,2; 11]	0,87
Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.			

При анализе концентрации ривароксабана у носителей различных генотипов по полиморфному варианту rs890293 гена *CYP2J2* обнаружено, что $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана были выше у пациентов с гетерозиготным генотипом *CA*, чем у пациентов с гомозиготным генотипом *CC*, однако эти различия не достигли статистической значимости (Таблица 136).

Таблица 136 - $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных на 2 этапе пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs890293 гена *CYP2J2*

Параметр	Генотип <i>CC</i> n=47	<i>CA</i> n=9	p
$C_{min,ss}$, нг/мл	54,5 [28,9; 133,9]	124,1 [37,9; 255,6]	0,18
$C_{min,ss}/D$, нг/мл/мг	3,6 [1,6; 6,7]	6,2 [2,5; 15,7]	0,16
Примечание: различия между группами статистически не значимы.			

5.2. Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследование клопидогрела

5.2.1. Результаты фармакогенетического анализа

В анализ фармакогенетической части исследования клопидогрела вошли 94 пациента, принимающих в качестве антиагреганта клопидогрел. Распределение генотипов по полиморфным вариантам (rs4244285, rs4986893, rs12248560) гена *CYP2C19* представлено в Таблице 137. Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов соответствуют закону равновесия Харди-Вайнберга.

Таблица 137 - Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих клопидогрел, включенных в исследование на 2 этапе

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди-Вайнберга	
						χ^2	p value
<i>CYP2C19</i>	CYP2C19*2 (rs4244285)	AA	2 (2,1%)	A (9,0)	G (91,0)	2,38	0,12
		AG	13 (13,8%)				
		GG	79 (84,1%)				
	CYP2C19*3 (rs4986893)	GG	93 (98,9%)	A (0,5)	G (99,5)	0,002	0,96
		AG	1 (1,1%)				
	CYP2C19*17 (rs12248560)	CC	47 (50,0%)	C (69,1)	T (30,9)	0,99	0,32
		CT	36 (38,3%)				
		TT	11 (11,7%)				

5.2.2. Результаты фармакокинетического анализа

Среди 94 пациентов, принимавших в качестве антиагреганта клопидогрел, у 9 результат определения концентрации в плазме крови оказался ниже предела количественного определения, поэтому далее представлены результаты фармакокинетического анализа у 85 пациентов. Минимальная равновесная концентрация клопидогрела составила 47,9 [21,9; 104,4] нг/мл.

При сравнении $C_{\min,ss}$ клопидогрела у пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (CYP2C19*2) выявлены различия, которые имеют характер тенденции: p по Краскала-Уоллиса=0,063, Таблица 138), а также статистически значимые различия в $C_{\min,ss}$ между пациентами с генотипом *GG* и с генотипом *AA* (56,0 [23,4; 106,8] нг/мл и 14,15 [7,8; -] нг/мл соответственно, $p=0,047$, Таблица 138).

Таблица 138 - $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*)

Генотип	<i>AA</i> n=2	<i>AG</i> n=11	<i>GG</i> n=72	р по Краскала- Уоллиса	p1-2	p1-3	p2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	14,15 [7,8; -]	26,2 [11,1; 102,3]	56,0 [23,4; 106,8]	0,063	0,31	0,047*	0,15
Примечания: * - различия между группами статистически значимы; «p1-2» - различия между носителями генотипов <i>AA</i> и <i>AG</i> ; «p1-3» - различия между носителями генотипов <i>AA</i> и <i>GG</i> ; «p2-3» - различия между носителями генотипов <i>AG</i> и <i>GG</i> .							

Несколько большая степень достоверности наблюдалась при сравнении $C_{\min,ss}$ у пациентов с генотипом *GG* и у пациентов-носителей аллеля А (генотипы *AA* и *AG*): концентрация оказалась выше в первой группе, чем во второй (56,0 [23,4; 106,8] нг/мл и 23,7 [10,3; 69,9] нг/мл соответственно, $p=0,043$, Таблица 139).

Таблица 139 - $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с генотипом *GG* и аллелью А (генотипы *AA* и *AG*) по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*)

Генотип	<i>GG</i> n=72	<i>AA+AG</i> n=13	р
$C_{\min,ss}$, нг/мл	56,0 [23,4; 106,8]	23,7 [10,3; 69,9]	0,043*
Примечания: * - различия между группами статистически значимы.			

Статистически значимых различий $C_{\min,ss}$ клопидогрела среди носителей различных генотипов (гомозиготный *TT*, гетерозиготный *CT*, гомозиготный *CC*) по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*17*) не выявлено (Таблица 140).

Таблица 140 - $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*17*)

Генотип	<i>TT</i> n=11	<i>CT</i> n=32	<i>CC</i> n=42	p1-2-3	p1-2	p1-3	p2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	69,1 [21,1; 146,6]	75,5 [24,6; 115,2]	34,9 [20,7; 79,2]	0,19	0,90	0,24	0,93
Примечания: «p1-2» - различия между носителями генотипов <i>TT</i> и <i>CT</i> ; «p1-3» - различия между носителями генотипов <i>TT</i> и <i>CC</i> ; «p2-3» - различия между носителями генотипов <i>CT</i> и <i>CC</i> ; «p1-2-3» - различия между тремя подгруппами; различия между подгруппами статистически не значимы.							

$C_{\min,ss}$ клопидогрела сравнивались попарно между носителями аллеля Т (генотипы *TT* и *TC*) и пациентами с генотипом *CC*, а также между пациентами с генотипом *TT* и носителями аллеля С (генотипы *CC* и *CT*), однако статистически значимых различий обнаружено не было.

Сравнительный анализ $C_{\min,ss}$ клопидогрела по полиморфному варианту rs4986893 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*3*) не проводился, поскольку среди 84 пациентов с определенной концентрацией клопидогрела все имели генотип *GG*.

На **ретроспективном** этапе при сравнении $C_{\min,ss}$ клопидогрела в зависимости от количества баллов по шкале кровотечений (0 или ≥ 1 балл) выявлено, что среди пациентов 1 группы концентрация клопидогрела была статистически значимо выше - 69,1 [26,8; 106,9] нг/мл, чем у пациентов 2-ой группы - 29,9 [17,8; 79,1] нг/мл ($p=0,026$) (Таблица 141).

Таблица 141 - Сравнительная характеристика $C_{\min,ss}$ клопидогрела у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный анализ) (Me [Q1; Q3])

Подгруппа	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n = 51	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 34	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	69,1 [26,8; 106,9]	29,9 [17,8; 79,1]	0,026*
Примечание: * - различия между группами статистически значимы.			

Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов, принимающих клопидогрел, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений, оказалось равномерным для всех изучаемых полиморфных вариантов ($p>0,05$, Таблица 142).

Таблица 142 - Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (ретроспективный анализ)

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=55	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=39	p
CYP2C19	CYP2C19*2 (rs4244285)	AA	0 (0%)	2 (4,3%)	0,17
		AG	8 (14,5%)	5 (13%)	1,00
		GG	47 (85,5%)	32 (82,6%)	0,87
	CYP2C19*3 (rs4986893)	GG	54 (98,2%)	39 (100%)	1,00
		AG	1 (1,8%)	0 (0%)	1,00
	CYP2C19*17 (rs12248560)	CC	28 (50,9%)	19 (48,7%)	1,00
		CT	19 (34,5%)	17 (43,6%)	0,50
		TT	8 (14,5%)	3 (7,7%)	0,35
Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.					

На **проспективном** этапе статистически значимых различий в $C_{\min,ss}$ и в распределении генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* между группами с наличием/отсутствием баллов по шкале кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, не выявлено (Таблицы 143 и 144).

Таблица 143 - Сравнительная характеристика $C_{min,ss}$ клопидогрела у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ) (Me [Q1; Q3])

Подгруппа	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n = 32	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n = 50	p
$C_{min,ss}$, НГ/МЛ	42,1 [20,1; 104,9]	56,0 [23,7; 109,4]	0,36
Примечание: различия между группами статистически не значимы.			

Таблица 144 - Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений (проспективный анализ)

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Группа 1 с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений n=34	Группа 2 с 0 баллов по шкале кровотечений n=57	p
<i>CYP2C19</i>	CYP2C19*2 (rs4244285)	AA	0 (0%)	2 (3,5%)	0,53
		AG	4 (11,8%)	9 (15,8%)	0,76
		GG	30 (88,2%)	46 (80,7%)	0,57
	CYP2C19*3 (rs4986893)	GG	34 (100%)	56 (98,2%)	1,00
		AG	0 (0%)	1 (1,8%)	1,00
	CYP2C19*17 (rs12248560)	CC	16 (47,1%)	29 (50,9%)	0,89
		CT	15 (44,1%)	20 (35,1%)	0,55
		TT	3 (8,8%)	8 (14,0%)	0,74

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1. Обсуждение результатов первого этапа исследования

В настоящем исследовании, согласно цели и задачам исследования включения, предметом изучения является коморбидный пациент – пациент с сочетанием ФП и ИБС. При анализе сопутствующей патологии на 1 этапе исследования выявлено, что более 80% пациентов имеют в действительности пять одновременно протекающих заболеваний: ФП, ИБС, АГ, ХСН, ХБП.

По данным научной медицинской литературы по различным оценкам от 69,5% до 98% пациентов с ФП соответствуют критерию полиморбидности [17, 217-219]. В шведском исследовании с участием 272186 пациентов (средний возраст $72,3 \pm 10,9$ года) было показано, что у 69,5% пациентов с ФП присутствовало по крайней мере еще одно какое-либо сопутствующее заболевание по сравнению с 29,2% в сопоставимой контрольной группе лиц без ФП [17, 217]. В исследовании Биобанка Великобритании с участием 3651 пациента в возрасте 40-70 лет с ФП (ИБС у 11,8%) также выявлено наличие по крайней мере одной сопутствующей болезни у 80,4% участников, по сравнению с 65,3% из 498 986 участников контрольной группы [17, 220]. В этом же исследовании установлено, что выживаемость пациентов среднего и старшего возраста с ФП была статистически значимо ассоциирована с бременем полиморбидности: так, пациенты с ≥ 4 сопутствующими заболеваниями имели в шесть раз более высокий риск смертности от всех причин по сравнению с пациентами без коморбидных заболеваний [220]. В исследовании, проведенном в Бельгии, было обнаружено, что 92% пациентов с ФП ($n = 1830$, средний возраст $77,5 \pm 7,3$ лет, 12,8% с ПИКС) имели 3 или более сопутствующих заболеваний, а также у них был статистически значимо выше индекс коморбидности Чарлсон (5 ± 2), чем у пациентов без ФП (контрольная группа, 4 ± 2 ; $p < 0,001$ между группами) [17, 218]. В исследовании X. Guo и соавт. [221] ($n=500$, средний возраст $75,2 \pm 6,7$ лет, 49% мужчины, 27,8% с сопутствующей ИБС) сочетание двух и более заболеваний диагностировано у 98,0% пациентов, а пяти или более заболеваний - у 32,6% [221], что меньше, чем в нашем исследовании. Наиболее вероятно, что это связано с тем, что, согласно критериям включения, в настоящем диссертационном исследовании принимали участие пациенты с сочетанием ФП и ИБС, перенесшие ОКС, т.е. пациенты, уже заведомо имевшие 2 заболевания, кроме того, медиана возраста пациентов нашего исследования была выше (84 года), чем в исследовании X. Guo и соавт. ($75,2 \pm 6,7$ лет) [221, 222]. Как правило, количество сопутствующих заболеваний у пожилых людей увеличивается с возрастом [17, 223]. В нашем исследовании медиана возраста для всех групп составила 84 года и более, что выше, чем в перечисленных ранее исследованиях и позволяет объяснить значимое бремя сопутствующих заболеваний среди пациентов. ИБС также вносит существенный вклад в полиморбидность: у

пациентов с ОКС полиморбидность (≥ 2 хронических заболевания) варьирует от 25% до 95%, составляя в среднем 48% по данным метаанализа восьми исследований К. Breen и соавт. [224]. При этом у таких пациентов отмечены более высокая госпитальная летальность и большая средняя продолжительность госпитализации по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний [224].

В нашем исследовании в группе пациентов с ФП и ПИКС (2018-2019 гг.) отмечена статистически значимо большая частота таких сопутствующих заболеваний/состояний как ХСН IV ФК по NYHA, стенокардии напряжения III ФК, СД 2 типа, ХБП 3б стадии по сравнению с пациентами без инфаркта миокарда в анамнезе, а в в группе пациентов с ФП и ПИКС в 2022-2023 гг. - ХСН III ФК по NYHA, стенокардии напряжения III ФК, ОНМК в анамнезе и заболевания периферических артерий (по сравнению с пациентами с ФП и ИБС, но без ПИКС) [17].

Атеросклероз характеризуется дисфункцией эндотелия, низкоинтенсивным воспалением, отложением липидов и образованием бляшек в интима стенки сосуда [133, 225]. Патофизиологически это основной механизм развития ИБС, и цереброваскулярной болезни, и заболеваний периферических артерий [226], поэтому выявленные нами особенности в структуре полиморбидности не удивительны. Ассоциация этих заболеваний подтверждается и тем, что пациенты с заболеваниями периферических артерий чаще подвержены развитию ИМ и ОНМК [226, 227]. ХСН и ИМ патогенетически также имеют двунаправленную связь: участки некроза в миокарде снижают его сократительную функцию, что закономерно утяжеляет течение сердечной недостаточности [228], и наоборот, снижение фракции выброса ЛЖ может стать предиктором развития ИМ [229]. СД 2 типа является признанным фактором риска ИБС и ИМ и встречается у госпитализированных пациентов с ИМ примерно в 30% случаев [230]. Сообщается также о более высоком риске смертности у пациентов с СД, как во время острой фазы ИМ, так и при последующем наблюдении [230]. Риск развития ИМ у пациентов с ХБП в четыре раза выше по сравнению с общей популяцией вследствие провоспалительного, уремического влияния заболеваний почек на организм [231, 232]. ХБП ассоциировано с более длительными сроками госпитализации после ОКС и повышенным риском рецидива ИМ, а риск смертности увеличивается с тяжестью ХБП [233, 234].

Бремя полиморбидности и худший прогноз у пациентов второй группы с наличием ПИКС подтверждается более высоким значением индекса коморбидности Чарлсон (6 баллов в первой группе (2018-2019 гг.) и 7 баллов во второй (2022-2023 гг.), $p < 0,001$ для обоих сравнений с пациентами без ПИКС) и более высоким баллом по шкале CHA(2)DS(2)-VASc (5 [5;6] баллов в первой группе (2018-2019 гг.) и 6 [6;7] баллов во второй (2022-2023 гг.); $p < 0,001$ для обоих сравнений с пациентами без ПИКС) [17].

В недавно опубликованном субанализе регистрового исследования Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) [235] изучалась структура сопутствующих заболеваний, лекарственных назначений и исходы (первичная конечная точка – смерть от всех причин или инсульта, а конечная точка безопасности – большое кровотечение) у пациентов с ФП и ИБС [235]. Авторы разделили пациентов, участвующих в исследовании, на три группы: 1 группа – наличие ФП и ПИКС/НС (n=2717, средний возраст 73 [66;79] года, 70% мужчин), 2 группа – наличие ФП и стабильной стенокардии напряжения (n=2677, средний возраст 73 [67;79] года, 61% мужчин), 3 группа – контрольная, с наличием ФП без ИБС (n=19433, средний возраст 70 [63;77] года, 53% мужчин) [235]. В структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась АГ (80% пациентов 1 группы, 84% пациентов 2 группы и 73% пациентов контрольной группы, $p<0,001$ для сравнений 1 и 2 групп с 3 группой) и гиперлипидемия (61% пациентов 1 группы, 62% пациентов 2 группы и 34% пациентов контрольной группы, $p<0,001$ для сравнений 1 и 2 групп с 3 группой) [235]. По сравнению с широкой распространенностью в нашем исследовании таких нозологий как ХСН и ХБП (от 84% до 99% в разных группах) в данном исследовании [235] ХСН встречалась у 30-37% пациентов с ФП и ИБС (в контрольной группе 18%, $p<0,001$ для сравнений с 1 и 2 группами), а ХБП у 3,0-4,5% (в контрольной группе 2,2%, $p<0,001$ для сравнений с 1 и 2 группами) [235]. Эти коморбидные состояния, а также СД (распространенность в 1ой группе 34%, во 2ой 30%, в контрольной 21%), инсульт/ТИА в анамнезе (распространенность в 1ой группе 17%, во 2ой 15%, в контрольной 14%), атеросклероз периферических артерий (распространенность в 1ой группе 7,8%, во 2ой 6,6%, в контрольной 1,7%) статистически значимо чаще встречались в группах с наличием ИБС по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$ для обоих сравнений) [235]. Следовательно, результаты нашего исследования сопоставимы с результатами GLORIA-AF [235] о высокой распространённости коморбидной патологии у пациентов с ФП и ИБС и о большем бремени сопутствующих заболеваний у пациентов с ПИКС [236].

В обсуждаемом регистровом исследовании GLORIA-AF [235] за период наблюдения (в течение 2 лет) частота первичной конечной точки (смерть от всех причин или инсульт) составила 5,99 (95% ДИ: 5,33-6,71) на 100 пациенто-лет в группе 1, 4,04 (95% ДИ: 3,55-4,70) на 100 пациенто-лет в группе 2 и 2,79 (95% ДИ: 2,62-2,96) на 100 пациенто-лет в контрольной группе. Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие сопутствующей ИБС само по себе несет повышенные риски неблагоприятного исхода, а при наличии в анамнезе ПИКС/НС риск сердечно-сосудистых событий значительно повышается по сравнению с наличием только сопутствующей стабильной стенокардии [235].

В нашем исследовании 5 и более ЛС (соответствие критерию полипрагмазии) [237], назначалось в разных группах от 93% до 99,4% пациентам - это более высокие значения, чем по

данным мировой литературы [221, 238, 239]. Так, оценку частоты полипрагмазии проводили в крупном когортном исследовании [238] в Швеции (203 042 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с ФП и по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, медиана возраста 79,4 года [73,2–85,6], 55,2% мужчины, период наблюдения 2 года, частота сопутствующей ИБС не указана в публикации) и обнаружили, что пять и более препаратов одновременно получали 72,9% пациентов. В среднем количество назначенных ЛС у одного пациента составило 7 [4–10] [238]. В другой европейской когорте пациентов с ФП ($n=2712$, средний возраст $69,1 \pm 10,9$ лет, 56,4% мужчин) частота полипрагмазии (≥ 5 одновременно назначенных ЛС) составила 55,5% [239]. В этом же исследовании сообщается, что наличие у пациентов с ФП сопутствующей ИБС, в том числе ИМ в анамнезе, является независимым предиктором полипрагмазии [239]. В вышеупомянутом исследовании X. Guo и соавт. [221] в азиатской популяции пациентов с ФП полипрагмазия (≥ 5 одновременно назначенных ЛС) выявлена у 49,4% больных [221]. Во всех трех процитированных исследованиях [221, 238, 239] авторы не анализировали частоту полипрагмазии у пациентов с сочетанием ФП и ИБС, что было задачей настоящего диссертационного исследования, это объясняет различия в полученных результатах. Имеющиеся различия в наших данных и данных мировой литературы также обусловлены тем, что медиана возраста участников настоящего диссертационного исследования была значительно выше (84 года) по сравнению со средним возрастом пациентов, участвовавших в шведском когортном исследовании (79,4 года) [238], в исследовании M. Kozielec и соавт. (69,1 лет) [239] и в исследовании X. Guo и соавт. (75,2 лет) [221].

Из-за полиморбидности и ассоциированной с ней полипрагмазии, в дополнение к возрастным фармакокинетическим и фармакодинамическим изменениям, пожилые пациенты с ФП часто сталкиваются с ненадлежащей фармакотерапией [200, 240-242]. Именно полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого возраста, ассоциирована с большей вероятностью назначения ненадлежащих ЛС, т.е. препаратов, которые не являются эффективными или необходимыми и, в целом, сопряжены с потенциальными рисками, превышающими ожидаемую пользу [200, 243]. Более того, доказано, что полипрагмазия ассоциирована с более высоким риском межлекарственных взаимодействий и, следовательно, нежелательных явлений, что в итоге приводит к увеличению частоты госпитализаций, неблагоприятных исходов и смертности [244]. Пожилые и полиморбидные пациенты (с почечной дисфункцией, высоким риском кровотечения или полипрагмазией) находятся "в зоне особо высокого риска" для ненадлежащего дозирования ПОАК [245].

В нашем исследовании назначение антикоагулянтной терапии составило 74,2-79,4% в 2018-2019 гг. и 97,7-99,2% в 2022-2023 гг. Пациенты из группы с сопутствующим ПИКС реже получали антикоагулянтную терапию, чем пациенты без ПИКС (без статистической значимости

между группами), и статистически значимо чаще получали терапию клопидогрелом, как в 2018-2019 гг. ($p=0,007$), так и 2022-2023 гг. ($p=0,003$). Схожие данные получены в цитируемом выше субанализе регистрового исследования GLORIA-AF [235], где процент назначения антикоагулянтов составил 88% в группе пациентов только с ФП, но пациентам с ФП и ИБС антикоагулянты были назначены статистически значимо реже (79% у пациентов с ПИКС/НС и 87% у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, $p<0,001$ для всех сравнений) [235]. Антиагрегантную терапию (АСК) без антикоагулянтов статистически значимо чаще получали пациенты с ФП и ИБС (18% пациентов с ПИКС/НС, 9,7% пациентов со стабильной стенокардией напряжения, 6,6% пациентов контрольной группы, $p<0,001$ для всех сравнений) [235]. В других исследованиях процент назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ФП оказался еще ниже: С. Amrouh и соавт. [238] сообщают, что всего 64,0% пациентов получали антикоагулянтную терапию, при этом ПОАК составили только половину назначений, а в исследовании Х. Guo и соавт. [221] только 41,9% участников получали адекватную антикоагулянтную терапию [221].

В систематическом обзоре [238], оценивающим распространенность ненадлежащих назначений ЛС у полиморбидных пожилых пациентов с ФП и полипрагмазией, внимание акцентируется именно на ненадлежащем назначении антикоагулянтной терапии. Указаний на количество больных с наличием сопутствующей ИБС среди изучаемых пациентов в публикации не предоставлено, однако средний балл CHA2DS2-VASc варьировался от 4 до 5, что сопоставимо с результатами нашего исследования [238]. Общая распространенность ненадлежащего назначения ОАК оценивается в 35,2% (95% ДИ: 30,5-40,1), варьируя от 8,9% до 56,5% в разных исследованиях, включенных в данный систематический обзор, в то время как неназначение ПОАК колебалось от 13,8% до 39,3% [238]. Эти данные согласуются с нашими результатами: в разных группах нарушение режима дозирования ПОАК встречалось с частотой от 24,5% до 40,2%, а неназначение антикоагулянтной терапии доходило до 25,8%. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ФП и ПИКС в нашем исследовании отсутствие назначения антикоагулянтов снизилось с 16,8% в 2018-2019 гг. до 1,7% в 2022-2023 гг. ($p<0,001$), а процент нарушения режима дозирования существенно не увеличился. Одновременно статистически значимо снизился прием АСК в виде монотерапии - с 13,3% до 1,7% ($p<0,001$). Это может свидетельствовать о повышении осведомленности практикующих врачей в отношении важности назначения ПОАК данной категории больных и расширении распространенности рекомендательных документов.

Интересно, что в вышеупомянутом систематическом обзоре [238] не было обнаружено статистически значимой ассоциации между ненадлежащим назначением ОАК и неблагоприятными последствиями для здоровья, за исключением риска развития больших

кровотечений [238]. В другом исследовании сообщается о более высокой частоте наступления событий первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, ИИ и системная эмболия) (ОР 1,75 (ДИ: 1,10-2,79), $p < 0,05$) и больших кровотечений (ОР 1,99 (95% ДИ: 1,14-3,48), $p < 0,05$) среди пациентов с передозировкой ПОАК, в то время как для пациентов с необоснованно сниженной дозой ПОАК подобных ассоциаций не выявлено [245].

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, в нашем диссертационном исследовании в 2018-2019 гг., чем старше были пациенты, тем реже им назначались антикоагулянты (ОШ 0,90 (95% ДИ: 0,86 – 0,94), станд. $\beta = -0,108$, $p < 0,001$). А при анализе когорты больных, госпитализированных в 2022-2023 гг., уже не было выявлено статистически значимых ассоциаций между возрастом пациента и фактом назначения ПОАК ($p > 0,05$). Сомнения в безопасности лечения ПОАК пациентов старших возрастных групп возникали ввиду недостаточной представленности этой когорты больных в РКИ [246]. Подтверждением служит уже упомянутая работа М. Koziel и соавт. [239], где возрастная отметка ≥ 80 лет выступала независимым фактором, ассоциированным с неназначением антикоагулянтов у пациентов с полипрагмазией. Однако положительные тенденции в назначении ПОАК пожилым, схожие с полученными нами результатами, отражены в другом исследовании: среди 12 076 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст $78,8 \pm 7,7$ лет, 59% мужчин) процент назначения антикоагулянтов увеличился с 41% в 2011 году до 56% в 2015 году [246].

Еще одной важной тенденцией, отличающей пациентов с ФП и ПИКС 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг., стало уменьшение процента назначения варфарина с 7,0% до 2,7%. В одном из субанализе исследования Safety of Apixaban vs Vitamin K Antagonist and Aspirin vs Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome and/or Percutaneous Coronary Intervention (AUGUSTUS) [247] с участием более чем 4600 пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ почти 50% пациентов имели 3-4 сопутствующих заболеваний, а каждый десятый пациент - 5 и более сопутствующих заболеваний [247]. У таких пациентов с высокой коморбидностью риск больших кровотечений был повышен на 90%, а также в 2 раза повышен риск смерти от всех причин или повторной госпитализации и в 3,5-раза повышен риск ишемических событий [247]. Важно отметить, что преимущества использования апиксабана в составе двойной антитромботической терапии по сравнению с варфарином, сохранялись в подгруппах пациентов с любой степенью бремени полиморбидности [247]. Более безопасный профиль ПОАК в сравнении с варфарином в условиях полипрагмазии выявлен и в других исследованиях [76]: так, в метаанализе 4 ключевых исследований по сравнению ПОАК (стандартные дозы) и варфарина (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), во всех подгруппах, включая возрастных пациентов и пациентов с множественной сопутствующей патологией, обнаружены преимущества ПОАК по сравнению с варфарином как в плане эффективности (статистически

значимо меньший риск инсульта/системных эмболий, смертности от всех причин), так и в плане безопасности (статистически значимо меньший риск внутричерепных кровоизлияний, сопоставимый риск больших кровотечений) [76, 248]. По результатам вышеупомянутого регистрового исследования регистра GLORIA-AF [235] среди пациентов с ФП и ИБС терапия ПОАК также была ассоциирована со снижением риска инсульта, смерти от всех причин и больших кровотечений по сравнению с АВК. Таким образом, применение ПОАК, в том числе в условиях ДАТТ, полиморбидности и полипрагмазии, является более предпочтительным.

В нашем исследовании частота встречаемости STOPP-критериев составила 40,7-52,3% в 2018-2019 гг. и 40-50,2% в 2022-2023гг. В обоих временных когортах (2018-2019 гг. и 2022-2023 гг.) чаще всего встречалось ненадлежащее назначение препаратов с антихолинэргической активностью, НПВП, препаратов сульфонилмочевины длительного действия и БРА.

ЛС с антихолинэргической активностью часто назначаются пожилым пациентам, хотя именно эти препараты характеризуются большой частотой нежелательных реакций, таких как снижение когнитивных функций, падения, кишечная непроходимость, задержка мочи и др. [17, 202]. Применение НПВП также широко распространено среди пожилых пациентов - по причине частой встречаемости хронического болевого синдрома (в Российской Федерации от 27% до 86%) [17, 249]. При этом регулярный прием НПВП ведет к дестабилизации течения многих хронических заболеваний, таких как АГ, ХСН, ХБП, а также к повышению риска кровотечений при антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [202, 250]. Согласно мнению экспертов, при лечении хронического болевого синдрома, стоит делать упор на немедикаментозных методах лечения, налаживании коммуникации с пациентом, разделение ответственности по управлению болью [17, 249].

Распространенность START-критериев в нашем исследовании составила 92,1-95,3% в 2018-2019 гг. и 66,1-71,7% - в 2022-2023 гг. При этом как в 2018-2019 гг., так и 2022-2023 гг. наиболее часто встречаемыми START-критериями стали: 1) статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания; 2) клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе; 3) бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии. В 2018-2019 гг. часто не назначенным оставался также варфарин (антикоагулянты) при ФП, а в 2022-2023гг. - иАПФ при ХСН.

В цитируемом ранее шведском когортном исследовании [238] была изучена также распространенность STOPP/START-критериев: наличие по крайней мере одного STOPP-критерия диагностировано у 39,2% пациентов, а у 58,6% выявлен хотя бы один START-критерий [238], это несколько меньшая распространенность, чем полученная нами. Среди STOPP-критериев наиболее распространено оказалось назначение бензодиазепинов (22,9%) и

небензодиазепиновых препаратов (17,8%), далее следовало назначение НПВП (8,7%), антитромбоцитарных/антикоагулянтных препаратов (5,0%) и бета-блокаторов (3,4%) [238]. Среди START-критериев наиболее распространено оказалось неназначение антикоагулянтов (34,3%), статинов (11,1%), витамина D и кальция (13,4%) [238]. Взаимосвязь с наличием STOPP/START-критериев выявлена для таких демографических характеристик, как пол, возраст, материальное положение и уровень образования, а также для полипрагмазии. [238]. Наличие STOPP-критериев приводило к более высокому риску всех неблагоприятных прогностических последствий, в то время как наличие START-критериев было статистически значимо ассоциировано со всеми неблагоприятными исходами, за исключением кровотечений [238].

В неоднократно упомянутом ранее исследовании Х. Guo и соавт. [221] распространенность STOPP-критериев составила 43,6%, что согласуется с нашими данными, а распространенность START-критериев - 71,6% [221], что в большей степени согласуется с нашими результатами за 2022-2023 гг. Наиболее частыми не назначенными ЛС, при наличии показаний, стали: иАПФ (62,9%), антикоагулянты (58,1%), статины (36,5%) и бета-блокаторы [221]. В нашем исследовании именно эти 4 группы препаратов и стали самыми распространенными START-критериями. Независимым предиктором наличия START-критериев был возраст старше 75 лет (ОШ 1,68 (95% ДИ: 1,04-2,70), $p=0,03$), а статистической взаимосвязи между полипрагмазией и наличием START-критериев выявлено не было ($p>0,05$) [221].

Необходимо отметить, что два вышеописанных исследования с применением STOPP/START-критериев имеют общее с нашим исследованием ограничение: использование 2 версии STOPP/START-критериев, поскольку в них анализировались когорты пациентов, которые получали фармакотерапию в те годы, когда применялась именно 2 версия данных критериев [221, 238]. Действующие клинические рекомендации Минздрава РФ, ровно как и рекомендации Европейского общества кардиологов, накладывают ограничение на применение критерия «Клопидогрел при наличии ишемического инсульта или заболевания периферических сосудов в анамнезе», т.к. у пожилых пациентов с наличием ФП в данной клинической ситуации рекомендуется применение только антикоагулянтной терапии [1, 17, 78].

Любопытно, что в нашем исследовании, несмотря на статистически значимый прирост в 2022-2023 гг. максимального количества одновременно назначенных препаратов (8 [6;9] в 2018-2019 гг. и 8 [7;10] в 2022-2023 гг., $p=0,009$) и чрезмерной полипрагмазии (10 и более ЛС одновременно получали 18,8% в 2018-2019 гг. и 35,6% в 2022-2023 гг., $p=0,002$), количество выявленных STOPP- и START-критериев оказалось статистически значимо меньше по сравнению с 2018-2019 гг. ($p<0,001$ и $p=0,042$ соответственно). Возможно, это указывает на тенденцию к улучшению мониторинга ЛС в данном медицинском учреждении. Схожие тенденции

наблюдаются в немецком исследовании (почти 3 тыс пациентов 60 лет и старше), в котором распространенность других критериев фармакологического мониторинга – критериев Бирса – за 6 лет наблюдения снизилась с 26,4% до 23,1% [251]. Хотя другие авторы указывают на однонаправленность тенденций в частоте полипрагмазии и распространенности ненадлежащего применения ЛС [241, 252]. Так, в Ирландии у пациентов в возрасте 65 и старше распространенность полипрагмазии увеличилась с 1997 по 2012 год с 17,8% до 60,4%, а распространенность ненадлежащих назначений в те же годы выросла с 32,6% до 37,3% [252]. Важно также, что после поправки на полипрагмазию и пол, шансы на наличие какого-либо STOPP-критерия в 2012 году были ниже по сравнению с 1997 годом (ОтнР 0,39 (95% ДИ: 0,39-0,40), $p < 0,001$) [252].

Затрагивая сравнительный анализ пациентов с ФП и ПИКС 2018-2019 гг. и 2022-2023 гг., хочется подчеркнуть увеличения частоты назначения статинов ($p < 0,001$) и повышение числа пациентов с целевыми значениями ЛПНП ($p < 0,001$). Данные проведенной логистической регрессии показывают, что, если в 2018-2019 гг. с увеличением возраста вероятность назначения статинов пациенту снижалась, то в 2022-2023 гг. ситуация радикально изменилась: пациентам более старшего возраста чаще стали назначать статины. Этот положительный сдвиг, по-видимому, отражает улучшение вторичной профилактики и снижение настороженности врачей к применению статинов у пациентов старших возрастных групп [253].

Важно признать, что хотя STOPP/START-критерии, несомненно, являются важным инструментом для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии, но в конкретных клинических контекстах и условиях все же необходим персонализированный подход к назначению ЛС [254]. Решение об инициировании или отказе от приема лекарств у пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями является комплексным и часто определяется индивидуально [254]. Поэтому качественная оценка причин, лежащих в основе ненадлежащего назначения или неназначения ЛС, имеет решающее значение для получения более глубокого понимания решений врача по их назначению [254].

У пациентов старших возрастных групп в условиях стационара разумное назначение ЛС и использование специальных инструментов для анализа фармакотерапии (STOPP/START-критериев, в частности) позволяют ограничить ненадлежащее назначение ЛС, уменьшить сроки пребывания в стационаре, а также частоту повторных госпитализаций [255]. Такие факторы как регулярный пересмотр назначений, междисциплинарный командный подход, тщательное ведение медицинской документации и преемственность оказания помощи в условиях стационара и на амбулаторном этапе являются ключевыми факторами, способствующими повышению эффективности и безопасности фармакотерапии и, следовательно, увеличению продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов [255].

6.2. Обсуждение результатов второго этапа исследования

6.2.1. Обсуждение результатов эхокардиографии

Наибольшие различия в параметрах ЭхоКГ были получены при анализе групп **по форме ФП**: 1 группа - пароксизмальная ФП (медиана возраста 68,0 [62,0; 76,0] лет, 62,6% мужчин) и 2 группа – постоянная ФП (медиана возраста 71,0 [62,5; 77,0] год, 60% мужчин). Подчеркнем, что группы были сопоставимы по возрасту, полу, наличию в анамнезе ИМ, ИБС, ХСН ($p \geq 0,05$), т.е. факторам, способным влиять на различия параметров ЭхоКГ. Клиническую тяжесть заболевания в группе постоянной ФП отражал более высокий балл по CHA2DS2-VASc (1-ая группа - 4,0 [3,0; 6,0], 2-ая группа - 6,0 [4,0; 7,0], $p=0,016$) и более высокая ЧСС (1-ая группа - 68,0 [63,0; 74,0], 2-ая группа - 80,5 [71,8; 88,3], $p<0,001$). Это различие в оценке ТЭО согласуется с результатами нескольких других исследований, где в группах с постоянной ФП авторы также выявляли более высокий балл по шкале CHA2DS2-VASc, чем среди пациентов с пароксизмальной ФП [256, 257].

В нашем исследовании линейные и объемные параметры ЛП (передне-задний размер ЛП, максимальный и минимальный объемы ЛП, индекс объема ЛП) были статистически значимо выше в группе пациентов с постоянной ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП ($p<0,001$ для всех сравнений). Худшие значения этих показателей отражают процесс структурного ремоделирования ЛП, что является субстратом для образования и поддержания нарушения ритма сердца по типу ФП [258].

Ремоделирование ЛП – это ряд адаптивных и дезадаптивных реакций кардиомиоцитов на воздействие стрессовых факторов, которыми чаще всего являются тахикардия с высокой скоростью деполяризации клеток, например, при пароксизмах ФП, и перегрузка объемом/давлением, например, при диастолической или систолической дисфункции [258]. Эти реакции представляют собой рост миоцитов, их гипертрофию, некроз и апоптоз; изменения в составе внеклеточного матрикса; перенастройка продукции и расхода энергии; изменения в экспрессии клеточных ионных каналов и продукция предсердных гормонов [199, 259]. Перечисленный каскад процессов приводит к структурной, функциональной, электрической, метаболической и нейрогормональной перестройке ЛП [258]. Если изолированное воздействие ФП на структурно-функциональном уровне приводит прежде всего к миолизу, увеличению количества "отечных" митохондрий с частичным разрушением крист и полностью разрушенных митохондрий в кардиомиоцитах (митохондрии с нарушенной функцией становятся источником большого количества свободных радикалов), то перегрузка объемом/давлением характеризуется обширным интерстициальным фиброзом и гипертрофией кардиомиоцитов [260, 261]. Электрическое ремоделирование осуществляется за счет снижения активности кальциевых

каналов, что укорачивает эффективный рефрактерный период и длительность потенциала действия кардиомиоцитов [262]. Эта цепочка позволяет запустить механизм re-entry – основной субстратом для инициации пароксизма ФП [262]. Помимо изменений ионных каналов, механизм re-entry поддерживается за счет следующих факторов [258]:

- дилатация ЛЖ увеличивает электрическую нестабильность миокарда, сокращая эффективный рефрактерный период и проводимость предсердий;
- дилатация ЛП при прогрессирующих процессах фиброзирования миокарда способствует закреплению механизма re-entry;
- снижение порога деполяризации кардиомиоцитов при увеличении давления в ЛП;
- замедление проведения импульсов в кардиомиоцитах за счет ишемии ЛП [258].

В связи с процессом ремоделирования ЛП было описано повышение уровня предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида, ангиотензина II, альдостерона, ТФР-бета1 и симпатической гипериннервации [263, 264]. Это адаптивная реакция ЛП, направленная на коррекцию гемодинамического дисбаланса и предотвращение дальнейшего ремоделирования, однако ее компенсаторный эффект ограничен фиброзом и истощением запаса гормонов [263, 264].

Таким образом, у пациентов с ФП и перенесенным ОКС сразу несколько механизмов участвуют в формировании и закреплении субстрата аритмии, и наоборот, само по себе устойчивое нарушение ритма перестраивает гемодинамику и нейрогуморальный профиль ЛП, усугубляя его ремоделирование [258]. Это находит свое отражение в изменениях эхокардиографических параметров, обсуждаемых ниже.

В субанализе исследования Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) [256] у почти тысячи пациентов с ФП и перенесенным ИМ проводили сравнительный анализ эхокардиографических данных в зависимости от формы ФП. Авторами выделено три группы пациентов: 1ая - пациенты с пароксизмальной ФП (n=319, медиана возраста 74 [66; 79] года, 60,2% мужчин), 2ая - пациенты с персистирующей ФП (n=203, медиана возраста 75 [66; 80] лет, 66% мужчин) и 3я - пациенты с постоянной ФП (n=449, медиана возраста 72 [64; 78] лет, 69,3% мужчин) [256]. Полученные результаты демонстрируют, что передне-задний размер ЛП (3,4 [3,3; 3,7], 3,6 [3,4; 3,8] и 3,7 [3,5; 4,0] см соответственно, $p<0,001$), минимальный объем ЛП (34 [23; 43], 37 [28; 52] и 47 [35; 60] мл соответственно, $p<0,001$) и индекс объема ЛП (28 [24; 35], 32 [26; 38] и 35 [30; 43] мл/м² соответственно, $p<0,001$) возрастали по мере прогрессирования ФП, а индекс растяжимости снижался (0,74 [0,53; 0,96], 0,61 [0,46; 0,79], 0,53 [0,38; 0,76] соответственно, $p<0,001$) [137, 256]. Это соотносится с нашими данными, полученными при

сравнении групп с разными формами ФП, однако у пациентов, включенных в наше исследование, наблюдаются более значимые отклонения анализируемых параметров от нормальных значений.

В другом менее масштабном исследовании также были изучены параметры ЭхоКГ в трех группах: 1ая - пациенты с пароксизмальной ФП ($n=16$, средний возраст $69,6 \pm 9,4$, 23,5% мужчин, 11,8% пациентов с ПИКС), 2ая - пациенты с персистирующей ФП ($n=14$, средний возраст $66,9 \pm 12,2$ лет, 61,5% мужчин, 15,4% пациентов с ПИКС) и 3я - пациенты с постоянной ФП ($n=28$, средний возраст $74,0 \pm 8,0$ лет, 50% мужчин, отсутствие пациентов с ПИКС) [264]. Значения индекса объема ЛП составили 35,5 [34,1; 36,7], 47,7 [43,1; 53,4] и 51,4 [44,1; 55,4] мл/м2 соответственно ($p<0,001$), что также соответствует результатам нашего исследования [265].

В российском исследовании И.Ю. Орловой и соавт. [266] пациенты с постоянной и персистирующей ФП ($n=54$, средний возраст 78,5 [68; 83] года, 39% мужчин, наличие в анамнезе ИБС/ИМ не указано в публикации) по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП ($n=70$, средний возраст 73,0 [64,8; 76,5] года, 30% мужчин, наличие в анамнезе ИБС/ИМ не указано в публикации) имели статистически значимо большие значения передне-заднего размера ЛП, максимального объема ЛП и индекса объема ЛП, но меньшее значение индекса растяжимости ЛП ($p<0,001$ для всех сравнений) [137, 266].

Отдельно стоит отметить изученные нами пиковый стрейн ЛП и его скорость: более низкие, то есть худшие, их значения имели пациенты с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП ($p<0,001$). Это находит отражение и в результатах других выше цитируемых работ: так, А. Lenart-Migdalska и соавт. [265] сообщают, что пиковый стрейн ЛП был статистически значимо выше в группе пароксизмальной ФП ($15,7 \pm 12,0$), чем в группах персистирующей и постоянной ФП ($4,3 \pm 7,9$ и $5,8 \pm 7,8$ соответственно, $p=0,003$), также как и у И.Ю. Орловой и соавт. [266] - пиковый стрейн ЛП и его скорость были статистически значимо ниже при более тяжелом течении ФП ($p<0,001$ для всех сравнений).

Особенно подчеркивает важность определения стрейна ЛП при ФП данные исследования S.S. Kuppahally и соавт. [141], где в двух группах пароксизмальной ($n=24$, средний возраст $61,1 \pm 16,8$ год, 37% мужчин, 12,5% ИБС) и персистирующей ФП ($n=31$, средний возраст $62,1 \pm 12,1$ года, 29% мужчин, 6,5% ИБС) были соотнесены степень фибротических изменений по данным диффузно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и параметры ЭхоКГ, в том числе спекл-трекинг ЭхоКГ. В группе персистирующей ФП по сравнению с пароксизмальной ФП обнаружены статистически значимо более высокий процент фибротических изменений ($22 \pm 17\%$ и $14 \pm 9\%$ соответственно, $p=0,04$), а также меньшие значения среднесептального ($27 \pm 14\%$ и $38 \pm 16\%$ соответственно, $p=0,01$) и среднелатерального стрейна ЛП ($35 \pm 16\%$ и $45 \pm 14\%$ соответственно, $p=0,03$) [137, 141]. Более того, с помощью многомерной регрессии авторы выявили, что среднесептальный стрейн ЛП ($r=-0,5$, $p=0,006$) и его скорость ($r=-0,4$, $p=0,01$) были

ассоциированы с фиброзом ЛП независимо от передне-заднего размера ЛП, индекса объема ЛП, индекса растяжимости ЛП, E/e' и ритма во время визуализации [137, 141].

Полученные нами и другими исследователями результаты отражают прогрессирующее ремоделирование и дисфункцию ЛП по мере ухудшения течения ФП (перехода пароксизмальной формы в персистирующую и постоянную формы) [137].

В когорте пациентов с ИБС не менее активно проводят изучение пикового стрейна ЛП. Так в исследовании A.W. Svartstein и соавт. ($n=303$, средний возраст $62,0 \pm 11,5$ года, 77% мужчин, период наблюдения 5,6 [5,0 – 6,1] лет) [139] пиковый стрейн ЛП являлся независимым предиктором возникновения ФП у пациентов с перенесенным ИМпСТ (ОР 0,9, 95% ДИ [0,9–1,9], $p=0,006$). У пациентов с развитием ФП за период наблюдения стрейн ЛП был статистически значимо ниже, чем у пациентов без ФП ($24,1\% \pm 12,4$ и $33,4\% \pm 15,0$ соответственно, $p=0,011$) [137, 139]. В многомерных моделях (совокупно учитывающих пол, возраст, ГПС ЛЖ, индекс объема ЛП, ФВ ЛЖ, E/e') пиковый стрейн ЛП оставался статистически значимым независимым предиктором развития ФП ($p<0,05$) [137, 139].

Подобные данные получены в исследовании L. Caunite и соавт. ($n=1238$, средний возраст 60 ± 12 лет, 75% мужчин, период наблюдения 23 месяца) [138]: у пациентов с перенесенным ИМпСТ снижение пикового стрейна ЛП (пороговое значение 23%) в группе с развитием ФП за период наблюдения встречалось в 1,5 раза чаще (72% против 48% соответственно, $p<0,001$), чем у пациентов без возникновения ФП за период наблюдения [137, 138]. При этом статистически значимых различий в индексе объема ЛП между указанными группами выявлено не было [137, 138]. При многомерном регрессионном анализе Кокса (с поправкой на возраст, курение, наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, уровень тропонина Т, скорость клубочковой фильтрации, конечно-диастолический объем, толщину межжелудочковой перегородки, глобальный продольный стрейн ЛЖ, индекс объема ЛП, E/e' , индекс массы миокарда ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии) пиковый стрейн ЛП оставался статистически значимым предиктором возникновения ФП (ОтнР 0,97 (95% ДИ: 0,94–0,99), $p=0,025$) [137, 138].

Кроме того, по данным D. Modin и соавт. [135] значения индекса растяжимости ЛП также являются предиктором возникновения ФП после ИМпСТ (ОтнР 1,14 (95% ДИ: 1,14–1,23), $p<0,001$) и дополняют прогностическую значимость модели, в которой использовались ранее установленные предикторы ФП (возраст, пол, сахарный диабет, артериальная гипертензия, уровень тропонина I, глобальный продольный стрейн ЛЖ, E/e') [135, 137].

В отечественном исследовании А.И. Кочеткова и соавт. [267] сравнивались структурно-функциональные параметры ЛП (по данным рутинной и спекл-трекинг ЭхоКГ) в группе пациентов с ИБС и ФП ($n=54$, средний возраст 64 [60,5; 71,3] года, 80% мужчин) и с ИБС без

сопутствующей ФП ($n=54$, средний возраст 69 [61,8;73,3] лет, 80% мужчин). Согласно полученным результатам, в условиях наличия сопутствующей ФП у пациентов с ИБС имеют место статистически значимо большие линейные и объемные характеристики ЛП, а значения параметров спекл-трекинг ЭхоКГ (стрейн ЛП и его скорость, индекс жёсткости ЛП) указывают на более высокую жесткость миокарда ЛП в этой подгруппе пациентов в сравнении с пациентами с ИБС без ФП ($p<0,05$) [137, 267].

В другом исследовании [55] среди 378 пациентов с ОКС (средний возраст 64 ± 12 года, 76% мужчин, медиана периода наблюдения 5,7 [4,7–6,9] лет, анамнез ФП не уточнен) изучали прогностическую значимость пикового стрейна ЛП. Согласно результатам многофакторного анализа, снижение пикового стрейна ЛП статистически значимо ассоциировано со смертностью от всех причин у пациентов после ОКС (ОтнР 1,04 (95% ДИ: 1,01-1,06), $p=0,002$) [55, 137]. При ограничении анализа только пациентами с нормальным индексом объема ЛП (<34 мл/м²) пиковый стрейн ЛП по-прежнему был статистически значимо ассоциирован со смертностью от всех причин (ОтнР 2,12, (95% ДИ: 1,18-3,79), $p=0,011$), что указывает на большую предикторную ценность последнего [55, 137].

Некоторые параметры, отражающие диастолическую функцию ЛЖ, в нашем исследовании также статистически значимо различались в группах с постоянной и пароксизмальной ФП. Так, скорость пика Е, ускорение Е и скорость трикуспидальной регургитации были статистически значимо выше, а ИВРТ - статистически значимо ниже в группе пациентов с постоянной ФП. Такой профиль изменений характерен для диастолической дисфункции. В цитируемом ранее исследовании D.K.Gupta и соавт. [256] продемонстрировано, что в трех группах в зависимости от формы ФП скорость пика Е и степень митральной регургитации были статистически значимо выше в группе с постоянной ФП, по сравнению с пациентами других групп ($p<0,001$). Учитывая тесную взаимосвязь ЛП и ЛЖ в диастолу, в частности, роль давления в ЛП и его сократительной способности [268], значимые изменения структурных параметров ЛП у пациентов с постоянной ФП в нашем исследовании закономерно отражаются и в результатах в отношении диастолической дисфункции. Хотя в исследовании A. Lenart-Migdalska и соавт. [265], упомянутом выше, не выявлено статистически значимых различий в группах с разной формой ФП для эхокардиографических показателей диастолической функции ЛЖ: скорости Е и Е/е' средней, Е/е' латеральной и Е/е' септальной. Эти различия в результатах можно объяснить меньшей частотой сопутствующих ИБС/ПИКС (менее 10%) и, вероятно, менее выраженными структурными изменениями ЛЖ среди пациентов данного исследования [265], тогда как в нашей когорте ИБС у пациентов встречается в 100% случаев.

В нашем исследовании, медианы ФВ ЛЖ в обеих группах были $>50\%$, что соответствует нормальной систолической функции ЛЖ, однако в группе пациентов с постоянной формой ФП

ФВ была статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,008$). При этом линейные и объемные параметры ЛЖ не различались между группами. В вышеупомянутом исследовании D.K.Gupta и соавт. [256] ФВ ЛЖ также оставалась сохранной во всех группах, но статистически значимо снижалась по мере ухудшения ФП (пациенты с пароксизмальной ФП 59% [57; 61], пациенты с персистирующей ФП 59% [54; 60] и пациенты с постоянной ФП 58% [46; 60], $p<0,001$). Напротив, в исследовании A. Lenart-Migdalska [265], цитируемом ранее, не выявлено статистически значимых различий в значениях ФВ в группах с разными формами ФП, по всей видимости, вновь из-за меньшей распространенности сопутствующих ИБС/ПИКС.

Кроме того, при проведении спект-трекинг ЭхоКГ также были проанализированы структурно-функциональные параметры ЛЖ: пациенты с постоянной ФП имели статистически значимо меньшие значения ГПС ЛЖ ($p<0,001$) и ГЦС ЛЖ ($p=0,018$) по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП. В другом отечественном исследовании [269] среди пациентов с ФП (частота сопутствующей ИБС не приведена в публикации) наблюдались схожие закономерности: у пациентов с постоянной / персистирующей формами ФП выявлены более низкие значения как ФВ ЛЖ ($p<0,001$), так и ГПС ЛЖ ($p<0,001$) и ГЦС ЛЖ ($p=0,037$), чем у пациентов с пароксизмальной ФП, при отсутствии статистически значимых различий в значениях КДР, КДО, КСО, индекса КДО [269].

S. Lu и соавт. [270] проводили сравнительный анализ структурно-функциональных изменений ЛЖ по данным ЭхоКГ в трех группах: 1-ая пациенты с синусовым ритмом без ФП ($n=102$, средний возраст 64 ± 10 лет, 64% мужчин), 2-ая - пациенты с пароксизмальной ФП ($n=284$, средний возраст 63 ± 12 лет, 66% мужчин) и 3-ья - пациенты с постоянной ФП ($n=179$, средний возраст $64,0\pm 11$ лет, 63% мужчин), частота сопутствующей ИБС/ИМ в публикации не приведена. Как ФВ ЛЖ ($62\pm 3\%$, $55\pm 9\%$ и $53\pm 8\%$ соответственно, $p<0,001$), так и ГПС по абсолютному значению ($18,3\pm 2,1\%$, $16,9\pm 3,3\%$ и $14,1\pm 3,5\%$ соответственно, $p<0,001$) были статистически значимо ниже в группе с постоянной ФП, чем в двух других группах [270], что согласуется с результатами нашего исследования. В исследовании B.F. Ross Agner и соавт. [271] ГПС ЛЖ также был статистически значимо ниже у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом без ФП ($p<0,001$) независимо от возраста, пола, ЧСС, ФВ ЛЖ и массы миокарда ЛЖ. А в исследовании A.W. Svartstein и соавт. [139], которое цитировалось ранее, у пациентов с ФП, развившейся после ИМпСТ, выявлены статистически значимо более низкие показатели ГПС ЛЖ (по абсолютному значению) по сравнению с пациентами без возникновения ФП ($-10,5\%\pm 4,4$ и $-12,4\%\pm 3,5$ соответственно, $p=0,023$).

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, пациенты, перенесшие ОКС, и имеющие *постоянную* форму ФП, наряду со статистически значимыми различиями в

структурно-функциональных параметрах ЛП, имели также худшие показатели систолической и диастолической функции ЛЖ, а также ГПС ЛЖ и ГЦС ЛЖ (по сравнению с пациентами, перенесшими ОКС, с сопутствующей *пароксизмальной* формой ФП) [137]. Это объясняется патофизиологической взаимосвязью структурных изменений ЛП и ЛЖ, особенно усиливающихся при наличии перенесенного ОКС. Примечательно, что прямая корреляция между стрейном ЛП и ГПС ЛЖ была последовательно продемонстрирована в нескольких исследованиях с участием различных групп пациентов (576 пациентов ≥ 65 лет с одним или несколькими факторами риска: сахарный диабет 2 типа, АГ, ожирение [272]; 843 пациента с острым инфарктом миокарда, средний возраст $62,1 \pm 11,8$ лет, 74% мужчин [54]; 127 пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ИБС, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия) [144]). В частности, T. Nishikage и соавт. [145] обнаружили, что пиковый стрейн ЛП был статистически значимо ассоциирован с рядом параметров, отражающих функцию ЛЖ, особенно с ГПС ЛЖ, поэтому при оценке функции ЛП с помощью параметров спекл-трекинг ЭхоКГ должны учитываться и функциональные параметры ЛЖ. И наоборот, пиковый стрейн ЛП может быть потенциальным маркером, помогающей классифицировать тяжесть диастолической дисфункции ЛЖ [273, 274].

Анализ параметров ЭхоКГ **по группам в зависимости от пола пациентов** выявил как ожидаемые различия, обусловленные гендерными анатомическими особенностями, так и различия, обусловленные клиническими параметрами и течением ФП и ИБС.

Сначала хотелось бы отметить, что при сравнении клинических параметров групп для их сопоставимости, было выявлено несколько статистически значимых различий: женщины были статистически значимо старше, чем мужчины (75,0 лет [66,3; 82,8] и 66,0 лет [60,0; 72,0] соответственно, $p < 0,001$). Итоговый балл по шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED был статистически значимо выше у женщин ($p < 0,001$ для всех), что отражается более высоким риском инсульта у пациентов женского пола; согласно шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED женский пол дает 1 балл, поэтому данные различия между группами являются ожидаемыми. Также у женщин статистически значимо чаще встречался III ФК ХСН ($p < 0,001$), а в исходах ОКС - ИМбпST ($p = 0,011$), чем у мужчин. В группе женщин статистически значимо большее количество пациентов не курят и никогда не курили и не употребляют алкоголь ($p < 0,001$ для всех).

В доступной литературе удалось найти несколько исследований [275, 276] с аналогичными группами (мужчины и женщины с ФП и ИБС), где во многом гендерные различия имеют схожие тенденции с нашими. Так, в исследовании Y. Shu и соавт. [275] изучали различия по полу сразу двух клинических групп: пациенты с ФП и ОКС ($n = 1237$, 69,4% мужчин) и пациенты с ФП и стабильной ИБС, которым проведено ЧКВ ($n = 539$, 82% мужчин). В группе с ФП и ОКС, наиболее приближенной к нашей, женщины были статистически значимо старше

(71,0 [65,0; 78,0] лет и 67,0 [60,0; 73,0] лет соответственно, $p<0,001$), имели более высокий балл CHA₂DS₂-VASc с поправкой на пол (4,0 [3,0; 5,0] и 3,0 [2,0; 4,0] соответственно, $p<0,001$), более высокую распространенность АГ ($p<0,001$) и ХСН ($p=0,021$), а также реже подвергались интервенционным стратегиям лечения ОКС ($p=0,009$), чем мужчины [275]. В группе ФП и стабильной ИБС женщины также были статистически значимо старше, имели более высокий балл CHA₂DS₂-VASc, а мужчины статистически значимо чаще курили и имели ПИКС [275].

Еще в одном сходном исследовании, в котором принимали участие 461 пациент с ФП и ИБС, мужчины составили 71,3% ($n=329$) исследуемой популяции, а женщины - 28,7% ($n=132$) [276]. Также как и в нашем исследовании, женщины были старше мужчин (средний возраст $77,2 \pm 8,9$ лет и $73,8 \pm 8,9$ года соответственно, $p<0,001$), и имели более высокий балл CHA₂DS₂-VASc ($6,0 \pm 1,4$ и $4,6 \pm 1,6$ соответственно, $p<0,001$), но без значимых различий по количеству баллов по шкале HAS-BLED [276]. При анализе структуры сопутствующих заболеваний обнаружено, что мужчины статистически значимо чаще курили и имели в анамнезе перенесенный ИМ, а женщины - сахарный диабет 2 типа и заболевания клапанов сердца, что частично согласуется с результатами нашего исследования [276].

Эпидемиологические исследования показывают, что скорректированная по возрасту заболеваемость и распространенность ФП выше среди мужчин [277], но женщины как правило старше на момент постановки диагноза ФП [278, 279]. Кроме того, у мужчин также наблюдается большая распространенность ИБС, особенно в молодом возрасте, и более значимая взаимосвязь ИМ и ФП по сравнению с женщинами [280]. Так, во Фрамингемском исследовании ИМ увеличивал риск развития ФП на 40% среди мужчин, но не среди женщин [281]. Это и объясняет разницу в возрасте между мужчинами и женщинами как в нашем исследовании, так и в исследованиях, цитируемых ранее [275, 276]. Также женщины с ФП имеют более высокие показатели CHA₂DS₂-VASc и более широкий профиль сопутствующих заболеваний, чем мужчины [278]. Следует еще раз отметить, что женский пол сам по себе считается важным фактором риска инсульта при ФП и учитывается в шкале CHA₂DS₂-VASc [282]. В ранее упомянутом исследовании Y. Shu и соавт. [275] среди пациентов с ФП и ОКС, у женщин, по сравнению с мужчинами, обнаружены более высокие показатели смертности от всех причин (19,5% против 12,4%, $p=0,001$), сердечно-сосудистой смертности (12,1% против 7,7%, $p=0,016$) и инсульта (7,7% против 3,6%, $p=0,004$). Повышение риска неблагоприятных исходов у лиц женского пола может быть объяснено более старшим возрастом и увеличением бремени коморбидности.

Далее обратимся к изученным нами линейным параметрам Эхо КГ: диаметр корня аорты ($p<0,001$), сепарация створок АК ($p=0,004$), КДР ($p=0,001$) были статистически значимо больше в группе мужчин. Рекомендации по проведению трансторакальной ЭхоКГ свидетельствуют о

разных нормах этих показателей в зависимости от пола, так как конституционально у мужчин эти параметры выше [283]. Все рассчитанные объемные параметры ЛЖ: КДО, индекс КДО, КСО, УО также оказались статистически значимо выше в группе мужчин ($p < 0,001$ для всех параметров). Эти различия вновь продиктованы анатомически различными нормами для мужчин и женщин [283], ведь при уточнении количества пациентов с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≤ 75 мл/м², для жен. ≤ 62 мл/м²) статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). В исследовании М. Kloosterman и соавт. [284] проводилось сравнение показателей ЭхоКГ у 614 пациентов с ФП в группах женщин ($n = 211$, средний возраст 71 ± 7 лет, 13% с сопутствующей ИБС) и мужчин ($n = 403$, средний возраст 66 ± 8 лет, 21% с сопутствующей ИБС). КДО, КСО и иММЛЖ были статистически значимо выше в группе мужчин ($p < 0,001$ для всех измерений) [284]. В нашем исследовании иММЛЖ был сопоставим в группах по полу ($p \geq 0,05$), но ТСЗ ЛЖ оказалась статистически значимо больше у мужчин ($p = 0,014$).

Все параметры, характеризующие размер, объем и функцию ЛП статистически значимо не различались в группах по полу в нашем исследовании. Хотя размеры ЛП также имеют различия в популяциях мужчин и женщин, общепринятые нормы параметров ЛП не зависят от пола [283]. В цитируемое выше исследование М. Kloosterman и соавт. [284] сообщается, что, несмотря на отсутствие гендерных различий значения индекса объема ЛП среди пациентов с ФП, только у женщин индекс объема ЛП был статистически значимо ассоциирован с возникновением сердечно-сосудистых событий (ОР 1,09 на 1 мл/м² (95% ДИ: 1,05–1,14), $p < 0,001$). Еще в одном проведенном ранее исследовании пациентов с ФП также выявлялись статистически значимая взаимосвязь между увеличением передне-заднего размера ЛП и женским полом, а также только у женщин был констатирован более высокий риск сердечно-сосудистой смерти при увеличении передне-заднего размера ЛП [133, 285]. Помимо передне-заднего размера ЛП в этом же исследовании выявлена взаимосвязь митральной регургитации с увеличением ЛП, что в свою очередь приводит к более высокому риску смерти от сердечно-сосудистых причин [285]. В нашем исследовании некоторые параметры диастолической функции (ускорение пика E, E/e' латеральное, E/e' септальное, E/e' среднее) оказались статистически значимо хуже среди женщин, чем среди мужчин, а также число женщин с E/e' сред. > 14 было статистически значимо больше ($p = 0,042$). Ряд предыдущих исследований отмечал взаимосвязь E/e' и e' с тромбозом ушка ЛП независимо от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [286, 287].

ФВ, характеризующая систолическую функцию ЛЖ, в нашем исследовании, напротив была статистически значимо ниже в группе мужчин по сравнению с женщинами (59,76% [53,86; 66,76] и 66,46% [58,74; 69,87] соответственно, $p = 0,010$), но оба средних значения находились в пределах сохранной систолической функции ЛЖ. У мужчин также оказались статистически значимо выше расчетные показатели жесткости ЛЖ (конечно-систолическая эластичность ЛЖ,

коэффициент диастолической эластичности ЛЖ и конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, $p < 0,001$ для всех измерений). В цитируемом выше исследовании Y. Shu и соавт. [275] у пациентов с ФП и стабильной ИБС среди мужчин ФВ ЛЖ также была статистически значимо ниже, чем у женщин (60,0% [56,0; 65,0] и 63,0% [60,0; 65,0] соответственно, $p < 0,001$). В группе с ФП и ОКС наблюдалась такая же тенденция, но без статистической значимости. И в исследовании A. Bekiaridou и соавт. [276], упомянутом ранее, у пациентов с ФП и ИБС мужского пола ФВ также была статистически значимо ниже по сравнению с женщинами ($43,54\% \pm 12,9$ и $49,92\% \pm 11,1$ соответственно, $p < 0,001$). В обоих исследованиях [275, 276] это может быть объяснено более высокой частотой ИМ в анамнезе среди мужчин. В нашем же исследовании как мужчины, так и женщины перенесли ОКС, но более тяжелый исход - ИМпST - чаще встречался у мужчин, хотя это различие и не достигло статистической значимости. Интересно, что более тяжелый III ФК ХСН встречался в нашем исследовании статистически значимо чаще среди женщин, хотя систолическая функция ЛЖ в среднем оказалась выше, чем у мужчин. Возможно, наибольший вклад в развитие симптомов сердечной недостаточности в данном случае вносит именно диастолическая дисфункция ЛЖ, показатели которой были в настоящем диссертационном исследовании статистически значимо хуже среди женщин.

В нашем исследовании более ранние показатели ремоделирования ЛП и ЛЖ – стрейн ЛП и его скорость, а также ГПС ЛЖ и его скорость и ГЦС ЛЖ и его скорость статистически значимо не различались между группами мужчин и женщин. В доступной научной литературе также не выявлено сообщений о гендерных различиях в этих показателях у пациентов с ФП и ИБС.

Мы также сравнили параметры ЭхоКГ **в зависимости от возраста пациентов (медиана возраста в нашей когорте пациентов – 68 лет)**. С этой целью мы разделили пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, на 2 группы - 68 лет и моложе и старше 68 лет. Среди пациентов старшего возраста было статистически значимо больше женщин, чем среди более молодых пациентов (54,3% и 22,4% соответственно, $p = 0,003$). Это различие, по всей видимости, вытекает из обсужденных ранее гендерных особенностей течения ФП и ИБС. Также у пациентов старше 68 лет медианы итоговых баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED ожидаемо оказались статистически значимо выше, чем у пациентов 68 лет и моложе ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Также пациенты старшей возрастной группы имели более выраженное бремя полиморбидности: у них чаще встречались более тяжелый 3 ФК стенокардии напряжения ($p = 0,004$), ХИГМ ($p < 0,001$), ХБП C1-C4 ($p = 0,011$), анемия ($p = 0,047$) и заболевания щитовидной железы ($p = 0,040$). В группе более молодых пациентов были статистически значимо выше только медиана ИМТ ($p = 0,002$) и распространенность ожирения ($p = 0,006$).

Увеличение бремени сопутствующей патологии с возрастом характерно как для пациентов с ФП, так и для пациентов с ИБС [288-290]. В масштабном исследовании, проведенном

в США среди почти 200 тыс. госпитализированных пациентов с ФП, авторы изучили различия клинического профиля пациентов младше 65 лет ($n=62868$, средний возраст 54,0 [51; 63] года, распространенность ИБС менее 1%) и 65 лет и старше ($n=129978$, средний возраст 78,0 [72; 86] лет, распространенность ИБС менее 2%) [288, 291]. Также как и в нашем исследовании в группе пожилых пациентов статистически значимо преобладали женщины по сравнению с более молодыми пациентами (59% и 33% соответственно, $p<0,001$) [288]. У пациентов младше 65 лет были статистически значимо больше распространенность ожирения ($p<0,001$) и частота употребления алкоголя ($p<0,001$) [288]. А пожилые пациенты статистически значимо чаще имели ХБП, ХСН, патологию клапанного аппарата сердца, инсульт в анамнезе и СД ($p<0,001$) [288]. Это исследование наглядно демонстрирует увеличение бремени полиморбидности среди пожилых пациентов с ФП по сравнению с более молодыми [288]. При этом пациенты старшего возраста имели более высокую госпитальную смертность и с большей вероятностью после завершения стационарного этапа лечения были переведены в учреждение по уходу [288].

В нашем исследовании среди параметров ЭхоКГ у пациентов более старшего возраста наблюдается уменьшение сепарации АК ($p=0,010$). Это изменение с тенденцией к стенозированию АК согласуется с данными научной литературы [292]. Кроме того, пациенты старше 68 лет имели статистически значимо больший индекс объема ЛП ($p=0,026$) и индекс жесткости ЛП ($p=0,042$), а также сниженный стрейн ЛП с тенденцией к статистической значимости (13,68% [7,74; 23,63] и 19,35% [12,08; 24,85] соответственно, $p=0,087$) и статистически значимо более низкий индекс растяжимости ЛП ($p=0,002$).

Подробно показатели структуры и функции ЛП в зависимости от возраста пациентов изучали К.В. Lin и соавт. [293] среди 117 пациентов с ФП (анамнез ИБС авторами не уточнен). Все участники были стратифицированы на три возрастные группы: моложе 65 лет ($n=27$, средний возраст $54,8 \pm 10,3$ года, 62,9% мужчин), от 65 до 79 лет ($n=48$, средний возраст $73,7 \pm 5,3$ года, 58,3% мужчин) и старше 80 лет ($n=42$, средний возраст $82,1 \pm 3,1$ года, 57,1% мужчин). Результаты анализа клинических параметров у включенных в это исследование пациентов, соотносятся с результатами нашего исследования: ИМТ с возрастом уменьшался, а баллы по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED становились выше (значение p авторами не указано) [293]. Эхокардиографические данные свидетельствуют о прогрессирующем увеличении передне-заднего размера ЛП и индекса жесткости ЛП, а также прогрессирующем снижении стрейна ЛП и его скорости по мере старения ($p<0,001$ для всех параметров) [133, 293]. К сожалению, в данной публикации нет упоминаний об анализе индекса объема ЛП, что не позволяет в полной мере соотнести данные нашего исследования, однако тенденция к более значимому ремоделированию ЛП с возрастом очевидна [293].

Несмотря на то, что хорошо известно, что возраст является наиболее важным фактором, определяющим риск возникновения ФП, основные звенья этой взаимосвязи не до конца понятны [294]. Некоторые из механизмов, участвующих в ассоциации старения и ФП, могут быть взаимосвязаны с дилатацией ЛП или старческим амилоидозом, которые изменяют структуру ткани миокарда и формируют типичные особенности так называемого субстрата ФП [295]. Кроме того, за счет увеличения тяжести фиброза предсердий возраст может способствовать развитию нарушений проводимости и эктопической активности, влияя на аритмогенный потенциал предсердий [296].

Объемные параметры ЛЖ в нашем исследовании были статистически значимо выше у пациентов 68 лет и младше, на наш взгляд, это может быть ассоциировано с большим количеством мужчин в этой группе. Помимо этого, объем ЛЖ уменьшается с возрастом в соответствии с «нормальными» процессами старения [297]. Проблемным вопросом остается поиск границы между структурными и функциональными изменениями, которые являются «нормальными» для старения, и теми изменениями, которые выходят за пределы диапазона только возрастных изменений [297].

В нашем исследовании показатели систолической, диастолической функции ЛЖ и ИММЛЖ в группах по возрасту не различались, также как и ГПС ЛЖ и его скорость. Однако скорость ГПС была статистически значимо выше в группе более пожилых пациентов по сравнению с более молодыми ($p=0,012$), а ГПС ЛЖ у пациентов 68 лет и старше был выше по абсолютному значению с тенденцией к статистической значимости (24,6% [27,2; 20,1] и 20,4% [26,38; 17,57] соответственно, $p=0,069$), чем у более молодых пациентов. Эта находка становится парадоксальной, т.к. расчетные показатели жесткости миокарда ЛЖ (конечно-систолическая эластичность ЛЖ, коэффициент диастолической эластичности ЛЖ и конечно-диастолическая жесткость ЛЖ) были статистически значимо выше в группе пожилых пациентов, что в большей степени соотносится с патофизиологией старения миокарда и течения хронической ФП и ИБС [298]. Кроме того, в литературе описаны данные о снижении ГПС ЛЖ и ГПС ЛЖ с возрастом в небольшой группе добровольцев ($n=153$, анамнез ФП и ИБС авторами не уточнен) [299]. Одной из возможных причин этого парадокса может являться статистически значимо большее количество пациентов с ожирением в группе более молодых пациентов с ФП и ИБС (51,0% и 21,7% соответственно, $p=0,006$ между группами). Ожирение, за счет профибротических и провоспалительных эффектов, а также окислительного стресса, способствует структурному и электрическому ремоделированию миокарда [300]. Предыдущие исследования показывают, что ожирение, диагностируемое по повышению ИМТ, ассоциировано с субклинической систолической дисфункцией ЛЖ, о наличии которой судили по изменению стрейна ЛЖ и его скорости [301-303].

В вышеописанном исследовании К.В. Lin и соавт. [293] показатели, характеризующие структуру и функцию ЛЖ (КДО, иММЛЖ, ФВ ЛЖ, ускорение E, E/e'), статистически значимо не различались в возрастных группах ($p \geq 0,05$) у пациентов с ФП. Однако более точного сопоставления полученных нами данных и данных доступной научной литературы провести не удалось, т.к. в доступной научной литературе исследования о возрастных различиях в структуре и функции сердца по данным ЭхоКГ у коморбидных пациентов с ФП и ИБС отсутствуют.

6.2.2. Обсуждение результатов анализа маркеров воспаления крови в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста

Одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования ФП является воспаление [96]. Так, именно воспаление считается одним из факторов прогрессирования ФП от пароксизмальной формы ФП к более устойчивым формам – персистирующей и постоянной [304]. В исследовании М.К. Chung и соавт. [305] уровень СРБ определяли в трех группах: пациенты с пароксизмальной ФП ($n=86$, средний возраст $60,7 \pm 1,2$ лет, 63% мужчин, 23% ИБС), с постоянной ФП ($n=39$, средний возраст $67,1 \pm 1,8$ лет, 77% мужчин, 26% ИБС) и контрольная группа без ФП ($n=71$, средний возраст $51,8 \pm 0,9$ лет, 93% мужчин, 4,3% ИБС). Пациенты как с пароксизмальной, так и с постоянной ФП имели более высокие уровни СРБ, чем пациенты в контрольной группе ($p < 0,005$) [305]. При этом в группе постоянной ФП авторы выявили статистически значимо более высокие уровни СРБ, чем в группе с пароксизмальной ФП ($0,34 [0,18; 0,66]$ мг/дл и $0,18 [0,091; 0,40]$ мг/дл соответственно, $p=0,008$) [305]. Другие исследования [133, 306-309] указывают на наличие различий в уровнях ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , NTproBNP, а также индексов воспаления крови, обнаруженных у пациентов с различными формами ФП - пароксизмальной и постоянной. Так, в одном небольшом исследовании (113 пациентов с ФП (средний возраст 70 ± 12 лет, 70,8% мужчин, анамнез ИБС не уточнен)) [309] индекс воспаления NLR был статистически значимо выше в группе пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП ($2,85 [2,01; 4,76]$ и $2,41 [1,91; 2,98]$ соответственно, $p=0,04$).

В нашем исследовании сравнительный анализ уровня вч-СРБ в крови (маркер воспаления) и значений индексов воспаления (SII, MHR, PLR, NLR, SIRI, AISI) в *зависимости от формы ФП* не выявил статистически значимых различий между группами. По нашему мнению, это связано с наличием ОКС в анамнезе у всех пациентов в нашей когорте как значимого вмешивающегося фактора. В исследовании G.M. Marcus и соавт. [310] авторы изучали маркеры воспаления у 971 пациента со стабильной ИБС в группах с наличием сопутствующей ФП ($n=46$, средний возраст 74 ± 10 лет, 94% мужчин, 50% ПИКС) и с ее отсутствием ($n=925$, средний возраст

66 ± 11 лет, 81% мужчин, 54% ПИКС) и обнаружили, что уровень СРБ в группе с ФП составил 2,46 (1,38–4,45) мг/дл, что соотносится с нашими значениями, при этом согласно результатам исследования G.M. Marcus и соавт. [310] он статистически значимо не различался в группах с наличием и отсутствием сопутствующей ФП. Это совпадает с результатами настоящего диссертационного исследования. Авторы рассматривают именно наличие ИБС как вмешивающегося фактора [310], поскольку более высокий уровень СРБ у пациентов с ФП, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом подтверждено во многих других исследованиях [95, 133, 311, 312].

В нашем исследовании *у пациентов более старшего возраста* выявлено статистически значимое повышение PLR, по сравнению с более молодыми пациентами (137,5 [102,7; 167,7] и 115,7 [85,8; 144,3] соответственно, $p=0,013$). Процесс старения, как известно, приводит к перестройке работы иммунной системы с постепенным ослаблением (снижением) ее функции и к повышенной восприимчивости к инфекциям, что суммарно обуславливает интенсификацию процесса системного воспаления [313, 314]. Соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) было определено как новый маркер воспаления, показавший свою предикторную ценность, например, в прогнозировании худших исходов после ОКС, в прогнозировании развития ФП при ИМпСТ и после АКШ [101, 315, 316]. Так, в когорте пациентов, которым проводилось АКШ, было выделено 2 группы: пациенты с послеоперационной ФП ($n=50$, средний возраст $67,0 \pm 9,5$ лет, 76% мужчин) и без ФП ($n=75$, средний возраст $61,1 \pm 9,1$ год, 77,3% мужчин) [316]. Между группами обнаружены статистически значимые различия в среднем возрасте пациентов ($p=0,01$) и в значении PLR: индекс PLR был статистически значимо выше у пациентов с ФП ($152,8 \pm 82,2$), чем без ФП ($118,2 \pm 32,9$, $p=0,012$) [316]. Однофакторный анализ показал, что и возраст, и PLR ассоциированы с развитием ФП у пациентов после АКШ ($p<0,001$ и $p=0,005$, соответственно) [316]. При построении многомерной модели логистической регрессии, эта значимость сохранилась для обоих показателей [316]. К сожалению, прямую ассоциацию между возрастом пациентов и индексом PLR авторы не анализировали, кроме того, в исследование не включали пациентов с наличием ФП в анамнезе, т.е. еще до процедуры АКШ, что позволяет лишь косвенно соотнести данные исследования H. Gungor и соавт. [316] с нашими результатами.

В другом исследовании (1190 госпитализированных гериатрических пациентов) установлено, что повышение таких индексов воспаления, как NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), MWR (отношение моноцитов к лейкоцитам), SII (системный индекс иммунного воспаления) и CAR (отношение СРБ к альбумину), но не PLR, было ассоциировано с более старшим возрастом участников исследования [313].

В нашем исследовании также выявлены *статистически значимые гендерные различия в показателях системного воспаления*: SII и PLR были статистически значимо выше среди

женщин, а MHR – среди мужчин. Эти данные соотносятся с результатами вышеупомянутого исследования S.S. Stephenson и соавт. [313], где в группе женщин ($n=883$, средний возраст $81,9 \pm 8,0$ год, ФП - у 22% пациентов, ИБС - у 35% пациентов) статистически значимо выше оказались значения SII и PLR по сравнению с мужчинами ($n=307$, средний возраст $80,8 \pm 8,0$ год, ФП - у 23% пациентов, ИБС - у 35% пациентов).

Стоит отметить, что мужской пол является фактором риска развития ФП [317], а женский пол ассоциирован с более высокими тромбоэмболическими рисками [282]. Но в мировой научной литературе отсутствует однозначное мнение о роли гендерных различий в воспалении при ФП, кроме того, статус воспаления при сочетании ФП и ОКС в группах мужчин и женщин требует дальнейшего уточнения, что диктует необходимость проведения дальнейших крупномасштабных исследований.

6.2.3. Обсуждение результатов анализа маркеров фиброза и повреждения миокарда крови в зависимости от формы фибрилляции предсердий, пола и возраста

При изучении концентрации маркеров фиброза (галектин-3 и TGF- β 1) и повреждения миокарда (вч-тропонин Т и вч-тропонин I) в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий между *подгруппами пациентов с разными формами ФП (пароксизмальной или постоянной)*.

Галектин-3 - это многофункциональный белок, связывающий галактозу, который принадлежит к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета и участвует в ремоделировании предсердий и фиброзе миокарда при ФП [118, 133]. В небольшом исследовании ($n=76$) К.М. Gurses и соавт. [116] сообщают, что уровни галектина-3 в сыворотке крови были статистически значимо выше у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной ФП (0,8 нг/мл [0,4;1,4] и 0,5 нг/мл [0,2; 0,9] соответственно, $p<0,001$). Аналогичным образом, Q. Wang и соавт. [318] продемонстрировали, что пациенты с повышенным уровнем галектина-3 имеют более высокий риск прогрессирования ФП от пароксизмальной к постоянной форме.

Несоответствие вышеописанных результатов исследований [116, 318] и данных настоящего исследования может быть объяснена наличием у наших пациентов недавно перенесенного ОКС (в 100% случаев), ведь уровни галектина-3 в крови ассоциированы и с ИБС [319]. Так, в проспективном исследовании the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) ($n=8436$, средний возраст $62,6 \pm 5,6$ лет, 58,7% женщин, периода наблюдения 15,7 лет) у пациентов с более высокой концентрацией галектина-3 статистически значимо чаще выявлялась ФП за период наблюдения, но при поправке на наличие в анамнезе ИБС, эта значимость терялась

[320]. В менее крупном исследовании A.F. Oancea и соавт. [321] пациенты с диагнозом стабильной ИБС (n=131) были разделены на две группы на основании тяжести стенозирования коронарного русла. Значение галектина-3 было более чем в два раза выше у пациентов с тяжелым поражением КА по сравнению с пациентами с незначительным поражением КА ($17,4 \pm 4,5$ нг/мл и $7,5 \pm 2,7$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$) [321]. ФП наблюдалась у 62,1% пациентов с незначительным поражением КА и в 46,2% у пациентов с тяжелым поражением КА ($p = 0,067$), но не была ассоциирована со статистически значимыми изменениями значений галектина-3 [321]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у коморбидных пациентов с ФП и ИБС патогенетические механизмы фиброзирования приобретают комплексный характер [320, 321].

В проведенном ранее исследовании L.M.G. Meems и соавт. [322] определяли концентрацию вч-тропонина Т у пациентов с пароксизмальной (n=323, средний возраст 58 ± 12 лет, 60% мужчин, ИБС - у 6% пациентов) и постоянной (n=84, средний возраст 63 ± 9 лет, 77% мужчин, ИБС - у 20% пациентов) формами ФП. Выяснено, что уровень вч-тропонина Т был статистически значимо выше у пациентов с постоянной ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП ($p < 0,001$), а линейный регрессионный анализ показал взаимосвязь повышения уровня данного маркера с возрастом, полом, наличием сопутствующих ИБС и ХСН [322]. Вероятнее всего это различие в частоте сопутствующей ИБС в группах пациентов с различными формами ФП в вышеописанном исследовании L.M.G. Meems и соавт. [322] и в нашем исследовании и являются причиной различия в полученных результатах, т.к. в нашем исследовании сопутствующая ИБС имела место в 100% случаев.

При сравнении уровня обсуждаемых маркеров в крови *в зависимости от пола пациентов* выявлено, что женщины имели статистически значимо более высокий уровень галектина-3 ($p = 0,036$), а мужчины - более высокие уровни вч-тропонина Т ($p = 0,038$) и вч-тропонина I с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,078$). Более высокие значения галектина-3 у женщин описаны ранее, как в исследовании пациентов с ФП, так и в популяционных исследованиях, но выявленные различия не требуют смещения границ нормы в зависимости от пола [323-325]. Более высокие значения вч-тропонина Т и вч-тропонина I у мужчин также активно обсуждаются в доступной научной литературе, в том числе в плане их прогностической значимости [326]. Так, в субанализе исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [326] в когорте пациентов с ФП у мужчин (n = 9649, средний возраст $69,0 [61,0; 75,0]$ лет, 15,3% ПИКС) по сравнению с женщинами (n = 5331, средний возраст $72,0 [65,0; 77,0]$ года, 8,4% ПИКС) выявлены более высокие концентрации вч-тропонина Т ($p < 0,001$) и вч-тропонина I ($p < 0,001$). При корректировке на демографические факторы, сопутствующие заболевания и прием ЛС, мужчины по-прежнему имели статистически более высокие концентрации вч-тропонинов, чем женщины

[326]. Но, независимо от концентраций вч-тропонина Т и вч-тропонина I, риск развития неблагоприятных исходов (смерть всех причин, сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт или ТЭО и большие кровотечения) у пациентов разного пола статистически значимо не различался ($p > 0,05$ для всех конечных точек) [326].

Согласно результатам настоящего диссертационного исследования, уровни маркеров фиброза были сопоставимы у пациентов разного возраста, в то время как концентрация маркеров повреждения миокарда была статистически значимо выше среди пациентов ≤ 68 лет, чем у более возрастных пациентов (p для вч-тропонина Т $< 0,001$, p для вч-тропонина I = 0,041).

В одном из исследований было установлено, что лица старше 60 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с молодыми людьми, имели более чем в 5 раз большую вероятность превышения уровня вч-тропонина Т за рекомендуемый производителем диагностический порог ИМ [327]. Аналогичные результаты наблюдались в стратифицированном по возрасту анализе исследований Dallas Heart Study (DHS), ARIC и Cardiovascular Health Study (CHS), где значение 99-го перцентиля для вч-тропонина Т заметно варьировалось в зависимости от возраста и пола [328]. При этом указанная производителем точка отсечки (14 нг/л) оказалась выше, чем наблюдаемое значение 99-го перцентиля у молодых женщин младше 50 лет, но ниже, чем наблюдаемое значение 99-го перцентиля у мужчин и женщин от 65-74 лет и особенно у пациентов старше 75 лет [328].

Однако, помимо возраста на уровни циркулирующих маркеров повреждения миокарда в плазме крови влияют наличие и тяжесть клинической или субклинической сердечно-сосудистой патологии, снижение функции почек, структурные изменения сердца (например, гипертрофия миокарда ЛЖ, патологическое ремоделирование и степень фиброза миокарда) и гормональные изменения, особенно у женщин в постменопаузе [297].

Поэтому, вероятнее всего, в нашем исследовании не возраст сам по себе, а другие факторы, могли сыграть роль в повышении уровней вч-тропонина Т и вч-тропонина I у пациентов более молодого возраста, в частности, статистически значимое преобладание мужчин и сопутствующего ожирения в группе пациентов ≤ 68 лет.

6.2.4. Обсуждение возможной взаимосвязи параметров эхокардиографии с маркерами воспаления, фиброза и повреждения миокарда

В нашем исследовании повышение индекса объема ЛП оказалось статистически значимо ассоциировано с более высокими значениями NLR и PLR в группе мужчин ($\beta = 0,343$, $R^2 = 0,118$, $p = 0,009$ и $\beta = 0,292$, $R^2 = 0,085$, $p = 0,027$ соответственно), и более высокими значениями NLR среди

пациентов старше 68 лет и среди пациентов с пароксизмальной формой ФП. Повышенный индекс объема ЛП является мощным предиктором повышенного риска смертности после острого инфаркта миокарда, дополняя клинические данные и традиционные показатели систолической и диастолической функции ЛЖ [124, 129]. Для уточнения клинической и прогностической значимости NLR при ФП был проведен метаанализ 20 исследований (суммарно более 59 тысяч пациентов) [329], который выявил, что повышенный индекс NLR был статистически значимо ассоциирован с повышением рисков возникновения ФП (ОтнР 1,39 (95% ДИ: 1,21-1,60)), смертности от всех причин (ОтнР 1,87 (95% ДИ: 1,59–2,20)), инсульта (ОтнР 1,56 (95% ДИ: 1,13–2,17)) и тромбоза ЛП (ОтнР 1,87 (95% ДИ: 1,27–2,75)) [327]. О. Sonmez и соавт. [330] в своем исследовании (52 пациента с ФП и 33 пациента с синусовым ритмом) обнаружили статистически значимую корреляцию значения NLR с индексом объема ЛП ($r=0,247$, $p=0,007$), что согласуется с результатами нашего исследования.

В нашем исследовании у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалась обратная линейная зависимость вч-СРБ и скорости ГЦС ЛЖ (чем выше значение вч-СРБ, тем ниже скорость ГЦС ЛЖ: $\beta=-0,486$, $R^2=0,236$, $p=0,035$), а у пациентов старше 68 лет выявлена прямая линейная зависимость вч-СРБ и индекса объема ЛП (чем выше значение вч-СРБ, тем выше индекс объема ЛП: $\beta=0,307$, $R^2=0,094$, $p=0,038$). Взаимосвязь между вч-СРБ и индексами деформации (стрейном) миокарда изучалась ранее при других сердечно-сосудистых заболеваниях или в когорте пациентов с ФП без сопутствующей ИБС [124, 331-333]. Так, в исследовании L. Zhao и соавт. [46] среди пациентов с пароксизмальной ФП (80 пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, средний возраст 50 ± 10 лет, 88,8% мужчин) была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем вч-СРБ и объемом ЛП, измеренным с помощью МРТ, циркулярным стрейном ЛЖ и скоростью циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,020$, $p=0,017$, $p=0,017$ соответственно) [46, 124]. Это показывает, что воспаление может играть роль в ухудшении морфологии и функции как ЛП, так и ЛЖ даже на ранних стадиях ФП [46, 124].

В группе пациентов с постоянной ФП нами установлена статистически значимая прямая линейная зависимость E/e' средней и E/e' латеральной от уровня ТФР- $\beta 1$, а в группе пациентов старше 68 лет установлена обратная линейная зависимость уровня ТФР- $\beta 1$, с одной стороны, и ГПС ЛЖ и скорости ГПС ЛЖ, с другой. В ранее проведенных исследованиях также находили взаимосвязь уровня TGF- $\beta 1$ в крови с параметрами жесткости миокарда ЛЖ и ЛП [46, 334]. Так, например, в цитируемом выше исследовании L. Zhao и соавт. [46] у пациентов с пароксизмальной ФП без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии уровни TGF- $\beta 1$ в крови положительно коррелировали со значениями циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,037$) и скоростью циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,043$), измеренными с помощью МРТ, а также с объемом ЛП ($p<0,001$) [46, 124].

А в исследовании S.K. Kim и соавт. [334] (242 пациентов с ФП после катетерной абляции, мужчины 79,4%, средний возраст $55,1 \pm 11,0$ лет, (пароксизмальная ФП - 155 пациентов, персистирующая ФП - 87 пациентов) было установлено, что пациенты с уровнем TGF- $\beta 1 \geq 10,0$ нг/мл имели статистически значимо больший объем ЛП ($p=0,022$), чем пациенты с уровнем TGF- $\beta 1 < 10,0$ нг/мл [124, 334].

В нашем исследовании не обнаружено статистически значимых взаимосвязей между уровнем галектина-3 в сыворотке крови, с одной стороны, и различными структурно-функциональными параметрами ЭхоКГ. В доступной литературе исследования относительно ассоциаций галектина-3 и эхокардиографических параметров немногочисленны и составляют в основном анализ параметров ЛП [58, 59, 124]. Так, в исследовании A. Borizanov и соавт. [58] (70 пациентов с ФП) уровень галектина-3 в крови статистически значимо коррелировал с индексом объема ЛП ($r=0,316$, $p=0,001$), стрейном ЛП ($r=-0,349$, $p=0,001$) и индексом жесткости ЛП ($r=0,374$, $p=0,001$). В другом исследовании (206 пациентов с постоянной ФП и 70 пациентов с пароксизмальной ФП, средний возраст $66,6 \pm 12$ лет) [59] обнаружено, что чем ниже уровень галектина-3, тем ниже значения продольного стрейна ЛП по данным ЭхоКГ ($r=0,24$, $p=0,01$). Возможным объяснением несогласованности наших результатов с результатами упомянутых исследований [58, 59], мы считаем наличие ОКС у всех пациентов, включенных во 2 этап нашего исследования, так как в вышеописанных работах [58, 59] не изучали пациентов с сопутствующей ИБС.

Статистически значимая обратная линейная зависимость обнаружена нами между уровнем вч-тропонина I в крови и ГПС ЛЖ в общей группе (чем выше значение вч-тропонина I, тем ниже ГПС ЛЖ по абсолютному значению: $\beta=-0,203$, $R^2=0,041$, $p=0,049$) и статистически значимая прямая взаимосвязь вч-тропонина I с иММЛЖ в общей группе и у пациентов с постоянной формой ФП. Уровень вч-тропонина T оказался также статистически значимо взаимосвязан с ГПС ЛЖ в подгруппе пациентов с постоянной формой ФП. Статистически значимой ассоциации размера ЛП и уровнях вч-тропонина T и I ранее были обнаружены у мужчин среднего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний [335, 336]. Вопрос же о взаимосвязи между уровнем маркеров повреждения миокарда и структурно-функциональными особенностями сердца у пациентов с ФП практически не изучен. Лишь в вышеупомянутом исследовании A. Borizanov и соавт. [58] среди пациентов с ФП изучали подобные взаимосвязи, однако статистически значимых корреляций между уровнем вч-тропонина I и параметрами ЛП авторы не выявили. В нашем исследовании также не выявлено корреляций вч-тропонинов с параметрами ЛП, но выявлена статистически значимая ассоциация с параметрами ЛЖ, тогда как A. Borizanov и соавт. [58] не изучали взаимосвязь вч-тропонинов с параметрами ЛЖ.

В субанализе исследования Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) (5275 пациентов с ФП, частота сопутствующей ИБС - до 25%) [337] гипертрофия ЛЖ, выявленная при проведении ЭКГ, была ассоциирована с более высокими уровнями вч-тропонина Т (ОР 1,38 (95% ДИ: 1,32–1,44), $p < 0,001$) и вч-тропонина I (ОР 1,67 (95% ДИ: 1,57–1,78), $p < 0,001$) при проведении линейного регрессионного анализа с поправкой на исходные характеристики (возраст, пол, ИМТ, статус курения, ХСН, АГ, ИМ в анамнезе, СД, уровень САД, постоянную форму ФП, клиренс креатинина, прием дигоксина и иАПФ/БРА) [337]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами по взаимосвязи вч-тропонина I и иММЛЖ (маркер ГМЛЖ по данным ЭхоКГ).

6.2.5. Обсуждение результатов по кровотечениям при приеме двойной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром

В настоящем исследовании 68% пациентов на ретроспективном этапе и 44,1% на проспективном этапе имели какое-либо кровотечение и были отнесены в группу пациентов с ≥ 1 баллами по шкале кровотечений. Как ретроспективно, так и проспективно в основном диагностировались малые кровотечения, в том числе клинически не значимые, т.е. не требовавшие медицинского вмешательства (синяки, носовые кровотечения, кровотечения из полости рта, кровотечения из мелких ран); из клинически значимых кровотечений можно отметить: ЖКК из язвы желудка (1 (1,0%) пациент на ретроспективном этапе, 2 (2,0%) пациента на проспективном этапе), кровотечение после удаления зуба 4 (3,8%) пациента на ретроспективном этапе), маточное кровотечение (2 (1,9%) пациента на ретроспективном этапе), геморроидальное кровотечение (8 (7,6%) пациентов на ретроспективном этапе, 2 (2,0%) пациента на проспективном этапе), мышечную гематому (3 (2,9%) пациента на ретроспективном этапе, 2 (2,0%) пациента на проспективном этапе), гематурию (2 (2,0%) пациента на проспективном этапе). В русскоязычной терминологии отсутствует устоявшееся название для малых кровотечений, не потребовавших отмены антикоагулянта, консультации медицинского работника или госпитализации (англ. - nuisance bleeding). Далее в обсуждении для таких кровотечений мы будем применять термин «небольшие кровотечения».

Распространенность кровотечений в когортах пациентов с ФП и ИБС, находящихся на ДАТ, в других исследованиях составляет от 10,5% до 17,0% [18, 25, 74]. Важно отметить, что существенная несогласованность в частоте кровотечений возникает потому, что в исследованиях по изучению безопасности двойной антитромботической терапии за исход "кровотечение" принимаются большие кровотечения (острые или подострые клинически явные кровотечения,

сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл и/или переливанием ≥ 2 ед. клеток крови и/или кровотечение, которое привело к летальному исходу или возникло в следующих "критических" местах: внутричерепное, внутриглазное, кровотечение в полость перикарда, внутрисуставное, внутримышечное с компартмент-синдромом или кровотечение в брюшную полость) и клинически значимые кровотечения (острое или подострое клинически явное кровотечение, которое не удовлетворяло критериям большого кровотечения и приводило к госпитализации по поводу кровотечения, медикаментозному или хирургическому лечению кровотечения под руководством врача или изменению в антитромботической терапии) [18, 25, 74]. Другие кровотечения, требующее госпитализации или медицинской консультации, классифицируются как малые [18, 25, 74]. В нашем же случае большинство эпизодов составили небольшие кровотечения, не классифицируемые в большинстве обсуждаемых исследований.

В субанализе исследования Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) [338], в котором анализировались данные пациентов с ИМ ($n=3560$, 15% пациентов с сопутствующей ФП), принимающих двойную антиагрегантную терапию, примерно 40% пациентов сообщили о небольшом кровотечении (nuisance bleeding, тип 1 по шкале кровотечений Bleeding Academic Research Consortium – BARC) в течение года после ИМ [338]. Такое небольшое кровотечение было ассоциировано со статистически значимым снижением качества жизни ($-2,81$ балла по визуальной аналоговой шкале EuroQol 5 Dimension (95% ДИ: 1,09-5,64), значение p не приведено в публикации) и более высокими показателями повторной госпитализации (коэффициент риска 1,20 (95% ДИ: 0,95-1,52), $p=0,024$) по сравнению с пациентами без кровотечений [338]. Выявленная частота небольших кровотечений в этом исследовании [338] согласуется с нашими результатами, в большей степени, проспективного этапа. Среди почти 10 тысяч пациентов принимающих только ПОАК по поводу ФП в субанализе исследования Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) [339] небольшие кровотечения диагностировались существенно реже - у 16% пациентов. Таким образом, частота небольших кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, является достаточно высокой, но их распространенность в когорте пациентов с ИБС/ОКС и ФП.

При сопоставлении групп пациентов с наличием и отсутствием кровотечений на ретроспективном этапе, нами установлено, что частота анемии ($p=0,021$), количество одновременно принимаемых ЛС ($p=0,034$) и частота приема α -адреноблокаторов ($p=0,034$) были статистически значимо больше в группе пациентов с кровотечениями. На проспективном этапе у пациентов с кровотечениями были статистически значимо выше частота анемии ($p=0,006$), приема триметазидина ($p=0,037$) и левотироксина ($p=0,042$), а также был статистически значимо ниже уровень гемоглобина ($p=0,029$).

Для определения факторов риска развития кровотечений за период наблюдения на фоне двойной антитромботической терапии нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ, статистическая значимость была получена для следующих параметров: анемия (ОШ 4,35 (95% ДИ: 1,59-11,9), $p=0,004$), уровень гемоглобина (ОШ 1,0 (95% ДИ: 0,94-1,0), $p=0,032$) заболевания щитовидной железы (ОШ 2,95 (95% ДИ: 1,04-8,35), $p=0,042$), прием левотироксина (ОШ 3,9 (95% ДИ: 1,07-14,54), $p=0,040$).

Анемия является признанным фактором риска кровотечений у пациентов, получающих ДАТ [78]. Так, например, в исследовании К. Abe и соавт. (746 пациентов с ФП, направленных на ЧКВ) [340] анемия умеренной или тяжелой степени (гемоглобин <110 г/л, 16,0% участников) была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском развития больших кровотечений ($p=0,031$) в течение первого года после ЧКВ по сравнению с пациентами с анемией легкой степени (гемоглобин от 110 до 119 г/л для женщин и от 110 до 129 г/л для мужчин, 22,5% участников) или ее отсутствием (69,5% участников) [340]. Взаимосвязь анемии с повышением риска кровотечений нашло отражение в таких шкалах по оценки риска кровотечений как HAS-BLED и ABC-кровотечения и закреплена в действующих клинических рекомендациях [78].

В нашем исследовании медиана уровня гемоглобина был в пределах референсных значений в обеих группах, т.е. не соответствовал критерию анемии, однако она оказалась статистически значимо ниже в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения (проспективный этап), чем у пациентов без кровотечений за период наблюдения. В исследовании К. Nagao и соавт. [341] (19288 пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, менее 10% пациентов с сопутствующей ФП) у пациентов с уровнем гемоглобина ближе к нижней границе нормы (130–139 г/л у мужчин и 120–139 г/л у женщин) риск больших кровотечений после ЧКВ был статистически значимо больше по сравнению с пациентами, у которых уровень гемоглобина был ближе к верхней границы нормы (≥ 140 г/л) (ОР 1,22 (95% ДИ: 1,04–1,44), $p=0,02$). Наши результаты, а также данные К. Nagao и соавт. [341] диктуют необходимость рассматривать уровень гемоглобина как непрерывную переменную, вне зависимости от наличия критериев анемии.

Пациенты с наличием кровотечений на ретроспективном этапе в нашем исследовании принимали одновременно 9 ЛС [7; 10], тогда как пациенты без кровотечений принимали в среднем 7,5 ЛС [6,0; 9,0] ($p=0,034$). Более того 39,0% пациентов с кровотечениями получали ≥ 10 ЛС, тогда как в группе без кровотечений только 15,2% ($p=0,014$). Результаты нескольких проведенных ранее исследований свидетельствуют о необходимости управления полипрагмазией у пациентов с ФП, получающих ПОАК [240, 342, 343]. Так V. De Angelis и соавт. [342] обнаружили у пациентов с ФП ($n=11283$), получающих ПОАК, статистически значимую ассоциацию больших кровотечений с увеличением количества одновременно принимаемых препаратов ($p<0,001$).

Влияние полипрагмазии на исходы у пациентов с ФП изучалось также в метаанализе трех исследований [240]: прием > 9 ЛС был статистически значимо ассоциирован с повышением риска больших кровотечений (ОР 1,68 (95% ДИ: 1,35–2,09), $p < 0,001$) и клинически значимых малых кровотечений (ОР 1,48 (95% ДИ: 1,33–1,64), $p < 0,001$). В этом метаанализе прием 5–9 ЛС имел место у 42,7% пациентов, а прием > 9 ЛС - у 20,7% пациентов [240].

В доступной научной литературе отсутствуют исследования, в которых авторы анализировали связь между заболеваниями щитовидной железы / приемом левотироксина с кровотечениями, ассоциированными с приемом ПОАК и антиагрегантов, у пациентов с ФП и ИБС/ОКС. Однако, взаимосвязь функции щитовидной железы и системы гемостаза широко известна [344-346]. В одном из исследований (260 076 пациентов, получавших варфарин) сопутствующий прием левотироксина не был ассоциирован с повышением риска госпитализации по поводу кровотечения (сОШ 1,11 (95% ДИ: 0,67–1,86), значение p не приведено в публикации) [344]. Авторы заключили, что опасения о клинически значимом взаимодействии левотироксина и варфарина не обоснованы [344]. Другие исследования показывают, что риск кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты, взаимосвязан со снижением уровня свободного тироксина (свободный Т4), а не с приёмом левотироксина как таковым [345, 346]. Низкие уровни свободного Т4 в плазме смещают гемостатическую систему в гипокоагуляционное и гиперфибринолитическое состояние так, что гипотиреоз приводит к более высокой заболеваемости приобретенным синдромом фон Виллебранда [346]. К сожалению, мы не определяли уровень свободного Т4, т.к. первоначально это не являлось целью и задачами настоящего диссертационного исследования. Однако полученные нами данные представляют особый интерес и открывают перспективу для проведения дальнейших исследований, посвященным изучению влияния заболеваний щитовидной железы на риск кровотечений у пациентов с ФП и/или различными формами ИБС.

6.2.6. Обсуждение параметров эхокардиографии в зависимости от наличия кровотечений

В настоящем исследовании было проведено сравнение параметров ЭхоКГ в зависимости от наличия/отсутствия баллов по шкале кровотечений. На ретроспективном этапе выявлено, что ТМЖП была статистически значимо выше у пациентов без кровотечений ($p = 0,017$), на проспективном этапе у пациентов с кровотечениями был статистически значимо выше индекс КДО, но только среди мужчин ($p = 0,004$).

Ряд исследований выявил взаимосвязь параметров ЭхоКГ (передне-задний размер ЛП, индекс объема ЛП, иММЛЖ в г/м²) с тромбозом ушка ЛП и повышенным риском инсульта и тромбоэмболии у пациентов с ФП [149-151, 347]. В связи с наличием подобных ассоциаций,

существует мнение о необходимости поиска дополнительных факторов стратификации рисков как тромбоземболии, так и кровотечений у пациентов с ФП, помимо оценки по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [149-151]. Однако в настоящий момент в доступной научной литературе не найдено исследований, в которых была бы обнаружена взаимосвязь эхокардиографических параметров и риска кровотечений.

Относительная однородность групп на ретроспективном этапе не позволяет сделать выводы о вмешивающихся факторах в виде сопутствующих заболеваний (АГ и степень ее контроля) или клинических параметров (САД, ДАД, ЧСС) на различия в ТМЖП между группами. Возможно, это различие присуще только нашей когорте и определено вероятной патофизиологической взаимосвязью гипертрофии миокарда с системным воспалением и повышенными уровнями маркеров эндотелиальной дисфункции и нейрогормональной активности (эндотелин, ангиотензин II, альдостерон и др.) [348, 349].

6.2.7. Обсуждение результатов анализа маркеров воспаления крови, фиброза и повреждения миокарда в зависимости от наличия кровотечений

Индексы воспаления крови и вч-СРБ статистически значимо не различались в группах с наличием и отсутствием кровотечений, как на ретроспективном, так и на проспективном этапе исследования.

В литературе имеются данные об увеличении риска кровотечений при повышении вч-СРБ, наиболее широко распространенного маркера воспаления, а также индексов воспаления NLR, PLR и SII у пациентов с ФП [35, 93]. Так, в исследовании Y. Hamaoka и соавт. [35] в азиатской популяции пациентов с ФП (n=1848, период наблюдения 6±3 месяца, 30,4% пациентов получали дабигатран, 24,7% - ривароксабан, 26,5% - апиксабан, 18,4% -эдоксабан, в 20,6% случаев имела место сопутствующая терапия антиагрегантом) концентрация вч-СРБ в сыворотке крови была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском возникновения больших кровотечений (ОШ 2,77 (95% ДИ: 1,69–4,55), p<0,001). Интересно, что концентрация вч-СРБ статистически значимо снизилась при оценке в динамике: она составила 0,8 мг/л [0,4–1,7] ≤ 3 месяцев до начала приема ПОАК и 0,6 мг/л [0,3–1,3] через 6±3 месяцев после начала приема ПОАК (p<0,001) [35]. Авторы связывают это изменение с возможным противовоспалительным эффектом ПОАК, т.к. другая терапия не претерпела изменений за период наблюдения [35]. Важным отличием исследования Y. Hamaoka и соавт. [35] от нашего диссертационного исследования является оценка в данном исследовании только больших кровотечений. В исследовании H. Yurdakul и соавт. [350] у пациентов с ФП, получающих ПОАК (n=78), в группе

больных с ЖКК были статистически значимо повышены уровни NLR, PLR и SII ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ЖКК. Для пациентов, принимающих варфарин ($n=78$), подобной ассоциации выявлено не было [350]. Ограничением этого исследования является оценка только ЖКК [350]. В то же время в другом небольшом исследовании S. Kikuchi и соавт. [351] среди 117 пациентов с ФП, принимающих ривароксабан или дабигатран, за период наблюдения (12 месяцев) не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между уровнем вЧ-СРБ и кровотечениями.

В когорте пациентов, перенесших ЧКВ и находящихся на ДАТ ($n=302$, 68,9% с сопутствующей ФП, 41,7% получали ПОАК в качестве антикоагулянта) кровотечения ≥ 3 баллов по классификации BARC были ассоциированы с уровнем вЧ-СРБ $\geq 2,5$ мг/л (ОР 2,75 (95% ДИ: 1,61-4,78), $p=0,0003$) [39]. В классификации BARC ≥ 3 баллов фактически соответствует критериям большого кровотечения, т.е. преобладающие в нашем исследовании небольшие и малые кровотечения в данной работе не оценивались [39]. При этом другие исследования пациентов с ОКС выявили, что вЧ-СРБ является независимым предиктором ишемических событий и смерти от всех причин, но не кровотечений [38, 352]. Возможно, именно ОКС меняет профиль воспалительных изменений у пациентов с ФП, что приводит к несогласованным результатам при сравнении когорт только с ФП или только с ОКС.

Маркеры фиброза – галектин-3 и TGF- β 1 – в нашем исследовании также статистически значимо не различались в группах с наличием и отсутствием кровотечений, как на ретроспективном, так и на проспективном этапе исследования.

В проведенном ранее субанализе исследования ARISTOTLE [117] ассоциация галектина-3 с риском кровотечений у пациентов с ФП также не была выявлена, что согласуется с полученными данными для пациентов с ФП и ОКС. Взаимосвязь уровня TGF- β 1 в крови и риска кровотечений ранее не изучалась.

В настоящем исследовании не обнаружено статистически значимых различий концентрации **вЧ-тропонина I** между группами пациентов с наличием/отсутствием кровотечений на ретроспективном и проспективном этапах. В то же время концентрация **вЧ-тропонина T** была статистически значимо ниже в группе пациентов с наличием кровотечений (0,95 пг/мл [0,67; 1,64] и 1,56 пг/мл [1; 2,06] соответственно, $p=0,010$) (проспективный этап). Кроме того, при проведении **однофакторного логистического регрессионного анализа** вЧ-тропонин T оказался статистически значимо ассоциирован со сниженным риском развития кровотечений (ОШ 0,44 (95% ДИ: 0,22-0,87), $p=0,018$). Подобные данные в доступной литературе отсутствуют.

По-нашему мнению, этому есть два возможных объяснения данному факту. Во-первых, медианное значение вЧ-тропонина T среди нашей когорты составило 1,34 [0,84; 1,92] пг/мл, что

ниже 99 перцентиля и означает норму. Среди найденных нами исследований по изучению риска кровотечений [42, 353] ни в одном не сравниваются группы со столь низкими значениями вч-тропонина Т. Во-вторых, как было упомянуто ранее, наше исследование не в полной мере сопоставимо по типам кровотечений с данными научной литературы, поскольку в нашей когорте большинство эпизодов составили небольшие кровотечения, которые не учитывались в большинстве обсуждаемых исследований [110, 354].

В доступной литературе найдено одно исследование, где авторы оценили риски кровотечений у пациентов с уровнем вч-тропонина Т ниже 99 перцентиля [42]. В популяционном исследовании среди 9550 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний или кровотечений, в течение периода наблюдения (медиана 9,0 лет) было задокументировано 847 кровотечений, потребовавших госпитализации (92% ЖКК) [42]. Уровни вч-тропонина Т в сыворотке крови были статистически значимо ассоциированы с кровотечением в каждом из выделенных диапазонов концентрации: для 6-8,9 нг/л коэффициент риска составил 1,28 (95% ДИ: 1,06-1,59), для 9-13,9 нг/л - 1,52 (95% ДИ: 1,21-1,91) и для ≥ 14 нг/л - 2,05 (95% ДИ: 1,56-2,69) по сравнению с концентрацией < 3 нг/л [42]. Стоит отметить, что при сопоставлении значений, медианы вч-тропонина Т обеих групп наших пациентов (с наличием и отсутствием баллов по шкале кровотечений) оказываются в самой низкой группе < 3 нг/л, которая использовалась в вышеупомянутом исследовании [42] как референсная.

Ранее у пациентов с ФП было обнаружено увеличение рисков кровотечений при повышении уровня вч-тропонина Т. Так, в объединенном субанализе исследований ARISTOTLE и RE-LY [354] наиболее значимыми предикторами большого кровотечения были концентрация фактора дифференциации роста-15 (GDF-15), вч-тропонина Т и гемоглобина, а также возраст пациента и наличие кровотечений в анамнезе. Это клинико-лабораторная модель составила основу для разработки шкалы ABC-кровотечение, которая превзошла в предикторной ценности кровотечений шкалы HAS-BLED и ORBIT [354]. Позже шкала ABC-кровотечение была успешно валидирована на когортах пациентов, получающих двойную антитромботическую терапию (антиагрегант + антикоагулянт) [110, 354]. Так, в субанализе исследования Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) [110] повышенный уровень вч-тропонина Т был независимо и статистически значимо ассоциирован с более высокой частотой больших кровотечений ($p < 0,001$), а шкала ABC-кровотечение лучшим образом стратифицировала пациентов по риску кровотечений, чем шкала HAS-BLED [110].

В исследовании S. Jaakkola и соавт. [353] изучали причины повышенного вч-тропонина Т у пациентов с ФП, экстренно госпитализированных в отделение неотложной помощи. Когорта была поделена на две группы с учетом уровня вч-тропонина Т: 1ая группа с нормальным уровнем

≤ 14 нг/л ($n=795$, средний возраст $72,0 \pm 14$ лет, 45,7% мужчины, сопутствующая ИБС - у 23,4% пациентов) и 2ая группа с уровнем вч-тропонина Т в диапазоне от 15 до 100 нг/л ($n=2116$, средний возраст $81,0 \pm 12$ лет, 51,5% мужчины, сопутствующая ИБС – у 32,3% пациентов) [353]. Наиболее частыми причинами госпитализации во 2ой группе были пароксизм ФП (18,1%), инфекция (18,3%), ишемический инсульт/ТИА (10,7%) и сердечная недостаточность (5,0%) [353]. Возраст ≥ 75 лет, СКФ < 45 мл/мин/1,73м², СРБ ≥ 50 мг/л и гемоглобин $< 10,0$ г/дл были наиболее значимыми предикторами более высокого уровня вч-тропонина Т в общей когорте пациентов, принявших участие в данном исследовании [353].

Точный механизм взаимосвязи повышения вч-тропонинов и кровотечений неизвестен, выявлено лишь несколько совпадающих факторов риска: курение, возраст, повышение ЧСС и наличие АГ [43, 355, 356].

Важно отметить, что, несмотря на изучаемую и обсуждаемую выше ассоциацию вч-тропонина Т и кровотечений, в актуальных клинических рекомендациях европейского общества кардиологов по фибрилляции предсердий [78] данный биомаркер упоминается в первую очередь в контексте повышения рисков тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Так, вч-тропонины (как Т, так и I) являются одним из критериев шкалы ABC-инсульт, разработанной на основе данных более 10 тысяч пациентов с ФП, и не уступающей CHA₂DS₂-VASc в предикторной ценности [111]. Важность оценки уровня тропонина как прогностического маркера в популяции пациентов с ФП также вытекает из результатов субанализа исследований RE-LY [357] и ARISTOTLE [358]: уровень вч-тропонина I был независимо статистически значимо ассоциирован с повышенным риском инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти.

Учитывая, что риски тромбоэмболии и кровотечений прямо противопоставлены, возможно, наш результат можно оценить не с точки зрения снижения риска кровотечений у пациентов с повышением вч-тропонина Т, а с точки зрения повышения рисков тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ИБС, которые мы не оценивали в соответствии с целью и задачами настоящего исследования.

6.2.8. Обсуждение результатов фармакокинетического и фармакогенетического анализов: ривароксабан и апиксабан

Согласно полученным нами данным, у пациентов с гетерозиготным генотипом *ТС* по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1*, по сравнению с пациентами с гомозиготными генотипами *ТТ* и *СС*, $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ **ривароксабана** были статистически значимо выше ($p=0,040$ и $p=0,048$ соответственно). Для изучаемых полиморфных вариантов rs1045642,

rs2032582 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5*, rs35599367 гена *CYP3A4* и rs890293 гена *CYP2J2* подобной зависимости концентрации ривароксабана от генотипа не выявлено.

В доступной литературе найдено лишь два исследования, в которых прослеживалась статистически значимая взаимосвязь концентрации ривароксабана с полиморфным вариантом rs1128503 гена *ABCB1* [60, 166]. Так, Y. Wang и соавт. [166] продемонстрировали, что среди китайских пациентов с ФП ($n=155$, средний возраст $72,0 \pm 10,7$ года, 52,3% мужчин, 100% монголоидной расы) у носителей дикого генотипа *TT* выявлена статистически значимо более высокая $C_{\min,ss}$ ривароксабана ($33,80$ нг/мл [$19,00$; $51,90$]), чем у пациентов, с гетерозиготным генотипом *CC* ($29,10$ нг/мл [$15,61$; $57,22$], $p=0,042$). Однако при сравнении $C_{\min,ss}$ ривароксабана у пациентов с генотипом *CC* и *TC*, а также *TT* и *TC*, также, как и в нашем исследовании, статистически значимых различий авторы не обнаружили ($p>0,05$) [166]. N.U. Ain и соавт. [60] при изучении 66 пакистанцев с ФП (средний возраст $70,2 \pm 6,0$ года) также выявили, что у пациентов с генотипом дикого типа *AA* (или *TT*) $C_{\min,ss}$ через месяц приема ривароксабана определялась на уровне $12,06 \pm 7,31$ нг/мл, что было статистически значимо выше, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом *AG* ($6,51 \pm 4,15$ нг/мл, $p=0,004$) и гомозиготным генотипом *GG* ($5,66 \pm 2,42$ нг/мл, $p=0,029$) [60]. Некоторое расхождение с результатами нашего исследования, где наиболее высокая концентрация наблюдалась у пациентов с гетерозиготным генотипом, может быть объяснено низкой представленностью пациентов с генотипом *TT* в нашем исследовании (7 пациентов).

Распространенность полиморфного варианта rs1128503 гена *ABCB1* колеблется среди представителей разных этнических групп [359]. Так, частота встречаемости аллеля G достигает 80% у африканцев, 56% - у европейцев и жителей средней Азии, 51-53% - у американцев и скандинавов, а у жителей южной и восточной Азии она встречается реже (39%) [359]. Стоит отметить, что в вышеприведенных исследованиях [60, 166] принимали участие пациенты из южной и восточной Азии, отсюда более широкое представительство носителей дикого генотипа.

В ряде других исследований в многоэтнических когортах (европейская, американская, азиатская популяции) статистически значимая взаимосвязь между rs1128503 гена *ABCB1* и фармакокинетическими параметрами ривароксабана не была установлена [164, 165, 168]. Таким образом, различия в результатах не могут быть объяснены исключительно этническим фактором, вероятно, имеют место быть также другие вмешивающиеся факторы - клинические параметры, малочисленность выборки и неоднородность дизайна исследований.

В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязи между наличием полиморфных вариантов rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5*, rs35599367 гена *CYP3A4* и $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана.

Убедительные данные о взаимосвязи концентрации апиксабана в плазме и перечисленных полиморфных вариантов генов были представлены в трех исследованиях [65, 177, 360]. Так, С. Dimatteo и соавт. [177] у пациентов с ФП ($n=80$, медиана возраста 76,0 лет [38,0; 90,0], 66% мужчин) при проведении множественной линейной регрессии, с коррекцией на возраст, пол, сопутствующую медикаментозную терапию и дозу апиксабана, выявили, что наличие вариантного аллеля А rs4148738 гена *ABCB1*, было взаимосвязано с более низкой $C_{\max}$ апиксабана ($p=0,048$). Для $C_{\min,ss}$ апиксабана статистически значимой ассоциации обнаружено не было, другие полиморфные варианты генов в этом исследовании не изучались [177]. Прямое соотнесение результатов с нашим исследованием в данном случае невозможно, поскольку мы не измеряли $C_{\max}$ апиксабана, а среди полиморфных вариантов не исследовали именно rs4148738 гена *ABCB1*. А S. Ueshima и соавт. [65] в двух последовательных исследованиях получили данные в отношении взаимосвязи фармакокинетических параметров апиксабана и rs776746 гена *CYP3A5*. Среди 44 пациентов с ФП из Японии соотношение $C_{\min}/D$ апиксабана в плазме крови было статистически значимо выше у пациентов с генотипом *AA* или *AG* гена *CYP3A5* по сравнению с пациентами с генотипом *GG* гена *CYP3A5* ($p<0,05$) [65]. Годом позже этой же исследовательской командой опубликованы данные, включавшие 81 пациента с ФП из Японии: среднее значение кажущегося общего клиренса (CL/F , apparent oral clearance) апиксабана было в 1,52 раза выше у пациентов с генотипом *GG* по сравнению с пациентами с генотипами *AA* или *AG* [360]. При наличии вариантного аллеля А rs776746 гена *CYP3A5* изофермент *CYP3A5* не производится или производится в очень малых количествах, что приводит к замедленному метаболизму лекарственных средств (в частности, апиксабана), которые являются субстратами *CYP3A5* [360]. В нашем исследовании среди пациентов, принимающих апиксабан, $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ были выше у пациентов с генотипом *AG* по сравнению с генотипом *GG* по полиморфному варианту rs776746 гена *CYP3A5*, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,35$ и $p=0,52$ соответственно). Существенным ограничением стало крайне малое количество лиц с генотипом *AG* (3 пациента) и отсутствие пациентов с генотипом *AA*, принимающих апиксабан.

Однако вышеобсуждаемые результаты исследований С. Dimatteo и соавт. [177] и А S. Ueshima и соавт. [65, 360] не были подтверждены в более крупном полногеномном исследовании - 1325 пациентов с ФП, принимающих апиксабан [154]. Анализ генов-кандидатов *ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *SULT1A1* в отношении AUC, $C_{\max}$ и $C_{\min,ss}$ показал статистическую значимость только для rs2231142 гена *ABCG2* ($p=0,0013$, $p=0,0009$, $p=0,0002$ соответственно), который в нашем исследовании не изучался [154]. Кроме того, в ряде других исследований также не обнаружена статистически значимая ассоциация фармакокинетических параметров и исследуемых нами полиморфных вариантов генов [164, 361-363]. Авторы приходят к заключению, что необходимы дальнейшие более крупные исследования для подтверждения или

опровержения данной взаимосвязи [164, 361-363]. Возможно, клинические параметры, такие как возраст, масса тела пациента, функция почек, прием сопутствующих лекарственных препаратов имеют более значимый вклад в фармакокинетику апиксабана, чем генетические полиморфные варианты [164, 177, 363, 364].

В доступной научной литературе найдено только одно исследование [68], посвященное изучению взаимосвязи концентрации ПОАК (в частности ривароксабана или апиксабана) и полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2J2* у пациентов, находящихся на ДАТ или ТАТ. В многоцентровом проспективном исследовании Д.А. Сычева и соавт. [68] приняли участие 103 пациента с ФП и ОКС (средний возраст $73 \pm 9,8$ года, 54,5% мужчин, 26,3% ДАТ, 73,7% ТАТ): равновесная минимальная концентрация ривароксабана в плазме крови не зависела от наличия изучаемых в этом исследовании полиморфных вариантов генов *CYP3A5* (rs776746), *CYP2C19* (rs4244285, rs12248560), *ABCB1* (rs1045642, rs4148738) [68, 163].

Несмотря на то, что влияние изучаемых полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2J2* на концентрацию ривароксабана или апиксабана подтверждено в нескольких исследованиях [60, 62, 65, 177, 360], большое количество авторов сталкиваются с противоречивыми результатами или вовсе с отсутствием какой-либо статистической значимости во взаимосвязи фармакокинетических и фармакогенетических параметров [164, 165, 362]. Этот факт можно объяснить несколькими причинами:

1. Множественные пути элиминации. Ривароксабан выводится почками в неизменённом виде (около 30%), а также метаболизируется несколькими цитохромами (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*) и гидролизуется эстеразами [365]. Апиксабан также экскретируется почками ($\approx 27\%$) и метаболизируется преимущественно *CYP3A4/5*, но частично также и *CYP1A2*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2J2* [160]. При снижении активности одного пути другие могут компенсаторно усиливаться, нивелируя влияние отдельного полиморфизма [159, 365].

2. Доминирующая роль негенетических факторов. В исследовании J. Nakagawa и соавт. [165] функция почек, оцениваемая по скорости клубочковой фильтрации, показала более сильную ассоциацию с концентрациями ривароксабана и апиксабана, чем носительство таких полиморфных вариантов, как rs1045642, rs2032582, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A4*, rs2231142 гена *ABCG2*, rs10514321 гена *CYP2J2* [163, 165]. Кроме того, в вариабельность экспозиции лекарственного средства часто вносят больший вклад возраст, масса тела, сопутствующая терапия (например, ингибиторы P-gp/*CYP3A*) [362, 364].

3. Различия в дизайне исследований и популяциях. Неоднородность популяций (этническая принадлежность, возраст, коморбидность), разный размер выборок, отличия в методах измерения концентраций препаратов и выбор различных полиморфных вариантов генов приводят к противоречивым результатам [30, 159].

Мы также не выявили статистически значимых различий в $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана и апиксабана у пациентов с наличием/отсутствием кровотечений как в ретроспективной, так и в проспективной части настоящего исследования.

В доступной литературе удалось найти одно исследование, изучавшее ассоциацию кровотечений с наличием некоторых полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм ривароксабана, у пациентов с ФП, находящихся на комбинированной антитромботической терапии [67]. Так, О. Батурина и соавт. [67] проводили фармакокинетический и фармакогенетический анализ среди 100 пациентов (медиана возраста 74 [64;81] года, 56% мужчин, период наблюдения 12 месяцев) с ФП, перенесших ОКС и находящихся на комбинированной антитромботической терапии: 27% пациентов получали ДАТ (ривароксабан + клопидогрел) и 73% - ТАТ (ривароксабан + клопидогрел + АСК). Для изучения авторами были выбраны следующие гены и их полиморфные варианты: *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), *ABCB1* (rs418738, rs1045642), что частично согласуется с выбранными нами полиморфными вариантами [67]. В целом, кровотечения имели место у 38 пациентов, из которых 10 классифицированы как большие кровотечения по шкале BARC и 17 как большие кровотечения по шкале ISTH [67]. $C_{min,ss}$ ривароксабана составила 58,0 [39;99] нг/мл, что согласуется с результатами нашего исследования (58,3 [30,0; 137,0] нг/мл) [67]. При проведении сравнительного анализа генотипов и $C_{min,ss}$ ривароксабана в группах пациентов с наличием и отсутствием кровотечений не было выявлено статистически значимых различий, как и в нашем исследовании [67]. Стоит отметить, что несмотря на проведение и фармакогенетического, и фармакокинетического анализа в данном исследовании результаты по соотношению изучаемой концентрации ривароксабана и различных полиморфных вариантов генов в публикации не представлены [67]. Кроме того, в цитируемом исследовании не изучался полиморфный вариант rs1128503 гена *ABCB1*, в отношении которого мы выявили статистически значимую взаимосвязь с $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ **ривароксабана**. При проведении многомерного логического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст, О. Батурина и соавт. [67] выявили следующие предикторы, ассоциированные с увеличением количества больших кровотечений по шкале ISTH: $C_{min,ss}$ ривароксабана >137 пг/мл (ОтнР 5,94 (95% ДИ: 3,13–12,99), $p<0,004$) и наличие генотипа *TT* гена *ABCB1* (rs4148738) (ОтнР 8,97 (95% ДИ: 1,48–14,49), $p<0,017$). К сожалению, полиморфный вариант rs4148738 гена *ABCB1*, в нашем исследовании не изучался [67].

Помимо этого, L. Zhang и соавт. [366] среди 15 тыс пациентов с ОКС, но без сопутствующей ФП (прием тииенопиридина и/или АСК + низкие дозы ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут или 5 мг 2 р/сут), выявили ассоциацию между риском развития больших кровотечений с C_{max} ривароксабана, полом и наличием в анамнезе процедур реваскуляризации миокарда [366].

Примечательно, что в цитируемой выше работе Y. Wang и соавт. [166] выявили генотип-зависимые изменения концентрации ривароксабана, но при этом корреляции между носительством определенных генотипов и развитием кровотечений не наблюдалось ($p \geq 0,05$). A.N.U. Ain и соавт. [60], помимо ранее обсуждаемой взаимосвязи полиморфного варианта rs1128503 гена *ABCB1* и $C_{\min,ss}$ ривароксабана, обнаружили ассоциацию $C_{\min,ss}$ ривароксабана с параметрами, отражающими состояние системы гемостаза (протромбиновое время и МНО). Однако авторами не выявлено каких-либо статистически значимых взаимосвязей между носительством полиморфных вариантов rs1045642, rs1128503, rs2032582 и rs4148738 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5* и эпизодами кровотечений (9 малых кровотечений за период наблюдения 1 месяц) [60, 236]. Таким образом, исследования, доказавшие последовательную взаимосвязь «полиморфный вариант – изменение концентрации препарата – кровотечения» в настоящий момент в доступной литературе отсутствуют. Наиболее вероятно, эти результаты объясняются тем, что у пациентов, принимающих ривароксабан/апиксабан, на геморрагические исходы в большей степени влияют клинические параметры или потенциальные синергетические эффекты других фармакогенетических факторов [60].

6.2.9. Обсуждение результатов фармакокинетического и фармакогенетического анализов: клопидогрел

В настоящем исследовании мы изучали три полиморфных варианта *CYP2C19*17* (rs12248560), *CYP2C19*2* (rs4244285) и *CYP2C19*3* (rs4986893) гена *CYP2C19*. Важно отметить, что гетерозиготный генотип *AG CYP2C19*3* выявлен только у одного пациента, остальные 93 участника имели дикий генотип *GG*, в связи с чем последующий анализ данного полиморфного варианта не проводился. Это закономерно, учитывая частоту встречаемости аллели *CYP2C19*3* в РФ - около 0,5–2,8% [190], а в общеевропейской популяции – 0,3% [184].

При оценке взаимосвязи фармакокинетических и фармакогенетических параметров нами выявлено, что у пациентов с диким генотипом *GG CYP2C19*2* $C_{\min,ss}$ клопидогрела была статистически значимо выше, чем у носителей вариантного аллеля А (генотипы *AA* и *AG*) ($p=0,043$). Статистически значимых различий $C_{\min,ss}$ клопидогрела среди носителей различных генотипов (гомозиготный *TT*, гетерозиготный *CT*, гомозиготный *CC*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* обнаружено не было.

Ранее проведенные исследования убедительно доказывают, что носительство низкофункционального аллеля *CYP2C19*2* (rs4244285) напрямую ассоциировано со сниженным образованием активного метаболита клопидогрела и, как следствие, с низким антиагрегантным

эффектом, что приводит к недостаточному ингибированию активности тромбоцитов и значительно увеличивает риск тромботических осложнений [69, 367-369]. В метаанализе М.Н. Shahin и соавт. [369] было показано, что у носителей *CYP2C19*2* уровень активного метаболита в плазме ниже, а риск сердечно-сосудистых событий выше, особенно после перенесенного ЧКВ.

Эти данные подтверждаются также в исследовании пациентов, находящихся на комбинированной антитромбоцитарной терапии [198]. Среди 147 пациентов (62% на ТАТ, 93,4% принимали клопидогрел) после трехмесячного периода наблюдения наличие полиморфного варианта *CYP2C19*2* было независимо ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (комбинированная конечная точка: ИМ, тромбоз стента, ЧКВ, ишемический инсульт, сердечно-сосудистая смерть) (ОР 5,21 (95% ДИ: 1,03 - 26,28), $p=0,045$) [198]. Другими словами, в популяции пациентов, получающих ТАТ или ДАТ, недостаточное ингибирование тромбоцитов по-прежнему является значимым фактором повышенного тромботического риска [198]. Хотя в нашем исследовании не проводилась оценка клинической значимости полиморфного варианта *CYP2C19*2* (rs4244285) в плане эффективности клопидогрела, полученные нами данные относительно снижения минимальной плазменной концентрации препарата у носителей низкофункционального аллеля *CYP2C19*2* согласуются с данными мировой литературы [198].

В цитируемое выше исследование Д.А. Сычева и соавт. [68], сопоставимым с нашим по исследуемой когорте пациентов (больные с ФП и ОКС, находящихся на ДАТ или ТАТ), прогностической ценностью обладал факт наличия полиморфного варианта *CYP2C19*17* (rs12248560): этот аллельный вариант оказался единственным генетическим маркером, который был статистически значимо ассоциирован с частотой госпитализаций (0% против 6,7%; $p=0,046$) и сердечно-сосудистой смертностью (0% против 8,9%; $p=0,021$). Кроме того, у носителей аллеля *CYP2C19*17* ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболитаторы) по сравнению с "нормальными" метаболитаторами (*CYP2C19*1*1*) ингибирование тромбоцитов было повышено ($37,8\% \pm 28,9$ против $25,0\% \pm 25,9$; $p=0,013$) [68]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании носители аллеля *CYP2C19*17* имели более высокую $C_{\min,ss}$ клопидогрела, чем "нормальные" метаболитаторы, однако это различие не достигло статистической значимости ($p=0,19$).

Анализ фармакокинетических и фармакогенетических факторов, ассоциированных с развитием кровотечений, в нашем исследовании, выявил только одно статистически значимое различие: на **ретроспективном** этапе среди пациентов с кровотечениями $C_{\min,ss}$ клопидогрела была статистически значимо выше - 69,1 [26,8; 106,9] нг/мл, чем у пациентов без кровотечений - 29,9 [17,8; 79,1] нг/мл ($p=0,026$). Определение концентрации клопидогрела в крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием.

ВЭЖК обычно используется для идентификации и количественной оценки химических соединений [370]. Около 5%-40% пациентов, получающих терапию клопидогрелом, могут проявлять к нему устойчивость и возможную причину можно четко объяснить с помощью анализа уровней метаболитов препарата в крови пациента [371]. Однако из-за низкого уровня пролекарства в плазме после приема и нестабильности производных тиола метод ВЭЖХ имеет ограничения для определения уровня препарата в плазме пациента [372].

Фармакокинетика клопидогрела и его метаболитов - производном карбоновой кислоты клопидогрела (CLPM, Clopidogrel carboxylic acid) и изомерах Н1-Н4 тиольного метаболита клопидогрела (СТМ, Clopidogrel thiol metabolite) – прежде всего была изучена на здоровых добровольцах [372]. В то время как эти полученные параметры могут отличаться у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [372]. D. Sibbing и соавт. [373] обнаружили снижение темпа преобразования клопидогрела в его активный тиол-метаболит у пациентов с тромбозом стента в анамнезе после ЧКВ, а именно, статистически более низкие значения C_{max} СТМ у пациентов после ЧКВ (3,2 нг/мл), чем в контрольной группе здоровых пациентов (14,5 нг/мл) после введения клопидогрела в дозе 600 мг [373]. В другом исследовании [372] среди пациентов с анамнезом ССЗ C_{max} изомеров Н3 и Н4 СТМ составили 5,29 и 7,13 нг/мл, соответственно, и были ниже, чем те, о которых сообщалось у здоровых добровольцев, согласно литературным данным: 17,8 нг/мл для Н3 и 16,4 нг/мл для изомера Н4 после той же дозы клопидогрела 75 мг [374, 375]. Одной из возможных причин снижения превращения клопидогрела в активные изомеры является нарушение кровотока в тканях (ишемия) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [372]. Это может привести к снижению абсорбции препарата и нарушению его метаболизма в печени [372]. T. Geisler и соавт. [376] выявили, что предикторной ценностью в отношении нарушения реакции на лечение клопидогрелом (влияние на системное воздействие изомеров СТМ) обладают такие факторы, как ОКС, возраст старше 65 лет, наличие сопутствующего СД или почечной недостаточности [376].

Выявление факторов, влияющих как на фармакокинетические, так и фармакодинамические реакции при приеме клопидогрела затруднено, поскольку неясно, полностью ли эти факторы объясняют изменчивость реакции на лечение клопидогрелом [377]. В исследовании A.L. Frelinger и соавт. [377] - несмотря на высокий комплаенс, диету, ограничение курения, контроль за назначенными ЛС, включая ИПП и статины, и исключение полиморфных вариантов CYP2C19 - фармакокинетика и фармакодинамика клопидогреля различались в исследуемой группе здоровых добровольцев. По оценкам авторов, вмешивающиеся неуточненные факторы составили 82% и 64% межсубъектных вариаций фармакокинетических параметров и фармакодинамических ответов соответственно [377].

Нами не найдено исследований, где напрямую проводилась бы оценка фармакокинетических параметров клопидогрела в ассоциации с кровотечениями. Однако получены результаты, подтверждающие использование мониторинга функции тромбоцитов для выявления пациентов с повышенным риском кровотечения [378]. У 429 пациентов с ФП и ЧКВ, находящихся на ТАТ усиленное ингибирование тромбоцитов при приеме клопидогрела было взаимосвязано с повышенным риском большого кровотечения и смертности от всех причин [378]. Пациенты, оказавшиеся в самом низком квинтиле функции тромбоцитов (<93 AU/мин), имели статистически значимо более высокий риск кровотечения по шкале TIMI (ОР 3,13 (95% ДИ: 1,38-7,09), $p=0,01$) и смертности от всех причин (ОР 3,42 (95% ДИ: 1,55-7,52), $p=0,004$) по сравнению с остальными пациентами [378].

Ранее М. Karażniewicz-Łada и соавт. [372] выявили статистически значимую корреляцию между $C_{\max}$ активного изомера H4 и агрегацией тромбоцитов ($p=0,025$) у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, что указывает на предикторную ценность обоих факторов в плане прогнозирования реакции пациента на терапию клопидогрелом. Высокая агрегация тромбоцитов (747 AU/min), сосуществующая с низкими концентрациями изомера H4 в плазме ($C_{\max}$ 2,5 нг/мл), определяемыми у одного субъекта, предполагает плохую реакцию на лечение клопидогрелом и может привести к развитию серьезных сердечно-сосудистых осложнений [379]. Некоторые исследования показали, что мониторинг функции тромбоцитов может быть особенно полезен у пациентов со снижением метаболизма клопидогрела (носители CYP2C19*2) [380, 381].

Фармакокинетический анализ клопидогрела и его метаболитов может быть полезным инструментом для выявления пациентов, подверженных риску высокой реактивности тромбоцитов при лечении. Требуются дальнейшие исследования для поиска ассоциаций между уровнями клопидогрела и его метаболитов в крови и кровотечениями у пациентов, находящихся на ДАТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты диссертационного исследования

1 этап исследования. На первом этапе исследования нами были отобраны истории болезни 342 пациентов в возрасте 65 лет и старше с сочетанием ФП и ИБС, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении в период с 01 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г. Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия перенесенного ИМ в анамнезе: группа 1 - 214 пациентов с отсутствием ПИКС и группа 2 - 128 пациентов с наличием ПИКС. Максимальное количество одновременно назначенных препаратов в 1 группе составило 7 [6;8], во 2 группе - 8 [6;9], различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,002$). Пять и более препаратов одновременно, что соответствует критерию полипрагмазии, получали 199 (93,0%) пациентов в 1 группе и 124 (96,9%) пациентов во 2 группе (различия между группами статистически не значимы, $p=0,203$). При рассмотрении антикоагулянтной терапии обращает на себя внимание тот факт, что антикоагулянты не получали 44 (20,6%) пациента в 1 группе и 33 (25,8%) пациента во 2 группе ($p=0,325$). При анализе лекарственных назначений на соответствие STOPP/START критериям, выявлено, что 197 (92%) пациентов в группе ФП и ИБС без ПИКС и 122 (95%) пациентов в группе ФП и ИБС с ПИКС имели хотя бы один START-критерий ($p=0,347$), а 87 (41%) пациентов и 67 (52%) пациентов соответственно имели хотя бы один STOPP-критерий ($p=0,047$).

Далее нами были отобраны истории болезни 425 пациентов в возрасте 65 лет и старше с сочетанием ФП и ИБС, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении того же учреждения в период с 01 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г., то есть спустя 4 календарных года. Включенные в исследование пациенты также были разделены на две группы: группа 1 - 245 пациентов с отсутствием ПИКС и группа 2 - 180 пациентов с наличием ПИКС. При сравнении индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с наличием/отсутствием ПИКС выявлено статистически значимо большее его значение во 2 группе по сравнению с таковым в 1 группе – (7 [6;9] баллов и 6 [5;7] баллов соответственно; $p<0,001$). Максимальное количество одновременно назначенных препаратов в 1 группе составило 9 [7;10], во 2 группе - 8 [7;10] ($p=0,18$). Подавляющее большинство пациентов принимали пять и более препаратов одновременно: 98,0% в 1 группе и 99,4% во 2 группе ($p=0,80$). Среди антикоагулянтной терапии самой назначаемой стала группа прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), в то время как варфарин получали лишь 1,2% пациентов в 1 группе и 2,7% во 2 группе ($p=0,29$). Только 2 (0,8%) пациента в 1 группе и 4 (2,2%) пациента во 2 группе вообще не получали антикоагулянты

($p=0,25$). При анализе лекарственных назначений на соответствие STOPP/START критериям, у 50,2% пациентов 1 группы и у 40,0% пациентов 2 группы в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, согласно критериям STOPP, но назначенные ЛС ($p=0,047$). Также у 66,1% и 71,7% пациентов 1 и 2 групп соответственно не были назначены ЛС, которые рекомендованы согласно критериям START.

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

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

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

"Отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе": 25,0% пациентов во 2 группе и 36,7% пациентов в 1 группе ($p=0,037$ между группами).

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

2 этап исследования. Трансторакальная ЭхоКГ с применением методики speckle tracking была проведена 95 пациентам, включенных во второй этап исследования. Полученные данные были проанализированы как в общей когорте больных ($n=95$), так и в группах пациентов с пароксизмальной формой ФП (группа 1, $n=75$) и с постоянной формой ФП (группа 2, $n=20$).

Как линейный, так и объемные параметры ЛП ожидаемо различались в группах в зависимости от формы ФП: передне-задний размер ЛП, минимальный и максимальный объемы ЛП, а также индекс объема ЛП были статистически значимо больше у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p<0,001$ для всех сравнений). При сравнительном анализе параметров систолической функции ЛЖ выявлено, что у пациентов с постоянной формой ФП и ударный объем, и фракция выброса были статистически значимо меньше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p=0,039$ и $p=0,008$ соответственно), хотя медианное значение ФВ в обеих группах соответствовало норме (63,64% [58,63; 69,62] в 1 группе и 57,38% [50,54; 65,56] во 2 группе). Параметры диастолической функции ЛЖ тоже различались между группами: скорость пика Е, ускорение пика Е и скорость трикуспидальной регургитации были статистически значимо выше ($p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,006$ соответственно), а показатель ИВРТ статистически значимо ниже ($p<0,001$) во 2 группе по сравнению с 1 группой.

Как показатель глобального продольного стрейна ЛЖ, так и показатель глобального циркулярного стрейна ЛЖ были статистически значимо ниже по абсолютному значению в группе пациентов с постоянной ФП в отличие от пациентов с пароксизмальной ФП ($p<0,001$ и $p=0,018$ соответственно). Показатель стрейна ЛП, как и его скорости, также оказались

статистически значимо ниже у пациентов с постоянной формой ФП, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Также индекс жесткости ЛП во 2 группе был статистически значимо выше, а индекс растяжимости – ниже, чем в 1 группе ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Маркеры воспаления, фиброза и повреждения миокарда были проанализированы в группах в зависимости от формы ФП, пола и возраста. Среди пациентов с ФП и перенесенным ОКС у мужчин статистически значимо ($p < 0,05$) выше были значения индексов SII (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) и MHR (моноциты / ЛПВП), уровни вч-тропонина Т в крови, а у женщин – значения индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты) и уровень галектина-3 в крови. У пациентов > 68 лет статистически значимо ($p < 0,05$) выше были значения индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты), но статистически значимо ниже ($p < 0,05$) уровень вч-тропонина I в крови, чем у пациентов ≤ 68 лет. Уровни вч-СРБ и ТФР- $\beta 1$ в крови статистически значимо не различались в группах по полу и возрасту. В группах в зависимости от формы ФП статистически значимых различий выявлено не было.

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

При опросе пациентов на наличие жалоб на кровотечения за период приема двойной антитромботической терапии до момента включения пациента в исследование 71 (68%) пациент из 105 отметил наличие подобных симптомов. Одним из наиболее частых вариантов кровотечений на ретроспективном этапе стали: синяки у 37 (35,2%) пациентов, носовые кровотечения у 37 (35,2%) пациентов, кровотечения из полости рта у 24 (22,9%) пациентов, кровотечения из мелких ран у 19 (18,1%) пациентов. Опираясь на полученные результаты, мы классифицировали данные жалобы по шкале кровотечений и выделили две группы пациентов: группа 1 - с одним и более баллом по шкале кровотечений ($n = 59$) и группа 2 - 0 баллов по шкале кровотечений ($n = 46$) на ретроспективном этапе. Пациенты с отсутствием кровотечений в анамнезе получали в среднем меньшее количество лекарственных средств, чем пациенты с наличием кровотечений в анамнезе (7,5 [6,0; 9,0] и 9 [7; 10] соответственно, $p = 0,034$). Более 10

препаратов одновременно было назначено статистически значимо чаще пациентам с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе (39,0% и 15,2% пациентов соответственно, $p=0,014$).

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

Далее мы проанализировали результаты фармакокинетического и фармакогенетического анализов. Среди пациентов с ФП и перенесенным ОКС носители генотипа *ТС* по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1* имели статистически значимо более высокие $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ ривароксабана, чем носители генотипов *ТТ* и *СС* ($p=0,040$ для $C_{min,ss}$ и $p=0,048$ для $C_{min,ss}/D$). Статистически значимой взаимосвязи между уровнем остаточной равновесной концентрации ривароксабана/апиксабана и генотипами по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293) выявлено не было.

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

Ограничения настоящего диссертационного исследования

К ограничениям настоящего исследования относится сравнительно небольшой объем выборки на втором этапе, обусловивший немногочисленность групп при выполнении фармакокинетического анализа. Период наблюдения составил 16 недель, что не позволяет оценить отдаленные результаты. Совокупность указанных факторов предопределила небольшое число больших и клинически значимых кровотечений в когорте пациентов на втором этапе.

При анализе фармакокинетических параметров выбор был сделан в пользу остаточной равновесной концентрации; пиковая концентрация, кажущийся общий клиренс, а также концентрация других метаболитов клопидогрела не оценивались.

Кроме того, все пациенты, включенные в исследование на втором этапе, являлись представителями европеоидной расы, что ограничивает возможность генерализации полученных результатов на другие популяции.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования

Учитывая высокую частоту сопутствующего ОКС у пациентов с ФП, приоритетным направлением остается повышение безопасности ДАТ. В этой связи перспективным представляется поиск лабораторных маркеров (системного воспаления, фиброза, повреждения миокарда), ассоциированных с геморрагическим риском, что необходимо для разработки эффективных методов профилактики кровотечений, а также определения прогноза.

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

Перспективным направлением является масштабирование фармакогенетических исследований для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии в составе ДАТ. В дополнение к изученным в настоящей работе полиморфным вариантам, целесообразно оценить носительство вариантов rs4148738 гена *ABCB1* и rs2231142 гена *ABCG2*, оказывающих влияние на фармакологический ответ при приеме апиксабана и ривароксабана.

Наконец, требует продолжения поиск ассоциаций между концентрацией клопидогрела и его активных метаболитов в плазме крови и риском геморрагических осложнений.

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом у мужчин статистически значимо ($p<0,05$) выше были значения индекса MHR (моноциты / ЛПВП) и уровень вч-тропонина Т в крови, а у женщин – значения индексов SII (тромбоциты × нейтрофилы / лимфоциты) и PLR (тромбоциты / лимфоциты) и уровень галектина-3 в крови. У пациентов >68 лет статистически значимо ($p<0,05$) выше было значение индекса PLR (тромбоциты / лимфоциты), но статистически значимо ниже ($p<0,05$) уровни вч-тропонина Т и вч-тропонина I в крови, чем у пациентов ≤68 лет. Уровни вч-СРБ и трансформирующего фактора роста β1 в крови статистически значимо не различались в группах по полу и возрасту.

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

6. У пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом уровень вч-тропонина I статистически значимо линейно обратно коррелировал со

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

7. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесенным острым коронарным синдромом носители генотипа *ТС* по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1* имели статистически значимо более высокие $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана, чем носители генотипов *ТТ* и *СС* ($p=0,040$ для $C_{\min,ss}$ и $p=0,048$ для $C_{\min,ss}/D$). Статистически значимой взаимосвязи между уровнем остаточной равновесной концентрации ривароксабана/апиксабана и генотипами по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582), *CYP3A5* (rs776746), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP2J2* (rs890293) выявлено не было.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АДФ – аденозиндифосфат
 АК – аортальный клапан
 АКШ – аортокоронарное шунтирование
 АлАТ – аланинаминотрансфераза
 АсАТ – аспартатаминотрансфераза
 АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
 АСК – ацетилсалициловая кислота
 БА – бронхиальная астма
 БКК – блокаторы кальциевых каналов
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 вч-Тр I – высокочувствительный тропонин I
 вч-Тр Т – высокочувствительный тропонин Т
 ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
 ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДАТ – двойная анти тромботическая терапия
 ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
 ДИ – доверительный интервал
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ЗПА – заболевание периферических артерий
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИВРТ – время изоволюмического расслабления
 иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4
 ИИ – ишемический инсульт
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМбпST – инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ
 иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМпST – инфаркт миокарда со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КА – коронарные артерии

КАГ – коронарография

КДР – конечный диастолический размер

КДО – конечно-диастолический объём

КСО – конечно-систолический объём

КФ – когнитивные функции

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левой коронарной артерии

ЛП – левое предсердие

ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а)

МНО – международное нормализованное отношение

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НС – нестабильная стенокардия

ОАК – оральные антикоагулянты

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОтнР – относительный риск

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

сОР – скорректированное отношение рисков

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТАТ – тройная антитромботическая терапия

ТЗС – толщина задней стенки

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТФР $\beta 1$ – Трансформирующий фактор роста бета 1 (*англ.* transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УО – ударный объем

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

AISI - aggregate inflammation systemic index

СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

$C_{\max}$ – пиковая (максимальная) концентрация

$C_{\min,ss}$ – остаточная равновесная концентрация

СУР450 – cytochrome P450 (*русс.* цитохром P450)

DT – время замедления раннего диастолического наполнения

Е – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка

E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца

MACE – major adverse cardiac events (*русск.* большие сердечно-сосудистые события)

MHR - monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio

NLR - neutrophil to lymphocyte ratio

PLR - platelet to lymphocyte ratio

SII - systemic immune inflammation index

SIRI - systemic inflammation response index

START – Screening Tool to Alert to Right Treatment

STOPP – Screening Tool of Older People's Prescriptions

$T_{1/2}$ – период полувыведения

V_p – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых : клинические рекомендации / утв. Министром здравоохранения Рос. Федерации. – Электрон. дан. – Москва, 2025. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/382_2.
2. Heart disease and stroke statistics–2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 10. – P. e56–e528.
3. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / M. A. Shkolnikova, D. A. Jdanov, R. A. Ildarova [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 2. – P. 74–84.
4. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 35. – P. 2746–2751.
5. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis / A. Odutayo, C.X. Wong, A.J. Hsiao [et al.] // *The BMJ*. – 2016. – Vol. 354. – P. i4482.
6. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circulation Research*. – 2017. – Vol. 120. – № 9. – P. 1501–1517.
7. Возможности антикоагулянтной терапии в улучшении состояния когнитивных функций и повышении приверженности пациентов лечению / О.Д. Остроумова, С.С. Телкова, А.В. Дубинина [и др.] // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2025. – Т. 9, № 1. – С. 69-76.
8. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 40. – P. 4194.
9. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble / E. Michniewicz, E. Mlodawska, P. Lopatowska [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. – 2018. – Vol. 63. – № 1. – P. 30–35.
10. К вопросу о повышении безопасности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, получающих антитромботическую терапию / О.Д. Остроумова, А.В. Дубинина, В.А. Де [и др.] // *Фарматека*. – 2023. – Т. 30. – № 14. – С. 57–67.
11. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction / E.Z. Soliman, M.M. Safford, P. Muntner [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 174. – № 1. – P. 107–114.

12. Фармакотерапия пожилых полиморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: практическое применение STOPP/START-критериев / А.И. Кочетков, С.С. Телкова, А.В. Дубинина [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 31. – № 4. – С. 24–34.
13. Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать «идеальный» прямой оральный антикоагулянт? / О.Д. Остроумова, А.В. Дубинина, С.С. Телкова [и др.] // Медицинский Совет. – 2024. – № 16. – С. 54–62.
14. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44. – № 38. – P. 3720–3826.
15. Atrial fibrillation incidence, prevalence, predictors, and adverse outcomes in acute coronary syndromes: A pooled analysis of data from 8 million patients / J.J. Noubiap, T.A. Agbaedeng, U.F. Nyaga [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2022. – Vol. 33. – № 3. – P. 414–422.
16. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation: The Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 119–177.
17. Анализ структуры сопутствующих заболеваний и фармакотерапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца / А.В. Дубинина, А.И. Кочетков, А.Е. Воробьева [и др.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30. – № 14. – С. 68–77.
18. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation / R.D. Lopes, G. Heizer, R. Aronson [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 380. – P. 1509–1524.
19. Антитромботическая терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца: выбор стратегии в зависимости от наличия коморбидной патологии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Дубинина [и др.] // Consilium Medicum (Врачебный консилиум). – 2026. – Т. 28, №1. – С. 28–35.
20. Antiplatelet therapy in patients with chronic coronary syndrome requiring oral anticoagulation: An updated meta-analysis of randomized trials / F. Garagoli, W. Masson, M. Lobo [et al.] // Current Problems in Cardiology. – 2025. – Vol. 51. – № 3. – P. 103250.
21. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации / утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации. – Электрон. дан. – Москва, 2024. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/154_4.
22. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации / утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации. – Электрон. дан. – Москва, 2024. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/157_5.

23. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale / R.D. Lopes, J.H. Alexander, S.M. Al-Khatib [et al.] // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159. – № 3. – P. 331–339.
24. Rivaroxaban Monotherapy vs Combination Therapy With Antiplatelets on Total Thrombotic and Bleeding Events in Atrial Fibrillation With Stable Coronary Artery Disease: A Post Hoc Secondary Analysis of the AFIRE Trial / R. Naito, K. Miyauchi, S. Yasuda [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2022. – Vol. 7. – № 8. – P. 787–794.
25. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI / C.M. Gibson, R. Mehran, C. Bode [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 25. – P. 2423–2434.
26. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Gao, X. Cai, Y. Yang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 757087.
27. Comparison of HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a report from the ESC-EHRA EORP-AF General Long-Term Registry / M. Proietti, G.F. Romiti, M. Vitolo [et al.] // *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. – 2022. – Vol. 8. – № 7. – P. 778–786.
28. Performance of the ABC-bleeding risk score for assessing major bleeding risk in Chinese patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation therapy: A real-world study / Y.F. Wang, C. Jiang, L. He [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1019986.
29. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention / M. Paciaroni, G. Agnelli, M. Giustozzi [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52. – № 4. – P. 1450–1454.
30. Effect of Gene Polymorphism on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of Rivaroxaban: State-of-the-Art Review / L. Wang, G. Chen, W. Hu [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2025. – Vol. 19. – P. 7321–7331.
31. Exome-wide association study of bleeding events in patients receiving direct oral anticoagulants / D.A. Sychev, A.A. Buianova, S.P. Abdullaev [et al.] // *Science Progress*. – 2025. – Vol. 108. – № 4. – P. 368504251398881.
32. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine / M. Whirl-Carrillo, R. Huddart, L. Gong [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2021. – Vol. 110. – № 3. – P. 563–572.
33. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation / Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn, L. Wallentin // *Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 63. – № 1. – P. 152–164.

34. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation / J. Aulin, A. Siegbahn, Z. Hijazi [et al.] // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 170. – № 6. – P. 1151–1160.
35. Persistent Systemic Inflammation Is Associated With Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients / Y. Hamanaka, Y. Sotomi, A. Hirata [et al.] // *Circulation Journal*. – 2020. – Vol. 84. – № 3. – P. 411–418.
36. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation / Z. Hijazi, J. Aulin, U. Andersson [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102. – № 7. – P. 508–517.
37. Hazarapetyan, L. Inflammation and Coagulation are Two Interconnected Pathophysiological Pathways in Atrial Fibrillation Pathogenesis / L. Hazarapetyan, P.H. Zelveian, S. Grigoryan // *Journal of Inflammation Research*. – 2023. – Vol. 16. – P. 4967–4975.
38. Inflammation during acute coronary syndromes - Risk of cardiovascular events and bleeding / D. Nanchen, R. Klingenberg, B. Gencer [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 287. – P. 13–18.
39. Impact of Nutritional and Inflammation Status on Long-Term Bleeding in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention with an Oral Anticoagulant / R. Yoshida, H. Ishii, I. Morishima [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2019. – Vol. 26. – № 8. – P. 728–737.
40. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial / Z. Hijazi, A. Siegbahn, U. Andersson [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 6. – P. 625–634.
41. Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy / Z. Hijazi, A. Siegbahn, U. Andersson [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2015. – Vol. 61. – № 2. – P. 368–378.
42. Cardiac Biomarkers and Subsequent Risk of Hospitalization With Bleeding in the Community: Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. Mathews, J. Ishigami, N. Ding [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. e013560.
43. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin / Z. Hijazi, L. Wallentin, A. Siegbahn [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 1. – P. 52–61.
44. Increased expression of NF-AT3 and NF-AT4 in the atria correlates with procollagen I carboxyl terminal peptide and TGF- β 1 levels in serum of patients with atrial fibrillation / F. Zhao, S. Zhang, Y. Chen [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2014. – Vol. 14. – P. 167.

45. Role of serum TGF- β 1 level in atrial fibrosis and outcome after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation / Y. Tian, Y. Wang, W. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – № 51. – P. e9210.
46. Cardiovascular magnetic resonance-determined left ventricular myocardium impairment is associated with C-reactive protein and ST2 in patients with paroxysmal atrial fibrillation / L. Zhao, S. Li, C. Zhang [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2021. – Vol. 23. – № 1. – P. 30.
47. Serum galectin-3 level as a marker of thrombogenicity in atrial fibrillation / D. Kocyigit, K.M. Gurses, M.U. Yalcin [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2017. – Vol. 31. – № 6. – P. e22120.
48. Biomarkers of increased bleeding risk in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation: a narrative review / A. Ibrahim, A. Abdalwahab, M. Gillan [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2025. – Vol. 15. – № 4. – P. 876–887.
49. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / M. Gong, A. Cheung, Q.S. Wang [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – Vol. 34. – № 3. – P. e23104.
50. Galectin-3 in acute coronary syndrome / L. Agnello, G. Bivona, B. Lo Sasso [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2017. – Vol. 50. – № 13-14. – P. 797–803.
51. Amin, H.Z. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure / H.Z. Amin, L.Z. Amin, I.P. Wijaya // *Clujul Medical*. – 2017. – Vol. 90. – № 2. – P. 129–132.
52. Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / M.L. Antoni, E.A. ten Brinke, J.Z. Atary [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – № 16. – P. 1332–1337.
53. Prognostic Significance of the Combination of Left Atrial Reservoir Strain and Global Longitudinal Strain Immediately After Onset of ST-Elevation Acute Myocardial Infarction / N. Iwahashi, K. Kimura, M. Kosuge [et al.] // *Circulation Journal*. – 2022. – Vol. 86. – № 10. – P. 1581–1589.
54. The prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size / M. Ersbøll, M.J. Andersen, N. Valeur [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 26–33.
55. Left atrial strain is associated with long-term mortality in acute coronary syndrome patients / P.R. Pedersson, K.G. Skaarup, M.C.H. Lassen [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2024. – Vol. 40. – № 4. – P. 841–851.

56. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation / J.Y. Shih, W.C. Tsai, Y.Y. Huang [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – Vol. 24. – № 5. – P. 513–519.
57. Short-term outcomes of non-ST segment elevation acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a single-center speckle tracking echocardiographic study in Vietnam / H.V. Trinh, D.V. Nguyen, L.D. Do [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1619262.
58. Integrated Advanced Echocardiographic and Biomarker Approach for the Early Detection of Atrial Cardiomyopathy in Middle-Aged Patients With Atrial Fibrillation / A. Borizanova, E. Kinova, V. Koleva [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17. – № 7. – P. e88642.
59. The role of galectin-3 in patients with permanent and paroxysmal Atrial Fibrillation and echocardiographic parameters of left atrial fibrosis / M. Mariana Barros Melo da Silveira, J. Victor Batista Cabral, A. Tavares Xavier [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2023. – Vol. 50. – № 11. – P. 9019–9027.
60. Bleeding Events Associated with Rivaroxaban Therapy in Naive Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Longitudinal Study from a Genetic Perspective with INR Follow-Up / N.U. Ain, N. Ali, A. Ullah [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60. – № 10. – P. 1712.
61. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis / Q. Xie, Q. Xiang, G. Mu [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2018. – Vol. 24. – № 30. – P. 3558–3565.
62. Effect of ABCB1 gene variants on rivaroxaban pharmacokinetic and hemorrhage events occurring in patients with non-valvular atrial fibrillation / D. Zhang, W. Qin, W. Du [et al.] // *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. – 2022. – Vol. 43. – № 4. – P. 163–171.
63. The Influence of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Aged 80 Years and Older with Nonvalvular Atrial Fibrillation / D. Sychev, O. Ostroumova, M. Cherniaeva [et al.] // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2022. – Vol. 29. – № 5. – P. 469–480.
64. ABCG2 Gene Polymorphisms May Affect the Bleeding Risk in Patients on Apixaban and Rivaroxaban / H. Kim, T.J. Song, J. Yee [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2023. – Vol. 17. – P. 2513–2522.
65. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, R. Fujii [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2017. – Vol. 27. – № 9. – P. 329–336.
66. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов / К.Б. Мирзаев, Д.В. Иващенко, И.В. Володин [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2020. – Т. 16. – № 5. – С. 670–677.

67. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Predictors of Major Bleeding Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Combined Antithrombotic Therapy / O. Baturina, M. Chashkina, D. Andreev [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13. – № 9. – P. 1371.
68. CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban / D.A. Sychev, O.A. Baturina, K.B. Mirzaev [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2020. – Vol. 13. – P. 29–37.
69. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update / C.R. Lee, J.A. Luzum, K. Sangkuhl [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 112. – № 5. – P. 959–967.
70. Effects of different CYP2C19 genotypes on prognosis of patients complicated with atrial fibrillation taking clopidogrel after PCI / Q. Zhang, Z. Zhong, B. Li [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2018. – Vol. 16. – № 4. – P. 3492–3496.
71. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома / А.И. Кочетков, В.А. Де, С.В. Батюкина [и др.] // *Качественная клиническая практика*. – 2024. – № 3. – С. 55–67.
72. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial / W.J. Dewilde, T. Oirbans, F.W. Verheugt [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – № 9872. – P. 1107–1115.
73. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation / C.P. Cannon, D.L. Bhatt, J. Oldgren [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 16. – P. 1513–1524.
74. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial / P. Vranckx, M. Valgimigli, L. Eckardt [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – № 10206. – P. 1335–1343.
75. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / R.D. Lopes, H. Hong, R.E. Harskamp [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2019. – Vol. 4. – № 8. – P. 747–755.
76. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex / A.P. Carnicelli, H. Hong, S.J. Connolly [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145, № 4. – P. 242–255.

77. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk / P. Urban, R. Mehran, R. Collieran [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 31. – P. 2632–2653.
78. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) / I.C. Van Gelder, M. Rienstra, K.V. Bunting [et al.] // *European Heart Journal*. – 2024. – Vol. 45. – № 36. – P. 3314–3414.
79. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J.A. Joglar, M.K. Chung, A.L. Armbruster [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – № 1. – P. e1–e156.
80. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors / T.F. Chao, G.Y.H. Lip, Y.J. Lin [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 118. – № 4. – P. 768–777.
81. Atrial fibrillation: diagnosis and management-summary of NICE guidance / M. Perry, S. Kemmis Betty, N. Downes [et al.] // *The BMJ*. – 2021. – Vol. 373. – P. n1150.
82. Comparative validation of HAS-BLED, GARFIELD-AF and ORBIT bleeding risk scores in Asian people with atrial fibrillation treated with oral anticoagulant: A report from the COOL-AF registry / P. Chichareon, A. Winijkul, G.Y.H. Lip [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2023. – Vol. 89. – № 8. – P. 2472–2482.
83. Pharmacogenetics of vitamin K antagonists and bleeding risk prediction in atrial fibrillation / M.J. Serna, J.M. Rivera-Caravaca, R. Gonzalez-Conejero [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 48. – № 6. – P. e12929.
84. Berg, D.D. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation / D.D. Berg, C.T. Ruff, D.A. Morrow // *Clinical Chemistry*. – 2021. – Vol. 67. – № 1. – P. 87–95.
85. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies / X. Li, S. Peng, X. Wu [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2022. – Vol. 32. – № 6. – P. 1519–1527.
86. Predicting Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP), and Left Atrial Diameter (LAD) in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Ablation / B. Ding, P. Liu, F. Zhang [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2022. – Vol. 28. – P. e934569.

87. Predictive value of CHA₂DS₂ VASc score combined with hs CRP for new onset atrial fibrillation in elderly patients with acute myocardial infarction / Y. Fu, Y. Pan, Y. Gao [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 175.
88. Biomarkers for characterization of heart failure - Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction / C. Sinning, T. Kempf, M. Schwarzl [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 227. – P. 272–277.
89. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Metabolic Syndrome / C. Georgakopoulos, C. Vlachopoulos, G. Lazaros, D. Tousoulis // *Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 26. – № 5. – P. 898–908.
90. Hansson, G.K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease / G.K. Hansson // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, № 16. – P. 1685–1695.
91. Value of Syntax Score II in Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With NSTEMI-ACS Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / E. Yildirim, E. Ermis, S. Allahverdiyev [et al.] // *Angiology*. – 2019. – Vol. 70. – № 9. – P. 860–866.
92. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors / L. Wu, R.W. Emmens, J. van Wezenbeek [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109. – № 10. – P. 1271–1281.
93. Neutrophil-lymphocyte ratio and clinical outcomes in 19,697 patients with atrial fibrillation: Analyses from ENGAGE AF TIMI 48 trial / A. Fagundes Jr, C.T. Ruff, D.A. Morrow [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 386. – P. 118–124.
94. Ассоциация показателей воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / О.С. Павлова, Н.В. Ясюкайт, О.А. Барбук [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2024. – Т. 30. – № 1. – С. 108–120.
95. Kutlay, Ö. Inflammatory biomarkers derived from whole blood cell count in atrial fibrillation patients / Ö. Kutlay, Z. Yalim, A.K. Aktan // *Kardiologija*. – 2023. – Vol. 63. – № 8. – P. 50–55.
96. Harada, M. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management / M. Harada, D.R. Van Wagoner, S. Nattel // *Circulation Journal*. – 2015. – Vol. 79. – № 3. – P. 495–502.
97. Ghareghani, A. The role of systemic inflammatory indices in predicting atrial fibrillation and its complications: a narrative review / A. Ghareghani, S. Abbaszadeh, M.A. Takhshid // *Current Medical Research and Opinion*. – 2024. – Vol. 40, № 10. – P. 1657–1666.
98. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a predictor of mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / D.L.E. Villanueva, M.D. Tiongson, J.D. Ramos, E.J. Llanes // *Lipids in Health and Disease*. – 2020. – Vol. 19. – № 1. – P. 55.

99. Association of platelet-to-lymphocyte count ratio with myocardial reperfusion and major adverse events in patients with acute myocardial infarction: a two-centre retrospective cohort study / A. Maimaiti, Y. Li, Y.T. Wang [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9. – № 9. – P. e025628.
100. Admission Monocyte/HDL Ratio Predicts Adverse Cardiac Remodeling After ST-Elevation Myocardial Infarction / F. Eyyupkoca, O. Yildirim, S. Sivri [et al.] // *Revista de Investigación Clínica*. – 2022. – Vol. 74. – № 2. – P. 104–112.
101. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction / J. Liu, W. Ao, J. Zhou [et al.] // *American Journal of Translational Research*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 4892–4899.
102. Use of neutrophil-lymphocyte ratio for risk stratification and relationship with time in therapeutic range in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A pilot study / K. Cosansu, M.B. Vatan, H. Gunduz, R. Akdemir // *Clinical Cardiology*. – 2018. – Vol. 41. – № 3. – P. 339–342.
103. New Uses of Platelet-Lymphocyte Ratio for Bleeding Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pilot Study / K. Cosansu, C.M. Ureyen, H. Kılıc [et al.] // *Dicle Medical Journal*. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 24–33.
104. The monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / C. Li, H. Fan, Y. Liu [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 21. – P. 1627.
105. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors / D.S.G. Conway, L.A. Pearce, B.S.P. Chin [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 15. – P. 1962–1967.
106. Dobrev, D. Calcium handling abnormalities in atrial fibrillation as a target for innovative therapeutics / D. Dobrev, S. Nattel // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2008. – Vol. 52. – № 4. – P. 293–299.
107. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects / K.M. Eggers, L. Lind, H. Ahlström [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29. – № 18. – P. 2252–2258.
108. Jeremias, A. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded / A. Jeremias, C.M. Gibson // *Annals of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 142. – № 9. – P. 786–791.
109. Comparison of C-reactive protein levels in patients who do and do not develop atrial fibrillation during electrophysiologic study / B. Pirat, I. Atar, C. Ertan [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 100. – № 10. – P. 1552–1555.
110. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48 / D.D. Berg, C.T. Ruff, P. Jarolim [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 6. – P. 760–771.

111. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation / Z. Hijazi, J. Lindbäck, J.H. Alexander [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 20. – P. 1582–1590.
112. The impact of myocardial fibrosis biomarkers in a heart failure population with atrial fibrillation – The HARVEST-Malmö study / Z. Nezami, H. Holm, M. Ohlsson [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 982871.
113. The relationship between serum markers of collagen turnover and cardiovascular outcome in the elderly: the Cardiovascular Health Study / E. Barasch, J.S. Gottdiener, G. Aurigemma [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2011. – Vol. 4. – № 6. – P. 733–739.
114. Sun, W.P. Biomarkers for Predicting the Occurrence and Progression of Atrial Fibrillation: Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Protein and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 / W.P. Sun, X. Du, J.J. Chen // *International Journal of Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6926510.
115. Lippi, G. Galectin-3 in atrial fibrillation: Simple bystander, player or both? / G. Lippi, G. Cervellin, F. Sanchis-Gomar // *Clinical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 48. – № 12. – P. 818–822.
116. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels / K.M. Gurses, M.U. Yalcin, D. Kocyigit [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115. – № 5. – P. 647–651.
117. Galectin-3 is associated with worse clinical outcome in patients with atrial fibrillation: A substudy from the ARISTOTLE trial / S. Asberg, Z. Hijazi, A. Siegbahn [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 426–426.
118. Galectin-3 in Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications / N. Clementy, E. Piver, A. Bisson [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 976.
119. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease / G. Maiolino, G. Rossitto, L. Pedon [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – Vol. 35. – № 3. – P. 725–732.
120. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease / J. Tunon, L.M. Blanco-Colio, C. Cristobal [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113. – № 3. – P. 434–440.
121. Galectin-3 in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation / Q. Kang, X. Li, M. Yang [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2018. – Vol. 478. – P. 166–170.
122. Galectin-3 in Acute Myocardial Infarction Patients with Atrial Fibrillation / D. Stanojevic, S. Apostolovic, D. Stokanovic [et al.] // *Medical Principles and Practice*. – 2019. – Vol. 28. – № 3. – P. 284–290.

123. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens / J.G. Travers, F.A. Kamal, J. Robbins [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – № 6. – P. 1021–1040.
124. Диагностическая ценность определения биомаркеров фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца / А.И. Кочетков, А.В. Дубинина, Н.Е. Гаврилова [и др.] // *Фарматека*. – 2025. – Т. 32. – № 1. – С. 34–41.
125. Dzialo, E. Crosstalk between the TGF- β and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis / E. Dzialo, K. Tkacz, P. Blyszczuk // *Acta Biochimica Polonica*. – 2018. – Vol. 65. – № 3. – P. 341–349.
126. Yang, E.Y. Transforming growth factor beta 1-induced changes in cell migration, proliferation, and angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane / E.Y. Yang, H.L. Moses // *The Journal of Cell Biology*. – 1990. – Vol. 111. – № 2. – P. 731–741.
127. Predictive variables for the presence of vascular malformations as the cause of basal ganglia hemorrhages / N. Dinc, S.Y. Won, N. Brawanski [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2020. – Vol. 43. – № 1. – P. 223–229.
128. TGF- β 1 polymorphism increases the risk of bleeding complications in patients on oral anticoagulant after cardiac valve replacement / W. Kim, J. Yee, B.C. Chang [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2021. – Vol. 36. – № 12. – P. 1885–1891.
129. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction / J.E. Moller, G.S. Hillis, J.K. Oh [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – № 17. – P. 2207–2212.
130. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women / T.S.M. Tsang, M.E. Barnes, K.R. Bailey [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2001. – Vol. 76. – № 5. – P. 467–475.
131. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction / R. Beinart, V. Boyko, E. Schwammenthal [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44. – № 2. – P. 327–334.
132. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy / N. Sabharwal, R. Cemin, K. Rajan [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 94. – № 6. – P. 760–763.
133. Орлова И.Ю. Структурно-функциональные изменения сердца и когнитивный статус пациентов с различными формами фибрилляции предсердий: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. / Орлова Ирина Юрьевна ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2024. – 165 с.
134. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation / M. Cameli, G.E. Mandoli, F. Loiacono [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 220. – P. 208–213.

135. Measures of left atrial function predict incident atrial fibrillation in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary intervention / D. Modin, F.J. Olsen, S. Pedersen [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 263. – P. 1–6.
136. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function / M. Cameli, M. Lisi, F.M. Righini [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2012. – Vol. 10 – P. 4.
137. Ремоделирование левого предсердия у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, в зависимости от формы сопутствующей фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, А.В. Дубинина, Н.Е. Гаврилова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2025. – Vol. 21. – № 34. – P. 18–25.
138. Incremental prognostic value of left atrial reservoir strain after ST-segment elevation myocardial infarction for the prediction of new-onset atrial fibrillation / L. Caunite, R. Myagmardorj, X. Galloo [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2025. – Vol. 41. – № 8. – P. 1577–1587.
139. Predictive value of left atrial strain in relation to atrial fibrillation following acute myocardial infarction / A.W. Svartstein, M.H. Lassen, K.G. Skaarup [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 364. – P. 52–59.
140. Left atrial strain in patients without cardiovascular disease: uncovering influencing and related factors / J.F. Forteza-Albertí, Y. Rico, A. Leiva [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 15.
141. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected by Delayed-Enhancement MRI / S.S. Kuppahally, N. Akoum, N.S. Burgon [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – № 3. – P. 231–239.
142. The Prognostic Value of Left Atrial Function in Patients with Acute Myocardial Infarction / J. Tangen, T.M. Nguyen, D. Melichova [et al.] // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14. – № 18. – P. 2027.
143. The value of left atrial longitudinal strain in evaluating left atrial appendage spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation / C.S. Ma, S.K. Sun, L. Wang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1090139.
144. Left Atrial Strain Determinants During the Cardiac Phases / G.G. Malaescu, O. Mirea, R. Capota [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. 381–391.
145. Significant dependency of left atrial strain on left ventricular longitudinal motion / T. Nishikage, H. Yamamoto, N. Fukumoto [et al.] // *Journal of Echocardiography*. – 2023. – Vol. 21. – № 4. – P. 149–156.
146. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for Detection of Acute Coronary Occlusions in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients / T.M. Stokke, K.H. Haugaa, K. Russell [et al.] // *Diagnostics*. – 2025. – Vol. 15. – № 15. – P. 1864.

147. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? / O.A. Smiseth, H. Torp, A. Opdahl [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 15. – P. 1196–1207.
148. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training / S. Karlsen, T. Dahlslett, B. Grenne [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 18.
149. Rationale and design of the EACVI AFib Echo Europe Registry for assessing relationships of echocardiographic parameters with clinical thrombo-embolic and bleeding risk profile in non-valvular atrial fibrillation / M. Galderisi, E. Donal, J. Magne [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 19. – № 3. – P. 245–252.
150. Clinical significance of echocardiographic left ventricular hypertrophy for predicting left atrial appendage thrombotic milieu in patients with atrial fibrillation and CHA₂DS₂ VASc scores of 0–2 / K. Minami, T. Machino-Ohtsuka, T. Nakatsukasa [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 419. – P. 132682.
151. P917 Additional value of atrial parameters evaluated by echocardiography on the scales of cardioembolic risk in atrial fibrillation / S. Moral, A. Panaro, E. Ballesteros [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21. – Suppl. 1. – P. jez319.553.
152. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability / C. Dimatteo, G. D'Andrea, G. Vecchione [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 144. – P. 1–5.
153. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding / G. Paré, N. Eriksson, T. Lehr [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – № 13. – P. 1404–1412.
154. Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events / S. Attelind, P. Hallberg, M. Wadelius [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – P. 982955.
155. Genetic variants influenced the risk of bleeding and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicentre prospective cohort study / Q. Xiang, Z. Wang, G. Mu [et al.] // *Clinical and Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 13. – № 5. – P. e1263.
156. Global genetic diversity of human apolipoproteins and effects on cardiovascular disease risk / Y. Zhou, R. Mägi, L. Milani, V.M. Lauschke // *Journal of Lipid Research*. – 2018. – Vol. 59. – № 10. – P. 1987–2000.
157. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor / E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3. – № 3. – P. 514–521.
158. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective,

- efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa / D.J. Pinto, M.J. Orwat, S. Koch [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 50. – № 22. – P. 5339.
159. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review / J. Raymond, L. Imbert, T. Cousin [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 37.
160. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review / W. Byon, S. Garonzik, R.A. Boyd, C.E. Frost // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2019. – Vol. 58. – № 10. – P. 1265–1279.
161. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects / C. Frost, J. Wang, S. Nepal [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 75. – № 2. – P. 476–487.
162. An ADR pharmaceutical care for severe gastrointestinal bleeding of rivaroxaban in a patient with nonvalvular atrial fibrillation based on TDM and genetic testing: a case report / Y. Huang, H. Gao, M. Chen [et al.] // *BMC Medical Genomics*. – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. 147.
163. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н.А. Шаталова, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* – 2023. – Т. 19. – № 5. – С. 470–478.
164. Impact of the genotype and phenotype of CYP3A and P-gp on the apixaban and rivaroxaban exposure in a real-world setting / C. Lenoir, J. Terrier, Y. Gloor [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – P. 526.
165. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation / J. Nakagawa, T. Kinjo, M. Iizuka [et al.] // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2021. – Vol. 128. – P. 297–304.
166. Influence of ABCB1 Gene Polymorphism on Rivaroxaban Blood Concentration and Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation / Y. Wang, M. Chen, H. Chen, F. Wang // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 639854.
167. Influence of ABCB1, CYP3A5 and CYP3A4 gene polymorphisms on prothrombin time and the residual equilibrium concentration of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice / D.A. Sychev, A.V. Sokolov, O.V. Reshetko [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2022. – Vol. 32. – P. 301–307.
168. The impact of ABCB1, CYP3A4/5 and ABCG2 gene polymorphisms on rivaroxaban trough concentrations and bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation / T. Wu, S. Wu, L. Li [et al.] // *Human Genomics*. – 2023. – Vol. 17. – P. 59.
169. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study / A.L. Sennesael, A.S. Larock, J. Douxflis [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2018. – Vol. 16. – P. 28.

170. Eight pharmacokinetic genetic variants are not associated with the risk of bleeding from direct oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients / A.M. Campos-Staffico, M.P. Dorsch, G.D. Barnes [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1007113.
171. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients / R.H. Kang, S.M. Jung, K.A. Kim [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2009. – Vol. 29. – № 3. – P. 272–277.
172. Using Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants to Predict Changes in Their Pharmacokinetics and the Risk of Adverse Drug Reactions / N.A. Shnayder, M.M. Petrova, P.A. Shesternya [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – № 5. – P. 451.
173. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis / D.A. Sychev, A. Vardanyan, A. Rozhkov [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2018. – Vol. 22. – № 1. – P. 51–54.
174. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants / K.I. Foerster, S. Hermann, G. Mikus, W.E. Haefeli // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2020. – Vol. 59. – № 8. – P. 967–980.
175. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies / L. Wang, D. Zhang, N. Raghavan [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2010. – Vol. 38. – № 3. – P. 448–458.
176. Identifying the dominant contribution of human cytochrome P450 2J2 to the metabolism of rivaroxaban, an oral anticoagulant / T. Zhao, Y. Chen, D. Wang [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 2022. – Vol. 36. – P. 121–129.
177. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability / C. Dimatteo, G. D'Andrea, G. Vecchione [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. – Vol. 145. – P. 24–26.
178. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel / P. Savi, J.M. Pereillo, M.F. Uzabiaga [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2000. – Vol. 84. – № 5. – P. 891–896.
179. Sanofi Aventis. Product monograph: Plavix (clopidogrel 75 and 300 mg tablets), manufacturer's standard / Sanofi Aventis. – 2011. – P. 1–60.
180. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation / H.J. Zhu, X. Wang, B.E. Gawronski [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2013. – Vol. 344. – № 3. – P. 665–672.
181. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite / M. Kazui, Y. Nishiya, T. Ishizuka [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2010. – Vol. 38. – № 1. – P. 92–99.
182. Clopidogrel pharmacogenetics / N.L. Pereira, C.S. Rihal, D.Y.F. So [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12. – № 4. – P. e007811.

183. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 / S.A. Scott, K. Sangkuhl, A.R. Shuldiner [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2012. – Vol. 22. – № 2. – P. 159–165.
184. CYP2C19 allele frequencies in over 2.2 million direct to consumer genetics research participants and the potential implication for prescriptions in a large health system / Y. Ionova, J. Ashenhurst, J. Zhan [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2020. – Vol. 13. – № 6. – P. 1298–1306.
185. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations / I. Fricke-Galindo, C. Céspedes-Garro, F. Rodrigues-Soares [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2016. – Vol. 16. – № 2. – P. 113–123.
186. Zhou, Y. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects / Y. Zhou, M. Ingelman-Sundberg, V.M. Lauschke // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 102. – № 4. – P. 688–700.
187. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 4. – P. 512–518.
188. Genomewide Association Study of Platelet Reactivity and Cardiovascular Response in Patients Treated With Clopidogrel: A Study by the International Clopidogrel Pharmacogenomics Consortium / S.S. Verma, T.O. Bergmeijer, L. Gong [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 108. – № 5. – P. 1067–1077.
189. Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients / J.P. Lewis, J.D. Backman, J.L. Reny [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 6. – № 4. – P. 203–210.
190. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона / К.Б. Мирзаев, Е.М. Зеленская, О.Л. Барбараш [и др.] // *Креативная кардиология*. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 8–19.
191. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – № 4. – P. 354–362.
192. Cytochrome p450 gene variants, race, and mortality among clopidogrel-treated patients after acute myocardial infarction / S. Cresci, J.P. Depta, P.A. Lenzini [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2014. – Vol. 7. – № 3. – P. 277–286.
193. Чернов, А.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела / А.А. Чернов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2015. – № 2. – С. 19–23.

194. Isolated and interactive impact of common CYP2C19 genetic variants on the antiplatelet effect of chronic clopidogrel therapy / D. Sibbing, D. Gebhard, W. Koch [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8. – № 8. – P. 1685–1693.
195. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y₁₂ Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis / N.L. Pereira, C. Rihal, R. Lennon [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2021. – Vol. 14. – № 7. – P. 739–750.
196. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis / M. Galli, S. Benenati, D. Capodanno [et al.] // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – № 10283. – P. 1470–1483.
197. Prevalence of clopidogrel resistance in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention / M. Blaziak, O. Rakotoarison, B. Balcer [et al.] // *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej*. – 2025. – Vol. 21. – № 2. – P. 259–261.
198. Clinical impact of high platelet reactivity in patients with atrial fibrillation and concomitant percutaneous coronary intervention on dual or triple antithrombotic therapy / M. Berteotti, A.M. Gori, B. Giusti [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2023. – Vol. 55. – № 4. – P. 667–679.
199. Батюкина, С.В. Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18., 3.3.6. / Батюкина Светлана Владимировна ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2023. – 186 с.
200. Дзамихов, К.К. Когнитивный статус полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18. / Дзамихов Кантемир Каральбиевич ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2024. – 304 с.
201. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 9. – С. 6117.
202. Сычев, Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / Д.А. Сычев. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : ЦОП «Профессия», 2018. – 272 с.
203. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. – 2013. – Vol. 3., № 1. – P. 1–150.
204. Дё, В.А. Персонализация антитромботической терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.18., 3.3.6. / Дё Валерия Анатольевна ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2024. – 264 с.

205. Шаталова, Н.А. Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18., 3.3.6. / Шаталова Наталья Андреевна ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2024. – 270 с.
206. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. - 2017. – Vol. 18. – № 12. – P. 1301-1310.
207. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28. – № 1. – P. 1–39.e14.
208. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2016. – Vol. 29. – № 4. – P. 277-314.
209. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. - 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 355-383.
210. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / L.P. Badano, T.J. Kolias, D. Muraru [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. - 2018. – Vol. 19. – № 6. – P. 591-600.
211. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – Vol. 24. – № 3. – P. 277–313.
212. Increase in ventricular–arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis / Q. Shang, L.S. Tam, J.E. Sanderson [et al.] // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51. – № 12. – P. 2215–2223.
213. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study / B.A. Borlaug, M.M. Redfield, V. Melenovsky [et al.] // *Circulation-Heart Failure Impact Factor*. – 2013. – Vol. 6. – № 5. – P. 944–952.

214. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy / A.C. Boyd, Q. Lo, K. Devine [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2013. – Vol. 26. – № 12. – P. 1415–1423.;
215. Nikitin, N.P. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / N.P. Nikitin, N.K. Witte, S. D. Thackray [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2003. – Vol. 4., № 1. – P. 36–42.;
216. Left atrial stiffness index as a marker of early target organ damage in hypertension / Y. Zhao, Q. Sun, J. Han [et al.] // *Hypertension Research*. - 2021. – Vol. 44. – № 3 – P. 299–309.
217. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study / T. Andersson, A. Magnuson, I.L. Bryngelsson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 14. – P. 1061–1067.
218. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study / V. Vanbeselaere, C. Truyers, S. Elli [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2016. – Vol. 16. – P. 61.
219. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation / J.C. LaMori, S.H. Mody, H.J. Gross [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2013. – Vol. 7. – № 2. – P. 53–62.
220. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort / B.D. Jani, B.I. Nicholl, R. McQueenie [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № FI_3. – P. f329–f336.
221. Multimorbidity, polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly patients with atrial fibrillation: A report from the China Atrial Fibrillation Registry Study / X. Guo, M. Li, X. Du [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 988799.
222. Анализ фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии в реальной клинической практике: применение критериев STOPP/START / Е.В. Ших, С.С. Еремина, О.Д. Остроумова [и др.] // *Качественная клиническая практика*. – 2026. – № 1. – С. 32-44.
223. Prevalence of multimorbidity and its correlates among older adults in Eastern Nepal / S. Balakrishnan, I. Karmacharya, S. Ghimire [et al.] // *BMC Geriatrics*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 425.
224. Multimorbidity in Patients With Acute Coronary Syndrome Is Associated With Greater Mortality, Higher Readmission Rates, and Increased Length of Stay: A Systematic Review / K. Breen, L. Finnegan, K. Vuckovic [et al.] // *Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2020. – Vol. 35. – № 6. – P. E99–E110.
225. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, G.K. Hansson // *Nature*. – 2011. – Vol. 473. – № 7347. – P. 317–325.

226. Peripheral Artery Disease as a Risk Factor for Myocardial Infarction / E.L. Pérez Mejias, S.M. Faxas, N.T. Taveras [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. e15655.
227. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization / M.P. Bonaca, R.M. Bauersachs, S.S. Anand [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 21. – P. 1994–2004.
228. Temporal Trends in Post Myocardial Infarction Heart Failure and Outcomes Among Older Adults / A. Kochar, J.A. Doll, L. Liang [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 531–539.
229. Use of the CHA₂DS₂ VASc Score to Predict Subsequent Myocardial Infarction in Atrial Fibrillation / S.K. Chua, P.S. Huang, J.J. Chen [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 74. – P. 37–43.
230. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality / V. Milazzo, N. Cosentino, S. Genovese [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2021. – Vol. 1307. – P. 153–169.
231. Albuminuria, Reduced Kidney Function, and the Risk of ST and non ST segment elevation myocardial infarction / S.N. de Chickera, S.E. Bota, J.P. Kuwornu [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – № 20. – P. e009995.
232. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / R.W. Major, M.R.I. Cheng, R.A. Grant [et al.] // *PLOS ONE*. – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. e0192895.
233. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) / J.J. Santopinto, K.A.A. Fox, R.J. Goldberg [et al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – № 9. – P. 1003–1008.
234. Return to the workforce following coronary artery bypass grafting: A Danish nationwide cohort study / J.H. Butt, R. Rørth, K. Kragholm [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 251. – P. 15–21.
235. The impact of clinical phenotypes of coronary artery disease on outcomes in patients with atrial fibrillation: A post-hoc analysis of GLORIA-AF registry / B. Huang, Y. Liu, H.M. Lam [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2025. – Vol. 55. – № 3. – P. e14378.
236. Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования / Д.А. Сычев, С.В. Батюкина, О.Д. Остроумова [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2023. – Т. 78. – № 2. – С. 120–131.
237. Сычев, Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / Д.А. Сычев. – 3-е изд. – Тверь: «Триада», 2026. – 447 с.

238. Potentially inappropriate prescribing in polymedicated older adults with atrial fibrillation and multimorbidity: a Swedish national register-based cohort study / C. Amrouch, D.L. Vetrano, C. Damiano [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1476464.
239. Impact of multimorbidity and polypharmacy on the management of patients with atrial fibrillation: insights from the BALKAN-AF survey / M. Koziel, S. Simovic, N. Pavlovic [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2021. – Vol. 53. – № 1. – P. 17–25.
240. Polypharmacy and health outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, K. Nyfort-Hansen, D. Rowett [et al.] // *Open Heart*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. e001257.
241. Inappropriate prescribing according to the STOPP/START criteria in older people from a primary care setting / A. Castillo-Páramo, A. Clavería, A. Verdejo González [et al.] // *European Journal of General Practice*. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 281–289.
242. Alhawassi, T.M. Prevalence of potentially inappropriate medications use among older adults and risk factors using the 2015 American Geriatrics Society Beers criteria / T.M. Alhawassi, W. Alatawi, M. Alwhaibi // *BMC Geriatrics*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 154.
243. Mair, A. Addressing the challenge of polypharmacy / A. Mair, M. Wilson, T. Dreischulte // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2020. – Vol. 60. – P. 661–681.
244. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature / M.B. Zazzara, K. Palmer, D.L. Vetrano [et al.] // *European Geriatric Medicine*. – 2021. – Vol. 12. – № 3. – P. 463–473.
245. Prevalence and risk of inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in two Swiss atrial fibrillation registries / G. Montrasio, M.F. Reiner, A. Wiencierz [et al.] // *Vascular Pharmacology*. – 2022. – Vol. 147. – P. 107120.
246. Trend of anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation considering risks of cerebral infarction and bleeding / N. Tsuji, Y. Takahashi, M. Sakai [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 192.
247. Apixaban and limiting aspirin for patients with atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, and multimorbidity / K.A. Krychtiuk, R.D. Lopes, D.M. Wojdyla [et al.] // *JACC: Advances*. – 2024. – Vol. 3. – № 11. – P. 101335.
248. Белозерских, Ю.С. Клиническое и прогностическое значение определения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса : дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. / Белозерских Юлия Сергеевна ; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – Москва, 2025. – 182 с.
249. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста : клинические рекомендации / утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации. – Электрон. дан. – Москва, 2020. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/616_1.

250. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features / H. Ribeiro, I. Rodrigues, L. Napoleao [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 150. – P. 112958.
251. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study / D.C. Muhlack, L.K. Hoppe, C. Stock [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 74. – № 12. – P. 1633–1644.
252. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study / F. Moriarty, C. Hardy, K. Bennett [et al.] // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – № 9. – P. e008656.
253. Treatment with Statins in Elderly Patients / R.N. Horodinschi, A.M.A. Stanescu, O.G. Bratu [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55. – № 11. – P. 721.
254. Parodi López, N. Clinical relevance of potentially inappropriate medications and potential prescribing omissions according to explicit criteria – a validation study / N. Parodi López, S.A. Svensson, S.M. Wallerstedt // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 78. – № 8. – P. 1331–1339.
255. Clinical impact of medication review and deprescribing in older inpatients: A systematic review and meta-analysis / M. Carollo, S. Crisafulli, G. Vitturi [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2024. – Vol. 72. – № 10. – P. 3219–3238.
256. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF TIMI 48 / D.K. Gupta, A.M. Shah, R.P. Giugliano [et al.] // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – № 22. – P. 1457–1465.
257. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry / C.E. Chiang, L. Naditch-Brule, J. Murin [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2012. – Vol. 5. – № 4. – P. 632–639.
258. Casaclang-Verzosa, G. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium / G. Casaclang-Verzosa, B.J. Gersh, T.S.M. Tsang // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – № 1. – P. 1–11.
259. Colucci, W.S. Pathophysiology of heart failure / *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* // W.S. Colucci, E. Braunwald; ed. by D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. – 7th ed. – Philadelphia, PA : W.B. Saunders, 2005. – P. 509–538.
260. Time course of atrial fibrillation-induced cellular structural remodeling in atria of the goat / J. Ausma, N. Litjens, M.H.J.H. Lenders [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2001. – Vol. 33. – № 12. – P. 2083–2094.

261. Татарский, Б.А. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе фибрилляции предсердий / Б.А. Татарский, Д.А. Напалков, Н.В. Казеннова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10. – № 3. – С. 48–53.
262. Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling / T.H. Everett, E.E. Wilson, S. Verheule [et al.] // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – Vol. 291. – № 6. – P. H2911–H2923.
263. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension / C. Tsioufis, P. Stougiannos, E. Taxiarchou [et al.] // Journal of Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – № 5. – P. 965–972.
264. Dietz, J.R. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium / J.R. Dietz // Cardiovascular Research. – 2005. – Vol. 68. – № 1. – P. 8–17.
265. Assessment of Left Atrial Function in Patients with Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation using Two-Dimensional Strain / A. Lenart-Migdalska, M. Kaźnica-Wiatr, L. Drabik [et al.] // Journal of Atrial Fibrillation. – 2019. – Vol. 12. – № 3. – P. 2148.
266. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 9. – С. 6–10.
267. Особенности структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий по данным рутинной и speckle tracking эхокардиографии / А.И. Кочетков, В.А. Дё, О.Д. Остроумова [и др.] // Лечебное дело. – 2024. – № 2. – С. 84–92.
268. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т.В. Машина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – Т. 8. – № 4. – С. 43–52.
269. Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, И.Ю. Орлова, О.Д. Остроумова [и др.] // Лечащий Врач. – 2024. – Т. 3. – № 27. – С. 28–35.
270. Evaluation of left atrial and ventricular remodeling in atrial fibrillation subtype by using speckle tracking echocardiography / S. Lu, H. Liu, J. Sun [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1208577.
271. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain is Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm / B.F. Ross Agner, M.G. Katz, Z.R. Williams [et al.] // Journal of Atrial Fibrillation. – 2017. – Vol. 10. – № 4. – P. 1437.

272. Association of the Active and Passive Components of Left Atrial Deformation with Left Ventricular Function / S. Ramkumar, H. Yang, Y. Wang [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2017. – Vol. 30. – № 7. – P. 659–666.
273. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction / A. Singh, K. Addetia, F. Maffessanti [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – Vol. 10. – № 7. – P. 735–743.
274. Relationship between left atrial strain, diastolic dysfunction and subclinical atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke: the SURPRISE echo substudy / F.J. Olsen, L.M. Christensen, D.W. Krieger [et al.] // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 36. – № 1. – P. 79–89.
275. Sex differences in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome or undergoing PCI: a real-world study / Y. Shu, S.Q. Lyu, J. Tan [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2024. – Vol. 79. – № 10. – P. 1119–1132.
276. Sex-Related Differences in Clinical Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease: A Sub-Study of the MISOAC-AF Randomized Controlled Trial / A. Bekiaridou, A. Samaras, A. Kartas [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 19. – P. 5843.
277. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 8. – P. 837–847.
278. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies / C.A. Emdin, C.X. Wong, A.J. Hsiao [et al.] // *The BMJ*. – 2016. – Vol. 352. – P. h7013.
279. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF registry / J.P. Piccini, D.N. Simon, B.A. Steinberg [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2016. – Vol. 1. – № 3. – P. 282–291.
280. Kavousi, M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men / M. Kavousi // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 3.
281. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, D. Levy, S.M. Vaziri [et al.] // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271. – № 11. – P. 840–844.
282. Camm, A.J. Female gender as a risk factor for stroke associated with atrial fibrillation / A.J. Camm, I. Savelieva // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 19. – P. 1480–1484.
283. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024 / С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Саидова, М.Ю. Мироненко [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2025. – Т. 30. – № 2. – С. 6271.

284. Sex-related differences in risk factors, outcome, and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: results from the RACE II study / M. Kloosterman, H.J.G.M. Crijns, B.A. Mulder [et al.] // *Europace*. – 2020. – Vol. 22. – № 11. – P. 1619–1627.
285. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial / M. Proietti, V. Raparelli, S. Basili [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 207. – P. 258–263.
286. Impact of Diastolic Function Parameters on the Risk for Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Prospective Study / R. Doukky, E. Garcia-Sayan, M. Patel [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29. – № 6. – P. 545–553.
287. Average e' velocity on transthoracic echocardiogram is a novel predictor of left atrial appendage sludge or thrombus in patients with atrial fibrillation / M.S. Garshick, J. Mulliken, M. Schoenfeld [et al.] // *Echocardiography*. – 2018. – Vol. 35. – № 12. – P. 1939–1946.
288. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations / S. Naderi, Y. Wang, A.L. Miller [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 127. – № 2. – P. 158.e1–158.e7.
289. Young and older patients with acute myocardial infarction: differences in risk factors and angiographic characteristics / M. Sagris, P. Theofilis, V. Mistakidou [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2025. – Vol. 85. – P. 81–89.
290. Atrial fibrillation and CHADS₂ score as mortality predictors in young versus elderly patients undergoing coronary angiography / N. Teodorovich, M.S. Swissa, Y. Kogan [et al.] // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2017. – Vol. 14. – № 9. – P. 582–586.
291. Аспекты практического применения критериев STOPP/START у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара / С.В. Батюкина, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2021. – № 1. – С. 57–65.
292. Hollenberg, S.M. Valvular Heart Disease in Adults: Etiologies, Classification, and Diagnosis / S.M. Hollenberg // *FP Essentials*. – 2017. – Vol. 457. – P. 11–16.
293. Impaired Left Atrial Performance Resulting From Age-Related Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Fibrosis Burden: Insights From a Clinical Study Combining With an in vivo Experiment / K.B. Lin, K.K. Chen, S. Li [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – P. 615065.
294. Ravassa, S. Aging and atrial fibrillation: a matter of fibrosis / S. Ravassa, G. Ballesteros, J. Díez // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – Vol. 11. – № 22. – P. 9965–9966.
295. Aging dilates atrium and pulmonary veins: implications for the genesis of atrial fibrillation / N.H. Pan, H.M. Tsao, N.C. Chang [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. – № 1. – P. 190–196.

296. Aging Modulates the Substrate and Triggers Remodeling in Atrial Fibrillation / Y.K. Lin, Y.A. Chen, T.I. Lee [et al.] // *Circulation Journal*. – 2018. – Vol. 82. – № 5. – P. 1237–1244.
297. Cardiovascular Biomarkers and Imaging in Older Adults: JACC Council Perspectives / D.E. Forman, J.A. de Lemos, L.J. Shaw [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 13. – P. 1577–1594.
298. Keller, K.M. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart / K.M. Keller, S.E. Howlett // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 32. – № 9. – P. 1065–1073.
299. Left ventricular strain examination of different aged adults with 3D speckle tracking echocardiography / J.Z. Xia, J.Y. Xia, G. Li [et al.] // *Echocardiography*. – 2014. – Vol. 31. – № 3. – P. 335–339.
300. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases / N. Venteclef, V. Guglielmi, E. Balse [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 13. – P. 795–805a.
301. Preclinical systolic and diastolic dysfunctions in metabolically healthy and unhealthy obese individuals / Y.C. Wang, C.S. Liang, D.M. Gopal [et al.] // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8. – № 5. – P. 897–904.
302. Impact of overweight on left ventricular function in type 2 diabetes mellitus / M. Suto, H. Tanaka, Y. Mochizuki [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 145–153.
303. Impact of Diabetes and Increasing Body Mass Index Category on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function / A.C.T. Ng, F. Prevedello, G. Dolci [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2018. – Vol. 31. – № 8. – P. 916–925.
304. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives / K. Vlachos, K.P. Letsas, P. Korantzopoulos [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 8. – № 3. – P. 267–276.
305. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation / M.K. Chung, D.O. Martin, D. Sprecher [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – № 24. – P. 2886–2891.
306. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure / B.T. Santema, M.M.Y. Chan, J. Tromp [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109. – № 3. – P. 331–338.
307. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li, J. Solus, Q. Chen [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – № 4. – P. 438–444.
308. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort / A. Peikert, K. Kaier, J. Merz [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109. – № 3. – P. 315–323.

309. The role of systemic inflammation in paroxysmal and chronic atrial fibrillation / G. Siasos, E. Oikonomou, M. Zaromitidou [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – № 10. – P. A478.
310. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study / G.M. Marcus, M.A. Whooley, D.V. Glidden [et al.] // *American Heart Journal*. – 2008. – Vol. 155. – № 2. – P. 303–309.
311. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation / R.J. Aviles, D.O. Martin, C. Apperson-Hansen [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 24. – P. 3006–3010.
312. Application of Multi-Inflammatory Index to Predict Atrial Fibrillation Risk in Patients with Coronary Heart Disease: A Retrospective Machine Learning Study / L. Hou, K. Su, J. Zhao [et al.] // *Risk Management and Healthcare Policy*. – 2024. – Vol. 17. – P. 2907–2915.
313. How Immunonutritional Markers Are Associated with Age, Sex, Body Mass Index and the Most Common Chronic Diseases in the Hospitalized Geriatric Population – A Cross Sectional Study / S.S. Stephenson, G. Kravchenko, B. Korycka-Błoch [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16. – № 15. – P. 2464.
314. Understanding the role of host metabolites in the induction of immune senescence: Future strategies for keeping the ageing population healthy / J. Conway, M. Certo, J.M. Lord [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2022. – Vol. 179. – № 8. – P. 1808–1824.
315. Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation in STEMI Patients / T. Li, Q. Zhang, X. Gu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2025. – Vol. 31. – P. e948334.
316. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery / H. Gungor, A.S. Babu, C. Zencir [et al.] // *Medical Principles and Practice*. – 2017. – Vol. 26. – № 2. – P. 164–168.
317. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona [et al.] // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9989. – P. 154–162.
318. Plasma Galectin-3 is associated with progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation / Q. Wang, L. Xu, Y. Dong [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 226.
319. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population / A.R. van der Velde, W.C. Meijers, J.E. Ho [et al.] // *Heart*. – 2016. – Vol. 102. – № 14. – P. 1134–1141.
320. Galectin-3 and incidence of atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / O.E. Fashanu, F.L. Norby, D. Aguilar [et al.] // *American Heart Journal*. – 2017. – Vol. 192. – P. 19–25.
321. Galectin-3 and Pentraxin-3 as Potential Biomarkers in Chronic Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation: Insights from a 131-Patient Cohort / A.F. Oancea, P.C. Morariu, M. Godun [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26. – № 10. – P. 4909.

322. Increased plasma levels of NT-proBNP, Troponin T and GDF-15 are driven by persistent AF and associated comorbidities: Data from the AF-RISK study / L.M.G. Meems, V. Artola Arita, M.J.H. Velt [et al.] // *IJC Heart & Vasculature*. – 2022. – Vol. 39. – P. 100987.
323. Galectin-3 in patients with atrial fibrillation and restored sinus rhythm / A. Kisheva, Y. Yotov, T. Chervenkov [et al.] // *Folia Medica*. – 2021. – Vol. 63. – № 3. – P. 329–336.
324. Daniels, L.B. Cardiovascular biomarkers and sex: the case for women / L.B. Daniels, A.S. Maisel // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12. – № 10. – P. 588–596.
325. Sex-Specific Associations of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Incident Heart Failure / N. Suthahar, E.S. Lau, M.J. Blaha [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 76. – № 12. – P. 1455–1465.
326. Cardiac troponin is associated with cardiac outcomes in men and women with atrial fibrillation, insights from the ARISTOTLE trial / H. Rosjo, Z. Hijazi, T. Omland [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 288. – № 2. – P. 248–259.
327. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population / J.A. de Lemos, M.H. Drazner, T. Omland [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 304. – № 22. – P. 2503–2512.
328. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay / M.O. Gore, S.L. Seliger, C.R. Defilippi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 14. – P. 1441–1448.
329. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for clinical outcome in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / L. Peng, L. Liu, M. Chai [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1461923.
330. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Sonmez, F.U. Ertem, M.A. Vatankulu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2014. – Vol. 20. – P. 463–470.
331. Relationship between C-reactive protein levels and regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / B.D. Rosen, M. Cushman, K. Nasir [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 49. – № 5. – P. 594–600.
332. Myocardial strain and strain rate in Kawasaki disease: range, recovery, and relationship to systemic inflammation/coronary artery dilation / B. Frank, J. Davidson, S. Tong [et al.] // *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. – 2016. – Vol. 7. – № 4. – P. 432.
333. High-sensitivity C-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: the multiethnic study of atherosclerosis / E.Y. Choi, R.T. Yan, V.R. Fernandes [et al.] // *American Heart Journal*. – 2012. – Vol. 164. – № 2. – P. 251–258.

334. High plasma concentrations of transforming growth factor- β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1: potential non-invasive predictors for electroanatomical remodeling of atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation / S.K. Kim, J.H. Park, J.Y. Kim [et al.] // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 557–564.
335. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease / T. Otsuka, T. Kawada, C. Ibuki, Y. Seino // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159. – № 6. – P. 972–978.
336. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population / S. Gupta, S.A. Matulevicius, C.R. Ayers [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 278–285.
337. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial / Z. Hijazi, P. Verdecchia, J. Oldgren [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8. – № 2. – P. e010107.
338. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status / A.P. Amin, A. Bachuwar, K.J. Reid [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – № 21. – P. 2130–2138.
339. Therapeutic Strategies Following Major, Clinically Relevant Nonmajor, and Nuisance Bleeding in Atrial Fibrillation: Findings From ORBIT-AF / E.C. O'Brien, D.N. Holmes, L. Thomas [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – № 12. – P. e006391.
340. Prognosis of anemic patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention / K. Abe, H. Kitahara, S. Suzuki [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 405. – P. 131989.
341. Prognostic Impact of Baseline Hemoglobin Levels on Long-Term Thrombotic and Bleeding Events After Percutaneous Coronary Interventions / K. Nagao, H. Watanabe, T. Morimoto [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8. – № 22. – P. e013703.
342. Real-World Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in a Large Cohort of Direct Oral Anticoagulant Users With Atrial Fibrillation / V. De Angelis, Y. Ingrasciotta, M. Carelli [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2025. – Vol. 47. – № 11. – P. 1010–1015.
343. The Number of Concomitant Drugs and the Safety of Direct Oral Anticoagulants in Routine Care Patients with Atrial Fibrillation / C.J. van den Dries, S. van Doorn, P. Souverein [et al.] // *TH Open*. – 2020. – Vol. 4. – № 4. – P. e417–e426.
344. Pincus, D. A population-based assessment of the drug interaction between levothyroxine and warfarin / D. Pincus, T. Gomes, C. Hellings [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2012. – Vol. 92, № 6. – P. 766–770.

345. Major Haemorrhage during Vitamin K Antagonist Treatment: The Influence of Thyroid Hormone Levels / J. Debeij, S.C. Cannegieter, B. van Zaane [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2014. – Vol. 3. – № 1. – P. 32–37.
346. Elbers, L.P.B. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences / L.P.B. Elbers, E. Fliers, S.C. Cannegieter // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 16. – № 4. – P. 634–645.
347. Determinants of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients: Identification of High-Risk Patients by Metabolic, Vascular, and Inflammatory Risk Factors / M. Peer, M. Boaz, M. Zipora, M. Shargorodsky // *International Journal of Angiology*. – 2013. – Vol. 22. – № 4. – P. 223–228.
348. Dabigatran vs. warfarin in relation to the presence of left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation – the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy (RE-LY) study / P. Verdecchia, G. Reboldi, F. Angeli [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 2. – P. 253–262.
349. Prognostic value of trans-thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: findings from the RAF study / M. Paciaroni, G. Agnelli, N. Falocci [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2016. – Vol. 263. – № 2. – P. 231–237.
350. The Relationship Between Blood Parameters and Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation Patients Receiving Oral Anticoagulants / H. Yurdakul, M. Cakas, S.E. Yildirim [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14. – № 21. – P. 7642.
351. Comparison of anti-inflammatory effects of rivaroxaban vs. dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation (RIVAL-AF study): multicenter randomized study / S. Kikuchi, K. Tsukahara, K. Sakamaki [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2019. – Vol. 34. – № 6. – P. 1002–1013.
352. Inflammatory and Bleeding Risks on Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / Y. Duan, M. Qiu, K. Na [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2025. – Vol. 125. – № 12. – P. 1256–1265.
353. Etiology of Minor Troponin Elevations in Patients with Atrial Fibrillation at Emergency Department-Tropo-AF Study / S. Jaakkola, T. Paana, I. Nuotio [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 11. – P. 1963.
354. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – № 10035. – P. 2302–2311.
355. Costabel, J.P. The Significance Of Troponin Elevation In Atrial Fibrillation / J.P. Costabel, L.M. Burgos, M. Trivi // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2017. – Vol. 9. – № 6. – P. 1530.
356. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction / H.A. Katus, A. Remppis, T. Scheffold [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1991. – Vol. 67. – № 16. – P. 1360–1367.

357. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy / Z. Hijazi, J. Oldgren, U. Andersson [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 13. – P. 1605–1616.
358. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial / S.H. Hohnloser, Z. Hijazi, L. Thomas [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – № 22. – P. 2821–2830.
359. gnomAD Browser. Variant 7-87550285-A-G [Электронный ресурс] / Broad Institute. – Режим доступа: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/7-87550285-A-G?dataset=gnomad_r4
360. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, Y. Kimura [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 84. – № 6. – P. 1301–1312.
361. The Distribution of the Genotypes of ABCB1 and CES1 Polymorphisms in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation Treated with DOAC / A. Abdrakhmanov, A. Akilzhanova, A. Shaimerdinova [et al.] // *Genes*. – 2023. – Vol. 14. – № 6. – P. 1192.
362. Impact of Xenobiotic Detoxification Gene Polymorphisms on Steady-State Plasma Concentrations of Apixaban and the Development of Hemorrhagic Complications in Older Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation / A.P. Kondrakhin, S.P. Abdullaev, I.V. Sychev [et al.] // *Genes*. – 2025. – Vol. 16. – № 10. – P. 1179.
363. The impact of ABCB1, CYP3A4 and CYP3A5 gene polymorphisms on apixaban trough concentration and bleeding risk in patients with atrial fibrillation / A.I. Skripka, P.M. Krupenin, O.N. Kozhanova [et al.] // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2024. – Vol. 39. – № 2. – P. 89–97.
364. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis / C.A. Almalbis, A. Md Redzuan, C.P. Andrada [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2025. – Vol. 23. – № 4. – P. 1289–1314.
365. Investigating Intestinal Transporter Involvement in Rivaroxaban Disposition through Examination of Changes in Absorption / W. Kou, J.K. Sodhi, X. Wu, L.Z. Benet // *Pharmaceutical Research*. – 2021. – Vol. 38. – № 5. – P. 795–801.
366. Influence of model-predicted rivaroxaban exposure and patient characteristics on efficacy and safety outcomes in patients with acute coronary syndrome / L. Zhang, X. Yan, P. Nandy [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1753944719863641.
367. CYP2C19 Genetic Testing for Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Scientific Statement From the American Heart Association / N.L. Pereira, S. Cresci, D.J. Angiolillo [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 150. – № 6. – P. e129–e150.

368. Brown, S.-A. Pharmacogenomic Impact of CYP2C19 Variation on Clopidogrel Therapy in Precision Cardiovascular Medicine / S.-A. Brown, N.L. Pereira // *Journal of Personalized Medicine*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 8.
369. Shahin, M.H.A. Clopidogrel and warfarin pharmacogenetic tests: what is the evidence for use in clinical practice? / M.H.A. Shahin, J.A. Johnson // *Current Opinion in Cardiology*. – 2013. – Vol. 28. – № 3. – P. 305–314.
370. High performance liquid chromatography: a short review / R. Malviya, V. Bansal, O.P. Pal, P.K. Sharma // *Journal of Global Pharma Technology*. – 2010. – Vol. 2. – № 5. – P. 22–26.
371. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic assays to monitor clopidogrel therapy / B.Y. Alvitigala, L.V. Gooneratne, G.R. Constantine [et al.] // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2020. – Vol. 8. – № 6. – P. e00686.
372. Clinical pharmacokinetics of clopidogrel and its metabolites in patients with cardiovascular diseases / M. Karazniewicz-Lada, D. Danielak, P. Burchardt [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2014. – Vol. 53. – № 2. – P. 155–164.
373. Pharmacokinetics of clopidogrel in patients with stent thrombosis / D. Sibbing, D. Taubert, A. Schömig [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. – № 7. – P. 1230–1232.
374. An improved method for specific and quantitative determination of the clopidogrel active metabolite isomers in human plasma / G. Tuffal, S. Roy, M. Lavissee [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 105. – № 4. – P. 696–705.
375. A validated HPLC-MS/MS assay for quantifying unstable pharmacologically active metabolites of clopidogrel in human plasma: application to a clinical pharmacokinetic study / M.T. Furlong, I. Savant, M. Yuan [et al.] // *Journal of Chromatography B*. – 2013. – Vol. 926. – P. 36–41.
376. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score / T. Geisler, D. Grass, B. Bigalke [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. – № 1. – P. 54–61.
377. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function / A.L. Frelinger, D.L. Bhatt, R.D. Lee [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – № 8. – P. 872–879.
378. Enhanced platelet inhibition by clopidogrel and risk of bleeding in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation / A. Goedel, K.A. Fiedler, J. Mehilli [et al.] // *EuroIntervention*. – 2019. – Vol. 15. – № 8. – P. 700–706.

379. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate / L. Bonello, U.S. Tantry, R. Marcucci [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – № 12. – P. 919–933.
380. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism / L. Bonello, S. Armero, O. Ait Mokhtar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – № 20. – P. 1630–1636.
381. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease / J.L. Mega, W. Hochholzer, A.L. Frelinger [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306. – № 20. – P. 2221–2228.
382. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort / G.Y. Lip, L. Frison, J.L. Halperin, D.A. Lane // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – № 12. – P. 2731–2738.
383. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 138. – № 5. – P. 1093–1100.
384. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease / M. Bowman, G. Mundell, J. Grabell [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 6. – № 12. – P. 2062–2066.
385. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373–383.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Шкала CHA2DS2-VASc [382]

Факторы риска	Код	Баллы
Застойная сердечная недостаточность – клиника сердечной недостаточности или объективное снижение фракции выброса левого желудочка (Congestive Heart Failure)	C	+1
Артериальная гипертензия – как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов (Hypertension)	H	+1
Возраст 75 лет или старше (Age)	A	+2
Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином (Diabetes Mellitus)	D	+1
Инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/TIA/Thromboembolism)	S	+2
Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте (Vascular Disease)	V	+1
Возраст 65–74 года (Age)	A	+1
Женский пол (Sex category)	S	+1
Примечание: АД - артериальное давление.		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 - Шкала HAS-BLED [383]

Факторы риска	Код	Баллы
Артериальная гипертензия (САД >160 мм рт.ст.)	H	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ >3 ВГН) (по 1 баллу)	A	1 или 2
Инсульт в анамнезе	S	1
Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в том числе анемия)	B	1
Лабильное МНО (<60% времени в целевом диапазоне)	L	1
Возраст >65 лет	E	1
Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВП, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)	D	1 или 2
Примечание: АлТ - аланинаминотрансфераза, АсТ - аспаратаминотрансфераза, ВГН - верхняя граница нормы, МНО - международное нормализованное отношение, НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты, САД - систолическое артериальное давление, ЩФ - щелочная фосфатаза		

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Конденсированная анкета по кровотечению MCMDM-1 [384]:

Жалобы на кровотечение или синяк - Да/Нет

Кровотечения или синяки в анамнезе - Да/Нет

Когда-нибудь диагностировали нарушение свертываемости крови? - Да/Нет

Диагноз: _____

Семейный анамнез кровотечения (по крайней мере, у одного члена семьи) - Да/Нет

Если да, то какой был диагноз? _____

Родословная:

Принимаете ли вы в настоящее время оральные контрацептивы? - Да/Нет

Если да, то укажите название _____

Вы беременны? _____ Срок _____

Укажите любые травы и /или ЛС, которые вы принимали за последние 30 дней:

Название, дозировка, курс, частота приема, продолжительность приема:

Носовые кровотечения- Да/Нет

Количество эпизодов в год:

- <1
- 6–12
- 1–5
- 12

Средняя продолжительность эпизода

- <1 мин
- 1–10 мин
- 10 мин

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Прижигание\уплотнение
- Антифибринолитики
- Десмопрессин
- Переливание крови

Синяки - Да/Нет

Локализация - Открытые \ Не выявленные участки

Размер:

- <1 см
- 1–5 см
- 5 см

Минимальная травма или ее отсутствие - Да/Нет

Медицинское вмешательство - Да/Нет

Если да, укажите _____

Кровотечение из мелких ран - Да/Нет

Количество в год:

- <1
- 1–5
- 6 или больше

Средняя продолжительность:

- <5 мин
- > 5 мин

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз
- Переливание крови/Десмопрессин

Кровотечение из полости рта - Да/Нет

- Прорезывание зубов
- Спонтанное кровотечение десен
- Укусы губ и языка

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз / Антифибринолитик
- Переливание крови /Десмопрессин

Кровотечения при удалении зуба - Да/Нет

- Нет кровотечений как минимум за 2 удаления
- Отсутствие удалений, или кровотечение отсутствовало за 1 удаление

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Перешивание или упаковка
- Переливание крови /Десмопрессин

Желудочно-кишечное кровотечение - Да/Нет

- Язва, портальная гипертензия, геморрой
- Спонтанное
- Хирургия / Переливание крови/Десмопрессин/Антифибринолитик

Кровотечения при оперативном вмешательстве - Да/Нет

- Отсутствие кровотечения как минимум за 2 операции
- Отсутствие операций, или кровотечение отсутствовало за 1 операцию

Послеоперационное медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз / Антифибринолитик
- Переливание крови /Десмопрессин/ Замена

Меноррагия - Да/Нет

Продолжительность менструации в среднем _____ дней

Продолжительность обильных менструаций _____ дней

Как часто вы меняете прокладки / тампоны:

в самые активные дни _____ в час

в среднем в день _____

Какие женские товары вы используете? (например, прокладка для трусов, тампон со сверхвысокой впитывающей способностью и т.д.) _____

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Таблетки / антифибринолитики
- Расширение и кюретаж
- Терапия препаратами железа
- Переливание крови /Десмопрессин
- Гистерэктомия

Послеродовое кровотечение - Да/Нет

- Отсутствие кровотечения как минимум в 2 родах
- Отсутствие родов или кровотечений за 1 роды

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Выскабливание / Терапия железом / Антифибринолитики
- Переливание крови /Десмопрессин/ Замена
- Гистерэктомия

Мышечные гематомы - Да/Нет

- Посттравма, без терапии
- Самопроизвольно, без терапии
- Самопроизвольные или посттравма, требующие десмопрессин или заместительной терапии.
- Спонтанный или травматический, требующий хирургического вмешательства или переливания

Гемартроз - Да/Нет

- Посттравма, без терапии
- Самопроизвольно, без терапии
- Самопроизвольные или посттравма, требующие десмопрессин или заместительной терапии
- Спонтанный или травматический, требующий хирургического вмешательства или переливание

Кровотечение в центральной нервной системе - Да/Нет

- Подболочечное кровоизлияние (субарахноидальное, эпидуральное, субдуральное), любое вмешательство
- Внутримозговое/паренхиматозное кровоизлияние, любое вмешательство

Другие кровотечения: _____

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз / Антифибринолитик
- Переливание крови /Десмопрессин

Советы по подсчету баллов по опроснику о кровотечении [384]

При заполнении вопросника формулировка каждого симптома должна быть следующей: «Были ли у Вас когда-либо проблемы с кровотечением из носа/синяками/кровотечением из незначительных ран...?». Балл за консультацию сообщается, если пациент когда-либо разговаривал с медицинским работником (врачом, медсестрой, стоматологом) о конкретном симптоме. Максимальное количество баллов для любого симптома равно 4 (за исключением желудочно-кишечного тракта, равного 3, и синяка, равного 2). Оценка для каждого симптома НЕ является кумулятивной, если имеется множество событий, например: три кровотечения из носа, все из которых требуют прижигания, оцениваются только в 3 балла для этой категории, а не в 9 (3X3). Оцените наихудший случай для каждого симптома, то есть: если большинство носовых

кровотечений длится всего 5 минут, но одно из них требует прижигания, это оценивается в 3 балла для этой категории. Оценка -1 в применимых категориях только в том случае, если у пациентки было 2 или более проблем (например, 2 удаления зубов, 2 операции, 2 вагинальных родов) без кровотечений во всех из них. Если у пациента было всего 3 операции, 2 без кровотечения, но 1 потребовалось переливание крови, оценка будет равна 4. Если есть объяснение симптома (например, миомы как причина меноррагии), баллы не начисляются.

Таблица В.1 - Ключ подсчета баллов [384]

Баллы Симптом	-1	0	1	2	3	4
Носовое кровотечение	—	Нет или менее 5 см	> 5 или более 10 ' ,	Только консультация	Прижигание / давящая повязка. Антифибринолитики	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Синяки	—	Нет или <1 см	> 1 см и без травм	Только консультация	—	—
Кровотечение из мелких ран	—	Нет или менее 5 см	≥5 или более 5 ' ,	Только консультация	Хирургический гемостаз	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Ротовая полость	—	Нет	хотя бы одно	Только консультация	Хирургический гемостаз / Антифибринолитик	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Желудочно-кишечное кровотечение	—	Нет	Связано с язвой, портальной гипертензией, геморроем, ангиодисплазией	Спонтанное	Хирургический гемостаз, переливание крови, заместительная терапия, десмопрессин, антифибринолитик	—
Удаление зуба	Не было кровотечений как минимум за 2 удаления	Не было кровотечений за 1 экстракцию	Сообщено, без консультации	Только консультация	Наложение швов	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Операция	Не было кровотечения как минимум за 2 операции	Не было кровотечения за 1 операцию	Сообщено, без консультации	Только консультация	Хирургический гемостаз или антифибринолитик	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Меноррагия	—	Нет	Только консультация	Антифибринолитики	Растяжение и кюретаж, терапия препаратами, абляция	Переливание крови или заместительная терапия, десмопрессин или гистерэктомия

Продолжение Таблицы В.1

Послеродовое кровоотечение	Не было кровоотечения как минимум в 2 родах	Не было кровоотечения за 1 роды	Только консультация	Дилатация и кюретаж, терапия препаратами железа, антифибринолитик и	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин	Гистерэктомия
Мышечные гематомы	_____	Никогда	Посттравматическое, без терапии	Самопроизвольное, без терапии	Спонтанное или посттравматическое, требующее введения десмопрессина или заместительной терапии	Самопроизвольное или пост травматическое, требующие хирургического вмешательства или переливания крови
Гемартроз	_____	Никогда	Посттравматическое, без терапии	Самопроизвольное, без терапии	Спонтанное или посттравматическое, требующее введения десмопрессина или заместительной терапии	Самопроизвольное или посттравматическое, требующие хирургического вмешательства или переливания крови
Кровоотечение в центральной нервной системе	_____	Никогда	_____	_____	Субдуральное, любое вмешательство	Внутримозговое, любое вмешательство

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 - Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index) [385]

Сопутствующее заболевание / состояние	Балл
Инфаркт миокарда	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Поражение периферических артерий (атеросклероз сосудов нижних конечностей)	1
Атеросклероз сосудов головного мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями	1
Деменция	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Заболевание соединительной ткани	1
Сахарный диабет без поражения органов мишеней*	1
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней (ретинопатия, полиневропатия, нефропатия, неконтролируема гипергликемия на фоне сахароснижающей терапии)	2
Цирроз печени с портальной гипертензией (но без эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен в анамнезе)	2
Перенесенный инсульт с последствием в виде гемиплегии	2
Хроническая болезнь почек умеренной (креатинин >3 мг/дл (0,27 ммоль/л)) или тяжелой степени (гемодиализ, состояние после трансплантации почки, уремия)	2
Солидная опухоль локализованная	2
Лейкемия	2
Лимфома	2
Цирроз печени в сочетании с портальной гипертензией и наличием в анамнезе эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен	3
Солидная опухоль с метастазами	6
СПИД**	6
Примечания: * - в случае коррекции гипергликемии только диетотерапией присваивается 0 баллов; ** - данный параметр взят из первоначального исследования Чарлсон, проведенного в 1987 году, до того, как эффективная антиретровирусная терапия стала широкодоступной.	

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла, и т.д.) [385].