

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

на правах рукописи

**МАСЛЕННИКОВА ЮЛИЯ ВЕНИАМИНОВНА**

**Особенности клинического течения, лечения и исходов у больных ИБС с  
фибрилляцией предсердий по данным проспективного госпитального  
регистра отделений кардиологического, терапевтического и  
неврологического профиля в условиях областного центра ЦФО**

14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Михин Вадим Петрович

Курск – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	8
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Особенности клинического течения фибрилляции предсердий у больных ИБС в рамках регистров.....	18
1.2. Понятие коморбидности и ее особенности у больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий.....	25
1.3. Оценка прогноза и исходы у больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий.....	27
1.4. Медикаментозная терапия больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий в современных клинических рекомендациях.....	29
1.5. Приверженность лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе ИБС и ФП.....	32
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Регистр РЕКВАЗА ФП-Курск, критерии включения.....	35
2.2. Этапы исследования.....	36
2.3. Статистическая обработка результатов.....	41
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	43
3.1. Особенности клинического течения, ближайших и отдаленных исходов у больных ИБС в сочетании с ФП.....	43
3.1.1. Структура госпитализации больных ИБС в сочетании с ФП.....	43
3.1.2. Сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных ИБС в сочетании с ФП.....	45
3.2. Медикаментозная терапия на амбулаторном и госпитальном этапах лечения у больных ИБС с ФП, преимущество терапии на постгоспитальном этапе и ее соответствие клиническим рекомендациям.....	52
3.3. Анализ причин смерти, исходов и риска фатальных и нефатальных ССО у больных с сочетанием ИБС и ФП.....	59

3.3.1. Анализ причин смерти у больных с сочетанием ИБС и ФП на госпитальном и постгоспитальном этапах с учетом принадлежности к различным блокам отделений.....	59
3.3.2. Оценка функции дожития у больных с сочетанием ИБС и ФП.....	62
3.3.3. Оценка риска наступления фатальных и нефатальных исходов у больных с сочетанием ИБС и ФП .....	65
3.4 Приверженность лечению на постгоспитальном этапе и факторы, влияющие на нее у больных ИБС и ФП.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	78
ВЫВОДЫ .....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Карта госпитального регистра .....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Карта оценки статуса пациента через 12/24 месяца после включения в регистр .....	121

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААП – антиаритмические препараты

ААР – антагонисты альдостероновых рецепторов

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертония

АК – антикоагулянты

АнтК – блокаторы кальциевых каналов

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТТ – антитромботическая терапия

$\beta$ -АБ – бета-адреноблокаторы

БСМП – больница скорой медицинской помощи

Вф – варфарин

ГЭ – госпитальный этап

ДА – дезагреганты

ДГЭ – догоспитальный этап

ДГ – догоспитальный

ДИ – доверительный интервал

ДУ – диуретики

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБ – история болезни

ИК – индекс коморбидности

ИМ – инфаркт миокарда

КАГ – коронароангиография

КБ – кардиологический блок

КР – клинические рекомендации

ЛИС – Люберецкое исследование смертности

ЛТ – лекарственная терапия

МИ – мозговой инсульт

МНО – международное нормализованное отношение

НБ – неврологический блок

НеПЛ – неприверженные лечению

НМИЦ ПМ – национальный медицинский исследовательский центр  
профилактической медицины

НОАК – новые оральные антикоагулянты

НС – нестабильная стенокардия

ОАК – оральные антикоагулянты

ОБУЗ – областное бюджетное учреждение здравоохранения

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПГЭ – постгоспитальный этап

ПГ – постгоспитальный

ПЛ – приверженные лечению

ПРОФИЛЬ – регистр ССЗ отдела специализированного кардиологического центра

РЕКВАЗА – регистр кардиоваскулярных заболеваний

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РЧА – радиочастотная абляция

САГ – симптоматическая артериальная гипертензия

СГ – сердечные гликозиды

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

СТ – статины

ТБ – терапевтический блок

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХС – холестерин

ХС-ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ХС-ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦФО – центральный федеральный округ

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиография

AFFIRM – Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

Hb – гемоглобин

HR – hazard ratio, относительный риск

IRR – incidence rate ratio, относительный риск повторения события

ORBIT-AF – Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation

RE-LY – Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy

ROCKET-AF – Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation;

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы**

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной хронической суправентрикулярной аритмией, достигающей 2% в популяции, сопровождаемой высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО). ФП превалирует среди лиц пожилого возраста, при этом лица, перенесшие МИ на этом фоне имеют удвоенный риск смерти [12]. ФП значительно усугубляет течение сочетанной сердечно-сосудистой патологии, особенно ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [42, 94]. Как правило, ИБС часто наблюдается у больных ФП (20-41%), и при этом ФП ассоциируется с наличием более тяжелых клинических проявлений [142, 113].

При сочетании ИБС с ФП отмечаются более выраженные изменения предсердий и желудочков, сопровождаемые ремоделированием и нарушением систоло-диастолической функции миокарда, что является негативным прогностическим признаком, а также способствует увеличению частоты госпитализаций и свидетельствует об ухудшении качества жизни таких пациентов [69, 75]. Однако в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют официальные данные о распространенности ФП [5], остаются малоизученными особенности течения и прогрессирования болезни, частоты и характера фатальных и нефатальных осложнений у больных ФП при сочетании с ИБС.

Одним из информативных методов оценки характера клинического течения, особенностей, тяжести осложнений и исходов ИБС и ФП, а также качества жизни больных в реальной клинической практике служит создание регистров [40, 99]. Регистры позволяют определять полноту соответствия реально проводимой терапии, используемым в этих случаях, современным национальным клиническим и международным рекомендациям по лечению ФП и ИБС.

Так как ФП в сочетании с ИБС во многом определяет высокий уровень инвалидизации и смертности, то совершенствование подходов к организации как стационарного, так и амбулаторного (диспансерного) наблюдения и лечения таких больных представляется важной задачей, решение которой позволит

повысить эффективность профилактики фатальных и нефатальных осложнений [130]. Это, в свою очередь, определяет необходимость получения объективной информации о состоянии указанной проблемы в повседневной клинической практике лечения пациентов с сочетанием ИБС и ФП.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день существуют лишь косвенные сведения о доле больных с сочетанием ИБС и ФП в Российской Федерации, так как основным предметом рассмотрения таких регистров, как: РЕКВАЗА, ПРОФИЛЬ и прочих, являлась клиничко-anamnestическая характеристика больных кардиоваскулярной патологией в целом (регистр РЕКВАЗА) или только фибрилляцией предсердий (регистр ПРОФИЛЬ, Омский регистр) [1-3, 33, 47]. Так по результатам созданных регистров ЛИС-1 и ЛИС-2 были получены сведения о частоте наличия фибрилляции предсердий у категории пациентов, перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт [7, 49]. В целом, имеющаяся информация о больных с сочетанием ИБС и ФП представляется недостаточно полной и, преимущественно, касается вопроса антитромботической терапии пациентов с ФП, а сведения о проводимом комплексном медикаментозном лечении в условиях как стационарного, так и амбулаторно-поликлинического этапа наблюдения подробно не анализировались. Однако наличие детального описания специфики течения указанных заболеваний, состоянии медикаментозно-профилактических мероприятий в клинической практике позволит оптимизировать тактику ведения и реабилитации таких пациентов.

Одними из ключевых медикаментозных препаратов, влияющих на прогноз ФП, определяющих эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты (АК) [12, 56]. По результатам ряда исследований [1, 18, 35], в РФ отмечается крайне низкая частота назначения антикоагулянтов при ФП, составляющая от 4,4% до 62,7% случаев, что, вероятно, является одной из ведущих причин высокой частоты фатальных и нефатальных исходов у больных ФП, в том числе, в сочетании с ИБС [46, 67].

В современных клинических рекомендациях остается не до конца разработанной и детализированной тактика лечения больных ИБС в сочетании ФП, в частности, отсутствуют данные о частоте достижения целевого уровня атерогенных липидов в крови этих пациентов, достижении целевых значений МНО на фоне варфаринотерапии в реальной клинической практике. В созданных российских регистрах, таких как регистры ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА, в основном обсуждались вопросы о низкой частоте назначения АК и отсутствии адекватного контроля МНО, но мало внимания уделялось факту недостижения целевых параметров липидограммы и ЧСС [11, 19, 33].

Наличие ФП на фоне ИБС ассоциируется с увеличением частоты тромбозмболических и сердечно-сосудистых осложнений, однако специфическая тактика фармакотерапии в случае сочетания ИБС и ФП остается недостаточно ясной. В существующих Российских и международных КР по ведению больных как ФП, так и хронической ИБС недостаточно полно отражены данные по ведению категории больных в случае сочетания ФП и хронической ИБС, и этот вопрос продолжает активно изучаться. В существующих Российских и международных КР по ведению больных как ФП, так и хронической ИБС недостаточно полно отражены данные по ведению категории больных в случае сочетания ФП и хронической ИБС, и этот вопрос продолжает активно изучаться [10,12]. У таких больных остается спорным вопрос о значении целевого уровня ЧСС для максимального улучшения качества жизни и прогноза [108, 152].

Другим важным фактором, определяющим эффективность комплексной терапии больных ИБС в сочетании с ФП, является приверженность больных медикаментозному лечению. В то же время назначение большого числа лекарственных средств в случае сочетания ИБС с ФП оказывает негативное влияние на уровень приверженности лечению таких больных [41]. Тем не менее, сочетание ИБС с ФП диктует необходимость использования ОАК,  $\beta$ -адреноблокаторов, статинов, ИАПФ/БРА [9, 10, 12, 36, 46]. Однако в связи с отсутствием непосредственного субъективного эффекта от фармакотерапии указанными средствами поддерживать высокий уровень приверженности у таких

больных удастся далеко не всегда, особенно при многолетней продолжительной терапии.

Учитывая высокую частоту ИБС и ФП, особенности течения и тяжесть возникающих осложнений, специфику медикаментозной терапии, контроль реализации всех компонентов лечения и необходимых диагностических мероприятий представляется весьма важным. Создание госпитального регистра дает возможность определить особенности клинического течения, смертности, характера лечения и приверженности к нему больных с сочетанием ИБС и ФП на амбулаторном и госпитальном этапах лечения, что позволит оптимизировать эффективность лечения и профилактики у таких пациентов..

### **Цель исследования**

Оценить особенности клинического течения, ближайшие и отдаленные исходы, соответствие проводимой медикаментозной терапии клиническим рекомендациям на разных этапах лечения у больных с сочетанием ИБС и ФП, а также определить степень их приверженности лечению в рамках госпитального регистра РЕКВАЗА ФП - Курск.

### **Задачи исследования:**

1. В рамках регистра РЕКВАЗА ФП - Курск выявить особенности клинического течения ИБС в сочетании с ФП, установить риск развития ТЭО и кровотечений по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED.
2. Оценить качество проводимой медикаментозной терапии на амбулаторном и госпитальном этапах лечения у больных ИБС с ФП, а также преимущество терапии на постгоспитальном этапе и ее соответствие клиническим рекомендациям.
3. Провести анализ ближайших, отдаленных исходов и смертности у больных ИБС с ФП на госпитальном и постгоспитальном этапах.
4. Оценить приверженность медикаментозному лечению на постгоспитальном этапе у больных ИБС с ФП.

## **Научная новизна**

Впервые в рамках ретроспективно-проспективного госпитального Регистра (n=502) продемонстрированы особенности клинического течения и характера осложнений у больных с сочетанием ИБС и ФП в г. Курске (n=480), областном центре ЦФО с населением до 500 тысяч человек.

Установлена высокая частота сочетанных сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, таких как АГ, ХСН и СД, соответственно, ассоциировавшаяся с очень высоким риском как ССО, так и ТЭО и высоким уровнем смертности у представленной категории пациентов.

Впервые выявлены особенности медикаментозной терапии, ее недостаточное соответствие национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП и хронической ИБС имеющемуся высокому риску фатальных осложнений на догоспитальном этапе, в условиях отделений общетерапевтического профиля, в том числе сосудистом центре, на момент выписки, а также на амбулаторном этапе после референсной госпитализации.

Проведена оценка приверженности лечению пациентов с сочетанием ИБС с ФП, продемонстрировавшая недостаточное соблюдение пациентами врачебных рекомендаций даже в случае наличия перенесенного инфаркта миокарда или мозгового инсульта.

Впервые проанализированы ближайшие и отдаленные исходы, причины смерти, выявлены факторы риска фатального исхода у больных ИБС в сочетании с ФП, также было разработано регрессионное уравнение выживаемости, позволяющее произвести оценку индивидуального риска фатальных осложнений у включенных в исследование пациентов.

## **Теоретическая и практическая значимость**

По результатам исследования РЕКВАЗА ФП-Курск установлено наличие выраженной сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей некардиальной патологии у больных ИБС в сочетании с ФП, а также выявлена высокая частота как ближайших, так и отдаленных исходов.

Установлено, что проводимая терапия не в полной мере соответствовала выявленному высокому риску ССО и ТЭО у больных ИБС с ФП, а также во многом не соответствовала клиническим рекомендациям, что проявлялось в низкой частоте назначения прогностически значимых групп препаратов: оральных антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов. Показаны существенные различия в частоте применения указанных препаратов на госпитальном и амбулаторных этапах лечения.

Выявлено наличие низкого уровня приверженности лечению на постгоспитальном этапе, причем различий в степени приверженности лечению не отмечалось у больных в зависимости от наличия или отсутствия такого сердечно-сосудистого события в анамнезе, как инфаркт миокарда или мозговой инсульт.

Полученные результаты Регистра позволили установить наличие высокой смертности у больных ИБС в сочетании с ФП и высокого риска фатального исхода у выживших пациентов, а также разработать регрессионное уравнение, позволяющее рассчитывать индивидуальный риск смерти у указанной категории пациентов.

Таким образом, результаты оценки данных регистра РЕКВАЗА ФП – Курск позволили обосновать необходимость приведения терапии, проводимой в реальной клинической практике в условиях типичного областного центра европейской части России с населением до 500 тыс. человек и направленной на профилактику ТЭО и ССО, в соответствие с клиническими рекомендациями, а также повышения приверженности больных лечению, что позволило бы обеспечить снижение риска фатальных и нефатальных осложнений у таких больных в дальнейшем.

### **Методология и методы исследования**

Работа представляет собой наблюдательное исследование пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий в рамках ретроспективно-проспективного регистра фибрилляции предсердий. Изучались

особенности клинического течения, осложнения, особенности медикаментозной терапии и смертности на догоспитальном, госпитальном и постгоспитальном этапах лечения. Были использованы наблюдательные, аналитические и статистические методы исследования.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Больные ИБС в сочетании с ФП, госпитализированные в БСМП г. Курска, отличаются высокой частотой сочетанных сердечно-сосудистых (ХСН и/или АГ 85%) и коморбидных заболеваний (СД в 25% случаев, ожирение – в 20% и др.), относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых, в том числе тромбоэмболических осложнений.
2. Частота назначения ОАК, СТ,  $\beta$ -АБ, ИАПФ/БРА не в полной мере соответствует КР, особенно, на амбулаторном этапе, а в отделениях стационара имеются различия в частоте назначения указанных групп препаратов: минимальная частота назначения ОАК (8%), СТ (28%),  $\beta$ -АБ (43%) отмечена в ТБ, а максимальная – в КБ (24,4%, 69,8%, 85,2%, соответственно,  $p < 0,05$ ).
3. Среди больных ИБС с ФП отмечается высокая частота фатальных исходов (34% из  $n=480$ ) за период наблюдения, составивший  $28,2 \pm 6,7$  мес., в основном, от сердечно-сосудистых причин (МИ, ИМ) на всех этапах. Наиболее значимым в развитии неблагоприятного сердечно-сосудистого и общего прогноза у включенных больных является наличие нескольких факторов риска как немодифицируемых (возраст и перенесенный ИМ), так и модифицируемых (ХСН III-IVФК, ЧСС  $\geq 90$  уд./мин., снижение уровня гемоглобина  $< 130$  г/л для муж. и  $< 120$  г/л у жен.).
4. Показатели худшего прогноза и выживаемости определяются у больных, лечившихся в неврологическом блоке отделений по поводу мозгового инсульта (85% случаев из  $n=101$ ) (ОР=2,30 для конечной точки «смерть от всех причин», ДИ1,21-4,35,  $p=0,01$ ).
5. Больные с сочетанием ИБС и ФП имеют недостаточную приверженность лечению (от 48% до 80% неприверженных лечению) согласно опроснику

Мориски-Грина независимо от наличия в анамнезе инфаркта миокарда или мозгового инсульта.

### **Реализация результатов работы**

Результаты проведенного научного исследования внедрены в работу ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Курска, БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ОБУЗ «Курская городская больница №1 имени Николая Сергеевича Короткова», ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность полученных результатов исследования, сформулированных в диссертации, обусловлена анализом большого объема клинического материала Регистра: ретроспективных данных медицинской документации (историй болезни) 480 пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий; и проспективных данных (95% всех включенных пациентов) опроса пациентов или их родственников.

Обработка полученного материала проводилась с использованием современных и адекватных статистических методов анализа. Проводился сравнительный анализ результатов ретроспективной и проспективной части исследования и результатов деления пациентов на блоки отделений терапевтического профиля, что позволило оценить клинико-анамнестическую характеристику включенных больных, определить частоту осложнений, выявить особенности медикаментозной терапии, провести анализ смертности и оценить риск фатальных и нефатальных осложнений.

Использовался пакет статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, Microsoft Excel 2010. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения (Колмогорова-Смирнова). Для определения

значимости различий количественных данных (возраст, параметры липидного профиля, ЧСС, МНО) использовался t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Хи-квадрат и фи-критерий применялись для оценки значимости различий качественных показателей. Различия считались достоверными при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

Оценка функции выживания у больных с разными формами ФП и пациентов, выписанных из различных блоков отделений, проводилась по методу Каплана-Мейера. Графики дожития представлены в виде логарифмической кривой с цензурированными данными.

Проведен многофакторный регрессионный анализ по модели Кокса для определения риска наступления фатальных событий от всех причин и от сердечно-сосудистых причин, риска нефатального ОНМК. Модель Пуассона применялась для определения вероятности повторной госпитализации. Учитывались факторы пола, возраста, снижения уровня Hb, ЧСС, наличия ИМ, ОНМК, ХСН III-IV ФК, терапии АК, СТ, выписки из блоков отделений БСМП.

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ. Всего 20 тезисов и 5 статей в журналах, определенных перечнем ВАК Минобрнауки для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Результаты работы доложены на 11 конференциях (Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (г. Москва, 2015-2017 гг.), Межрегиональные научно-практические конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (г. Тула, 2016 г., г. Курск, 2017 г.), IV съезд терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2015 г.), 81-я и 82-я Всероссийские научные конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность» (г. Курск, 2016-2017 гг.), XI международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков (г. Воронеж, 2017 г.).

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 8 июня 2017 г. на межкафедральном заседании кафедр внутренних болезней ФПО, внутренних болезней №1, внутренних болезней №2, пропедевтики внутренних болезней,

фармакологии, клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета. Диссертация рекомендована к защите.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, включающего 173 источников, из них 120 иностранных, а также национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, хронической ишемической болезни сердца, нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 12 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности клинического течения фибрилляции предсердий у больных ИБС в рамках регистров

ФП, или мерцательная аритмия, является наиболее часто встречающимся нарушением ритма сердца с различными вариантами клинического течения и проявлениями [12]. ФП может долго оставаться невыявленной, а многие пациенты с ФП часто не обращаются за медицинской помощью [156].

Долгое время оставалось неясным прогностическое значение ФП [137], затем в ряде зарубежных эпидемиологических исследований было установлено, что наличие ФП ассоциируется с увеличением частоты МИ и смертности больных по причине МИ [161, 170]. Доказано, что ФП является причиной каждого пятого ОНМК и 36% случаев всех инсультов у людей в возрасте от 80 до 89 лет [101, 103] по причине нарушения сократительной функции левого предсердия на фоне ритма фибрилляции предсердий и, соответственно, увеличения риска тромбообразования и тромбоза ушка левого предсердия [98].

Число выявления новых случаев ФП достигает 350000 случаев ежегодно. В Северной Америке зарегистрировано 2,2 млн. больных ФП, в Европе-4,5 млн. Только в Германии ею страдают почти 1 млн. человек. Затраты на лечение больных ФП в странах Евросоюза составляют 13,5 млрд евро в год [138]. Кроме того, за последние десятилетия отмечается увеличение частоты госпитализаций на 23% и стоимости стационарного лечения в 1,3 раза больных с ФП, в том числе, за счет роста числа сопутствующих заболеваний (АГ, СД и др.) [82].

По данным Фрамингемского исследования, частота новых случаев ФП удваивается с каждой возрастной декадой независимо от распространенности предрасполагающих состояний. Ежегодная заболеваемость составляет от 5 случаев на 1000 человек в возрасте 50-59 лет до 45 на 1000 в возрасте 85-94 года у мужчин и с 2,5 до 30 случаев на 1000 в этих же возрастных категориях у женщин [137]. По данным исследования, выполненного в Италии, частота регистрации ФП

среди пациентов, обратившихся к кардиологу, зависит от возрастной группы следующим образом: в возрасте  $\leq 65$  лет – 16,0%; в 66-75 лет – 24,1%, старше 75 лет – 32,5% [125]. Пожилые люди с заболеваниями сердца страдают ФП в 9,1% случаев, тогда как у лиц того же возраста без болезней сердца и сосудов частота ФП составляет 1,6%, при этом наличие впервые выявленной ФП у больных старше 65 лет ассоциируется с более высокой частотой фатального исхода [81]. В настоящее время мерцание предсердий имеет каждый двухсотый житель экономически развитых стран в возрасте 50-59 лет. Каждый десятый человек старше 80 лет страдает мерцательной аритмией [96].

Как правило, наличие ФП ассоциируется с такой сердечно-сосудистой патологией, как: ИБС, порок клапанного аппарата сердца, АГ в сочетании с гипертрофией левого желудочка и ХСН [50, 170]. При этом лишь 10% больных ФП не имеют ни артериальной гипертензии, ни ИБС, поэтому ФП у них трактуется как идиопатическая [54, 80].

В РФ официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации о распространенности данной патологии нет. По данным исследования СТЕРХ, выполненного в 5 регионах РФ под методическим руководством Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, частота регистрации постоянной формы ФП среди взрослых пациентов с ССЗ, обратившихся за медицинской помощью в государственные медицинские учреждения, составляет 11,5% [5].

В отечественных и зарубежных научных публикациях изложены вопросы сравнительной эффективности лечения ФП разными методами, оценки ФП как фактора риска инвалидизирующих и жизнеугрожающих осложнений, летального исхода и снижения продолжительности жизни, но мало данных освещающих проблему сочетанного течения ФП с ИБС [50, 104].

Кроме того, ФП сопровождается повышенным риском тромбоэмболии, развитием аритмогенной кардиомиопатии и значительно повышает риск смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью [141, 165]. В связи с этим, таким пациентам необходима профилактика тромбоза ушка левого предсердия и

развития тромбоэмболических осложнений. Долгое время с этой целью применялись и применяются в настоящее время антагонисты витамина К. Наиболее часто используемый среди них – варфарин [45]. Указанный препарат неоднократно доказывал свою эффективность профилактики МИ в ряде РКИ как по сравнению с аспирином, так и по сравнению с плацебо [169].

Таким образом, прием антикоагулянтных препаратов является основой ведения всех пациентов с ФП. Однако на фоне лечения антикоагулянтами увеличивается риск кровотечений, в том числе, фатальных желудочно-кишечных кровотечений. В связи с этим были разработаны шкалы, оценивающие риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [57, 146, 168] и риск развития геморрагических осложнений на фоне приема ОАК [59].

Большинство исследований, направленных на изучение ФП, ее осложнений и факторов, влияющих на нее, было проведено в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако, несмотря на то, что они являются «золотым стандартом» доказательной медицины, и современные клинические рекомендации по вопросам кардиологии строятся, в первую очередь, на их результатах, РКИ не способны в полном объеме обеспечить потребности современной медицины в необходимых данных. Возможно, это связано с дороговизной, особенностью дизайна исследований, включением ограниченного числа пациентов и относительно малой продолжительностью наблюдения, а также со сложностью экстраполяции полученных результатов на пациентов в реальной клинической практике [153].

В РКИ не всегда оценивают реальные исходы заболевания, часто прибегают к оценке комбинированных или суррогатных конечных точек, протокол не всегда отражает типичное лечение. Это связано с некоторыми ограничениями исследований, такими как «критерии исключения» (например возраст, сопутствующие заболевания), поэтому данные о некоторых группах пациентов, особенно мультиморбидных, имеются весьма скудные.

Наблюдательные исследования, в свою очередь, дают возможность получить большой объем информации за относительно небольшой промежуток

времени в ходе рутинной врачебной практики, однако имеют ряд существенных недостатков. Основным из них является сложность отделения эффекта препарата от действия других, не связанных с приемом препарата, факторов. Однако при этом демонстрируют влияние комплексной терапии на совокупность заболеваний и таких факторов, как приверженность лечению, преемственность терапии в практике оказания амбулаторной и стационарной помощи, а также на развитие осложнений и исходов у исследуемой категории пациентов [99,119].

Регистры обладают большей внутренней валидностью ввиду того, что сбор данных проводится по протоколу и имеет определенные временные ограничения (дате развития определенного состояния, назначения препарата) [40].

Для изучения особенностей возникновения, течения и исходов ФП, а также оценки соответствия принимаемой терапии клиническим рекомендациям у больных с ФП были созданы ряд крупных мировых и локальных регистров, однако в них получены разные клиничко-anamнестические характеристики пациентов с ФП: российский “портрет” больного с ФП характеризуется более тяжелым течением болезни, чем у пациентов, включенных в РКИ: ROCKET-AF, RELY-AF и ARISTOTLE [32].

В таблице 1 представлена клиничко-anamнестическая характеристика пациентов с ФП по данным ряда зарубежных регистров. В целом, существенных различий по возрасту, гендерной принадлежности, структуре диагноза у исследуемых больных не выявлено. В свою очередь, обращает внимание, что максимальная доля сочетания ФП с ИБС отмечена по данным европейского исследования Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, составившая 33% случаев из 5203 наблюдений [63].

Однако при сравнительном анализе результатов проспективного международного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), включавшего данные n=68236 пациентов с подтвержденным атеротромбозом или тремя и более факторов риска атеротромбоза, частота встречаемости ФП составила всего 12,5% у больных с ИБС и 6,2% у больных при наличии факторов риска коронарной болезни сердца. Кроме того, было показано,

что наличие ФП ассоциировалось с большей частотой фатальных и нефатальных кардиоваскулярных исходов и недостаточной частотой применения оральных антикоагулянтов [148].

Вне зависимости от преследуемой цели нижеуказанных регистров, во всех опубликованных работах освещались преимущественно особенности антитромботической терапии и проводился анализ соответствия АТТ современным клиническим рекомендациям.

**Таблица 1.**

**Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ФП по данным зарубежных регистров**

Название регистра	Количество больных, n	Средний возраст, лет±σ	М/Ж %	ИБ С, %	ХСН %	АГ %	Дислипидеми я %	СД 2 тип %	МИ/ТИА %
AFNET [164]	n=9582	68,4±11,0	61/39	28,1	29,0†	69,2	46,2	21,7	10,0
PREFER in AF [125]	n=7243	71,5±10,7	н.д.	23,4	21,3	72,0	43,4	22,4	8,4
Realise AF [151]	n=10523	65,7±12,5	54/46	н.д.	н.д.	72,0	46,3	21,3	10,2
GLORIA-AF [87]	n=10675	71(64-78)	55/45	20,6	23,7	74,9	-	23,0	9,4
ORBIT-AF [132]	n=10097	76(69-82)	57/43	н.д.	35,7	85,6	-	30,9	9,9
Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [63]	n=5203	70,0±13,0	58/42	32,7	33,6	63,8	35,1	18,1	10,7
RecordAF [152]	n=5604	66,0±11,9	57/43	н.д.	25,9	68,0	42,0	15,7	5,7
GARFIELD [147]	n=10614	69,9±11,1	57/43	19,0	21,0	78,0	39,0	22,0	14,4

В таблице 2 представлен характер АТТ, анализ которой проводился в рамках нескольких регистров ФП, с учетом имевшегося риска ТЭО по CHADS<sub>2</sub>. Показано, что в большинстве международных исследований пациенты при наличии ФП, в основном, получали монотерапию ОАК, а частота применения

дезагрегантов (ацетилсалициловой кислоты и прочих) варьировала в пределах 11,5% – 41% случаев. Среди ОАК предпочтение, в основном, отдавалось терапии антагонистами витамина К, за исключением регистра GLORIA-AF, в котором частота назначения новых ОАК достигала 48% случаев. Доля комбинированного назначения АСК и ОАК составляла от 8,8% в регистре PREFER in AF до 13,4% случаев в Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [63, 87, 125, 132].

**Таблица 2.**

**Доля оральных антикоагулянтов и дезагрегантов, применяемых у больных ФП, по данным международных регистров фибрилляции предсердий**

Название регистра, n	АСК, %	Другие дезагреганты, %	АВК, %	НОАК, %	Совместн. прием, %	CHADS <sub>2</sub> , M±σ
AFNET (n=9582) [164]	24,4%	6,0%	63,9%	н.д.	12,8%	н.д.
Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (n=5131) [63]	29,0%	11,7%	63,6%	н.д.	13,4%	н.д.
PREFER in AF (n=7243) [125]	19,8%	4,5%	78,3%	6,1%	8,8%	1,9±1,2
GARFIELD (n=10614) [147]	26,5%	8,0%	58,2%	3,0%	13,0%	1,9±1,2
GLORIA-AF (n=10675) [87]	11,5%		32,3%	47,7%	н.д.	н.д.

В целом, при анализе соответствия результатов международных РКИ российской характеристике больного ФП установлено наличие более тяжелого течения ФП, чем у пациентов, включенных в РКИ: ROCKET-AF, RELY-AF и ARISTOTLE, что диктует необходимость осторожного перенесения данных трех вышеуказанных РКИ на российскую популяцию больных с ФП [32, 88, 110, 131].

Между тем, в России количество собственных регистров, изучающих ФП, довольно ограничено. Исследование указанного нарушения ритма сердца проводилось в рамках регистров сердечно-сосудистых заболеваний. Так, например, в ряде российских регистров проводилась оценка частоты встречаемости ФП и назначения ОАК (таблица 3), в которых было показано, что среди пациентов с

ССЗ, в том числе перенесших ИМ и ОНМК, доля ФП колебалась от 13% до 27% случаев в рамках госпитальных регистров и составляла около 14% случаев в амбулаторных. При этом частота назначения ОАК варьировала от 4,2% на поликлиническом этапе и до 60,2% в условиях специализированного кардиологического центра.

**Таблица 3.**

**Частота встречаемости фибрилляции предсердий в российских регистрах кардиоваскулярных заболеваний**

Признак	Регистры сердечно-сосудистых заболеваний			
	ЛИС-1 [7]	ЛИС-2 [24]	РЕКВАЗА [3]	ПРОФИЛЬ [29, 33]
Критерии формирования	пациенты с ОИМ, госпитализированные в ГКБ №2 г. Люберцы (n=1133)	пациенты с ОНМК, госпитализированные в ГКБ №2 г. Люберцы (n=960)	пациенты с ССЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе в трех поликлиниках г. Рязани (n=3690)	пациенты с ССЗ специализированного кардиологического центра (n=1235)
Частота ФП	12,9%	26,8%	14,4%	13,0%
Частота приема ОАК	0	0,6%	4,2%	60,4%

Примечание:\* - ГКБ – городская клиническая больница.

Таким образом, несмотря на распространенность ФП в популяции и высокую частоту ТЭО при ФП и сведений о проводимой терапии, в основном антикоагулянтной, анализировавшейся в рамках, преимущественно, американских или европейских исследований, РКИ, посвященных проблеме сочетанного течения у больных ИБС и ФП не проводилось. При этом имеющиеся российские регистры сердечно-сосудистых заболеваний довольно немногочисленны, а указанная сочетанная патология не являлась предметом их целевого изучения.

## **1.2. Понятие коморбидности и ее особенности у больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий**

Наличие коморбидной патологии оказывает существенное влияние на клинические проявления, результаты диагностического поиска, лечение и прогноз у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Совокупность различных заболеваний, возраста и медикаментозной терапии значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс [22].

Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению частоты и продолжительности госпитализации, усложняет проведение реабилитационных мероприятий, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств и вероятности падений у пожилых больных [51]. Однако в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследований учитывались больные лишь с одним заболеванием, делая коморбидность критерием исключения. Отсутствие единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности влечет за собой некоторые пробелы в клинической практике.

В реальной клинической практике наблюдается много пациентов с коморбидными заболеваниями, особенно в старших возрастных группах: если среди всей когорты обследованных больных разных возрастных групп коморбидность выявлена в 22,6% случаев, то среди лиц старше 65 лет – в 77,3% [51, 134]. В результате, у большого числа пациентов с сочетанной мультиморбидной патологией оптимальные диагностические и лечебные подходы остаются не вполне понятны [128]. Сочетанные кардиальные и некардиальные заболевания имеют высокую социальную значимость, поэтому разработка оптимальных лечебно-диагностических подходов к больным с коморбидностью является весьма важной [64].

Неоднородность коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих ее причин, гендерными особенностями и прочим [23,51]. Наиболее

распространенным сочетанием коморбидностей, составляющим 42%, в особенности у пациентов старшей возрастной группы являются хроническая ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, расстройства обмена липидов, хроническая боль в пояснице, сахарный диабет и остеоартрит [172].

Учитывая этот факт, были разработаны индексы коморбидности, позволяющие проводить оценку риска смерти за счет определения степени выраженности коморбидности [74]. Одним из них является ИК Charlson, используемый для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных в наблюдательных исследованиях. Данный индекс представляет собой критерий балльной системы оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждое десятилетие жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, и т. д.). Основной отличительной особенностью и безоговорочным достоинством индекса Charlson является возможность оценки возраста пациента и определения вероятности фатального исхода у больных, которая при отсутствии коморбидной патологии может составлять 12%, при 1-2 баллах – 26 %; при 3-4 баллах – 52 %, а при сумме более 5 баллов – 85 % [60].

Существующие различные исследования, в том числе основанные на регистрах, посвященные определению риска мозгового инсульта у больных ФП, однако они не учитывают дополнительный вклад сочетанной и сопутствующей патологии в целом в увеличение риска смерти не только вследствие МИ, но и смерти от других причин [162, 157]. При этом коморбидная патология у больных распространена как у больных ФП, так и у больных ИБС и оказывает негативное влияние на прогноз у большинства этих пациентов. Зачастую трудно определить четкое влияние ФП на суммарное здоровье пациентов, так как ФП помимо собственных негативных эффектов утяжеляет течение ИБС и ХСН, в особенности при наличии постоянной формы ФП [48, 54, 128, 161].

В американском ретроспективном наблюдательном исследовании (Internet-based National Health and Wellness survey, n=1297) было показано, что больные с

ФП, как правило, старше 65 лет, и имеют не менее 1 коморбидной патологии, 90% которой представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (в 66% случаев – АГ, 21% – ИМ, 19% – ХСН), причем ИК Чарлсона у этой категории пациентов в 20,5% случаев составляет более 3 баллов, а высокий риск МИ по CHADS2 наблюдается у 45% исследуемых [65].

Исследования, посвященные коморбидности у больных ИБС, также свидетельствуют о широком распространении у таких пациентов сочетанных и сопутствующих заболеваний. Как правило, выявляется преимущественная взаимосвязь ИБС с АГ, ХСН, заболеваниями печени, сахарным диабетом, заболеваниями сосудов нижних конечностей, дислипидемией, ожирением, а также депрессией [23, 42, 70, 119, 160].

Несмотря на наличие множества международных исследований, описывающих коморбидные состояния у больных ФП, в РФ отсутствуют систематизированные и полные данные об уровне и характере коморбидности у больных ФП, а при сочетании ФП с ИБС особенно.

### **1.3. Оценка прогноза и исходы у больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий**

Сравнительный анализ смертности у больных с различными заболеваниями позволяет выявить факторы, предопределяющие прогноз у больных с сочетанием тех или иных заболеваний, тем самым акцентировать внимание врача на адекватной профилактике и лечении соответствующих патологических состояний.

Как показано в большинстве исследований, больные старших возрастных групп имеют высокую частоту ССЗ, и одной из основных причин смерти у таких пациентов является ИБС, в том числе, сочетание ИБС с ФП [17, 77, 93, 140]. Все проведенные исследования, начиная с Фрамингемского и включая такие масштабные международные исследования, как ORBIT-AF, RELY и AFFIRM и прочие наблюдательные когортные исследования, демонстрируют высокий риск

как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых причин у больных ФП [58, 132, 144].

Согласно результатам ряда когортных исследований ФП является независимым фактором риска смерти как в общей популяции, так и у больных ИБС и ХСН [58, 61, 159, 127]. У пациентов с сочетанием ИБС с ФП, по данным наблюдательных исследований, отмечается увеличение частоты ИМ, по сравнению с теми, у кого ИБС не сочетается с ФП на 11,5%, при этом в РКИ частота ИМ у таких больных не превышает 1,3% случаев [62]. Кроме того, в ряде исследований показано, что у больных кардиоваскулярной патологией, в частности ИБС и ФП, наличие хронической болезни почек ассоциируется с увеличением относительного риска смерти на 66% [72, 73, 115].

По результатам исследования 25-летней выживаемости среди больных ФП и многофакторного анализа по модели Кокса были определены следующие независимые предикторы смерти больных от ОНМК: наличие бессимптомной формы ФП, возраст > 65 лет, стратегия контроля ЧСС, частые рецидивы (более одного раза в 3 месяца) и перенесенные ранее нефатальные ОНМК [52, 53].

В другом исследовании оценки прогноза у больных постоянной формой ФП продемонстрирована 100% смертность в течение 6 лет при одновременном наличии у пациента минимальной ЧСС менее 47 уд./мин., участков гипокинеза миокарда, фракции выброса 35% и менее, желудочковой экстрасистолии 4-5 градаций по Ryan и желудочковой тахикардии, а также ХСН III-IV ФК [25].

Согласно ретроспективному национальному исследованию ФП у госпитализированных больных во Франции (BALZAC), включающему более полумиллиона пациентов, 10% из которых умерло, наиболее значительным фактором, влияющим на риск смерти, был возраст >75 лет, наличие хронической почечной недостаточности, хронических заболеваний легких и онкологии [68].

Однако конкретных, современных данных, приводящих анализ смертности среди больных ФП в сочетании с ИБС на основе ретро-проспективных исследований, в настоящее время в РФ не получено. В связи с этим интерес представляло провести анализ смертности у этой категории больных и определить

факторы, влияющие на нее с целью совершенствования оказания лечебно-профилактической помощи больным с сочетанием ИБС и ФП.

#### **1.4. Медикаментозная терапия больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий в современных клинических рекомендациях**

Для врача практического здравоохранения существуют российские и международные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с конкретной нозологией: хронической ИБС, стабильной стенокардией, фибрилляцией предсердий. Однако руководств по ведению больных с коморбидной патологией в настоящее время не опубликовано, что затрудняет выбор тактики и стратегии в лечении пациентов с сочетанием нескольких диагнозов [121]. Учитывая распространенность и вклад ССЗ в смертность, влияние на качество жизни и выраженность осложнений, особенно МИ и ИМ, интерес представляет провести анализ медикаментозной терапии больных с сочетанием ИБС и ФП, как наиболее частых и имеющих высокий риск ССО и ТЭО заболеваний, согласно имеющимся клиническим рекомендациям.

Одним из наиболее важных аспектов лечения больных ИБС с ФП является профилактика сердечно-сосудистых осложнений, основными факторами риска которых является артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и курение [105]. При этом к препаратам с доказанным положительным влиянием на прогноз и профилактику не только указанных факторов риска ССО, но и препятствующих развитию ТЭО и ремоделирования миокарда относятся  $\beta$ -АБ, СТ, ОАК, ИАПФ/БРА [30, 102]. Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению больных ФП 2012 и 2016 года [12, 94], в первую очередь, имеет значение адекватная антикоагулянтная терапия, направленная на профилактику мозгового инсульта с оценкой риска ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риска кровотечения по шкале HAS-BLED [59, 145].

По результатам различных рандомизированных исследований терапия дезагрегантами оказывает влияние на эффективность профилактики мозгового инсульта у больных ФП, достоверно снижая частоту ОНМК, и не сопоставима с терапией ОАК, а также менее эффективна у больных старше 75 лет, при наличии хронической болезни почек [116, 122]. В случаях, когда терапию АК следует проводить с осторожностью (более 3 баллов по шкале HAS-BLED), более эффективной считается комбинация АСК и клопидогрела с учетом увеличения риска кровотечений у таких пациентов [90, 149].

При этом у больных хронической ИБС, стабильной стенокардией препаратом первой линии является АСК для профилактики атеротромбоза, а после проведенного чрескожного коронарного вмешательства после острого коронарного синдрома при наличии ФП стандартом лечения является тройная дезагрегантная и антикоагулянтная терапия [55, 163, 100].

Таким образом, выбор препаратов для профилактики атеротромбоза и ТЭО у больных с сочетанием ФП и ИБС определяется конкретной клинической ситуацией. Однако на примере исследования ТРТ (The Thrombosis Prevention Trial) была доказана эффективность варфарина в предупреждении не только тромбоэмболических осложнений мерцательной аритмии, но и развития осложнений ИБС, и продемонстрировано его превосходство в этом отношении перед ацетилсалициловой кислотой [8]. В ряде других исследований также демонстрируется позитивное влияние ОАК на прогноз, более выраженное при лечении новыми оральными АК, а не варфарином [26, 129, 143].

Таким образом, предпочтительными для профилактики и ТЭО и тромбоза коронарных артерий у больных с двумя диагнозами ИБС и ФП для планового лечения следует рассматривать ОАК [76, 124, 145].

Кроме того, важным представляется вопрос достижения целевых параметров ЧСС у больных ИБС и у пациентов с ФП. Существуют стратегии контроля ритма и контроля ЧСС в тактике ведения пациентов с ФП, исходя из которых, целью лечения является или сохранение синусового ритма или достижение оптимального контроля частоты желудочковых сокращений при

фибрилляции предсердий [12]. Однако в большинстве исследований не обсуждаются вопросы достижения оптимальной целевой ЧСС в зависимости от приоритетной стратегии. Вероятнее всего, целевой ЧСС у больных ИБС в сочетании с ФП и перенесенным ИМ в случае стратегии контроля ритма может рассматриваться достижение параметров 50-60 уд./мин, а при хронической ИБС – 60-80 уд./мин [10]. Однако неясной остается целевая ЧСС у больных стабильной ИБС и постоянной формой ФП, так как согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ФП, соблюдение стратегии контроля ЧСС требует ЧСС <80 уд./мин. при жестком контроле, а при мягком контроле – ЧСС <110 уд./мин., при этом, нельзя не учитывать наличие сочетания с ИБС и соответствующие параметры целевой ЧСС, а также имеющиеся результаты, согласно которым, ЧСС более 100 уд./мин. при наличии ХСН сопровождается увеличением риска смерти от всех причин (ОР=1,3) [141].

Тактика и способы достижения целевых значений ЧСС у больных с сочетанием ИБС и ФП подробно не обсуждается в настоящих клинических рекомендациях. Согласно имеющимся данным, бета-адреноблокаторы – препараты антиишемического действия с отрицательным хронотропным эффектом – рекомендуются больным как ИБС, так и ФП, из чего следует, что их необходимо применять и у больных с сочетанием ИБС и ФП. Отмечено благоприятное влияние  $\beta$ -АБ на течение ХСН и снижение частоты рецидивов ФП у больных систолической сердечной недостаточностью, которые часто сочетаются с ИБС [141]. Кроме того, было показано позитивное влияние лечения  $\beta$ -АБ у больных ФП на снижение риска смерти как при монотерапии, так и в сочетании с дигоксином, как при лечении ФП, так и при ФП в сочетании с ИБС (ОР=0.58, 95% ДИ 0.40 – 0.85,  $p=0.005$  для монотерапии  $\beta$ -АБ и ОР=0.59, 95% ДИ 0.40– 0.87,  $p=0.008$  при комбинации  $\beta$ -АБ и СТ) [78].

Также необходимо рассмотреть вопрос профилактики атеротромбоза и коррекции дислипидемии. Терапия статинами (СТ) предусмотрена всем пациентам с установленным диагнозом ИБС, как больным высокого и очень

высокого риска сердечно-сосудистых событий, независимо от уровня общего холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [10].

Кроме того, отмечено положительное влияние СТ и у больных ФП за счет противовоспалительного, антиоксидантного эффектов, замедления прогрессирования атеросклероза и ремоделирования миокарда предсердий [135,154]. Терапия статинами основана на российских КР по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, согласно которым рекомендовано достижение целевых параметров липидного профиля: ОХС менее 4 ммоль/л, ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л [9].

Другими препаратами, положительно влияющими на первичную и вторичную профилактику, прогноз и замедление ремоделирования миокарда у больных ССЗ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартаны (БРА) за счет подавления аритмогенных эффектов ангиотензина II. ИАПФ и БРА могут применяться и как препараты, снижающие риск рецидивов ФП [92, 136, 139, 167].

Таким образом, целями лечения больных ФП в сочетании с ИБС является адекватная профилактика тромбоэмболических осложнений, контроль частоты желудочковых сокращений, профилактика рецидивов ФП и уменьшения ремоделирования миокарда, что может достигаться комбинированной терапией ОАК, СТ,  $\beta$ -АБ, ИАПФ или БРА [28, 30, 150]. В связи с этим необходимым представляется получение сведений о частоте применения указанных групп препаратов в условиях клинической практики и о возможных эффектах указанной терапии у больных с сочетанием ИБС и ФП.

### **1.5. Приверженность лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе ИБС и ФП**

Прием лекарственных препаратов является основным инструментом в лечении хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ) и профилактики их

нежелательных исходов. Однако, одной из главных проблем современного здравоохранения остается недостаточная приверженность к современным клиническим рекомендациям в практическом здравоохранении, конечным результатом несоблюдения которых является увеличение частоты осложнений основного заболевания, уменьшение продолжительности жизни больных и снижения ее качества [120].

Недостаточная приверженность лечению (ПЛ) связана с разными причинами. Одной из наиболее частых причин является низкая приверженность пациентов к рекомендованной врачом терапии [89]. Приверженность лечению пациентов с сочетанием ИБС и ФП оказывает непосредственное влияние на прогноз, учитывая необходимость аккуратного и тщательного приема лекарственных средств, в особенности ОАК [86]. Однако значимая часть пациентов (около  $\frac{1}{3}$ ) прекращает рекомендованную терапию в течение 12 месяцев после перенесенного сердечно-сосудистого события, а низкая приверженность терапии чаще всего обусловлена субъективными факторами и ассоциируется с трехкратным повышением риска развития ССО [22, 37].

В результате низкой приверженности пациентов к рекомендованной терапии в США ежегодно умирает 125000 человек [126]. В результате недостаточной приверженности лечению пациентов денежные потери достигают 100 – 300 миллиардов долларов [96]. Как правило, долгосрочная приверженность любому лечению независимо от заболевания не превышает 50% случаев, а в исследованиях по приверженности лечению больных с хроническими заболеваниями степень приверженности колеблется в пределах 43-78% [79,171].

По данным некоторых российских исследований, посвященных изучению приверженности, доля больных ФП, принимающих препараты нерегулярно, составляет 63% [21, 34]. Так по результатам исследования ПРОГНОЗ ИБС, большинство пациентов, перенесших процедуру КАГ, достаточно хорошо осведомлены о необходимости контроля показателей липидного спектра и положительном влиянии СТ, однако приверженность пациентов к такой терапии остается недостаточной [15].

Обнародованы конкретные и подробные рекомендации по повышению приверженности, такие как: информирование пациента о заболевании и лечении, изменениях образа жизни и необходимости длительного лечения, возможных побочных эффектах препаратов; оценка понимания и принятия заболевания пациентом, его ожиданий от длительного наблюдения и лечения, обсуждение имеющихся сомнений по непонятным вопросам; обеспечение его письменной информацией о назначениях; предоставление больному возможности выбирать стратегию поведения для выполнения рекомендаций и другие [71].

Однако большинство вмешательств по улучшению приверженности способно увеличить ее не более чем на 10%, при этом является достаточно затратным по времени или слишком сложным для внедрения в повседневную практику. Все это свидетельствует об актуальности поиска новых путей по увеличению приверженности, особенно среди пожилых пациентов [133]. В свою очередь, изучение начального уровня приверженности лечению среди больных с высоким риском ТЭО и др. ССО, к которым относятся пациенты с сочетанием ИБС и ФП, имеет важное практическое значение для реальной медицинской практики.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать следующее заключение. ИБС и ФП во многом имеют сходные факторы риска, часто ассоциируются с наличием такой коморбидной патологии как ХСН, СД, АГ, ожирение, и, согласно ряда исследований, примерно в  $\frac{1}{4}$  случаев сочетаются друг с другом, оказывая негативное влияние на прогноз и риск фатальных осложнений. Однако нами не было получено сведений о том, какова характеристика больного с сочетанием ИБС и ФП в медицинской практике, какие факторы определяют прогноз и структуру смертности у таких пациентов. Учитывая частоту и, во многом, определяющую роль ИБС и ФП в развитии фатальных осложнений, остается недостаточно освещенным состояние комплексной медикаментозной терапии, направленной на профилактику ССО и ТЭО у больных с сочетанием ИБС и ФП, а также их фактический уровень приверженности такому лечению.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Регистр РЕКВАЗА ФП – Курск, критерии включения**

Диссертационное исследование проведено в рамках – Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА) ФП – Курск, являющееся частью многоцентрового исследования РЕКВАЗА ФП, протокол которого был разработан в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», Москва. Участниками госпитальной части регистра РЕКВАЗА ФП являются стационар г. Москвы (НМИЦ ПМ) и г. Тулы (Тульская областная клиническая больница).

Исследование РЕКВАЗА ФП – Курск представляет собой ретроспективно-проспективный госпитальный регистр больных ФП, госпитализированных в многопрофильный стационар – Курскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи (БСМП).

В ходе работы над Регистром соблюдалась методология проведения подобных исследований: сплошное включение пациентов в соответствии с критериями включения за непрерывный период времени (12 месяцев), единообразие первичной медицинской документации для всех больных. Протокол исследования одобрен на заседании регионального этического комитета.

Критерии включения в исследование:

- наличие ФП в диагнозе,
- территориальное прикрепление пациентов к городским поликлиникам №1,2,5, поликлинике БСМП.

## 2.2. Этапы исследования

Исследование проведено в два этапа:

### I. Ретроспективный этап.

В Регистр включены все пациенты с наличием ФП в диагнозе отделений общетерапевтического профиля: неотложной кардиологии, кардиологии, терапии, неврологии, в том числе, неврологии для больных с ОНМК, эндокринологии - госпитализированные в БСМП за период с 01 июня 2013 года по 31 мая 2014 года. Производился анализ историй болезни, данные вносились в формализованную карту и электронную базу данных. В Регистре были отражены следующие показатели: пол, возраст больных, антропометрические данные, анамнестические сведения, информация о факторах риска, клиническом течении основного и сочетанных заболеваний, о проводимом лечении на ДГЭ, объеме обследования и лечения в стационаре.

### II. Проспективный этап.

На протяжении 2015-2017 года проводился сбор сведений о включенных в исследование больных, который заключался в телефонном или очном контакте с больными, их родственниками или лечащими врачами в случае невозможности непосредственного опроса пациента.

Заполнены карты оценки статуса пациентов через 12-24 месяца после включения в Регистр, содержавшие данные о жизненном статусе больного, характере фатального исхода, характере перенесенных сердечно-сосудистых осложнений, о повторных госпитализациях после референсной госпитализации, фактах наличия оперативного вмешательства на сердце, кровотечения (рисунок 1). В том числе, заполнялась анкета Мориски-Грина по приверженности к лечению, включались сведения о принимаемых препаратах.

Средняя длительность наблюдения составила  $28,2 \pm 6,7$  месяцев.

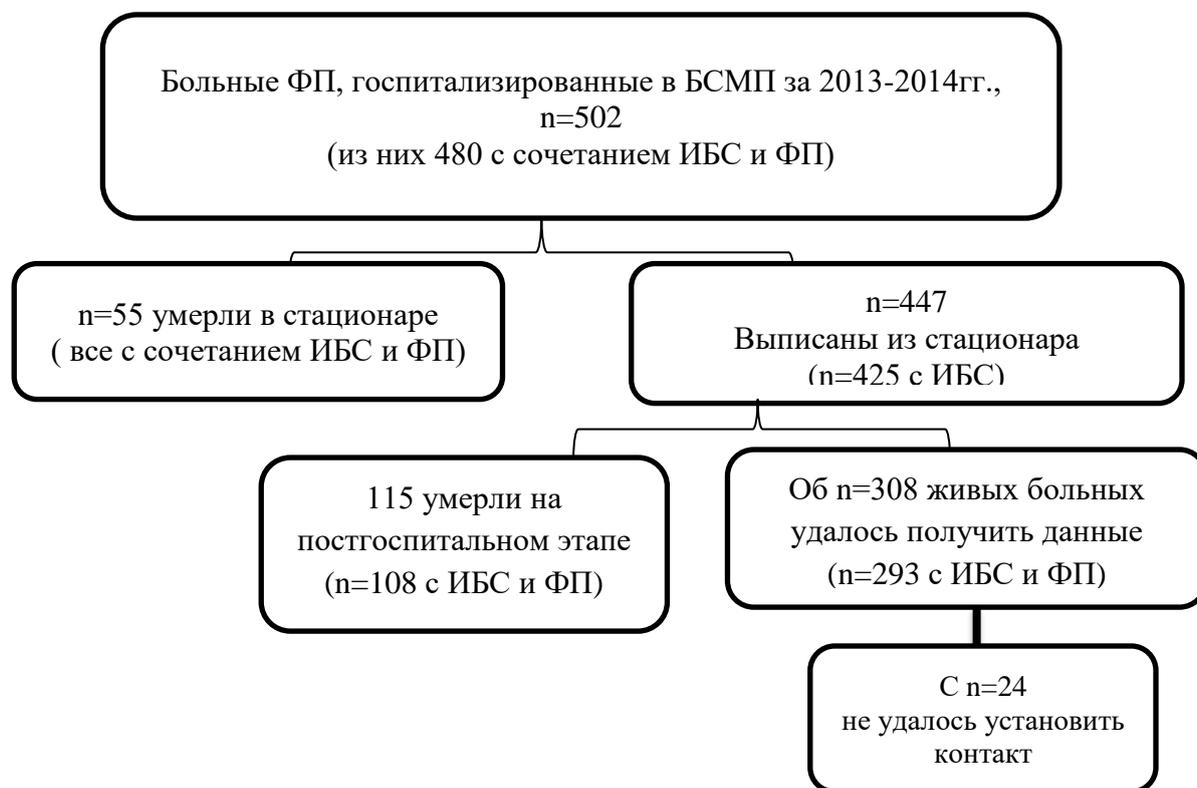


Рисунок 1. Схема исследования.

Количество пациентов, соответствовавших критериям включения в Регистр составило 502. Из них сочетание ИБС и ФП в диагнозе установлено у 480, у остальных 22 пациентов (4,4%) ФП сочеталась не с ИБС, а с патологией ЩЖ, хронической ревматической болезнью сердца и кардиомиопатией, поэтому они были исключены из дальнейшего анализа.

В исследование включены 261 женщина и 219 мужчин, средний возраст –  $70,4 \pm 10,3$  лет. Пациенты моложе 65 лет составили 32,5% (n=156) из них 9,8% трудоспособного возраста, в возрасте от 65 до 75 лет – 33,3% (n= 160), старше 75 лет – 34,2% (n=164).

Для упрощения представления материала отделения терапевтического профиля БСМП объединены в блоки:

- 1) кардиологический блок – отделения кардиологии и неотложной кардиологии, n=209;
- 2) терапевтический блок – отделение терапии и эндокринологии, n=170;

3) неврологический блок – отделение неврологии, в том числе, неврологии для больных с ОНМК, n=101.

С целью дополнительного определения роли коморбидных заболеваний у больных с сочетанием ИБС и ФП в определении прогноза проводился расчет индекса коморбидности. Индекс коморбидности Charlson (ИК) – критерий оценки вклада коморбидных заболеваний в общий риск смерти больных в длительных наблюдательных исследованиях (таблица 4) [60].

**Таблица 4.**

**Индекс коморбидности Чарлсона**

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммировались баллы, соответствовавшие сопутствующим заболеваниям, а также добавлялся один балл на каждую декаду жизни с момента достижения пациентом сорокалетнего возраста (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, 70 лет – 3 балла, 80 лет – 4 балла, 90 лет – 5 баллов):

- ✓ I группа (низкая коморбидность, ИК  $\leq 3$  баллов)
- ✓ II группа (умеренно выраженная коморбидность, ИК 4–5 баллов)
- ✓ III группа (высокая коморбидность, ИК  $\geq 6$  баллов)

Для оценки риска ТЭО осложнений проводилась балльная оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [146]:

- Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, 1 балл;
- Hypertension – гипертоническая болезнь, 1 балл;
- Age – возраст старше 75 лет, 2 балла;
- Diabetes mellitus – сахарный диабет, 1 балл;
- Stroke –инсульт/ТИА/системный эмболизм в анамнезе, 2 балла;
- Vascular disease – поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), 1 балл;
- Age– возраст 65–74 лет, 1 балл;
- Sex category – пол (женский), 1 балл.

Риск кровотечений оценивался по шкале HAS-BLED [59]:

- Hypertension – артериальная гипертония, 1 балл;
- Abnormal renal/liver function – нарушение функции почек (хронический диализ, либо трансплантация почки, либо креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л), 1 балл / печени (хронические болезни печени, либо значительные сдвиги в печеночных пробах (повышение билирубина  $> 2$  раз от верхней границы нормы + повышение аланинаминотрансферазы/ аспартатаминотрансферазы/ щелочной фосфатазы  $> 3$  раз от верхней границы нормы), 1 балл;
- Stroke – мозговой инсульт, 1 балл;
- Bleeding history or predisposition – кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним (большие кровотечения в анамнезе: интракраниальное, либо требующее госпитализации, либо со снижением Hb $>2$

г/л, либо требующее гемотрансфузии; анемия или предрасположенность к кровотечениям), 1 балл;

- **Labile international normalized ratio** – лабильное международное нормализованное отношение (МНО), менее 60% времени в терапевтическом диапазоне, 1 балл;
- **Elderly** – возраст (старше 65 лет), 1 балл;
- **Drugs/alcohol concomitantly** – совместный прием медикаментов (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, НПВП) и/или алкоголя, 1 балл.

Для оценки лекарственной терапии использовались следующие понятия:

- соответствие назначенной и реально принимаемой ЛТ международным и национальным КР по диагностике и лечению ИБС и ФП;

- целевой уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности для больных очень высокого риска: ОХС менее или равный 4 ммоль/л, ХС-ЛПНП менее или равный 1,8 ммоль/л [9];

- целевая частота сердечных сокращений (ЧСС) – для больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда 55-60 ударов в минуту [10];

- преемственность ЛТ – соответствие назначенной в БСМП и реально получаемой терапии спустя 12-24 месяца после референсной госпитализации;

- приверженность лечению – степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни по рекомендациям врача или другого медицинского работника [173].

С целью определения степени приверженности лечению (ПЛ) пациентов на постгоспитальном этапе заполнялся опросник Мориски-Грина [123]. Опросник Мориски-Грина для определения уровня ПЛ включал следующие вопросы:

1. забывали ли Вы когда-нибудь принять препараты?
2. относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?
3. пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?

4. если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием?

В приложении 1, 2 представлена карта больного, включенного в регистр (госпитальный этап), карта оценки статуса пациента через 12/24 месяца после включения в регистр (постгоспитальный этап).

### **2.3. Статистическая обработка результатов**

Количественные переменные представлены следующими статистическими методами: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, минимальным и максимальным значением. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения (Колмогорова-Смирнова).

Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Определение значимости различий количественных данных (возраст, параметры липидного профиля, ЧСС, МНО) использовался t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Хи-квадрат и фи-критерий применялись для оценки значимости различий качественных показателей. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Оценка функции выживания и графики выживаемости у больных с разными формами ФП и пациентов, выписанных из различных блоков отделений, представлены по методу Каплана – Мейера в виде логарифмической кривой. Также проводилось цензурирование данных.

Проведен многофакторный регрессионный анализ по модели Кокса и Пуассона. Регрессия Кокса, или модель пропорциональных рисков, – прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценка влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Учитывались факторы пола, возраста, снижения уровня гемоглобина, ЧСС,

наличия ИМ, ОНМК, ХСН III-IV ФК, терапии АК, статинами, выписки из блоков отделений БСМП. За конечные точки принимались фатальные и нефатальные события: смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный мозговой инсульт (ОНМК), повторная госпитализация.

Использован пакет статистического анализа данных IBM SPSS Statistics. Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в базу Регистра вручную, после чего выполнялась программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Особенности госпитализации, клинического течения, характера осложнений у больных ИБС в сочетании с ФП

#### 3.1.1. Структура госпитализации больных ИБС в сочетании с ФП

Проведена оценка частоты, особенностей и причин госпитализации пациентов с сочетанием ИБС и ФП в стационар БСМП, а также на догоспитальном (ДГЭ) и постгоспитальном этапах (ПГЭ).

Указания на наличие госпитализаций, предшествовавших референсной, имелись в историях болезни в 35,0% случаев и отсутствовали в 65,0%. Известно, что впервые в стационар БСМП госпитализировано 5,8% пациентов (n=28), при этом n=87 больных (18,1%) были госпитализированы повторно менее через 1 год после предыдущего стационарного лечения.

Из числа больных с сочетанием ИБС и ФП впервые по поводу ССЗ госпитализированы всего n=28 пациентов (6%).

Исходя из имеющихся сведений в ИБ, следует, что больные ТБ к моменту референсного исследования ранее лечились в стационаре в 43,5% случаев, что значительно выше частоты предыдущих госпитализаций больных КБ и ТБ на ДГЭ (таблица 5). Во время референсного лечения в стационаре БСМП 60,4% больных (n=290) были госпитализированы по экстренным показаниям, из них 28,9% (n=84) по поводу ФП.

Среди больных с разными формами ФП различий в частоте экстренных госпитализаций не выявлено ( $p>0,05$ ). В других случаях причинами экстренной госпитализации были: 5% (n=14) – АГ, 29% (n=79) – НС и ИМ, 28,6% (n=78) – ОНМК, 9% (n=25) – другие, включая декомпенсацию СД и болезни легких. По направлению поликлиники госпитализировано 38% пациентов (n=182), из них 41% по поводу ФП (n=75;  $p=0,007$ ).

Наименьшая частота экстренных госпитализаций отмечалась в ТБ (39%). Среди основных причин госпитализаций в КБ ведущей явилась НС и ФП, а в ТБ – ФП, 85% пациентов НБ были госпитализированы по поводу ОНМК.

После выписки из стационара БСМП повторно госпитализировались 22% пациентов НБ и 42% КБ и ТБ. По поводу ФП после референсной госпитализации реже всего повторно в стационар обращались больные НБ. В целом, на протяжении 2-3 лет после выписки из БСМП по поводу кардиоваскулярных заболеваний было повторно госпитализировано более ½ пациентов.

**Таблица 5.**

**Частота и основные причины повторных госпитализаций больных ИБС в сочетании с ФП с учетом их принадлежности к блокам отделений**

Этап		Блоки, %			p
		1	2	3	
		КБ (n=209)	ТБ (n=170)	НБ (n=101)	
Догоспитальн.	Впервые, n=28	7,6	6,5	1	p <sub>1,2</sub> =0,8 p <sub>1,3</sub> =0,03 P <sub>2,3</sub> =0,07
	Повторно, n=137	23,4	43,5	14	p <sub>1,2</sub> и p <sub>2,3</sub> =0,0001 p <sub>1,3</sub> =0,07
Этап		КБ (n=209)	ТБ (n=170)	НБ (n=101)	p
Госпитальный	Доля экстренн. госпитализаций (n,%)	136 (65,1%)	66 (38,8%)	88 (87,1%)	p <sub>1,2</sub> =0,0001 p <sub>1,3</sub> =0,0001 p <sub>2,3</sub> =0,0001
	Основные причины госпитализации, %	44,0 % НС, ИМ, 38,6% ФП <sup>1*</sup> , 13,4% ПИКС, 4% др. причины	46,5% ФП <sup>2*</sup> , 17% АГ, 15% СД, 9,4% болезни легких, 12,1% др. причины	85,2% ОНМК, 12% церебральный атеросклероз, 2,8% др. причины	p <sub>1,2</sub> =0,2
Этап		КБ (n=187)	ТБ (n=147)	НБ(n=67)	p
Постгоспит.	По поводу ССЗ, n=138	42	42	22	p <sub>1,2</sub> , p <sub>1,3</sub> , p <sub>2,3</sub> >0,05
	По поводу ФП, n=88	24,6	25,2	4,5	p <sub>1,2</sub> =0,9 p <sub>1,3</sub> и p <sub>2,3</sub> =0,001

Таким образом, среди больных ИБС с ФП, включенных в исследование, отмечалась высокая частота обращаемости за стационарной медицинской помощью, в особенности на ПГЭ. В большинстве случаев причинами госпитализации в стационар на момент референсного исследования явилась, преимущественно такая кардиоваскулярная патология, как ФП, нестабильная стенокардия, ИМ и ОНМК.

### **3.1.2. Сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных ИБС в сочетании с ФП**

При анализе сочетанной и сопутствующей патологии выявлено, что АГ и ХСН встречались почти у всех больных с сочетанием ИБС и ФП (таблица 6).

Наличие атеросклеротического порока клапанного аппарата сердца наблюдалось у 12% исследуемых (n=55), причем в 73% случаев из них (n=40) имелся сочетанный дефект створок митрального и аортального клапанов (по результатам эхо-кардиографического исследования в стационаре).

Частота острого ИМ и острого МИ составляла 9% и 18%, а ПИКС и перенесенный МИ имелись в 23% и 12% случаев, соответственно.

Доля СД достигала 26% случаев, ожирения – 20,4%. В 12% случаев отмечены заболевания ЩЖ, в 68,4% (n=39) случаев из них клинически имелся эутиреоз.

Анемия в диагнозе выявлялась у 6% пациентов, а кровотечения в анамнезе отмечались в единичных случаях. Доля лиц с язвенной болезнью и эрозивным гастритом не превышала 5 % случаев.

Среднее число ССЗ составило  $4,6 \pm 0,8$ , среднее число сопутствующих заболеваний –  $1,5 \pm 1,5$ . Всего на одного пациента приходилось, в среднем,  $5,5 \pm 1,5$  заболеваний.

Таблица 6.

**Частота сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии у больных ИБС в сочетании с ФП на момент референсной госпитализации**

Диагноз	Частота, %
АГ	90,4 (n=374 ГБ, n= 59 САГ)
ХСН	98,1 (n=69 ХСН II-III стадии)
Порок клапанов	11,5
Постинфарктный кардиосклероз	22,7
Острый инфаркт миокарда	8,9
Последствия ОНМК	11,5
ОНМК	17,9
Заболевания ЦЖ	11,8
СД II типа	26
Ожирение	20,4
Хронические заболевания легких	11,8
Анемия	5,8
Кровотечения в анамнезе	2,3
Язвенная болезнь, эрозивный гастрит	5
Болезни почек	18,1
Онкологические заболевания	4,2

Для оценки влияния совокупности заболеваний на прогноз у больных с сочетанием двух диагнозов был рассчитан индекс коморбидности Чарлсона. Больные были разделены на 3 группы:

- ✓ I группа (низкая коморбидность, ИК  $\leq 3$  баллов) – 32 больных;
- ✓ II группа (умеренная коморбидность, ИК 4–5 баллов) – 131 больной;
- ✓ III группа (высокая коморбидность, ИК  $\geq 6$  баллов) – 317 больных.

Значение среднего ИК у больных с разными формами ФП составило  $6,4 \pm 0,1$ .

Установлено, что наличие более низкого индекса коморбидности определялось у пациентов моложе 60 лет. Гендерных различий в величине ИК не выявлено. Больше всего больных с высоким ИК наблюдалось среди больных постоянной формой ФП. Различий по степени выраженности коморбидности у больных разных блоков отделений не выявлено (таблица 7).

Таблица 7.

Значения ИК Чарлсона у больных с сочетанием ФП и ИБС с учетом половозрастных характеристик, формы ФП и выписки из блоков отделений

Параметры	Индекс коморбидности, n (%)			p
	1	2	3	
	ИК ≤3 (n=32)	ИК=4-5 (n=131)	ИК ≥ 6 (n=317)	
Возраст, М±σ	57,4±7	65,4±9	73,1±8,8	p <sub>1,2</sub> =0,03 p <sub>1,3</sub> =0,02 p <sub>2,3</sub> =0,9
Пол, n (%)				
Мужчины	15 (46,8%)	70 (53,4%)	134 (42,3%)	p>0,05
Женщины	17 (53,2%)	61 (46,6%)	183 (57,7%)	p>0,05
Форма ФП, n(%)				
Пароксизмальная	6 (18,7%)	16 (12,2%)	33 (10,4%)	-
Персистирующая	17 (53,2%)	50 (38,2%)	101 (31,8%)	-
Постоянная	9 (28,2%)	65 (49,6%)	183 ( <b>57,7%</b> )	-
Блоки отделений, n(%)				
Кардиологический	17 (8,13%)	63 (30,1%)	129 (61,7%)	p>0,05
Терапевтический	9 (5,3%)	43 (25,3%)	118 (69,4%)	p>0,05
Неврологический	6 (5,9%)	25 (24,7%)	70 (69,3%)	p>0,05

У больных с сочетанием ИБС и ФП в большинстве случаев устанавливалось наличие сочетания с АГ и ХСН, при этом АГ отсутствовала лишь у 8% больных, а наличие порока сердца также выявлялось редко и только при сочетании с ИБС, ФП, АГ и ХСН (таблица 8).

Таблица 8.

Структура сочетанной сердечно-сосудистой патологии у больных с сочетанием ФП и ИБС, включенных в исследование

Больные с сочетанием ИБС и ФП, %			
ИБС+ФП+	ИБС+ФП+ АГ+ ХСН+	ИБС+ФП+ХСН	Др. сочетания
АГ+ХСН	порок клапанов сердца		ССЗ
79	9,8	7,7	3,5

Частота встречаемости пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм ФП составляла 9,0% (n=43), 35,0% (n=168) и 50,2% (n=241) случаев, соответственно.

Указание в заключительном клиническом диагнозе на наличие впервые выявленной ФП отмечено в 3,5% случаев (n=17). У 2,3% (n=11) пациентов отметки о форме ФП отсутствовали.

В таблице 9 представлена структура сочетанной и сопутствующей патологии у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП.

У больных с разными формами ФП сочетание диагнозов ИБС, АГ и ХСН чаще устанавливалось при персистирующей и постоянной ФП, приобретенные пороки клапанов и перенесенный ИМ чаще выявлялись у больных пароксизмальной и постоянной формами.

Частота МИ была выше среди больных постоянной ФП (40%). Наличие перенесенных ИМ и МИ также чаще устанавливалось у больных постоянной формой ФП. Доля больных, перенесших ТЭЛА не превышала 4% случаев.

У больных с персистирующей ФП частота наличия патологии ЩЖ выявлена в 18% случаев, а доля СД была выше среди пациентов с постоянной формой ФП.

Диагноз хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы устанавливался менее чем в 20% случаев у всех пациентов с ИБС и ФП, при этом легочная патология чаще сочеталась с пароксизмальной формой ФП. Частота болезней почек в диагнозе была наибольшей среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.

У больных с разными формами ФП средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc был не ниже 4 баллов, а его наибольшие значения по шкале ТЭО выявлялись у пациентов с постоянной ФП (5,26±1,60).

При оценке риска кровотечения среднее значение баллов не превышало 2 независимо от формы фибрилляции предсердий.

Таблица 9.

Сочетанная сердечно-сосудистая и сопутствующая патология у больных ИБС с разными формами ФП с оценкой риска ТЭО и кровотечения

Признак	Форма ФП, %			p
	1	2	3	
	Пароксизмальная n=43	Персистирующая n=168	Постоянная n=241	
ИБС ХСН АГ	88,4	90,5	89,6	>0,05
Порок клапанов	14	7,7	13,7	>0,05
ИМ	46,5	18,5	32	<b>p<sub>1,2</sub>=0,0001</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,090</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,003</b>
МИ	14	21	39,4	<b>p<sub>1,2</sub>=0,400</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,0001</b>
ИМ+МИ	7	7	11	>0,05
ТЭЛА	2,3	3,6	4,1	>0,05
Патология ЩЖ	7	17,8	10	<b>p<sub>1,2</sub>=0,13</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,70</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,03</b>
СД	30,2	18,5	31,5	<b>p<sub>1,2</sub>=0,140</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,900</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,004</b>
Ожирение	18,6	25,6	17,8	>0,05
ХОБЛ/ Бронх. астма	16,3	7,1	5,8	<b>p<sub>1,2</sub>=0,11</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,04</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,70</b>
Анемия	7	5	5,8	>0,05
Болезни почек	28	14	19,5	<b>p<sub>1,2</sub>=0,045</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,300</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,003</b>
Баллы по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, M±m	4,7±1,5	4,5±1,6	5,26±1,6	<b>p<sub>1,3</sub></b> <b>p<sub>2,3</sub>&lt;0,05,</b> <b>p<sub>1,2</sub>&gt;0,05</b>
Баллы по HAS BLED, M±m	1,49±1,1	1,48±0,9	1,78±0,9	<b>p<sub>1,2</sub>=0,05</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,01</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,3</b>

На рисунке 2 показано распределение больных в зависимости от количества баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED. Большинство больных имело высокий риск ТЭО (76%) и нуждалось в назначении ОАК, учитывая, что риск кровотечения по HAS-BLED в 82% случаев был низким.

Средние значения баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED составили  $4,8 \pm 1,6$  и  $1,6 \pm 0,9$ , соответственно.

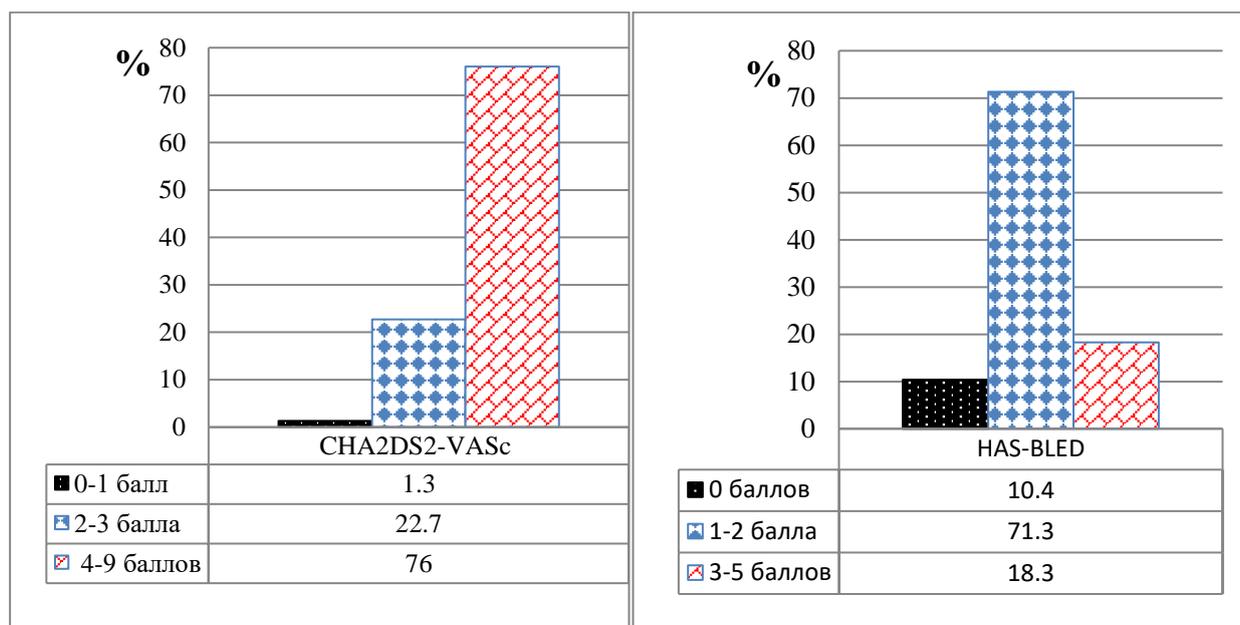


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от баллов по шкалам риска тромбэмболических осложнений и кровотечения, %

При анализе клинико-anamнестических данных пациентов с ИБС и ФП в блоках отделений отмечено, что больше мужчин поступало в КБ, а по среднему возрасту больные в блоках значительно не различались.

Максимальный балл по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc составил 6,23 в неврологическом блоке, и был не ниже 4 баллов в других блоках при сравнительно невысоком риске кровотечения по HAS BLED (от 1,3 до 2,4 баллов).

Кроме того, во всех блоках отделений было получено значение ИК Чарлсона >6 баллов, что соответствовало очень высокой коморбидности и неблагоприятному прогнозу у исследуемых больных ИБС в сочетании с ФП (таблица 10).

Таблица 10.

**Клинико-anamнестические данные и оценка риска ТЭО, кровотечений и индекса коморбидности у больных ИБС с ФП в блоках отделений**

Признак	Блоки			p
	1	2	3	
	Кардиологический	Терапевтический	Неврологический	
Мужчины, %	52,2	41,7	38,6	p <sub>1,2</sub> =0,02 p <sub>1,3</sub> =0,01 p <sub>2,3</sub> >0,05
Средний возраст, М±σ	68,9±9,1	70,4±10,5	71,4±10,4	p <sub>1,2</sub> =0,1 p <sub>1,3</sub> =0,2 p <sub>2,3</sub> =0,9
Баллы по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, М±σ	4,44±1,6	4,5±1,6	6,23±1,3**	p <sub>1,3</sub> и p <sub>2,3</sub> <0,001
Баллы по HAS BLED, М±σ	1,3±0,8	1,5±0,9	2,4±0,8**	p <sub>1,3</sub> и p <sub>2,3</sub> <0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, М±σ	6,03±2	6,75±2,2	6,6±1,9	p <sub>1,2</sub> =0,06 p <sub>1,3</sub> =0,46 p <sub>2,3</sub> =0,37
Инфаркт миокарда, %				
-Острый	16,7	3,5	2	p <sub>1,2</sub> , p <sub>1,3</sub> <0,001
-ПИКС	30,6	14,7	19,8	p <sub>1,2</sub> <0,001
Мозговой инсульт, %				
-Острый	0	0	85	p>0,05
-Перенесенный	11	15,3	6	p>0,05

На рисунке 3 показана доля пациентов с ИБС и ФП, перенесших вмешательство на сердце или сосудах сердца на момент референсной госпитализации: коронароангиография (n=13), радиочастотная абляция (n=4), имплантация электрокардиостимулятора (n=15).

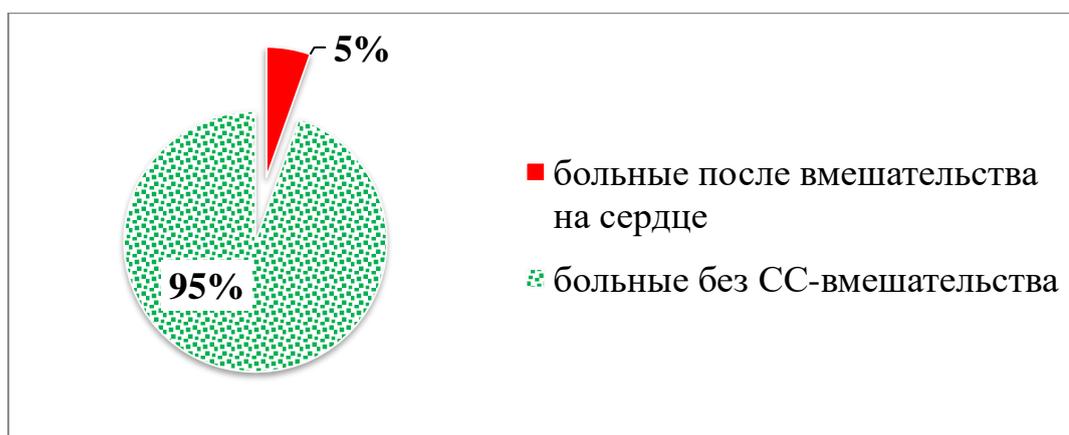


Рисунок 3. Доля больных, перенесших оперативное вмешательство на сердце или его сосудах, %

Таким образом, большинство пациентов с сочетанием ИБС и ФП относились к категории высокого риска ТЭО (по  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$   $4,8 \pm 1,6$  балла), с высоким индексом коморбидности ( $>6$  баллов). У таких больных ФП и ИБС также сочетались с АГ и ХСН в 80%, а среди сопутствующей патологии преобладали СД и ожирение, причем пациенты, страдающие постоянной формой ФП, чаще переносили МИ и имели бóльший ИК. Больные различных блоков отделений были сопоставимы по возрасту и ИК Чарлсона, однако риск ТЭО значительно превышал средние показатели других блоков у пациентов НБ, где основной причиной госпитализации являлся МИ.

### **3.2. Медикаментозная терапия на амбулаторном и госпитальном этапах лечения (в условиях различных блоков отделений терапевтического профиля) у больных ИБС с ФП, преемственность терапии на постгоспитальном этапе и ее соответствие клиническим рекомендациям**

**Частота применения некоторых диагностических методов (липидный профиль, МНО, ЭКГ) в стационаре у больных ИБС с ФП.**

Анализ медикаментозного лечения проводился у больных с сочетанием ИБС и ФП при наличии отметок в историях болезни о принимаемых препаратах

на догоспитальном этапе (ДГЭ) – n=228, на госпитальном этапе (ГЭ) – n=480, на постгоспитальном этапе (ПГЭ) среди выживших пациентов – n=287.

В стационаре было проведено исследование содержания липидов в крови больных. Уровень ОХС определялся в 96% случаев, ХС-ЛПНП – в 60%, липопротеидов высокой плотности – в 68,4%, триглицеридов – в 91%.

Контроль МНО в стационаре проведен у 40% (n=192) пациентов из 480, а ВФ на момент выписки назначался всего в 7,3% случаев (n=35). Среди n=192 больных у n=23 МНО находилось в пределах 2-3 (12%), МНО >3 выявлено у n=9 (4,7%), а у остальных исследуемых (n=160, 83,4%) МНО было <2. У тех пациентов, которым был назначен ВФ, выявлены следующие значения МНО: МНО<2 – n=16 (45,7%), МНО=2-3 у n=14 (40,0%), МНО>3 у n=5 (14,3%).

Контроль ЭКГ проводился при поступлении в 98,5% случаев, а при выписке у выживших (n=425) у 93,1% исследуемых пациентов (p=0,001). Наличие ЧСС 90 и более уд./мин. на ЭКГ при поступлении зафиксировано у n=236 пациентов (49,2%), а при выписке – у n=63 (14,8%, p=0,0001).

В таблице 11 показана частота назначения СТ, β-АБ, ИАПФ, ОАК. Выявлено, что максимальная частота назначения СТ составила не более 70%, и в КБ и НБ СТ применялись значительно чаще, чем в ТБ. β-АБ применялись в 85,2% случаев в КБ, а в ТБ и НБ частота назначения β-АБ достоверно ниже (p<0,05). В качестве гипотензивных средств во всех блоках отделений, в основном, назначались ИАПФ/БРА: не менее 86% случаев.

Обращает внимание доля ОАК, применяемая для профилактики ТЭО во всех блоках: в КБ не более 25% случаев. Частота применения ДА, в частности аспирина, составляла 60% и более, а клопидогрел применялся редко, чаще всего у больных КБ (не более 18% случаев).

Антагонисты альдостероновых рецепторов и петлевые диуретики назначались, преимущественно, в КБ и ТБ, не более чем в 60% и 52% случаев, соответственно. СГ чаще назначались в ТБ и НБ, а другие ААП, такие как, амиодарон, наоборот реже применялись у больных НБ.

Таблица 11.

**Назначение основных групп препаратов по поводу ССЗ, в блоках общетерапевтического профиля БСМП (%)**

Препараты	Блоки, %		
	Кардиологический	Терапевтический	Неврологический
Ст	69,8 ***	28,2	40,6 *
β-АБ	85,2 ***	42,9	59,4 *
ИАПФ/ БРА	86,1	87,6	87,1
ОАК	24,4 ***	8,2	19,8 *
АС/КЛ	73,2/17,7*	80,0**/3,5	62,4/14,8*
ААР	59,3*	41,2**	11,9
ДУ	47,4***	52,4**	19,8
СГ	16,3**	24,1	34,6
ААП	30,1	34,7**	18,8
АнтК	35,4	40,0	36,6

Примечание: \* - достоверно, по сравнению с терапевтическим блоком ( $p < 0,05$ ),

\*\* - достоверно, по сравнению с неврологическим блоком ( $p < 0,05$ )

\*\*\*- достоверно, по сравнению с кардиологическим блоком ( $p < 0,05$ )

Из 480 больных ИБС с ФП целевые значения ОХС (<4 ммоль/л) были достигнуты только у 24,6% из них, а ХС-ЛПНП – у 7,5%. Обращает внимание, что в стационаре СТ назначались всего в 49% случаев, хотя пациенты с установленным диагнозом ИБС нуждаются в назначении СТ независимо от показателей ОХС и ХС-ЛПНП.

На фоне гиполипидемической терапии СТ целевые значения ОХС (<4 ммоль/л) определялись у 20% больных, ХС-ЛПНП <1,8ммоль/л – у 13,4% из  $n=149$ . Также обращает внимание, что среди больных, не получавших СТ, в большей степени выявлялись целевые значения ОХС (рисунок 4).

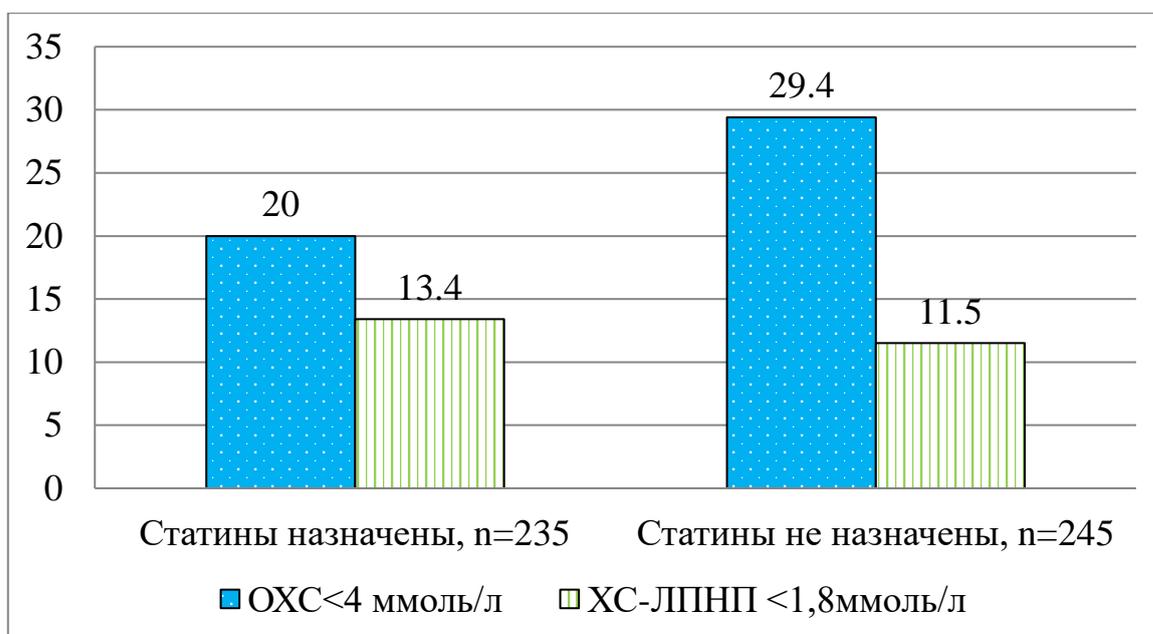


Рисунок 4. Наличие целевых значений ОХС и ХС-ЛПНП у больных ИБС в сочетании с ФП в зависимости от факта назначения/неназначения статинов на госпитальном этапе (%).

Примечание: \* $p=0,02$  для ХС, \*\* $p=0,76$  для ХС-ЛПНП

Установлено, что из числа тех пациентов, которым на ДГ этапе были назначены СТ ( $n=33$ ), целевые значения ОХС и ХС-ЛПНП определялись всего в 42,4% и 15,2% случаев, соответственно. На момент выписки из стационара продолжить прием СТ было рекомендовано 82% ( $n=27$ ) из них.

Частота назначения  $\beta$ -АБ больным, перенесшим ИМ ( $n=152$ ), включая острый ИМ и ПИКС, составила 73%, при этом больные без ИМ в анамнезе ( $n=328$ ) получали  $\beta$ -АБ в 61% случаев ( $p=0,01$ ). Целевая ЧСС у больных с ИМ в анамнезе (50-60 уд. в мин.) на фоне терапии  $\beta$ -АБ достигалась всего в четверти случаев, а целевая ЧСС у больных без ИМ в анамнезе (60-80 уд. в мин.) – в половине случаев (рисунок 5). Независимо от схемы пульсурежающей терапии ЧСС 60-80 уд./мин. на момент выписки была зафиксирована на ЭКГ у  $n=221$  (52%) больных, выживших на ГЭ.

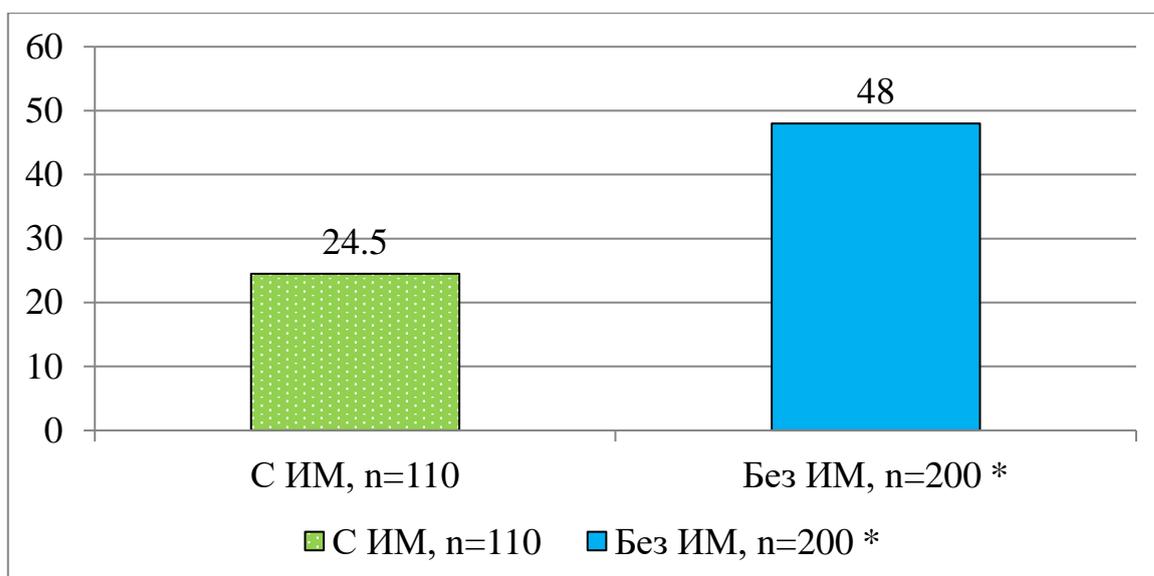


Рисунок 5. Частота достижения целевых значений ЧСС у больных, получавших  $\beta$ -АБ (без учета терапии антиаритмическими препаратами) по данным ЭКГ на момент выписки, %

Примечание: \* $p=0,0001$  для больных без ИМ

В таблице 12 представлена динамика назначения СТ,  $\beta$ -АБ, ИАПФ/БРА и ОАК у больных ИБС в сочетании с ФП. Установлено, что, в сравнении с ДГЭ, на момент выписки частота назначения СТ увеличилась до 49% случаев,  $\beta$ -АБ и ИАПФ/БРА до 65% и 87%, соответственно, ОАК стали назначаться в 3,3 раза чаще, при этом не превышая 20%.

На ДГ и ПГ этапах из препаратов группы ОАК, в основном, применялся ВФ. Также в сравнении с ДГ<sup>1</sup> и ПГ<sup>3</sup> этапами на момент выписки из стационара<sup>2</sup> частота назначения ВФ снизилась ( $p_{1,2}=0,03$ ,  $p_{2,3}=0,3$ ,  $p_{1,3}=0,15$ ). Из числа больных, которым назначался варфарин ( $n=38$ ), контроль МНО в стационаре был проведен в 92% случаев, а достижение целевых значений МНО 2-3 отмечалось у 14 пациентов (37%).

На ПГ этапе СТ и ИАПФ/БРА применялись реже, чем в стационаре, а частота применения  $\beta$ -АБ, ИАПФ и ОАК существенно не изменилась. Несмотря на это частота назначения всех анализируемых групп препаратов значимо выше на ПГ этапе, чем на ДГ ( $p<0,05$ ).

Таблица 12.

**Частота применения статинов, АБ, ИАПФ/БРА, ОАК на догоспитальном, госпитальном, постгоспитальном этапах у больных ИБС в сочетании с ФП**

Препараты		Этапы, %		
		Догоспитальный (n=228)	Госпитальный (n=480)	Постгоспитальный (n=287)
Статины		14,5	48,9*	28,3 <sup>#</sup>
β-АБ		50,8	64,6**	62,5 <sup>#</sup>
ИАПФ/БРА		65,8	86,8**	77,6 <sup>#</sup>
ОАК	всего	5,3	17,5*	22,3 <sup>#</sup>
	ВФ	83,3	45,3	56,0
	НОАК	16,7	54,7	44,0

Примечание: НОАК – новые ОАК, ВФ – варфарин.

\* $p=0,0001$  для СТ в сравнении с ДГ и ПГ этапами; для ОАК в сравнении с ДГЭ.

\*\* $p=0,001$  для β-АБ в сравнении с ДГ этапом; для ИАПФ в сравнении с ДГЭ, ПГЭ.

<sup>#</sup>  $p<0,05$  для всех групп препаратов ПГЭ в сравнении с ДГЭ

Из числа пациентов (n=46), которым на момент выписки были назначены НОАК, продолжили их прием на ПГЭ только 14 больных (5%). Недостоверно снизилась частота применения варфарина с 9% до 7,6% случаев из числа выживших на ПГ этапе ( $p=0,6$ ), однако существенно уменьшилась (на 22%) доля пациентов, получавших аспирин ( $p=0,0001$ ). Из числа больных ИБС в сочетании с ФП, которым на момент выписки назначили аспирин, впервые на ПГЭ стали получать ОАК n=28 пациентов (10%) (таблица 13).

Таблица 13.

**Оценка преимущества терапии НОАК и ВФ, аспирина (в абс. числах, %)**

Препараты	На момент выписки, из n=425 выживших, n (%)	Амбулаторно, из n=287 выживших, n (%)	p
<b>НОАК</b>	46 (11,0%)	14 (5,0%)	0,008
<b>Варфарин</b>	38 (9,0%)	22 (7,6%)	0,6
<b>Аспирин</b>	354 (83,3%)	175 (61,0%)	0,0001

Среднее число препаратов, назначенных на одного больного при выписке из стационара составило  $6,9 \pm 2,1$  (с учетом комбинированных лекарственных средств). При выписке пациентам, выжившим на постгоспитальном этапе, в 86% из  $n=287$  было назначено 5 и более препаратов. На ПГ этапе частота приема 5 и более препаратов у этих больных снизилась до 55% – в 1,5 раза. При этом среднее число принимаемых препаратов также сократилось до  $4,7 \pm 1,7$  ( $p=0,0001$ ).

Таким образом, у исследуемой группы пациентов с сочетанием ИБС и ФП установлена недостаточная частота назначения препаратов с доказанным влиянием на прогноз, таких как: ОАК, СТ, ИАПФ и  $\beta$ -АБ – на всех этапах лечения, однако во время референсной госпитализации и на ПГЭ указанные группы препаратов стали назначаться существенно чаще. Впервые ОАК стали принимать 28 пациентов, ранее получавших аспирин.

Также отмечены различия в частоте применения этих препаратов в блоках отделений. СТ, ОАК и  $\beta$ -АБ в большей степени использовались в КБ, в сравнении с НБ и ТБ. Кроме того, частота достижения целевых значений ОХС и ЛПНП составила не более 20% и 13% случаев, соответственно. Целевая ЧСС у больных, перенесших ИМ, наблюдалась всего у 25% пациентов на фоне терапии АБ, а МНО 2-3 при лечении варфарином наблюдалось у 37% исследуемых.

Учитывая вышеописанные результаты при анализе целевых параметров терапии, лечение Вф, СТ и  $\beta$ -АБ можно расценивать как не вполне эффективное.

### **3.3. Анализ причин смерти, исходов и риска фатальных и нефатальных ССО у больных с сочетанием ИБС и ФП**

#### **3.3.1. Анализ причин смерти у больных с сочетанием ИБС и ФП на госпитальном и постгоспитальном этапах с учетом принадлежности к различным блокам отделений**

Из 480 больных с ФП и ИБС за весь период наблюдения умерло 163 (34%) пациента. Умерли в стационаре 55 из 480 (11,4%) пациентов. На постгоспитальном этапе смертность составила 26,9% (108 из 401 пациентов, жизненный статус которых удалось уточнить в ходе проспективного наблюдения ( $p < 0,0001$ )). Патологоанатомическое вскрытие проведено в 76,4% случаев на ГЭ, 49,1% случаев на ПГЭ ( $p = 0,002$ ).

На момент референсной госпитализации из 163 умерших больных постоянная форма ФП определялась в 64,4% случаев, ХСН 3-4 ФК – в 54%, острый ИМ – в 16%, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – в 27% случаев, а острый МИ и его последствия перенесли 35,6% и 14,1% больных, соответственно.

При сравнительном анализе диагнозов умерших и выживших больных установлены существенные различия в частоте встречаемости постоянной формы ФП (42,2%,  $p < 0,0001$ ), острого инфаркта миокарда (6,5%,  $p = 0,002$ ), ПИКС (18,1%,  $p = 0,04$ ) и острого мозгового инсульта (9,6%,  $p < 0,0001$ ). Однако значимых различий в частоте ХСН III-IV ФК (49,8%,  $p = 0,5$ ) и последствий МИ (8,5%,  $p = 0,09$ ) не выявлено.

На рис.6 представлена доля умерших разных блоков отделений в стационаре и на ПГ этапе. Наибольший уровень смертности отмечался у больных неврологического блока как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапе наблюдения. А в кардиологическом и терапевтическом блоках частота фатальных исходов увеличилась до 20% случаев на ПГЭ.

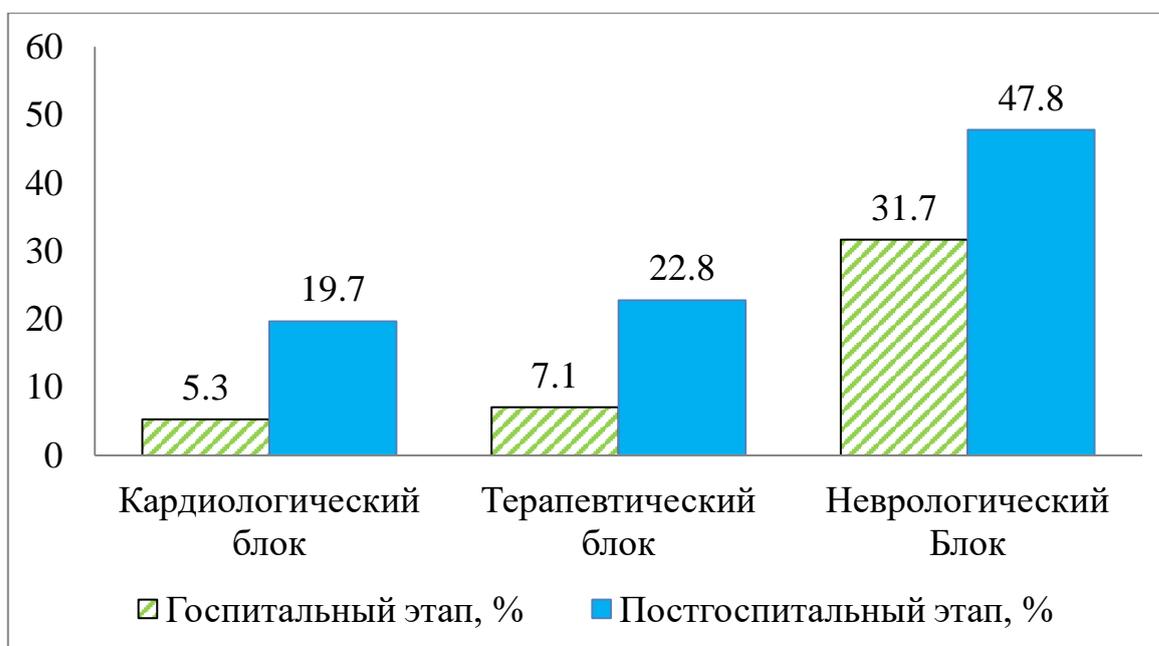


Рисунок 6. Частота фатальных исходов в различных блоках отделений на госпитальном и постгоспитальном этапах наблюдения (%)

Примечание:  $p < 0,0001$  для больных НБ на обоих этапах.

В таблице 14 показаны основные причины смерти больных ИБС с ФП на двух этапах наблюдения. Установлено, что мозговой инсульт, как причина смерти, чаще всего (53% случаев) устанавливался на обоих этапах, но в стационаре фатальный МИ перенесла большая доля больных.

На госпитальном этапе у 27% пациентов основной причиной смерти явился инфаркт миокарда, а на ПГЭ причиной фатального исхода в 21,3% случаях была декомпенсированная ХСН.

Некардиальными причинами смерти на ГЭ были: пневмония ( $n=1$ , 1,8%), аневризма аорты ( $n=1$ , 1,8%), ТЭЛА на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей ( $n=2$ , 3,6%), на ПГЭ: онкологические заболевания ( $n=6$ , 5,6%), хирургические причины ( $n=5$ , 4,6%), болезни легких ( $n=3$ , 2,8%) (таблица 14).

Фатальных исходов по причине массивного кровотечения в стационаре не отмечено, а на ПГЭ зафиксирован лишь единичный случай. В 11% случаях на ПГЭ причину смерти пациентов не удалось установить при контакте с родственниками.

Таблица 14.

**Структура причин смерти больных с сочетанием ИБС и ФП на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения.**

Причины смерти	Этап (n, %)	
	Госпитальный (n=55)	Постгоспитальный (n=108)
Мозговой инсульт	29 (52,7%)*	24 (22,2%)
ЦВБ (в т.ч. последствия МИ)	1 (1,8%)	7 (6,5%)
ИМ/ ОКС	15 (27,3%)*	13 (12%)
Другие болезни сердца	4 (7,3%)	23 (21,3%)*
ТЭЛА/ тромбоэмболии	1 (1,8%)	5 (4,6%)
Кровотечение	0	1 (0,9%)
Другие причины	5 (9,1%)	23 (21,3%)*
Неизвестно	-	12 (11,2%)

Примечание: \* $p < 0,05$  для ГЭ и ПГЭ, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИМ/ОКС – инфаркт миокарда/ острая коронарная смерть, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

На рисунке 7 представлена частота встречаемости МИ, ИМ и ХСН в качестве ведущих причин фатального исхода у больных с сочетанием ФП и ИБС на госпитальном и постгоспитальном этапах лечения.

В стационаре в КБ и ТБ в 73% и 42%, соответственно, устанавливался инфаркт миокарда, а на ПГ этапе декомпенсация ХСН в 23% и 34% случаев. В свою очередь, в условиях пребывания в неврологическом блоке и после выписки из него частота встречаемости МИ была наибольшей. При этом у больных ТБ частота мозгового инсульта на ПГЭ достигала 19% случаев.

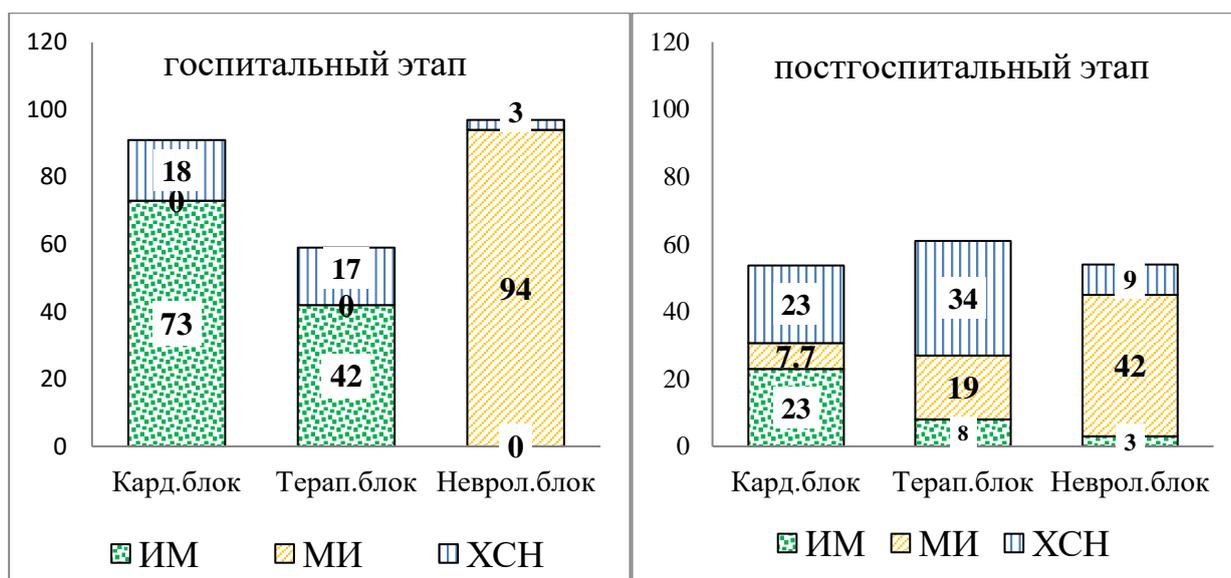


Рисунок 7. Доля умерших на госпитальном и постгоспитальном этапах от ИМ, МИ, ХСН среди больных, находившихся на лечении в кардиологическом, терапевтическом и неврологическом блоках отделений (%).

Примечание:  $p < 0,05$  для КБ и ТБ по частоте ИМ, для НБ по частоте МИ на госпитальном и постгоспитальном этапах.

Проведенный анализ фатальных исходов показал наличие высокого уровня смертности у больных с сочетанием ИБС и ФП, составивший 34% на госпитальном и ПГ этапах исследования. Среди основных причин фатального исхода на ГЭ отмечался МИ (53%) и ИМ (27%), на ПГЭ – МИ (22%) и декомпенсация ХСН (21%). Отмечались единичные случаи ТЭЛА (4,6% на ПГ этапе). Случаев смерти от кровотечения в стационаре у больных с ФП и ИБС не зафиксировано, а на ПГ этапе – всего 0,9% случаев. Установлено, что у больных, выписанных из НБ стационара, смертность от всех причин была наибольшей и составила 48% случаев, в сравнении с пациентами из других отделений БСМП. Фатальный МИ больные КБ и ТБ в условиях стационара не переносили, однако после выписки 8% больных КБ и 19% ТБ умерли от МИ. На ПГ этапе снизилась частота фатального ИМ у больных КБ и ТБ до 23% и 8%, соответственно ( $p < 0,05$  в сравнении с ГЭ).

### 3.3.2. Оценка функции дожития у больных с сочетанием ИБС и ФП

По результатам проведенного анализа выживаемости больных ИБС в сочетании с ФП установлено, что смертность у больных с разными формами ФП была выше среди больных постоянной ФП, особенно в первые 6 месяцев от начала наблюдения и к моменту окончания исследования: значение  $\chi^2=27,2$  Log Rank Mantel-Cox, при наличии 2 степеней свободы,  $p < 0,0001$ . (рисунок 8).

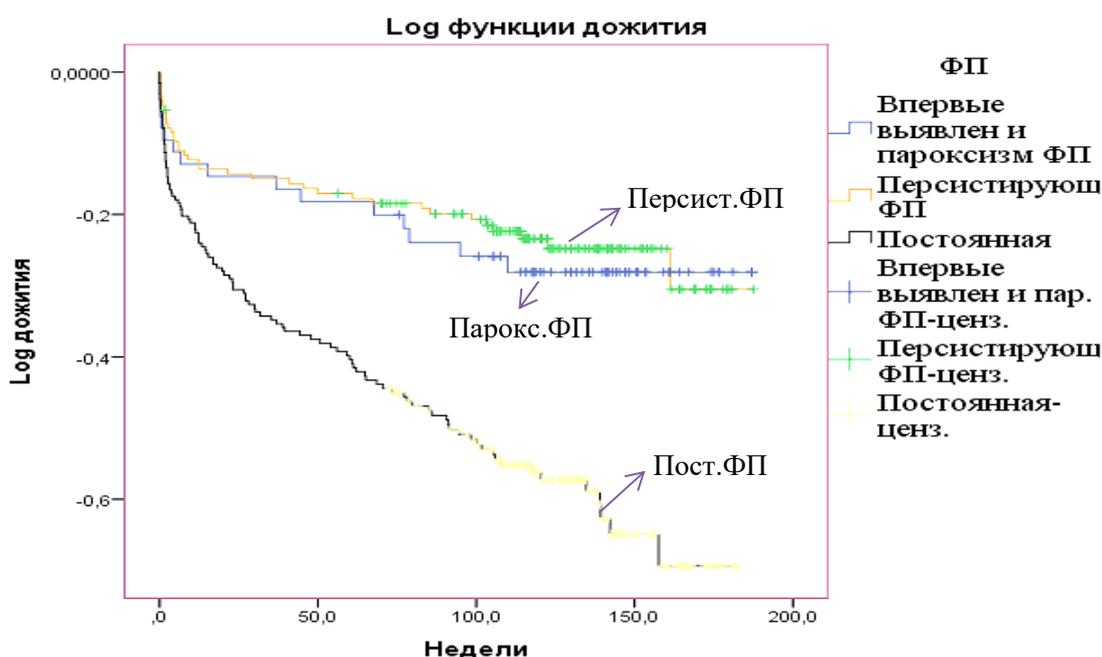


Рисунок 8. График функции дожития у больных с разными формами ФП.

На рисунке 9 представлены кривые дожития пациентов различных блоков отделений стационара с момента начала наблюдения (июнь 2013 года по декабрь 2016). При анализе выживаемости среди больных, выписанных из различных блоков отделений выявлено значительное увеличение доли фатальных исходов среди больных НБ в сравнении с другими блоками отделений, причем периоды, сопровождавшиеся увеличением смертности, отмечены в первые три месяца после выписки и через 2 года после нее (значение  $\chi^2=77$ , логранговый критерий Mantel-Cox при наличии 2 степеней свободы,  $p < 0,0001$ ).

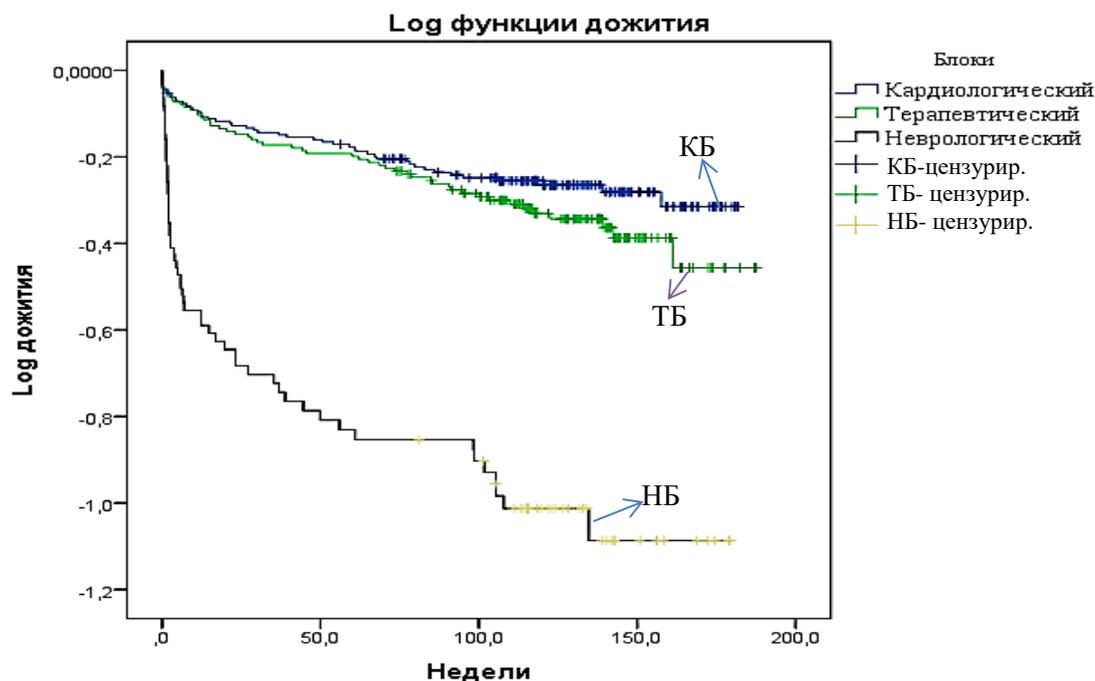


Рисунок 9. График функции дожития у больных, выписанных из разных блоков отделений БСМП.

У больных ИБС с ФП было установлено наличие выраженной ХБП при расчете по формуле MDRD без учета веса пациентов (данные о весе отсутствовали в ИБ). В 6,3% случаев уровень креатинина не определялся. Скорость клубочковой фильтрации, соответствовавшая хронической болезни почек (ХБП) I-II стадии, установлена у 36,5% пациентов, а ХБП III, IV, V стадии соответствовало 48,7%, 7,5% и 1% больных, соответственно. При этом отметка о заболевании почек в диагнозе имела в 18% случаев. Следовательно, представлялось целесообразным провести анализ выживаемости у больных ИБС в сочетании с ФП с учетом стадии ХБП, чтобы определить возможное влияние ХБП на частоту наступления фатального события (рисунок 10). Проверка равенства распределений дожития для различных уровней стадии ХБП по Лог-ранговому критерию показала отсутствие значимых различий у больных ХБП на разных стадиях ( $\chi^2 = 4,759$  по Log Rank Mantel-Cox при 3 степенях свободы,  $p=0,19$ ).

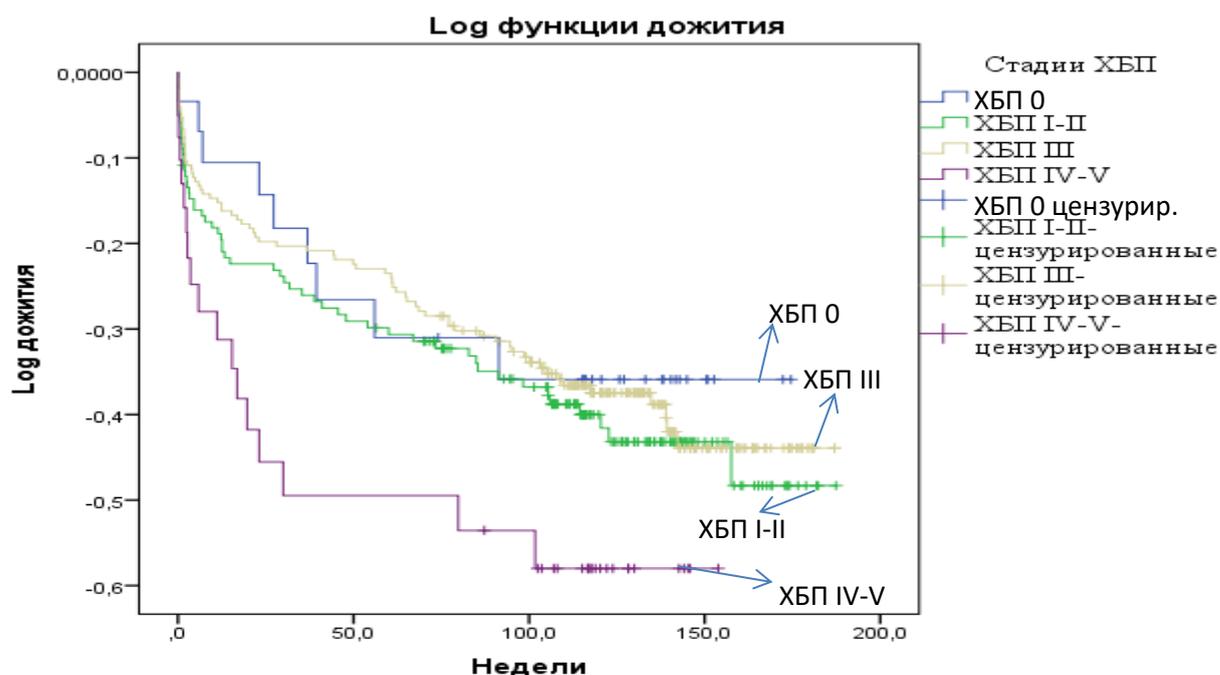


Рисунок 10. График функции дожития у больных ИБС с ФП и ХБП.

Таким образом, больные ИБС в сочетании постоянной формой ФП, а также пациенты, выписанные из НБ, имели большую частоту фатальных осложнений в сравнении с другими, включенными в исследование, в особенности через 4-6 месяцев и через 2 года с момента начала наблюдения.

### 3.3.3. Оценка риска наступления фатальных и нефатальных исходов у больных с сочетанием ИБС и ФП

В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа по методу Кокса для оценки риска наступления фатальной и нефатальной конечной точки у больных с сочетанием ИБС и ФП были определены следующие ковариаты: увеличение возраста на 1 год, гендерная принадлежность, факт приема антикоагулянтов и статинов, наличие перенесенного инфаркта миокарда и мозгового инсульта в анамнезе на момент референсного исследования, ХСН III-IV ФК, снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у

женщин, наличие тахисистолии (ЧСС более 90 ударов в минуту на момент поступления по данным ЭКГ). Также в качестве одного из факторов, определяющих прогноз у исследуемых больных, изучалось влияние референсной госпитализации пациентов в блоки отделений (терапевтический, неврологический, кардиологический). Терапевтический блок (ТБ) принимался за референсный (контрольный).

Частота встречаемости ковариат/ факторов риска, установленных по модели регрессии Кокса, представлена в таблице 15.

**Таблица 15.**

**Частота наличия факторов, определенных в ходе регрессионного анализа, у больных с сочетанием ИБС и ФП**

Фактор		Доля больных ИБС с ФП, %(n)
мужчины/ женщины		45,6/54,4 (219/ 261)
возраст	65 – 75 лет	33,3 (160)
	75 лет и более	34,2 (n=164)
ЧСС	менее 90 уд./мин.	47,3 (227)
	более 90 уд./мин.	49,2 (236)
	нет данных	3,5 (7)
Снижение гемоглобина(Нв)	Менее 130 г/л у мужчин	8,4 (40)
	Менее 120 г/л у женщин	10,6 (51)
Перенесенный ИМ		31,7 (152)
Перенесенный МИ		29,4 (141)
ХСН III-IVФК		51,3 (246)
Прием Антикоагулянтов*		12,5 (60)
Прием Статинов		48,9 (235)

Примечание: \*– указана частота назначения АК, оральных и парентеральных, применявшихся на ГЭ.

За конечные точки принимались следующие фатальные и нефатальные события: смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный мозговой инсульт (ОНМК), повторные госпитализации на постгоспитальном этапе.

При оценке риска наступления конечной точки «смерть от всех причин» (108 событий среди 425 пациентов) у больных с сочетанием ИБС и ФП было выявлено влияние нескольких факторов (таблица 16).

Риск смерти возрастал при увеличении возраста с каждым годом на 6%. ЧСС 90 и более уд./мин. на момент выписки увеличивало риск в 1,6 раза, а сниженный уровень гемоглобина – в 1,8 раза.

Наличие перенесенного ИМ увеличивало риск фатального исхода в 1,9 раза, а ХСН III-IV ФК – в 1,5 раза.

Также установлено, что риск смерти у больных, выписанных из НБ, увеличен в 2,3 раза. Существенного влияния на риск такие факторы, как: пол, МИ в анамнезе, прием АК и СТ – не оказывали.

**Таблица 16.**

**Параметры регрессии Кокса для конечной точки «смерть от всех причин»**

<b>Фактор</b>	<b>HR (OR)</b>	<b>P</b>	<b>95% ДИ для HR (OR)</b>	<b>β</b>	<b>P для β</b>
<b>Возраст, на 1 год</b>	1,06	<b>&lt;0,001</b>	1,03-1,08	<b>0,05575</b>	<b>&lt;0,001</b>
Пол (Муж = 1 vs Жен = 0)	1,07	0,749	0,71-1,60	0,0659	0,749
Прием антикоагулянтов	1,20	0,476	0,73-1,98	0,1825	0,476
ЧСС менее 90 уд/мин. (реф.)					
<b>90 и более</b>	1,65	<b>0,018</b>	1,09-2,51	<b>0,5034</b>	<b>0,018</b>
Нет данных	0,77	0,797	0,10-5,71	-0,2625	0,797
<b>ИМ в анамнезе</b>	1,88	<b>0,005</b>	1,21-2,91	<b>0,6289</b>	<b>0,005</b>
МИ в анамнезе	1,52	0,133	0,88-2,64	0,4216	0,133
Низкий гемоглобин:					
<b>Да</b>	1,78	<b>0,017</b>	1,11-2,85	<b>0,5755</b>	<b>0,017</b>
Нет данных	1,76	0,239	0,69-4,50	0,5644	0,239
Статины	1,01	0,959	0,66-1,54	0,011	0,959
<b>ХСН (3-4 ФК)</b>	1,54	<b>0,047</b>	1,01-2,35	<b>0,4302</b>	<b>0,047</b>
Блок терапевтический (референсный)					
Кардиологический	0,64	0,110	0,36-1,11	-0,4535	0,110
<b>Неврологический</b>	2,30	<b>0,010</b>	1,21-4,35	<b>0,8319</b>	<b>0,010</b>

По результатам анализа факторов риска было разработано регрессионное уравнение для оценки риска смерти пациента «от всех причин»

$$\ln HR = \mathbf{0,05575 * \text{Возраст}} + 0,0659 \text{ (если Муж.)} + 0,1825 \text{ (если принимает АК)} + \mathbf{0,5034 \text{ (если ЧСС } \geq 90 \text{ уд/мин)}} + \mathbf{0,6289 \text{ (если ИМ в анамнезе)}} + 0,4216 \text{ (если МИ в анамнезе)} + \mathbf{0,5755 \text{ (если гемоглобин низкий)}} + 0,011 \text{ (если принимает Ст)} + \mathbf{0,4302 \text{ (если ХСН 3-4 ФК)}} - 0,4535 \text{ (если госпитализирован в кард.блок)} + \mathbf{0,8319 \text{ (если госпитализирован в невр. блок)}}$$

**Примечание:** жирным шрифтом выделены коэффициенты  $\beta$ , имеющие статистически значимое влияние на ОР.

$$\text{Таким образом, Риск смерти «от всех причин»} = e^{\ln HR} / (1 + e^{\ln HR})$$

В таблице 17 приведены результаты регрессионного анализа факторов риска смерти «от сердечно-сосудистых причин» (73 события среди 425 пациентов).

Установлено, что риск смерти возрастал при увеличении возраста на 1 год на 6%. Также отмечено существенное увеличение риска фатальных ССО при наличии перенесенного инфаркта миокарда и ХСН III-IV ФК (почти в 2 раза), ЧСС более 90 ударов в минуту (в 2 раза), снижении уровня гемоглобина менее 130 г/л для мужчин и 120 г/л у женщин (в 2,5 раза).

В сравнении с больными, выписанными из терапевтического блока, риск смерти достоверно снижался в 0,4 раза у пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом блоке, а у больных НБ, наоборот, возрастал в 3 раза.

Как и при определении параметров регрессии для конечной точки «смерть от всех причин» не выявлено статистически значимого влияния на риск смерти от сердечно-сосудистых причин таких факторов как пол, мозговой инсульт в анамнезе и факт приема антикоагулянтов и статинов.

Таблица 17.

**Параметры регрессии Кокса для конечной точки «смерть от сердечно-сосудистых причин»**

Фактор	HR	P	95% ДИ для HR	$\beta$	P для $\beta$
Возраст, на 1 год	1,06	<0,001	1,03-1,10	<b>0,06255</b>	<0,001
Пол (Муж = 1 vs Жен = 0)	1,22	0,433	0,74-2,00	0,252	0,433
Прием антикоагулянтов	1,29	0,422	0,67-2,40	0,254	0,422
ЧСС менее 90 уд/мин. (реф.)					
<b>90 и более</b>	2,00	<b>0,009</b>	1,19-3,37	0,6949	0,009
Нет данных	1,50	0,696	0,20-11,52	0,4062	0,696
<b>Инфаркт миокарда в анамнезе</b>	1,82	<b>0,031</b>	1,06-3,14	0,600	0,031
Мозговой инсульт в анамнезе	1,37	0,380	0,68-2,75	0,3127	0,380
Низкий гемоглобин:					
<b>Да</b>	2,51	<b>0,001</b>	1,43-4,15	0,9216	0,001
Нет данных	2,70	0,070	0,92-7,89	0,9926	0,070
Статины	1,19	0,508	0,71-2,00	0,1752	0,508
<b>ХСН (3-4 ФК)</b>	1,88	<b>0,020</b>	1,11-3,21	0,6335	0,020
Отделение терапевтическое (реф.)					
<b>Кардиологическое</b>	0,44	<b>0,025</b>	0,22-0,90	-0,8152	0,025
<b>Неврологическое</b>	3,13	<b>0,005</b>	1,42-6,90	1,1421	0,005

По результатам анализа факторов риска было разработано регрессионное уравнение для оценки риска смерти пациента «от сердечно-сосудистых причин»

$$\ln HR = 0,06255 * \text{Возраст} + 0,252 \text{ (если Муж.)} + 0,254 \text{ (если принимает АК)} + 0,6949 \text{ (если ЧСС} \geq 90 \text{ уд/мин)} + 0,600 \text{ (если ИМ в анамнезе)} + 0,3127 \text{ (если МИ в анамнезе)} + 0,9216 \text{ (если низкий гемоглобин)} + 0,1752 \text{ (если принимает Ст)} + 0,6335 \text{ (если ХСН 3-4 ФК)} - 0,8152 \text{ (если госпитализирован в кардиол. отделение)} + 1,0421 \text{ (если госпитализирован в невролог. отделение)}$$

**Риск смерти от ССЗ рассчитывается следующим образом:  $e^{\ln HR} / (1 + e^{\ln HR})$**

В таблице 18 представлены данные выживших больных с сочетанием ИБС и ФП в связи с наличием у них высокого риска смерти от «всех причин» и от «сердечно-сосудистых причин» при расчете регрессионного уравнения в соответствии с установленными факторами риска. Из таблицы следует, что все пациенты были старше 80 лет, страдали ХСН III ФК, на момент референсной госпитализации перенесли ИМ или МИ, имели ЧСС 90 и более ударов в мин. на момент поступления в НБ и ТБ. Обращает внимание, что ОАК и СТ указанным пациентам не были назначены ни на одном из этапов лечения.

**Таблица 18.**

**Характеристика выживших пациентов с наибольшим риском фатального исхода «от сердечно-сосудистых причин», полученным при расчете регрессионного уравнения.**

№	Блок отд.	Возраст, лет	Пол	Диагноз	ИМ или МИ в анамнезе	ИМ, МИ на ПГЭ	Нб* г/л	ЧСС Уд./мин	ОАК	СТ
1.	НБ	84	Жен	ИБС: постоян. ФП, АГ, ХСН III ФК	+	–	150	110	Нет	нет
2.	ТБ	83	Муж	ИБС: постоян. ФП, АГ, ХСН III ФК	+	–	н.д.	90	Нет	Нет
3.	ТБ	82	Жен	ИБС: постоян. ФП, АГ, ХСН III ФК	+	–	100	130	Нет	Нет

Примечание: \*Нб – уровень гемоглобина на момент референсной госпитализации

\*\*ЧСС – на момент поступления в стационар

\*\*\*ОАК, СТ – факт назначения ОАК и СТ

На рисунке 11 и в таблице 19 представлена оценка выживаемости пациентов в зависимости от вычисленного показателя риска смерти от всех причин в регрессионном уравнении, соответствующего разным квинтилям. Квинтилю 5 соответствовала категория пациентов очень высокого риска фатального исхода

(OR=14,8), в которой доля смертей составила 74%, в сравнении с референсной категорией пациентов очень низкого риска, где доля летальных случаев составила 5% (OR=1,0).

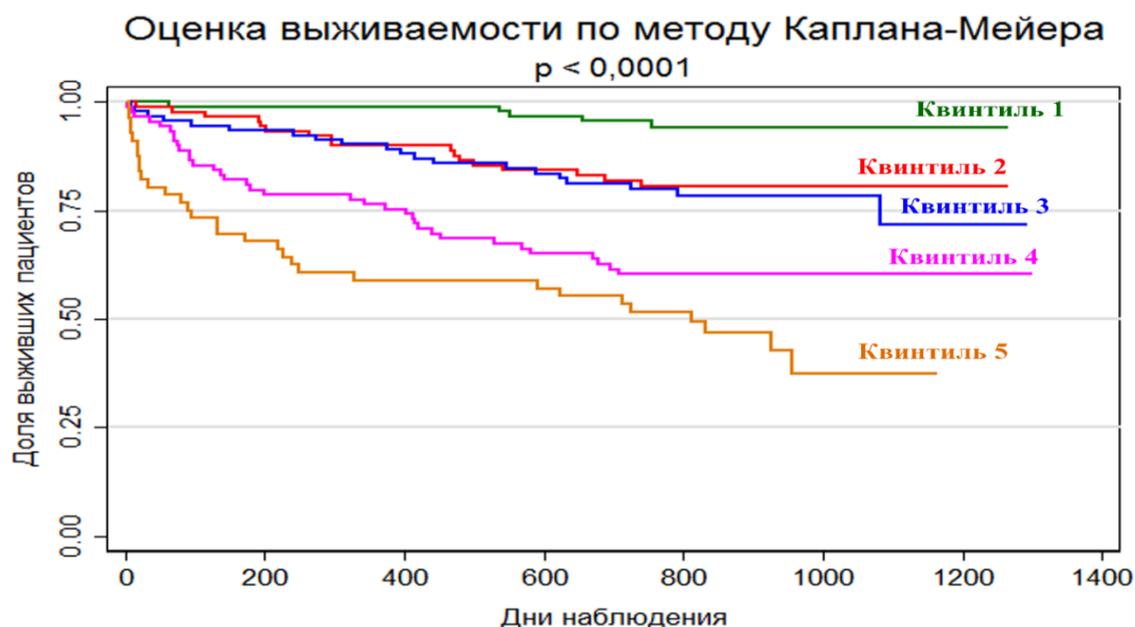


Рисунок 11. Общая выживаемость пациентов в зависимости от вычисленного показателя риска смерти от всех причин, соответствующего разным квинтилям

**Таблица 19.**

**Параметры отношения рисков (ОР) для пациентов в зависимости от вычисленного показателя риска смерти от всех причин, соответствующего разным квинтилям**

Квинтиль	Число смертей (n=163)	ОР (HR)	p	95% ДИ для ОР (HR)	Риск
1 (реф.)	5/96 (5,2%)	1,00	-	-	очень низкий риск
2	22/96 (22,9%)	3,86	0,008	1,42-10,45	низкий риск
3	23/96 (24,0%)	4,55	0,002	1,71-12,11	средний риск
4	42/96 (43,8%)	9,39	<0,001	3,68-23,97	высокий риск
5	71/96 (74,0%)	15,42	<0,001	5,99-39,70	очень высокий риск

В таблице 20 представлены результаты регрессионного анализа с определением относительного риска перенести нефатальное ОНМК на постгоспитальном этапе. Выявлено снижение вероятности перенести нефатальный МИ при увеличении возраста, что соотносится с увеличением риска фатальных осложнений при старении. Женщины имели увеличенный риск перенести нефатальное ОНМК в сравнении с мужчинами. Также наблюдалось увеличение риска нефатального МИ в 3 раза при наличии перенесенного ИМ. В свою очередь, лечение АК и статинами, наличие ЧСС выше 90 уд./мин., и пр. факторы не влияли риск наступления конечной точки «нефатальное ОНМК».

**Таблица 20.**

**Параметры регрессии Кокса для конечной точки «нефатальное ОНМК» (24 события среди 425 пациентов)**

<b>Фактор</b>	<b>HR</b>	<b>P</b>	<b>95% ДИ для HR</b>
<b>Возраст</b> , на 1 год	0,94	<b>0,009</b>	0,90-0,99
<b>Пол</b> (Муж = 1 vs Жен = 0)	0,17	<b>0,002</b>	0,05-0,51
Прием антикоагулянтов	0,63	0,451	0,19-2,10
ЧСС менее 90 уд/мин. (реф.)			
90 и более	1,10	0,847	0,43-2,78
Нет данных	-	-	-
<b>Инфаркт миокарда на момент референсной госпитализации</b>	3,09	<b>0,039</b>	1,06-9,00
Мозговой инсульт на момент референсной госпитализации	2,42	0,124	0,78-7,45
Низкий гемоглобин			
Да	0,25	0,183	0,03-1,91
Нет данных	-	-	-
Статины	1,57	0,353	0,61-4,07
ХСН (3-4 ФК)	1,12	0,803	0,46-2,70
Отделение терапевтическое (реф.)			
Кардиологическое	0,59	0,339	0,20-1,74
Неврологическое	1,68	0,452	0,44-6,45

В таблице 21 представлены результаты проведенного регрессионного анализа Пуассона с оценкой риска повторной госпитализации по поводу ССЗ (172 из 425 пациентов были госпитализированы минимум 1 раз). Показано, что риск повторных госпитализаций снижался при увеличении возраста, при наличии перенесенного ИМ и ХСН III-IV ФК, тахисистолии на момент поступления. Кроме того, отмечалось снижение риска повторного обращения за стационарной помощью у больных, которым были назначены антикоагулянты и статины, а также у тех, кто был выписан из НБ.

**Таблица 21.**

**Параметры регрессии Пуассона для числа повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний**

<b>Фактор</b>	<b>IRR</b>	<b>P</b>	<b>95% ДИ для IRR</b>
<b>Возраст</b> , на 1 год	0,97	<b>&lt;0,001</b>	0,96-0,98
Пол (Муж = 1 vs Жен = 0)	1,01	0,953	0,81-1,25
<b>Прием антикоагулянтов</b>	0,56	<b>&lt;0,001</b>	0,42-0,75
ЧСС менее 90 уд/мин. (реф.)			
<b>90 и более</b>	0,62	<b>&lt;0,001</b>	0,50-0,76
Нет данных	0,83	0,548	0,44-1,54
<b>Инфаркт миокарда</b>	0,74	<b>0,014</b>	0,58-0,94
Мозговой инсульт	0,88	0,465	0,63-1,23
Низкий гемоглобин (реф.)			
Да	1,22	0,135	0,94-1,58
Нет данных	0,96	0,903	0,54-1,72
<b>Статины</b>	1,73	<b>&lt;0,001</b>	1,38-2,16
<b>ХСН (3-4 ФК)</b>	1,52	<b>&lt;0,001</b>	1,23-1,88
Блок терапевтический (референсный)			
Кардиологический	0,87	0,259	0,68-1,11
<b>Неврологический</b>	0,34	<b>&lt;0,001</b>	0,21-0,56

Примечание: IRR – incidence rate ratio (относительный риск повторения события)

В результате проведенного анализа было определено достоверное влияние на увеличение риска смерти в целом и, в частности, от ССО у больных ИБС с ФП нескольких факторов. К немодифицируемым факторам относились следующие: увеличение возраста и наличие ИМ в анамнезе. Среди факторов, существенно

увеличивавших риск фатального исхода и поддающихся коррекции, выявлено влияние тахикардии (ЧСС более 90 уд./мин.), снижения уровня гемоглобина и ХСН III-IVФК. Установлено, что риск фатальных ССО снижался у пациентов, выписанных из кардиологического блока. В свою очередь, на увеличение риска нефатального МИ существенно влияли только некорректируемые факторы: увеличение возраста, женский пол и ИМ в анамнезе. Определены факторы, снижавшие вероятность повторного стационарного лечения на ПГЭ, среди которых отмечены показатели, отражавшие более тяжелой соматический статус пациентов: увеличение возраста на 1 год, тахисистолия, перенесенный ИМ, ХСН III-IV ФК и факт выписки из НБ. Пациенты, получавшие АК и СТ, также реже обращались в стационар на ПГЭ. Возможно, эти препараты назначались более молодым пациентам, тщательно контролирующим прием препаратов и, соответственно, имеющим возможность регулярно посещать врача амбулаторно.

#### **3.4. Приверженность лечению на постгоспитальном этапе и факторы, влияющие на нее у больных ИБС и ФП.**

Наличие отметок о склонности к самолечению на догоспитальном этапе по данным ИБ выявлено у 44 больных, из них на постгоспитальном этапе умерло 32% пациентов (n=14), 16,7% пациентов были полностью привержены лечению (n=5), 23,3% были не привержены к лечению (n=7), остальные 60% (n=18) – частично привержены.

Согласно тесту Мориски - Грина, полностью приверженными лечению (ПЛ) считались пациенты, ответившие отрицательно на все 4 вопроса анкеты (4 балла), недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными лечению (неПЛ) – 2 и менее балла.

В таблице 22 представлена частота назначения лекарственных средств и доля больных блоков отделений, не приверженных лечению, на разных этапах

наблюдения. После контакта с больными установлено, что, в сравнении с ДГЭ после выписки значительно увеличилась доля неПЛ во всех блоках.

Пациенты НБ, в сравнении с КБ и ТБ, в основном, были непривержены лечению ( $p < 0,05$ ). При этом число назначенных препаратов на ГЭ увеличилось почти в 2 раза, а среднее число фактически принимаемых лекарственных средств после выписки из КБ и ТБ снизилось в 1,4 раза, а из НБ в 1,8 раза.

**Таблица 22.**

**Среднее число назначаемых препаратов и доля больных блоков терапевтических отделений, не приверженных лечению, на разных этапах наблюдения (%).**

Этап лечения		Блоки отделений		
		Кардиол. n=209	Терапевт. n=170	Неврол. n=101
Догоспитальный n=228	Число назначенных препаратов $M \pm m$	3,6 $\pm$ 2,2	4,1 $\pm$ 2,3	3,8 $\pm$ 2,6
	Неприверженные лечению, %	17	16,5	Нет данных
Госпитальный n=425	Число назначенных препаратов $M \pm m$	6,5 $\pm$ 1,8	6,8 $\pm$ 2,3 $p_{\text{КТ}}=0,02$	7,2 $\pm$ 1,7
Постгоспитальн. n=296	Число назначенных препаратов, $M \pm m$	4,6 $\pm$ 1,7	4,8 $\pm$ 1,9	4,0 $\pm$ 1,9
	Неприверженные лечению, %	48,6*	58,7*	84,4**

Примечание: \* $p < 0,05$  в сравнении с догоспитальным этапом, \*\* $p < 0,05$  для НБ в сравнении с КБ и ТБ

Отмечено, что пациенты с сочетанием ИБС и ФП не отличались по возрастным и гендерным характеристикам. Распределение больных в зависимости от уровня приверженности и наличия/отсутствия у них в анамнезе ИМ или МИ в анамнезе демонстрирует отсутствие значимых различий по числу пациентов с полной, частичной приверженностью и числу неПЛ. Однако во всех группах сравнения преобладали пациенты, не приверженные лечению, составляя более половины случаев (таблица 23).

Таблица 23.

**Оценка приверженности лечению в зависимости от анамнестической характеристики и наличия/отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда или мозгового инсульта**

Признак	Приверженность (n=296)			p
	1	2	3	
	Полная (n=55)	Частичная (n=74)	Не привержены (n=167)	
Средний возраст, М±σ	65,9±9	67,8± 8	68,3±10*	p <sub>1,2</sub> =0,60 p <sub>1,3</sub> =0,10 p <sub>2,3</sub> =0,01
Пол (муж), %	24	34	79	p <sub>1,3</sub> и p <sub>2,3</sub> <0,05
Пол (жен), %	31	40	88	p <sub>1,3</sub> и p <sub>2,3</sub> <0,05
Без ИМ в анамнезе (n=204)	15,7%	26,5%	57,8%	p <sub>1,2</sub> =0,08 p <sub>1,3</sub> =0,50 p <sub>2,3</sub> =0,50
С ИМ в анамнезе (n=92)	25%	21,7%	53,3%	
Нет ОНМК в анамнезе (n=208)	15,8%	25,5%	58,7%	p <sub>1,2</sub> =0,09 p <sub>2,3</sub> =0,90 p <sub>2,3</sub> =0,30
МИ в анамнезе (n=88)	25%	23,8%	51%	

По количеству полностью и частично приверженных лечению больные, выписанные из разных блоков отделений, достоверно не различались. Однако полностью неприверженных лечению было больше среди пациентов НБ. В целом, во всех блоках отделений доля пациентов, полностью приверженных лечению, составляла от 8,6% до 24% случаев (рисунок 12).

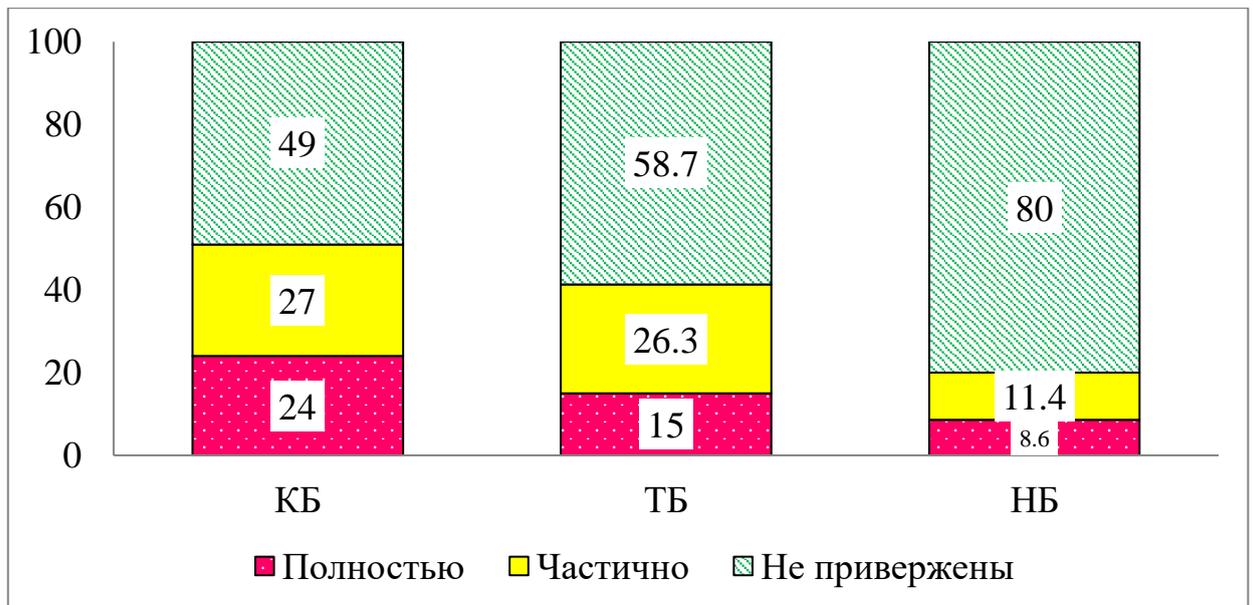


Рисунок 12. Структура приверженности лечению у больных, выписанных из разных блоков отделений, %

Таким образом, больные ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий в большинстве случаев были не привержены лечению, даже при наличии таких перенесенных осложнений, как мозговой инсульт и инфаркт миокарда, что также проявлялось в сокращении среднего числа принимаемых препаратов больными после выписки из разных блоков отделений больницы скорой медицинской помощи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий являются заболеваниями, сопровождаемыми высокой частотой инвалидизации больных, снижением качества жизни и частыми фатальными осложнениями [158]. Как правило, указанные заболевания имеют такие сходные факторы риска, как пожилой возраст, АГ, СД, гиперлипидемия и др., при этом, у многих больных достаточно часто наблюдается сочетание ИБС и ФП [112, 117, 166]. Такое сочетание заболеваний и факторов риска требует адекватной современной профилактики фатальных осложнений, тщательного наблюдения и контроля таких параметров, как МНО в случае приема больными ВФ, целевые уровни ЧСС и липидов, которые могут достигаться посредством постоянной медикаментозной терапии [97]. Следовательно, в медицинской практике необходимо обеспечение одновременной адекватной реализации клинических рекомендаций по ведению больных ФП и стабильной ИБС, соблюдения преемственности терапии на всех этапах лечения, а также создания и поддержания высокого комплаенса у таких пациентов.

Однако, в настоящее время имеются разрозненные и неоднородные сведения о частоте осложнений, сопутствующей патологии, особенностях проводимой медикаментозной терапии, структуре смертности и факторах риска смерти у больных с сочетанием ИБС и ФП в реальной клинической практике. При этом имеющиеся литературные сведения были получены в ходе анализа результатов регистров, предметом изучения которых не являлось конкретное сочетание ИБС с фибрилляцией предсердий [2, 3, 6, 15, 35, 125, 141].

В свою очередь, результаты регистра РЕКВАЗА ФП-Курск позволило нам оценить особенности клинического течения и приверженности лечению у больных ИБС в сочетании с ФП (n=480), провести анализ комплексной лекарственной терапии и достижения ряда целевых параметров лечения и определить степень его соответствия клиническим рекомендациям на амбулаторном и госпитальном этапах наблюдения. Также посредством Регистра в

Курске были продемонстрированы ведущие причины и факторы риска фатального исхода у больных с сочетанием ИБС и ФП.

Больные ИБС с ФП, включенные в исследование, в основном, относились к категории пожилого возраста ( $70,4 \pm 10,3$  лет). При этом у подавляющего большинства пациентов указанная патология сочеталась с АГ и ХСН (в 80% случаев) и рядом других коморбидных заболеваний, таких как СД, ожирение и болезни почек, доля которых составила 26%, 20% и 18% случаев, соответственно. В среднем, на одного больного приходилось 5,5 заболеваний.

Также выявлено, что частота встречаемости пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм составляла 9%, 35% и 50% случаев, соответственно. Несколько иное распределение больных ФП в зависимости от ее формы было показано в исследовании ERNA во Франции, где частота наличия пароксизмальной и персистирующей ФП составила 38,2% и 10,0% случаев, соответственно, а постоянной – 51,8% случаев [66].

Полученная нами клиничко-anamnestическая характеристика больных ИБС с ФП, в целом, была сходной по гендерным, возрастным параметрам и частоте наличия коморбидной патологии с той, что описывается по данным регистров РЕКВАЗА ФП в Москве и Туле, однако несколько отличается по среднему числу заболеваний на пациента и частоте встречаемости различных форм ФП [6,31]. Также были получены данные, свидетельствующие о высокой частоте коморбидных заболеваний, значение индекса Чарлсона, составляло  $6,4 \pm 0,1$  балла, что свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе у исследуемых больных. Согласно некоторым исследованиям, высокое значение ИК особенно характерно для больных ХСН, которая среди пациентов, включенных в исследование, определялась в 98% случаев [14, 106].

По данным Регистра у больных ИБС в сочетании с ФП постоянная форма ФП в большинстве случаев ассоциировалась с наличием у таких пациентов СД, МИ и ИМ, а также высоким риском повторных ТЭО, составившим  $5,3 \pm 1,6$  балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

К моменту референсного исследования не менее 1/3 пациентов уже была госпитализирована по поводу ССЗ в предшествующий период, а после выписки в течение проспективного этапа наблюдения частота повторных госпитализаций в стационар достигала 56% случаев. При этом реже всего повторные госпитализации наблюдались среди пациентов, выписанных из неврологических отделений БСМП ( $OR=0,34$  для больных НБ, ДИ 0,21-0,56,  $p<0,001$ ).

Причиной референсной госпитализации по экстренным показаниям в 28% и по направлению поликлиники в 41% случаев являлась ФП. В сравнении с результатами ROCKET-AF – исследования пациентов с ФП, принимавших ОАК – больные ИБС с ФП, согласно регистру РЕКВАЗА ФП-Курск, существенно чаще нуждались в стационарной помощи. Так в ROCKET-AF показано, что из  $n=2614$  больных ФП по кардиоваскулярным причинам госпитализировались около 41%, и только 4% из них по поводу ФП [110]. В свою очередь, в нашем исследовании выявлено снижение вероятности повторной госпитализации в случае приема АК и СТ ( $OR=0,56$ , ДИ 0,42-0,75,  $p<0,001$  и  $OR=1,73$ , ДИ 1,38-2,16,  $p<0,001$ , соответственно), однако доля больных ИБС с ФП, принимавших АК, не превышала 1/4 случаев, а СТ – 1/2 случаев. При этом, в каком проценте случаев применялись СТ в рамках ROCKET-AF, неизвестно. Однако другие международные исследования также демонстрируют снижение вероятности повторной госпитализации в случае приема СТ больными с кардиоваскулярной патологией в целом, и при наличии ХСН с сохранной систолической функцией ( $OR=0,55$ , ДИ 0,33-0,92,  $p<0,05$ ) [91, 114, 155].

Согласно некоторым исследованиям развитие и прогрессирование ФП ассоциируется с наличием стенокардии напряжения II-III ФК и более тяжелым течением ХСН [38, 39]. По результатам Регистра в Курске показано, что среди основных причин госпитализаций в блоки отделений ведущими были: нестабильная стенокардия (44,0%) и ФП (38,6%) в КБ, ФП (46,5%) в ТБ, ОНМК (в 85% случаев) в НБ. При этом риск повторного обращения в стационар после референсной госпитализации снижался при увеличении возраста ( $OR=0,97$ , ДИ 0,96-0,98,  $p<0,001$ ), наличии ХСН III-IV ФК ( $OR=1,52$ , ДИ 1,23-1,88,  $p<0,001$ ) и

перенесенного ИМ (ОР=0,74, ДИ 0,58-0,94,  $p=0,014$ ). Подобные результаты отличаются от данных исследования ORBIT-AF ( $n=2963$  больных ФП), в котором было продемонстрировано увеличение частоты стационарного лечения при наличии более тяжелой ХСН, ранее перенесенного МИ и более высокого балла по CHADS<sub>2</sub> [85]. В то время как в нашем исследовании пациенты также имели высокий средний балл, характеризующий опасность развития ТЭО:  $4,8 \pm 1,6$  по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc.

Несмотря на наличие высокого индекса коморбидности, частых предыдущих госпитализаций, высокого риска МИ у исследуемых больных, частота назначения прогностически значимых препаратов, в особенности группы ОАК (5,3%) и СТ (15,0%), на догоспитальном этапе лечения была недостаточной. В сравнении с частотой назначения ОАК и СТ, отмеченной по результатам анализа регистра РЕКВАЗА ФП в Москве, ОАК назначались в 8 раз, а СТ в 3 раза чаще на ДГЭ [31, 43]. При этом, по данным РЕКВАЗА ФП - Курск, у лиц, получавших СТ, уровень целевого ХС достигался в 20,0%, а ХС-ЛПНП в 13,4% случаев при контроле в стационаре. У больных ИБС с ФП целевой уровень ХС хоть и не достигался, но был несколько выше в среднем, чем у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска в России. По данным исследования ЭССЕ-РФ, целевой уровень ХС у больных, принимавших СТ, составлял 18% случаев, а по результатам исследования АРГО, пациенты очень высокого риска ССО имели целевые значения ХС всего в 2,04% – 7,38% случаев [4,16].

Однако, с учетом клинических рекомендаций, подразумевающих обязательное назначение этих препаратов, на момент выписки из стационара оставалась недостаточной частота назначения ОАК, СТ,  $\beta$ -АБ, ИАПФ/БРА, но при этом значительно превышала таковую по сравнению с ДГЭ.

При анализе характера лечения в блоках отделений больницы установлено, что пациентам КБ и НБ чаще назначались и ОАК (24,4% и 19,8%), и СТ (69,8% и 40,6%), и  $\beta$ -АБ (85,2% и 59,4%, соответственно), в сравнении с ТБ, где частота назначений указанных групп была ниже (ОАК лишь в 8,2%, СТ – 28,2%,  $\beta$ -АБ – 42,9%). Полученные результаты существенно выше частоты назначения ОАК и

СТ в условиях неврологических отделений стационаров г. Саратова среди больных мозговым инсультом на фоне ФП, где ОАК назначались менее 4% случаев из n=129, СТ при наличии ИБС всего в 8,5% из n=128 [27].

В то же время при сравнении наших данных с результатами регистра РЕКВАЗА ФП-Тула, где также изучались отделения терапевтического профиля стационара, частота применения ОАК в кардиологии была в 3,3 раза, в неврологии 2,7 раза, в терапии в 6 раз чаще указанных значений, полученных в условиях разных блоков БСМП г. Курска. Частота применения СТ составляла от 60% в терапии до 94% в кардиологии в случае наличия у больных сочетания ИБС и ФП. А частота применения ИАПФ/ БРА была сопоставимой как в условиях Регистра в Курске, так и в Туле [6].

В ходе анализа назначений  $\beta$ -АБ установлено, что на трех этапах лечения указанные препараты у больных ИБС с ФП применялись не более, чем в 70% случаев, что, однако, это несколько превышало показатели, указанные в эпидемиологической части российской программы АЛЬТЕРНАТИВА 2008 г., когда  $\beta$ -АБ получали всего 57% больных [20], и было существенно меньше европейских показателей среди больных со стабильной ИБС [95]. При этом, в литературных источниках нами не было найдено сведений, демонстрирующих частоту достижения целевой ЧСС у пациентов с хронической ИБС в случае сочетания ее с ФП в клинической практике амбулаторно-поликлинического и стационарного наблюдения.

По результатам Регистра в Курске, у больных ИБС с ФП, имевших ИМ в анамнезе на момент референсной госпитализации, при лечении  $\beta$ -АБ в стационаре целевая ЧСС (55-60 уд./мин.) достигалась всего в 25% случаев. А по результатам многоцентрового исследования ATHENA, как и в ряде других международных исследований, посвященных изучению достижения целевой ЧСС у больных со стабильной стенокардией, ЧСС покоя 55-60 уд./мин. наблюдалась не более чем у 20% пациентов с ИМ [13, 107, 111].

В нашем исследовании было показано, что при поступлении в стационар 49,2% больных имели ЧСС 90 уд./мин. и более. В процессе лечения у 52,0%

пациентов была достигнута ЧСС 60-80 уд./мин, в то время как в 14,8% случаев ЧСС 90 уд./мин. при выписке сохранялась. При этом в ходе многофакторного анализа было установлено наличие достоверного влияния ЧСС более 90 ударов в минуту на риск смерти от всех и от сердечно-сосудистых причин (ОР=1,65, ДИ 1,09-2,51,  $p=0,018$  и ОР=2,00, ДИ 1,19-3,37,  $p=0,009$ , соответственно) независимо от выбранной стратегии: контроля ЧСС или контроля ритма.

В настоящее время в рамках других исследований, в основном наблюдательных, были получены неоднозначные данные в отношении степени контроля ЧСС, которые можно свести к следующему заключению. Для больных с ФП в анамнезе и синусовым ритмом более редкая частота пульса ассоциируется со снижением смертности, даже при наличии ХСН [118]. В случае неадекватного контроля частоты желудочковых сокращений при выбранной стратегии контроля ЧСС возможно увеличение риска госпитализаций, а не смерти, однако в случае выхода значений ЧСС за пределы 90-114 уд./мин., ЧСС 115 и более уд./мин. ассоциируется с увеличением риска смерти как от всех (ОР=1,18, 95% ДИ 1.06–1.31,  $p=0,0018$ ), так и от сердечно-сосудистых причин (ОР=1,25, 95% ДИ 1.10–1.42,  $p=0,0005$ ) [108, 109].

При анализе характера назначений других групп препаратов были выявлены различия в частоте применения ДА, СГ, ААП и групп мочегонных препаратов. В частности, ДА использовались в КБ и НБ в 3 раза чаще, чем ОАК, а в ТБ – в 9,7 раза. При этом обращает внимание, что клопидогрел при выписке во всех блоках рекомендовался не более чем 18% пациентов. Больным ИБС с ФП кардиологического профиля реже всего назначались СГ (16% случаев), а антагонисты альдостероновых рецепторов и диуретики – пациентам неврологического блока (12% и 20% случаев).

На ПГ этапе СТ и ИАПФ/БРА применялись реже, чем в стационаре, а частота применения  $\beta$ -АБ и ОАК существенно не изменилась. Однако в целом, терапия, проводившаяся на ПГЭ, была более адекватна по частоте назначений всех анализируемых групп препаратов и значимо превышала таковую на ДГЭ ( $p<0,05$ ). На ДГ этапе частота применения ОАК в целом составляла лишь 5,3%, из

которых варфарин и новые ОАК применялись в 83% и в 17% случаев, соответственно. Однако к моменту выписки из стационара и после референсной госпитализации на амбулаторном этапе частота применения ОАК, в целом, составляла 18% и 22% случаев, при этом НОАК стали назначаться на ПГ этапе в 44%, а ВФ в 56% случаев.

В доступной литературе не представлено достаточного количества данных о структуре фатальных исходов у больных ИБС с ФП, однако нами в ходе анализа структуры и причин смертности, установлено, что из 480 пациентов с сочетанием ФП и ИБС, включенных в Регистр, умерло 163 человека, что составило 34% за 2х-летний период наблюдения. При этом у умерших больных, в сравнении с выжившими, чаще встречалась постоянная ФП, постинфарктный кардиосклероз, острый ИМ и МИ [10]. Наибольшая доля фатальных исходов отмечалась среди больных, выписанных из неврологического блока БСМП, где большинство пациентов находилось на лечении по поводу МИ. Среди основных причин смерти на ГЭ преобладали МИ (53%) и ИМ (27%). Диагноз ТЭЛА посмертно установлен всего у 1 пациента, а случаев смерти от кровотечения зафиксировано не было. В свою очередь, на ПГЭ доля фатального МИ и ИМ достоверно уменьшилась до 22% и 12% случаев, соответственно, однако значимо возросла частота фатальных осложнений ХСН (с 7,3% до 21,3% случаев,  $p < 0,05$ ). ТЭЛА наблюдалась у 4,6%, выписанных из стационара, и один пациент скончался от кровотечения. Среди других причин смерти (21,3% случаев) были онкологические и хирургические заболевания, а также болезни легких.

По результатам регистра РЕКВАЗА ФП в Курске продемонстрированы кривые выживаемости больных ИБС с ФП, согласно которым увеличение частоты фатальных исходов от всех причин наблюдалось у больных, преимущественно, в первые 3-4 месяца и через 20-26 месяцев после выписки из стационара. В целом, полученные результаты, согласуются с проведенным популяционным исследованием больных ФП в Китае ( $n=1947$ ), в котором показано, что стабильная ИБС при сочетании с ФП ассоциировалась с повышением риска смерти от всех причин за 1 год [83]. Также сходные результаты получены в регистре больных,

перенесших ОНМК (исследование РЕГИОН), согласно которым отмечалось увеличение числа умерших, перенесших МИ в ранние сроки после выписки [18].

В настоящем исследовании было установлено, что у больных с сочетанием ИБС и ФП наличие инфаркта миокарда способствовало увеличению риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин (ОР=1,88, ДИ 1,21-2,91,  $p=0,005$  и ОР=1,82, ДИ 1,06-3,14,  $p=0,031$ , соответственно). Это согласуется с результатами регистра ПРОГНОЗ ИБС, согласно которым риск смерти увеличивался в 1,76 раза при наличии признаков нестабильности течения ИБС в анамнезе (острый коронарный синдром, острый ИМ, НС) у больных с подтвержденным диагнозом ИБС [44].

Результаты многофакторного анализа с использованием модели Кокса у больных ИБС с ФП в нашем исследовании позволили установить наличие достоверного негативного влияния на прогноз установленного диагноза III-IV ФК ХСН. В исследовании DIAMOND также было показано, что у больных ХСН при наличии сочетания ФП с ИБС риск фатального исхода был выше, чем у пациентов с ФП и без ИБС [84].

Полученные в рамках исследования РЕКВАЗА ФП – Курск, результаты у больных с ФП в сочетании с ИБС отчасти согласуются с данными амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА у больных АГ и ИБС с ХСН и ФП в условиях Рязанской области. Значимое негативное влияние на прогноз по результатам обоих регистров имели возраст, наличие ИМ, ХСН (ФК III-IV), постоянной формы ФП, ЧСС >90/мин. Однако дополнительным фактором риска у больных ИБС с ФП в Курске являлось наличие снижение уровня гемоглобина < 130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин, в то время как в условиях регистра в Рязани было выявлено достоверное влияние иных факторов: мужской пол, наличие в анамнезе МИ, СД, ХОБЛ, стенокардии напряжения (ФК III-IV), уровень артериального давления <110/75 и >180/110 мм рт.ст., СКФ <45 мл/мин [2].

Больные с сочетанием ИБС и ФП наряду с тяжелой коморбидной патологией, медикаментозной терапией, не в полной мере, соответствующей клиническим рекомендациям, высоким риском фатальных осложнений имели

крайне низкую приверженность лечению более чем в половине случаев. Сопоставимые результаты были получены в ходе изучения приверженности больных ФП и в других исследованиях [21]. В нашем исследовании не проводилась оценка субъективных факторов, влиявших на снижение уровня приверженности. Однако в литературе среди основных причин низкого уровня ПЛ выделяют следующие факторы: большое количество таблеток (94,9%), появление побочных эффектов (49,2%) плохой контроль аритмии и учащения пульса (40,7%), высокую стоимость лекарств (92,4%) , но при этом такие объективные факторы как наличие хронических заболеваний сопровождалось повышением приверженности лечению [86]. В то время как по результатам Регистра в Курске установлено, что пациенты, перенесшие МИ или ИМ не отличались по уровню приверженности от больных без указанного сердечно-сосудистого события в анамнезе.

Учитывая недостаточную степень приверженности лечению, продемонстрированную как в нашем исследовании, так и в ряде других, и важность медикаментозной терапии для профилактики фатальных осложнений, повышение комплаенса является важной задачей. Одним из путей повышения приверженности лечению, в том числе к терапии ОАК, как показано по результатам регистра ПРОФИЛЬ, является обучение больных, повышение осведомленности о потенциальной опасности ФП, в частности о возможном возникновении МИ, и о преимуществе препаратов, влияющих на прогноз [34]. Из указанных выше результатов следует, что обучение пациентов, повышение их приверженности лечению служит одним из главных аспектов обеспечения выполнения адекватной медикаментозной профилактики ССО и ТЭО у больных с кардиальной патологией, в особенности при наличии ИБС с ФП.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что больные ИБС с ФП относятся к группе очень высокого риска фатальных осложнений, среди которых преобладают МИ, а также ИМ и декомпенсация ХСН. Полученные результаты по частоте применения СТ,  $\beta$ -АБ, ОАК, ИАПФ/БРА недостаточно соответствовали национальным клиническим рекомендациям у больных ИБС и ФП. Пациентам очень высокого риска ССО статины назначались не в полной мере и не вполне эффективно, учитывая частоту достигнутых целевых параметров липидов, а при наличии высокого риска ТЭО недостаточной оставалась частота применения ОАК. Не вполне адекватной представляется частота достижения целевой ЧСС, как при лечении  $\beta$ -АБ больных ФП, перенесших ИМ, при которой не достигалась целевая ЧСС 60-80 уд./мин., так и в целом в изученной когорте пациентов, учитывая выявленное значимое влияние увеличения ЧСС до 90 уд./мин. и более на риск смерти. В целом, после выписки из стационара, в сравнении с ДГ этапом, отмечалось значимое увеличение частоты использования всех групп указанных препаратов, однако в течение последующих двух лет на ПГ этапе доля применяемых ОАК, СТ, ИАПФ и  $\beta$ -АБ несколько снизилась, что, в том числе, обуславливалось низкой степенью приверженности лечению пациентов. Кроме того, полученные результаты позволили определить структуру причин смерти на госпитальном и постгоспитальном этапах, а также основные факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с сочетанием ИБС и ФП.

## ВЫВОДЫ

1. В рамках регистра РЕКВАЗА ФП-Курск выявлена высокая частота мозгового инсульта, инфаркта миокарда на фоне высокого риска ТЭО по шкале CHA2DS2VASc и высокого индекса коморбидности Чарлсона у больных ИБС в сочетании с ФП, что, согласно российским клиническим рекомендациям, требовало назначения ОАК, СТ,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов.

2. На догоспитальном и постгоспитальном этапах лечения больных ИБС в сочетании с ФП частота назначения препаратов с доказанным влиянием на прогноз была существенно ниже, чем на момент выписки из стационара. Однако, и в стационаре частота назначения  $\beta$ -АБ и ОАК и СТ также была недостаточна (65%, 49% и 18%, соответственно). Больным ИБС с ФП терапия ОАК,  $\beta$ -АБ, ИАПФ/БРА и СТ в кардиологическом и неврологическом блоках проводилась в большем объеме, чем в ТБ, а у больных КБ сопровождалась снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР=0,44, ДИ 0,22-0,90,  $p=0,03$ ).

3. На момент выписки из стационара лишь небольшая доля больных с сочетанием ИБС и ФП имела целевые показатели атерогенных липидов крови, ЧСС и МНО: ОХС менее 25% и ХС-ЛПНП 17%; менее 50% больных, перенесших ИМ, имели ЧСС в пределах 60-80 уд./мин.; а МНО 2-3 отмечалось только у 37%, принимавших варфарин.

4. Значимое влияние на показатели смертности и риск повторной госпитализации оказывали увеличение возраста на 1 год (ОР=1,06), перенесенный ИМ (ОР=1,9), ЧСС более 90 уд./мин. (ОР=1,6), ХСН III-IV ФК (ОР=1,5), факт выписки из неврологического блока (ОР=2,3).

5. У больных ИБС с ФП в 80% случаев установлено наличие сочетания с АГ и ХСН, и только  $\frac{1}{2}$  из них привержены лечению. Частично или полностью не приверженными лечению остаются пациенты с самым высоким риском смерти и ТЭО (средний балл по CHA2DS2VASc  $6,23 \pm 1,3$ ), которые выписывались из неврологического и терапевтического блоков, в 91% и 85%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- ✓ Результаты исследования, полученные в рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Курск, позволили установить высокую частоту наличия ИБС у больных ФП, что сопровождалось тяжелой коморбидной патологией. Пациентов с сочетанием ИБС и ФП следует относить к категории высокого риска тромбоэмболических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин.
- ✓ Учитывая, что состояние проводимой фармакотерапии у пациентов с ИБС и ФП в реальной медицинской практике недостаточно соответствует клиническим рекомендациям, необходимо более широкое применение препаратов групп оральных антикоагулянтов, статинов,  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов при отсутствии противопоказаний, особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения.
- ✓ С целью снижения риска фатальных осложнений у больных ИБС с ФП следует проводить коррекцию следующих факторов: тахисистолии (ЧСС более 90 уд./мин.), анемии (снижении уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) и III-IVФК ХСН.
- ✓ Учитывая наличие высокого риска фатальных и нефатальных осложнений, пациентов с сочетанием ИБС и ФП при наличии ряда некорректируемых факторов риска: увеличения возраста, перенесенного ИМ, а также в случае выписки из неврологического блока отделений и низкой степени приверженности лечению рекомендуется относить к категории активного мониторинга и наблюдения в амбулаторных условиях.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты работы, полученные в ходе оценки данных регистра РЕКВАЗА ФП-Курск, показали, что у исследуемой категории больных с сочетанием ИБС и ФП в реальной клинической практике наблюдается высокая частота осложнений и фатального исхода, преимущественно, вследствие имеющейся кардиоваскулярной патологии, а частота назначения препаратов с доказанным профилактическим эффектом остается недостаточной на всех этапах лечения. Исходя из вышесказанного, дальнейшие исследования могут быть посвящены не только оценке состояния медикаментозного лечения в целом, но и более детальному анализу влияния терапии оральными антикоагулянтами и статинами на прогноз, объема проводимых реабилитационных мероприятий, а также уточнения субъективных факторов, повлиявших на установление низкого уровня приверженности лечению. Кроме того, представляет интерес провести повторную оценку исходов у включенных больных и установить эффективность и воспроизводимость разработанных регрессионных уравнений для определения индивидуального риска наступления конечной точки «смерть от всех причин» и «смерть от сердечно-сосудистых причин» в клинической практике.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль / В. В. Якусевич, Е. М. Позднякова, В. В. Якусевич [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, №2. – С. 149-152.
2. Амбулаторно–поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, С. С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, №1. – С. 53–62.
3. Амбулаторно–поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / С. А. Бойцов, С. С. Якушин, С. Ю. Марцевич, М. М. Лукьянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, №1. – С.4– 14.
4. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I / Н. М. Ахмеджанов, Д. В. Небиеридзе, А. С. Сафарян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 253-260.
5. Бокерия Л. А. Результаты эпидемиологического исследования «Структура болезней системы кровообращения и потребность в отдельных видах специализированной лечебно-диагностической помощи среди взрослых пациентов, обратившихся за медицинской помощью в государственные медицинские учреждения» (СТЕРХ) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, И. В. Самородская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. – № 5. – С. 4-7.
6. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно–сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП– Тула) / М. Н. Валиахметов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13, №4. – С.495– 505.
7. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. Данные исследования ЛИС-1 (Люберецкое

исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, М. Л. Гинзбург [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 170-173.

8. Данковцева Е. Н. Особенности антитромботической терапии у больных с ИБС и мерцательной аритмией / Е. Н. Данковцева, Д. А. Затеишиков // Трудный пациент. – 2012. – №7. – С. 16– 22.

9. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза : Российские рекомендации (V пересмотр) / В. В. Кухарчук, Г. А. Коновалов, А. В. Сусеков, И. В. Сергиенко // Атеросклероз. – 2012. – Т.8, № 2. – С.63–74.

10. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации / под ред. Ю. А. Карпова. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. – <https://medi.ru/info/12037/>.

11. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА) / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов, С. С. Якушин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 366–377.

12. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012) / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 6–36.

13. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертонией на фоне терапии  $\beta$ -адреноблокаторами в реальной клинической практике / Ж.Д. Кобалава, Г.К. Киякбаев, Ю.В. Хомицкая [и др.] // Кардиол. – 2013. – Т.53, №7. – С.13-24.

14. Ефремова Е. В. Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов // Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т.15, №5. – С.294–300.

15. Изучение приверженности лечению статинами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и соответствия гиполипидемической терапии клиническим рекомендациям (по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС) / Ю. В. Лукина, Ю. Н. Полянская, С. Н. Толпыгина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т.17, № 4. – С. 39– 43.
16. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечнососудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ / С.А. Шальнова, А. Д. Деев, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 29-37.
17. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 21-28.
18. Исследование «Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (регион)». Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования) / С.А. Бойцов, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12, № 6. – С.645-653.
19. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА / А. В. Загребельный, С. Ю. Марцевич, М. М. Лукьянов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т.19, №1. – С.9– 14.
20. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология. – 2008. – № 5.– С. 30-35.
21. Качковский М.А. Приверженность лечению больных с фибрилляцией предсердий в условиях амбулаторно-поликлинической практики / М. А. Качковский, В. В. Симерзин, О. В. Краснослободская // Известия Самарского научн. центра Российской академии наук. – 2010. – Т.12, №1(6). – С. 1606– 1609.

22. Коморбидность / А. Л. Верткин, А. С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. – № 8. – С.66.
23. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А. Н. Сумин, Е. В. Корок, А. В. Щеглова, О. Л. Барбараш // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С.622– 629.
24. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС– 2). Дизайн и оценка лекарственной терапии / С. А. Бойцов, С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, №2. – С.114– 122.
25. Мамаева О. П. Оценка прогноза больных с постоянной фибрилляцией предсердий (клинико-инструментальные исследования) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / О. П. Мамаева ; Военн. мед. акад. – Санкт– Петербург, 2008. – 22 с.
26. Моисеев В. С. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследования ROCKET AF и J-ROCKET AF / В. С. Моисеев, В. В. Чельцов // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 32-38.
27. Михеева Н. В. Фармакоэпидемиологический анализ стационарного лечения пациентов с инфарктом мозга на фоне фибрилляции предсердий / Н. В. Михеева, О. В. Решетько, Н. В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т.10, №6. – С. 617-624.
28. Моисеев С. В. Что считать отправной точкой в лечении фибрилляции предсердий: антиаритмический эффект или улучшение прогноза? / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, №1. – С. 35-40.
29. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, О. В. Гайсёнок, С. Г. Трипкош [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 133–137.

30. Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, С. Н. Толпыгина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.7, № 5. – С.1–72.
31. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА– КЛИНИКА / Е. В. Степина, М. М. Лукьянов, М. А. Бичурина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 33– 38.
32. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. А. Захарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 48-52.
33. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутишенко, Л. Ю. Дроздова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 35–39.
34. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. –2014. – Т. 10, № 6. – С.625–630.
35. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутишенко, [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, №1. – С.35– 40.
36. Оганов Р. Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению / Р.Г. Оганов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т.11, №1. – С.4– 7.
37. Пучиньян Н. Ф. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно –

сосудистых осложнений в течение года после госпитализации / Н. Ф. Пучиньян, Я. П. Довгалецкий, П. В. Долотовская // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т.7, №5. – С.567–573.

38. Подзолков В. И. Клиническое течение фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, Р. Г. Гатаулин // Клиническая медицина. – Т. 94, № 8– 2016. – С. 591– 595.

39. Развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий на фоне постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции / Т. П. Гизатулина, Е. А. Авдеева, М. И. Зинин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – №2. – С. 25-28.

40. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С. А. Бойцов, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко, М. М. Лукьянов [и др.] // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2013. – Т.12, № 1. – С. 4– 9.

41. РЕЛИФ – регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно–сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова, И. Е. Колтунов [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т.47, №11. – С.30– 39.

42. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, А. Д. Деев, А. Э. Имаева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, №4. – С. 44– 51.

43. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА– КЛИНИКА // Е. В. Степина, М. М. Лукьянов, М. А. Бичурина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 2. – С.146– 154.

44. Толпыгина С. Н. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра «Прогноз ИБС» / С. Н. Толпыгина, С. Ю. Марцевич, А. Д. Деев // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т.11, №6. – С.571– 576.

45. Что думают и знают врачи об анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий? / Р. М. Линчак, О. Г. Компаниец, А. М. Недбайкин [и др.] // Кардиология. – 2014. – №10. – С.32– 38.
46. Фибрилляция предсердий. Основы терапии / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, К. Сайед [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 1-11.
47. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике / О. Ю. Кореннова, С. Н. Мальцев, А. В. Петренко [и др.] // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 8-11.
48. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н. А. Козиолова, Ю. Н. Никонова, Я. Э. Шилова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, № 1 (75). – С. 14-21.
49. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) / С. А. Бойцов, С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 3-11.
50. Шальнова С. А. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиология. – 2015. – Т. 55, №. 12. – С. 70-76.
51. Ширинский В. С. Коморбидные заболевания актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // СМЖ. – 2014. – №1. – С.7– 12.
52. Юрьева С. В. Смертность больных с различными формами фибрилляции предсердий (результаты 25– летнего наблюдения) / С. В. Юрьева, Е. В. Сердечная, В. В. Попов // Вестник аритмологии, приложение Б. – 2010. – С. 81.
53. Юрьева С. В. Клиническое течение и выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий на севере России (ретроспективный 25– летний анализ) / С. В. Юрьева, Е. В. Сердечная, В. В. Попов // Экология человека. – 2010. – № 9. – С. 31–37.

54. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) / V. Fuster [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27. – P.1979–2030.
55. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non– ST– Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P.e1–e157.
56. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines / J.J. You, D.E. Singer, P.A. Howard [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol.141. – P.e531S–e575S.
57. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, J.M. Massaro, D. Levy, [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol.290. – P.1049-1056.
58. Atrial Fibrillation and Cardiovascular Comorbidities, Survival and Mortality: A Real– Life Observational Study / J. L. Clua– Espuny, A. Panisello– Tafalla, C. Lopez–Pablo [et. al.] // *Cardiol Res.* – 2014. – Vol.5, ISS.1. – P.12– 22.
59. 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, ISS.5. – P.1093– 1100.
60. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales // *J Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40, Iss. 5. – P. 373-83.
61. Atrial fibrillation, ischemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure / O. D. Pedersen, P. Søndergaard, T. Nielsen [et al.] // *European Heart Journal.* – 2006. – Vol.27, Iss.23. – P.2866–2870.

62. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms / F. Violi, E. Z. Soliman, P. Pignatelli [et al.] // *J of the Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, Iss. 5. – P. e003347.
63. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A. J. Camm [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26, Iss. 22. – P. 2422-2434
64. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study / C. Violán, Q. Foguet-Boreu, A. Roso-Llorach [et al.] // *BMC Public Health.* – 2014. – Vol.14. – P.530.
65. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation / J.C. LaMori, S.H. Mody, H.J. Gross [et.al.] // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2013. – Vol.7, Iss.2. – P.53–62.
66. Characteristics and management of outpatients with history of or current atrial fibrillation: the observational French EPHA study / A. Cohen, J. Dallongeville, I. Durand-Zaleski [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis.* – 2010. – Vol. 103. – P. 376–387.
67. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study / E. Marijon, J. Y. Le Heuzey, S. Connolly [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol.128. – P.2192–201.
68. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study / L. Fauchier, A. Samson, G. Chaize [et al.] // *Open Heart.* – 2015. – Vol. 2, Iss. 1. – P:e000290.
69. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm / L. J. Motloch, S. Reda, R. Larbig [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology.* – Vol. 58, Iss. 3. – 2017. – P.204-212.
70. Coronary heart disease: from a disease of middle-aged men in the late 1970s to a disease of elderly women in the 2000s / A. Kattainen, V. Salomaa, T. Harkanen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol.27, Iss.3. – P.296–301.
71. Carter S. A question of choice – compliance in medicine taking, a preliminary review/ S. Carter, D. Taylor, R. Levenson // London: University of London School of pharmacy. – 2001. – P. 311.

72. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Alonso, F. L. Lopez, K. Matsushita [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol.123, ISS.25. – P.2946– 2953.
73. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki [et. al.] // *Am Heart J*. – 2009. – Vol.158, ISS.4. – P.629– 36.
74. Comorbidity indices to predict mortality from Medicare data: results from the national registry of atrial fibrillation / Y. Yan, E. Birman–Deych, M.J. Radford [et al.] // *Med Care*. – 2005. – Vol.43, Iss.11. – P.1073– 7.
75. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / M. Zhang, C. D. Holman, S. D. Price [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol.338. – P.2752.
76. Connolly S.J. and the RE– LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol.361. – P.1139–1151.
77. Coronary artery diseases in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation / K. Senoo, S. Suzuki, K. Sagara [et al.] // *J Cardiol*. – 2014. – Vol.63, Iss.2. – P.123-127.
78. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure / L. Fauchier, C. Grimard, B. Pierre [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol.103, ISS. 2. – P.248– 254.
79. Cardiovascular disease knowledge, medication adherence, and barriers to preventive action in a minority population / H. Mochari, A. Ferris, S. Adigopula, G. Henry [et al.] // *Prev. Cardiol*. – 2007. – Vol.10, ISS.4. – P.190–195.
80. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study) / L. Mont, F. Bisbal, A. Hernandez– Madrid [et. al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol.35. – P.501–507.
81. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke / J. P. Piccini, B. G. Hammill, M. F. Sinner [et al.] // *Eur Heart J*. – 2014. – Vol. 35, Iss. 4. P. 250-256.

82. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning / N.J. Patel, A. Deshmukh, S. Pant [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol.129. – P.2371–2379.
83. Clinical characteristics and one year outcomes in Chinese atrial fibrillation patients with stable coronary artery disease: a population-based study / Y. Bai, J. Zhu, Y.M. Yang [et al.] // *J Geriatr Cardiol*. – 2016. – Vol. 13, Iss. 8.– P. 665-671.
84. Does conversion and prevention of atrial fibrillation enhance survival in patients with left ventricular dysfunction? Evidence from the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide/(DIAMOND) study / O. D. Pedersen, B. Brendorp, H. Elming // *Card Electrophysiol Rev*. – 2003. – Vol. 7, Iss. 3. – P. 220-224.
85. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / B. A. Steinberg, S. Kim, G. C. Fonarow [et al.] // *American heart journal*. – 2014. – Vol. 167, Iss. 5. – P. 735-742.
86. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy / S. Ewen, V. Rettig– Ewen, F. Mahfoud [et al.] // *Clin. Res. Cardiol*. – 2014. – Vol.103, Iss.3. – P.173–182.
87. Design and rationale of Global Registry on Long– Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long– term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation / M. V Huisman, G. Y. H. Lip, H. C. Diener [et al.] // *Am. Heart J*. – 2014. – Vol.167, ISS.3. – P.329–334.
88. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long– Term Anticoagulation Therapy) study / G. Flaker, M. Ezekowitz, S. Yusuf [et. al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol.59. – P.854–855.
89. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence / C. I. Coleman, M. S. Roberts, D. M. Sobieraj [et. al.] // *Curr Med Res Opin*. – 2012. – Vol.28, ISS.5. – 669–680.
90. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, S. Yusuf, J. Camm // *Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360, Iss.20. – P.2066– 2078.

91. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study / K. K. Khush, D.D. Waters, V. Bittner [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, Iss. 5. – P. 576-83.
92. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction / E. Vermees, J. Tardif, M. Bourassa [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, Iss. 23. – P. 2926-2931.
93. Embolic myocardial infarction as a consequence of atrial fibrillation: a prevailing disease of the future / F. D. Kolodgie, R. Virmani, A. V. Finn, M. E. Romero // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P.223-226.
94. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / K. Paulus, B. Stefano, K. Dipak, A. Anders [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – P.2916.
95. European cardiovascular disease statistics 2012 / M. Nichols [et al.]. – Brussels: Eur. heart network, 2012. – 129 p.
96. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups / F. Rosner, R. Friedman, H. Sterman [et al.] // *Am J Med*. – 1988. – Vol. 84, ISS. 5. – P.933–939.
97. Friberg L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosenqvist // *Eur. Heart J*. – 2010. – Vol. 31, ISS.8 – 967–75c.
98. Flow-mediated dilation is associated with cardiovascular events in non-valvular atrial fibrillation patients / L. Perri, D. Pastori, P. Pignatelli [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol.179. – P. 139-43.
99. Gliklich R. E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) / R. E. Gliklich, N. A. Dreyer, M. B. Leavy // 2014. – Vol. 13, Iss. 14. – P. 111.
100. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes / J. Bassand, C. Hamm, D. Ardissino [et al.] // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol.28. – P.1598–1660.

101. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack / European Stroke Organisation (ESO), Executive Committee, ESO Writing Committee // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol.25, Iss. 5. – P. 457–507.
102. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, Iss. 19. – P. 2369-2429.
103. Hart R. G. Meta– analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann Intern Med.* – 2007. – Vol. 146, Iss. 12. – P. 857– 867.
104. Heart disease and stroke statistics– 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. e29–e322.
105. How well are hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking managed after a stroke or transient ischemic Attack? / M. S. Mouradian, S. R. Majumdar, A. Senthilselvan [et. al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1656–1659.
106. Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society / G. Y. Lip, F. R. Heinzel, Gaita F [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol.17. – P.848– 874.
107. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease / P. B. Steg, R. Ferrari, I. Ford [et al.] on behalf of the CLARIFY Registry Investigators // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, Iss 5. – P. e36284.
108. Heart rate and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A combined AFFIRM and AF-CHF substudy / J. G. Andrade, D. Roy, D. G. Wyse [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 54-61.
109. Heart rate control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure / H. Silvet, L. A. Hawkins, A. K. Jacobson // *Congest Heart Fail.* – 2013. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 25-28.

110. Hospitalizations in patients with atrial fibrillation: an analysis from ROCKET AF / A. D. DeVore, A. S. Hellkamp, R. C. Becker [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, Iss. 8. – P. 1135-1142.
111. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European Heart Survey / C. Daly, F. Clemens, J. L. Sendon [et al.] // *Postgrad Med J*. – 2010. – Vol. 86, Iss. 1014 – P. 212-217.
112. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease / J. E. Otterstad, B. A. Kirwan, Lubsen J.[et al.] // *Scandinavian cardiovascular journal*. – 2006. – Vol. 40. – P. 152–159.
113. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography / S. Kravev, K. Schneider, S. Lang [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, Iss. 9. – P. e24964.
114. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study / B. M. Scirica, D. A. Morrow, C. P. Cannon [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 47, Iss. 11. P. 2326-2331
115. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease / N. Bansal, D. Fan, C.Y. Hsu et. al. // *J Am Heart Assoc*. – 2014. – Vol.3, ISS.5. – P.e001303.
116. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy / S.H. Hohnloser, D. Pajitnev, J. Pogue [et.al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol.50. – P. 2156–2161.
117. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review / The stroke risk in atrial fibrillation working group // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69, Iss. 6 – P. 46-54.
118. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation? D. Cullington, K. M. Goode, J. Zhang [et al.] // *JACC: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 2, Iss. 3. – P.213-220.

119. Hughes M. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data / M. Hughes // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99, Iss. 2. – P.295– 304.
120. Laufs U. Strategies to improve drug adherence / U. Laufs, V. Rettig– Ewen // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol.32, Iss.3. – P.264–268.
121. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings / S.M. Smith, H. Soubhi, M. Fortin [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol.345. – P.e5205.
122. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation / R. Providência, E. Marijon, S. Boveda [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 114, ISS. 4. – P.646– 653.
123. Morisky D. E. Concurrent and predictive validity of a self– reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D. M. Levine // *Med Care.* – 1986. – Vol. 24, Iss. 1. – P.67– 74.
124. Myocardial Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial / S. H. Hohnloser, J. Oldgren, S. Yang [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol.125, Iss. 5. – P. 669– 676.
125. Management of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation in Italy: baseline data from the PREFER in AF European Registry / R. De Caterina, G. Renda, R. Sangiuolo [et al.] // *G. Ital. Cardiol.* – 2014. – Vol. 15, Iss.2. – P.99–109.
126. Medication adherence: a call for action / H.B. Bosworth, B.B. Granger, P. Mendys [et al.] // *Am Heart Journal.* – 2011. – Vol. 162, Iss. 3. – P.412– 24.
127. Mortality data in France: the main causes of death in 2008 and trends since 2000 / A. Aouba, M. Eb, G. Rey [et al.] // *Bull Épidémiol hebdomadaire.* – 2011. – Vol.22. – P.249–255.
128. Multimorbidity in heart failure: a community perspective / A. M. Chamberlain, J. L. St Sauver, Y. Gerber [et al.] // *Am J Med.* – 2015. – Vol. 128. Iss. 1. – P. 38-45.
129. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta– analysis of

randomized trials / Q. Xiong, Y.C. Lau, K. Senoo [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, ISS.11. – P.1192– 2000.

130. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation / J. M. Hendriks, R. de Wit, H. J. Crijns [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol.33. – P. 2692–9.116

131. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial / S. M. Al-Khatib, L. Thomas, L. Wallentin [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P. 2464–2471.

132. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF / J.P. Piccini, E.S. Fraulo, J.E. Ansell [et al.] // *Am. Heart Journal.* – 2011. – Vol.4. – P.606–612.

133. Peacock E. Adherence to antihypertensive therapy / E. Peacock, M. Krousel-Wood // *Med Clin North Am.* – 2017. – Vol. 101, Iss. 1. – P. 229– 245.

134. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity / W. A. Rocca, C. M. Boyd, B. R. Grossardt [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – Vol. 89, Iss. 10. – P.1336– 1349.

135. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance / I. Savelieva, A. Kourliouros, J. Camm [et al.] // *Arch Pharmacol.* – 2010. – Vol.381, Iss. 3. – P.1– 13.

136. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis / M.P. Schneider, T.A. Hua, M. Böhm [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, Iss. 21. – P.2299– 2307.

137. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, Iss. 9. – P.1042-1046.

138. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications / W. M. Feinberg, J. L. Blackshear, A. Laupacis [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1995. – Vol.155, Iss.5. – P.469–473.

139. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin– converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta– analysis / J.S. Healey, A. Baranchuk, E. Crystal [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol.45, Iss. 11. – P.1832– 1839.
140. Predicting coronary heart disease mortality – assessing uncertainties in population forecasts and death probabilities by using Bayesian inference / E. Huovinen, T. Harkanen, T. Martelin [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 2006. – Vol.35, Iss.5. – P. 1246– 1252.
141. Prognostic significance of resting heart rate and use of b-blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Swedish Heart Failure Registry / S. J. Li, U. Sartipy, L.H. Lund [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol.8, Iss. 5. – P. 871– 879.
142. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow– up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / R. Nieuwlaat, M.H. Prins, J.Y. Le Heuzey [et. al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol.29. – P.1181–1189.
143. Provider specialty and atrial fibrillation treatment strategies in United States community practice: findings from the ORBIT-AF registry / E. L. Fosbol, D. N. Holmes, J. P. Piccini [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, Iss. 4. – P. e000110.
144. Prognostic factors of clinical endpoints in elderly patients with atrial fibrillation during a 2– year follow– up in China: An observational cohort study / H. Wang, H. J. Wang, Y.D. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol.96, ISS. 33. – P.e7679.
145. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey / G. Y. Lip, C. Laroche, G. A. Dan [et al.] // *Am J Med.* – 2014. – Vol. 127, Iss. 6. – P. 519-529.
146. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor– based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P.263– 272.
147. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational,

prospective GARFIELD registry / A. K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol.8, Iss.5. – P.e63479.

148. REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis / S. Goto, D. L. Bhatt, J. Röther [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 156, Iss. 5. – P.855–863.

149. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs / L. A. Garcia Rodriguez, C. Cattaruzzi, M. G. Troncon [et.al.] // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol.158. – P.33–39.

150. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group / B. R. Davis, J. A. Cutler, D. J. Gordon [et al.] // Am. J. Hypertens. – 1996. – Vol., Pt 1. – P.342–360.

151. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry / M. Alam, S. J. Bandeali, S. A. Shahzad [et al.] // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2012. – Vol. 10, Iss.3. – P. 283-91.

152. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate- control therapies for atrial fibrillation RECORD-AF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) / A. J. Camm, G. Breithardt, H. Crijns [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, ISS.5. – P. 493–501.

153. Rothwell P. M. Commentary: External validity of results of randomized trials: disentangling a complex concept / P. M. Rothwell // International Journal of Epidemiology. – 2010. – Vol. 39, Iss. 1. – P. 94-96.

154. Savelieva I. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation / I. Savelieva, J. Camm // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2008. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 30-41.

155. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function — a preliminary report / M. Roik, M. H. Starczewska, Z. Huczek [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, Iss. 3. P. 357-363.

156. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke / J. S. Healey, S. J. Connolly, M. R. Gold [et. al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, Iss. 2 – P.120–129.

157. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. *Chest* 2007; 132: 44–49.
158. The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: The role of novel risk factors / B. J. Gersh, T. S. M. Tsang, M. E. Barnes [et al.] // *Eur Heart J* – 2005. – Vol.7, Suppl. C. – P. 5-11.
159. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) Study group / O. D. Pedersen, H. Bagger, L. Kober [et al.] // *Eur Heart J*. – 1999. – Vol. 20, Iss. 10. – P.748– 754.
160. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population / V.L. Roger, S. A. Weston, M. M. Redfield [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, ISS.3. – P.344–350.
161. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study / T.V. Glotzer, E. G. Daoud, D. G. Wyse [et. al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2009. – Vol.2. – P. 474–480.
162. Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fibrillation: data from the GISSI–AF trial / M. Disertori, M. G. Franzosi, S. Barlera [et. al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2013. – Vol.13. – P.28.
163. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence– Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / R. C. Becker, T. W. Meade, P. B. Berger [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133, Iss. 6. – P.776S–814S.
164. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg, S. Schneider [et al.] // *Europace*. – 2009. – Vol. 11, Iss. 4. – P.423–434.
165. The Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism / D. Adikari, D. Yuan, J. K. Lau, A. S. Yong [et al.] // *PLoS One*. 2016. – Vol.1. – P. 11(3):e0150448.

166. Trajectories of Cardiovascular Risk Factors and Incidence of Atrial Fibrillation Over a 25– Year Follow– Up: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / F. L. Norby, E. Z. Soliman, L. Y. Chen [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol.134, Iss.8. – P.599– 610.
167. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction / O. Pederson, H. Bagger, L. Køber [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, Iss. 4. – P. 376-380.
168. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol.285. – P.2864– 2870.
169. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators / M. D. Ezekowitz, S. L. Bridgers, K. E. James [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327, Iss. 20. – P.1406–1412.
170. 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. – P. 837–847.
171. Waeber B. How to improve adherence with prescribed treatment in hypertensive patients? / B. Waeber, M. Burnier, H.R. Brunner // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2000. – Vol.36, Suppl. 3. – P. S23–6.112.
172. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data-based crosssectional study in Germany / H. Bussche, D. Koller, T. Kolonko [et al.] // *BMC Publ. Health*. – 2011. – Vol.11. – P.101.
173. World Health Organization: Adherence to long – term therapies, evidence for action / World Health Organization , 2003. – 230 p.

# ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Карта госпитального регистра

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

1

## КАРТА БОЛЬНОГО, ВКЛЮЧЕННОГО В РЕГИСТР.

### УРОВЕНЬ 1

(При заполнении вносятся данные из истории болезни и из документов, предоставленных пациентом при госпитализации)

#### Паспортные данные

Пациент          
Код региона Код станции Код отделения Код пациента

Дата рождения пациента -        
Число Месяц Год

Дата заполнения карты -            
Число Месяц Год ФИО врача - \_\_\_\_\_  
(заполняющего данную карту)

Карта заполнена по данным истории болезни №

Даты: госпитализации -            
Число Месяц Год; выписки -            
Число Месяц Год

Госпитализирован в отделение - \_\_\_\_\_ . Выписан из отделения \_\_\_\_\_ .

Лечащий врач (специальность) - \_\_\_\_\_ Код по МКБ (основной закл. д-з) - \_\_\_\_\_

При госпитализации в отделение, непрофильное для лечения ССЗ, консультирован кардиологом/терапевтом/врачом ОРИТ -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да» -  - кардиолог (1);  - терапевт (2);  - врач ОРИТ (3);  - терапевт ДГЭ (4).

#### Общие данные

Пол -  - Муж (1);  - Жен (2).

Рост -  - Нет (0);  - Да (1). Если «Да», то указать -    см.

Вес -  - Нет (0);  - Да (1). Если «Да», то указать -    кг.

ИМТ -  - Нет (0);  - Да (1).

Последняя госпитализация по поводу ССЗ до включения в регистр -  - менее 1 года (1);  - 1-2 года (2);  - более 2 лет (3);  - госпитализация впервые (4);  - Нет данных (9).

Число госпитализаций за последние 12 мес. -   (1);  - Нет данных (9).

Канал госпитализации -  - СМП (1);  - направление поликлиники (2);  - самотек (3);  - госпитальная комиссия (4);  - другое (5).

#### Факторы риска

(наличие факторов риска вносится в карту на основании данных в истории болезни)

Указание на курение -  - Не курит (0);  - Курит (1);  - Отказ от курения (2);  - Нет данных (9).

Если «Курит» - с       года.  - Нет данных (9).

Если «Отказ от курения» - с       года.  - Нет данных (9).

Курил в течение   лет.  - Нет данных (9).

Указание на употребление алкоголя -  - Не употребляет (1);  - Употребляет умеренно (2);  - Злоупотребляет (3);  - Отказался от употребления алкоголя (4);  - Нет указания (9).

Указание на наследственность по ССЗ в истории болезни -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да» -  - Неотягощена (0);  - Отягощена (1).

Указание на наследственность по ФП в истории болезни -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да» -  - Неотягощена (0);  - Отягощена (1).

Указание на наследственность по внезапной смерти в истории болезни -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да» -  - Неотягощена (0);  - Отягощена (1).

Наличие в истории болезни рекомендаций врача стационара по коррекции факторов риска –  
 - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то укажите по каким факторам риска были даны рекомендации -  - Курение (1);  
 - Гиперлипидемия (2);  - Избыточный вес (3);  - Артериальная гипертензия (4);  
 - Злоупотребление алкоголем (5);  - Гиподинамия (6);  - Нерациональное питание (7).

### Заболевания

(наличие заболевания вносится в карту на основании данных анамнеза, любого упоминания в заключительном диагнозе в истории болезни)

Форма фибрилляции предсердий (ФП) (строго по формулировке в ИБ) -  - Впервые выявленная (1);  
 - Пароксизмальная (1);  - Персистирующая (2);  - Постоянная (3);  - Нет данных (9).

Если «Пароксизмальная» форма ФП, то укажите дату первого документированного пароксизма\* -

- Нет данных (9).  
мес. год

Если «Постоянная» форма ФП, то укажите дату выявления\* -

- Нет данных (9).  
мес. год

Наличие ИБС в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», с какого года зарегистрирован диагноз ИБС -     год.  - Нет данных (9).

Перенес инфаркт миокарда -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то укажите дату\* -        - Нет данных (9).  
мес. год

Перенес повторный ИМ -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то укажите дату последнего ИМ\* -        - Нет данных (9).  
мес. год

Всего перенес ИМ -   раз.  - Нет данных (0).

ХСН в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», с какого года зарегистрирован диагноз ХСН -     год.  - Нет данных (9).

ХСН (стадия) - последнее указание в диагнозе -  - 0 (1);  - I (1);  - IIA (2);

- II Б (3);  - II (без детализации) (4);  - III (5);  - Нет данных (9)

ХСН (ФК, NYHA) - последнее указание в диагнозе -  - 1 ФК(1);  - 2 ФК ст(2);  - 3 ФК (3);

- 4 ФК(4);  - Нет данных (9).

Артериальная гипертензия (АГ) в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то:  - Гипертоническая болезнь (1);  - Симптоматическая АГ(2);  - Не уточнено (3).

Стадия ГБ (последнее указание в диагнозе) -  - 1 ст. (1);  - 2 ст. (2);  - 3 ст. (3);  - Нет данных (9).

Степень АГ (последнее указание в диагнозе.) -  - Достигнут целевой уровень АД (1);

- 1 ст (2);  - 2 ст (3);  - 3 (4);  - Нет данных (9).

Сердечно-сосудистый риск у больного АГ в диагнозе -  - Низкий (1);  - Средний (2);

- Высокий (3);  - Очень высокий (4);  - Не указан (5).

Год установления диагноза АГ:     год;  - Нет данных (9).

Зафиксированы в истории болезни повторные эпизоды  $\uparrow$  АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст. -

- Нет (0);  - Да (1).

\* - При заполнении даты указываются месяц и год для событий, произошедших за последние 12 месяцев, в остальных случаях указывается только год.

Наличие порока клапанного аппарата сердца в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Наличие кардиомиопатии в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то какая -  - Дилатационная (1);  - Рестриктивная (2);  
 - Гипертрофическая (3);  - Другая (4);  - Нет данных (0).

Наличие указаний:

на перенесенный ревмокардит -  - Нет (0);  - Да (1).

на перенесенный миокардит -  - Нет (0);  - Да (1).

Была ли тромбоэмболия ветвей ЛА (ТЭЛА) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то укажите дату последней ТЭЛА \* -        - Нет данных (9).

Тромбоэмболии других артерий -  - Нет (0);  - Да (1).

Был ли Мозговой Инсульт (МИ) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «ДА» -  - Геморрагический (1);  - Ишемический (2);  - Геморрагический и ишемический (3);  - Нет данных (9).

Если «Да», то укажите дату МИ \* -        - Нет данных (9).

Перенес повторный МИ -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то укажите дату последнего МИ \* -        - Нет данных (9).

Всего перенес МИ -   раз.  - Нет данных (0).

Была ли ТИА -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то укажите дату последней ТИА \* -        - Нет данных (9).

Наличие заболеваний щитовидной железы в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Если Да, то:  - Диффузный эутиреоидный зоб (1);  - Узловой эутиреоидный зоб (2);

- Гипотиреоз (3);  - Гипертиреоз (тиреотоксикоз) (4);  - Тиреоидит (5);

- Опухоли щитовидной железы (6);  - Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (7);

- Амиодарон-индуцированный гипертиреоз (8);  - Другие (9).

Сахарный диабет в диагнозе -  - Нет (0);  - I тип (1);  - II тип (2);  - Без указания типа (3).

Год установления диагноза СД -        - Нет данных (9).

Нарушение толерантности к глюкозе в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Наличие в диагнозе гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, дислипидемии -  
 - Нет (0);  - Да (1).

Ожирение в диагнозе -  - Нет (0);  - Ожирение I степени (1);  - Ожирение II степени (2);

- Ожирение III степени (3);  - Ожирение без указания степени (4).

Хр. заболевания легких в диагнозе -  - Нет (0);  - ХОБЛ (1);  - Бр. астма (2);  - Другие (3).

Заболевания ЖКТ и гепато-биллиарной системы в диагнозе -

- Нет (0);  - Хр. панкреатит (2);  - ЖКБ, холецистэкст. (4);  - Язвенная болезнь (6);

- Гепатит (1);  - Холецистит (3);  - Эрозивн. гастрит (5);  - Другие (7).

Анемия в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1). Если «Да», какая \_\_\_\_\_

Кровотечения в анамнезе -  - Нет (0);  - Массивные (1);  - Кровоточивость (2).

Кровотечения в данную госпитализацию -  - Нет (0);  - Массивные (1);  - Кровоточивость (2).

Хронические болезни почек в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Онкологическое заболевание в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1). Если «Да», какое \_\_\_\_\_

Заболевания периферических артерий в диагнозе -  - Нет (0);  - Да (1).

Госпитализация по поводу:

Инфаркта миокарда -  - Нет (0);  - Да (1).

Нестабильной стенокардии -  - Нет (0);  - Да (1).

Острой сердечной недостаточности -  - Нет (0);  - Да (1).

Мозгового инсульта -  - Нет (0);  - Да (1).

Массивного внутреннего кровотечения -  - Нет (0);  - Да (1).

Массивного наружного кровотечения -  - Нет (0);  - Да (1).

Хирургической патологии с хирургическим вмешательством -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да» - \_\_\_\_\_

Травмы с хирургическим вмешательством -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да» - \_\_\_\_\_

Выполнения хирургического вмешательства на сердце и сосудах -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то:  - ЧКВ (1);  - КШ (2);  - РЧА (3);  - Установка ЭКС (4);

- Имплантация кардиовертера-дефибрилятора (5);  - Операции на клапанах

сердца (6);  - Другое (7).

### Дислипидемия (за всё время наблюдения до госпитализации)

Наличие данных об уровне липидов в крови -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», последнее исследование липидов крови: дата анализа -            
Число                      Месяц                      Год

Холестерин общий (ммоль/л) -   ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

ХС ЛПНП (ммоль/л) -   ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

ХС ЛПВП (ммоль/л) -  ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

Триглицериды (ммоль/л) -   ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

ЛП (а) (мг/дл) -    - Нет данных (9).

На фоне гиполипидемической терапии:  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

### Дислипидемия (при поступлении в стационар)

Наличие данных об уровне липидов в крови в стационаре -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», последнее исследование липидов крови: дата анализа -            
Число                      Месяц                      Год

Холестерин общий (ммоль/л) -   ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

ХС ЛПНП (ммоль/л) -   ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

ХС ЛПВП (ммоль/л) -  ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

Триглицериды (ммоль/л) -   ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

ЛП (а) (мг/дл) -    - Нет данных (9).

На фоне гиполипидемической терапии:  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Макс. уровень липидов крови (независимо от давности): дата -

Холестерин общий (ммоль/л) -     ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).  
 ХС ЛПНП (ммоль/л) -     ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).  
 Триглицериды (ммоль/л) -     ,   или (мг/дл) -      - Нет данных (9).

**Другие анализы (последние за всё время наблюдения до госпитализации)**

Билирубин (мкмоль/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 АСТ (Ед/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 АЛТ (Ед/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 Глюкоза крови (ммоль/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 Глюкоза крови -  - Венозная (1);  - Капиллярная (2);  - Нет данных (9).  
 Креатинин крови (мкмоль/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 ТТГ - (мкЕ/мл) -     ,     - Нет данных (9).  
 Т3 - (мкЕ/мл) -     ,     - Нет данных (9).  
 Т4 - (мкЕ/мл) -     ,     - Нет данных (9).  
 Нарушение ф-ции щитовидной железы (посл. анализ) -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).  
 Если «Да», то какое:  - Гипотиреоз (1);  - Гипертиреоз (2).  
 МНО -     ,     - Нет данных (9).  
 Коагулограмма -  - Нет (0);  - Да (1)  
 Общий анализ крови - гемоглобин (г/л) -         - Нет данных (9).  
 pro BNP (пг/мл) -         - Нет данных (9).

**Другие анализы (за время данной госпитализации)**

Билирубин (мкмоль/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 АСТ (Ед/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 АЛТ (Ед/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 Глюкоза крови (ммоль/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 Глюкоза крови -  - Венозная (1);  - Капиллярная (2);  - Нет данных (9).  
 Креатинин крови (мкмоль/л) -     ,     - Нет данных (9).  
 ТТГ - (мкЕ/мл) -     ,     - Нет данных (9).  
 Т3 - (мкЕ/мл) -     ,     - Нет данных (9).  
 Т4 - (мкЕ/мл) -     ,     - Нет данных (9).  
 Нарушение ф-ции щитовидной железы -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).  
 Если «Да», то какое:  - Гипотиреоз (1);  - Гипертиреоз (2).  
 МНО (перед выпиской) -     ,     - Нет данных (9).  
 Коагулограмма -  - Нет (0);  - Да (1)  
 Общий анализ крови - гемоглобин (г/л) -         - Нет данных (9).

рго BNP (нг/мл) -      - Нет данных (9).

Указание величины СКФ в истории болезни (MDRD) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то указать:     мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Указание величины клиренса креатинина (по формуле Кокрофта-Голта) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то указать:     мл/мин.

**Клинические данные** (информация из анамнеза и истории болезни)

Жалобы на приступы сердцебиений -  - Нет (0);  - Да (1).

Наличие обморочных состояний -  - Нет (0);  - Да (1)

Жалобы на одышку -  - Нет (0);  - При нагрузке (1);  - В покое (2).

При поступлении: САД -     мм рт. ст. ДАД -     мм рт. ст.  - Нет данных (9).

ЧДД -   в минуту.  - Нет данных (9). ЧСС -     уд. в минуту.  - Нет данных (9).

Сердцебиение ритмичное -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Отеки -  - Нет (0);  - Пастозность (1);  - Отеки (2);  - Анасарка (3);  - Нет данных (9).

Застойные хрипы в легких -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Набухание шейных вен -  - Нет (0);  - Лежа (1);  - Стоя (2);  - Нет данных (9).

Увеличение печени -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9). Если «Да» -   см.

При выписке: САД -     мм рт. ст. ДАД -     мм рт. ст.  - Нет данных (9).

ЧДД -   в минуту.  - Нет данных (9). ЧСС -     уд. в минуту.  - Нет данных (9).

**Интервенционные методы до госпитализации**

Коронароангиография -  - Нет (0);  - Да (1).

Дата последнего исследования -        - Нет данных (9).

Признаки коронарного атеросклероза без стенозирования при последнем исследовании -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Стенозы коронарных артерий при последнем исследовании (стенозы артерий ≥ 70%, ствол ЛКА ≥ 50%)  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Баллонная ангиопластика и стентирование -  - Нет (0);  - Да (1).

Операция коронарного шунтирования -  - Нет (0);  - Да (1).

Радиочастотная абляция -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то достигнуты критерии изоляции легочных вен -

- Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Криоабляция -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то достигнуты критерии изоляции легочных вен -

- Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Установка пост.ЭКС -  - Нет (0);  - 1-камерный(1);  - 2- камерный(2);  - Вид не указан (3).

Бивентрикулярная ЭКС с деструкцией а-в узла -  - Нет (0);  - Да (1).

Установка окклюдера в ушко ЛП -  - Нет (0);  - Да (1).

Кардиовертер-дефибриллятор -  - Нет (0);  - Да (1).

CRT / CRTD -  - Нет (0);  - Да (1).

### Интервенционные методы во время данной госпитализации

Коронароангиография -  - Нет (0);  - Да (1).

Дата исследования -            - Нет данных (9).  
Число Месяц Год

Признаки коронарного атеросклероза без стенозирования при данном исследовании -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Стенозы коронарных артерий при данном исследовании (стенозы артерий  $\geq 70\%$ , ствол ЛКА  $\geq 50\%$ )  
 - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Баллонная ангиопластика и стентирование -  - Нет (0);  - Да (1).

Операция коронарного шунтирования -  - Нет (0);  - Да (1).

Радиочастотная абляция -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то достигнуты критерии изоляции легочных вен -

- Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Криоабляция -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то достигнуты критерии изоляции легочных вен -

- Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Установка постоянного ЭКС -  - Нет (0);  - Однокамерного (1);  - Двухкамерного (2).

Бивентрикулярная ЭКС с деструкцией а-в узла -  - Нет (0);  - Да (1).

Установка окклюдера в ушко ЛП -  - Нет (0);  - Да (1).

Кардиовертер-дефибриллятор -  - Нет (0);  - Да (1).

CRT / CRTD -  - Нет (0);  - Да (1).

**Ангиография БЦА (до или во время госпитализации)** -  - Нет (0);  - Да (1).

Дата исследования -            - Нет данных (9).  
Число Месяц Год

Признаки атеросклероза сонных артерий без стенозирования при данном исследовании (КИМ  $\geq 0,9$ )  
 - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Стенозы сонных артерий при данном исследовании ( $\geq 20\%$ )  
 - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Баллонная ангиопластика и стентирование сонных артерий -  - Нет (0);  - Да (1).

### Инструментальные методы исследования

(по данным истории болезни и другой медицинской документации)

#### ЭКГ (за всё время наблюдения до госпитализации)

Наличие ФП на ЭКГ (до госпитализации) -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Если «Да», дата наиболее ранней ЭКГ с ФП -            - Нет данных (9).  
Число Месяц Год

Если «Да», дата последней ЭКГ с ФП -            - Нет данных (9).  
Число Месяц Год

#### ЭКГ (первая во время данной госпитализации) \*\*

ЭКГ -  - Нет (0);  - Да (1). Дата -            - Нет данных (9).  
Число Месяц Год

\*\* - при отсутствии исследования в стационаре указываются данные последнего исследования, проведенного за всё время наблюдения до госпитализации

Ритм:  - Синусовый (1);  - Фибрилляция предсердий (2);  - Другой (3).

ЧСС -    уд/мин

**Наличие ФП на ЭКГ (при лечении в стационаре)** -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», дата наиболее ранней ЭКГ с ФП -        - Нет данных (9).

Если «Да», дата последней ЭКГ с ФП -        - Нет данных (9).

**ЭКГ (последняя перед выпиской из стационара)**

ЭКГ -  - Нет (0);  - Да (1).

Дата -        - Нет данных (9).

Ритм:  - Синусовый (1);  - Фибрилляция предсердий (2);  - Другой (3).

ЧСС -    уд/мин

**ЭКГ-мониторирование (во время данной госпитализации)\*\***

ЭКГ-мониторирование -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то:  - Суточное ЭКГ-мониторирование (1);  - Индивидуальный регистратор ЭКГ с памятью (2);  - Имплантируемое устройство для длительной регистрации ЭКГ (3).

Дата мониторирования (последнего) -        - Нет данных (9).

Ритм (отметить все описанные):  - Синусовый (1);  - Фибрилляция предсердий (2);  - Искусственный водитель ритма (3);  - Другой ритм (4).

Зарегистрирована ФП -  - Нет (0);  - Постоянная (1);  - Эпизоды ФП 30 сек и более (2).

**Эхо-КГ (во время данной госпитализации)\*\***

Эхо-КГ -  - Нет (0);  - Да (1). Дата -        - Нет данных (9).

КДР - \_\_\_\_\_ см; КСР - \_\_\_\_\_ см КДО - \_\_\_\_\_ мл КСО - \_\_\_\_\_ мл

ЛП \_\_\_\_\_ см; ПП (поп) \_\_\_\_\_ см; ПП (прод) \_\_\_\_\_ см СДЛА \_\_\_\_\_ мм рт ст. Соотношение Пика \_\_\_\_\_ E/A;

E/e' \_\_\_\_\_; ТЗСЛЖ \_\_\_\_\_ см; ТМЖП \_\_\_\_\_ см

Указание в заключении на диастолическую дисфункцию -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Нарушение сократимости -  - Нет (0);  - Локальное (1);  - Глобальное (2);  - Нет данных (9).

Если «Локальное», то локализация -  - Базальная (1);  - Верхушечная (2);  - Нет данных (9).

Клапанный порок сердца -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Если «Да», то какой клапан -  - Митральный (1);  - Аортальный (2);

- Трикуспидальный (3);  - Легочной артерии (4);  - Нет данных (9).

ФВ ЛЖ -   %.

**Чреспищеводная Эхо-КГ (во время данной госпитализации)\*\***

Чреспищеводная Эхо-КГ -  - Нет (0);  - Да (1).

Дата -        - Нет данных (9).

Наличие тромбов в ушке ЛП -  - Нет (0);  - Да (1).

Наличие тромбов в других полостях сердца -  - Нет (0);  - Да (1).

### Проба с дозированной физической нагрузкой

(во время данной госпитализации)\*\*

Стресс тест:  - Нет (0);  - ВЭМ (1);  - Тредмил (2);  - Стресс-ЭхоКГ (3).

Дата -          - Нет данных (9).

Зарегистрировано наличие ФП при ПФН -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то:  - пароксизм ФП (1);  - эпизоды ФП 30 сек и более (2).

### УЗИ щитовидной железы (во время данной госпитализации)\*\*

Ультразвуковое исследование щитовидной железы -  - Нет (0);  - Да (1)

Дата УЗИ щитовидной железы -          - Нет данных (9).

Наличие патологических изменений -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», укажите изменения -  - Нарушение экоструктуры (1);  - Нарушение экзогенности (2);

- Очаговые образования (3);  - Другие (4).

### УЗ - доплеровское исследование сосудов головы и шеи (УЗДС)

(во время данной госпитализации)\*\*

УЗДС сосудов головы и шеи -  - Нет (0);  - Да (1).

Дата -          - Нет данных (9).

Поражение сосудов -  - Нет (1);  - Утолщение КИМ > 0,9 (2);  - Атероскл. бляшки (3).

Атеросклеротические бляшки -    % стеноза.

### Рентгенография органов грудной клетки (во время данной госпитализации)\*\*

Rg – органов грудной клетки -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», дата последнего исследования -          - Нет данных (9).

Выявлено -  - Норма (1);  - Увеличение размеров сердца (2);  - Застой/отек легких (3);

- Артериальная легочная гипертензия (4);  - Другое (9);  - Нет данных (0).

### Лекарственное лечение

(вносятся препараты из последнего назначения до госпитализации терапевта/ кардиолога при обращении по поводу ССЗ (включая ФП) (таблица 1), а также последние назначения врачей стационара препаратов из прилагаемого перечня (таблица 2), а также все препараты с выявленными на протяжении жизни нежелательными явлениями при лечении ССЗ).

Склонность к самолечению -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Назначена ли терапия на последнем визите к терапевту:

по поводу ФП -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

по поводу других ССЗ -  - Нет (0);  - Да (1);  - Нет данных (9).

Кем впервые назначена терапия по поводу ФП -  - Терапевтом (1);  - Кардиологом (2);

- Эндокринологом (3);  - Неврологом (4);  - Врачом др. специальности (5);

- Самостоятельно (6);  - Нет данных (0).

Таблица 1. Лекарственные препараты, назначенные больному до госпитализации (последние назначения терапевта/кардиолога плюс последние назначения невролога и эндокринолога).

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) ♦	Нежелательные явления

Назначен ли на догоспитальном этапе варфарин -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то прием не прекращался -  - Нет (0);  - Да (1).

Назначенный прием варфарина был прекращен на догоспитальном этапе по причине -

- Кровотечение (1);  - Немотивированная отмена (2);  - Невозможность контроля МНО (3);  - Невозможность достижения целевого уровня МНО (4);  - Плохая переносимость (5);  - Другое (6);  - Нет данных (9).

При приеме варфарина указать: достигнут целевой уровень МНО:

- Да (1);  - Ниже целевого (2);  - Выше целевого (3);  - Нет данных (9).

Назначены ли на догоспитальном этапе НОАК (новые антикоагулянты) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то прием не прекращался -  - Нет (0);  - Да (1).

Если прием НОАК был прекращен на догоспитальном этапе, то по причине -

- Кровотечение (1);  - Немотивированная отмена (2);  - Плохая переносимость (3);  - Другое (4);  - Нет данных (9).

Таблица 2. Лекарственные препараты, назначенные при выписке.

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) ♦	Нежелательные явления

Таблица 3. Лекарственные препараты с нежелательными явлениями в анамнезе.

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) ♦	Нежелательные явления

♦ - при отсутствии данных о дозе препарата - ставить прочерк, при внесении данных о комбинированном лекарстве - указывать количество таблеток в сутки, в остальных случаях - мг в сутки. Для препаратов с нежелательными явлениями при лечении ССЗ в графе Доза указать - «отменен».

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Карта оценки статуса пациента на постгоспитальном этапе

**Оценка статуса пациента за 12/24 мес после включения в регистр**

(Заполняется на госпитальном и постгоспитальном этапах по данным истории болезни, а также по результатам общения при личном контакте или по телефону с больным или родственниками больного. В начале разговора необходимо представиться больному или родственнику, объяснить цель проведения опроса, важность результатов опроса).

Пациент       (заполняется сотрудником центра/стационара)  
Код региона Код пол - жи Код участка Код пациента

Фамилия

Имя  Отчество

Контактные телефоны - \_\_\_\_\_

Домашний адрес: - \_\_\_\_\_

Дата контакта -     
Число Месяц Год

ФИО мед. работника - \_\_\_\_\_ (заполняющего данную карту).

**Госпитальный этап**

Статус пациента:  - Жив (1);  - Умер (2).

**Если умер:** Дата смерти -        - Нет данных (0).  
Число Месяц Год

Характер смерти -  - Внезапная (1);  - Не внезапная (2).

Отделение где наступила смерть - \_\_\_\_\_  
Указать отделение.

**Причина смерти-**

<input type="checkbox"/> - Мозговой инсульт (1);	<input type="checkbox"/> - Заболевания легких (6);
<input type="checkbox"/> - Инфаркт миокарда (2);	<input type="checkbox"/> - Травма (7);
<input type="checkbox"/> - Другие болезни сердца (3);	<input type="checkbox"/> - Острая коронарная смерть (8);
<input type="checkbox"/> - ТЭЛА, тромбоэмболии (4);	<input type="checkbox"/> - Другие причины (9).
<input type="checkbox"/> - Онкология (5);	

Код причины смерти по МКБ 10 -    .  - (1);  - Нет данных (9).  
(заполняется только по документам)

Патологоанатомическое вскрытие проводилось:  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то по данным вскрытия подтвержден/установлен диагноз:

- ИБС - <input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1).	- ИМ - <input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1).
- ГБ - <input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1).	- МИ - <input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1).
- ХСН - <input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1).	- ТЭЛА - <input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1).

**Если пациент жив, то на госпитальном этапе (а также для умерших уточнить данные за анализируемый период от госпитализации до смерти):**

**За время госпитализации-**

1. Развился Мозговой Инсульт -  - Нет (0);  - Да (1).  
 Если «Да», дата мозгового инсульта -      
мес год

2. Развился инфаркт миокарда -  - Нет (0);  - Да (1).  
 Если «Да», дата инфаркта миокарда -      
мес год

*Примечание* - валидация по данным документации требуется в случае получения при телефонном контакте информации: о летальном исходе, перенесенных инфаркте миокарда, мозговом инсульте, о госпитализации, об операции/интервенционном вмешательстве на сердце или сосудах сердца

3. Развились:

Тромбоэмболия ветвей ЛА (ТЭЛА) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», дата ТЭЛА -    
мес. год

Тромбоэмболии других артерий -  - Нет (0);  - Да (1).

4. Развилась острая сердечная недостаточность (ОСН) -  - Нет (0);  - Да (1).

5. Развился пароксизм фибрилляции предсердий (аритмии) -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да»: количество -  раз.

6. Выполнены экстренные операции/интервенционные вмешательства на сердце или сосудах сердца -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», указать какая операция/вмешательство -  - КШ (1);  - ЧКВ (2);

- РЧ абляция (3);  - Установка однокамерного ЭКС (4);  - Установка ЭКС с деструкцией а-в узла (5);  - Установка окклюдера в ушко ЛП (6);

другое - \_\_\_\_\_  
Указать

Если «Да», дата операции/вмешательства -    
мес. год

7. Развилось массивное кровотечение -  - Нет (0);  - Да (1).

Если «Да», то указать какое - \_\_\_\_\_  
Указать

### Данные контакта (постгоспитальный этап)

Нет информации при контакте:  - Отказ от ответов на вопросы (1);  - Другое (2).

Наличие контакта с:  - Пациентом (1);  - Родственниками (2);  - Другими лицами (3).

Статус пациента:  - Жив (1);  - Умер (2);  - Нет данных (3).

**Если умер:** Дата смерти -    - Нет данных (0).  
Число Месяц Год

Характер смерти -  - Внезапная (1);  - Не внезапная (2);  - Не известно (9).

Место смерти -  - Дома (1);  - В мед. учреждении (2);  - Не известно (9);

- Другое - \_\_\_\_\_  
Указать (улица, на работе, общественное место и т.п.).

**Причина смерти** -  - Мозговой инсульт (1);  - Травмы, несчастные случаи (7);

- Инфаркт миокарда (2);  - Внезапная смерть (8);

- Другие болезни сердца (3);  - Острая коронарная смерть (9);

- ТЭЛА, тромбоэмболии (4);  - Не известно (10)

- Онкология (5);  - Другие причины (11) - \_\_\_\_\_

- Заболевания легких (6);

Код причины смерти по МКБ 10 -   .  - (1);  - Нет данных (9).

(заполняется только по документам)

Патологоанатомическое вскрытие проводилось:  - Да (1);  - Нет (2);  - Нет данных (9).

**Если пациент жив**, то получить ответы на следующие вопросы (или для умерших уточнить данные за анализируемый период до смерти) :

### За последние 12 месяцев -

1. Был ли у Вас Мозговой Инсульт -  - Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).

Если «Да», дата последнего мозгового инсульта -    
мес. год  - Не знает(9).

- Если «Да», число перенесенных мозговых инсультов -  раз.  - Не знает (99).
2. Перенесли ли Вы инфаркт миокарда -  - Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).
- Если «Да», дата последнего инфаркта миокарда -            - Не знает (9).
- Если «Да», число перенесенных инфарктов миокарда -  раз.  - Не знает (9).
3. Была ли у Вас:
- Тромбоэмболия ветвей ЛА (ТЭЛА) -  - Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).
- Если «Да», дата последней ТЭЛА -            - Не знает (9).
- Если «Да», число перенесенных ТЭЛА -  раз.  - Не знает (9).
- Тромбоэмболии других артерий -  - Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).
4. Впервые диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН) -
- Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).
5. Госпитализировали Вас в больницу по поводу сердечно-сосудистых заболеваний? -
- Нет (0);  - Да (1). Если «Да»: количество -   раз.
6. Госпитализировали Вас в больницу по поводу пароксизма фибрилляции предсердий (аритмии)? -
- Нет (0);  - Да (1). Если «Да»: количество -   раз.
7. Перенесли операции/интервенционные вмешательства на сердце или сосудах сердца -
- Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).
- Если «Да», указать какая операция/вмешательство -  - КШ (1);  - ЧКВ (2);
- РЧ абляция (3);  - Установка однокамерного ЭКС (4);  - Установка ЭКС с деструкцией а-в узла (5);  - Установка окклюдера в ушко ЛП (6);
- Другое - \_\_\_\_\_;  - Не знает (9).
- Указать
- Если «Да», дата операции/вмешательства -            - Не знает (9).
8. Было ли у Вас массивное кровотечение -  - Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).

### Вопросы для выявления типичной стенокардии при контакте с пациентом

1. Возникают ли у Вас боль, дискомфорт за грудиной, в левой половине грудной клетки, которые могут распространяться в левую руку, шею, нижнюю челюсть, верхнюю часть живота («под ложечку»), длящиеся от 1-2 до 10 минут? -  - Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).
2. Возникают ли эти боли (дискомфорт) при физической нагрузке, психоэмоциональном напряжении? -  - Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).
3. Проходят ли эти боли, неприятные ощущения при прекращении нагрузки (в покое) или после приема нитроглицерина (под язык таблетка, капсула или спрей)? -
- Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).

### Вопросы по оценке приверженности лечению

1. Забывали ли вы когда-либо принять препараты?

- Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).

2. Относите ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

- Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).

3. Пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?

- Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).

4. Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием?

- Да (1);  - Нет (2);  - Затрудняюсь ответить (9).

5. Перечислите все лекарственные препараты и дозы (если помните), которые Вы принимаете \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---