

Мелехов Александр Всеволодович

**Ведение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями,
повышающими риск инсульта**

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Геннадий Ефимович Гендлин

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Дмитрий Александрович Затейщиков

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы", сердечно-сосудистый центр (первичное сосудистое отделение), руководитель

доктор медицинских наук

Руслан Михайлович Линчак

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе

доктор медицинских наук, профессор

Андрей Викторович Фонякин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, ведущий научный сотрудник 2-го неврологического отделения, руководитель лаборатории кардионеврологии

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.072.08 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Одним из наиболее заметных пунктов в структуре сердечно-сосудистой смертности является мозговой инсульт [З.А.Суслина, М.А.Пирадова, 2009], прежде всего - ишемический, распространенность которого в нашей стране по сравнению с прошлым десятилетием увеличивается [Стаховская Л.В. и соавт., 2013]. Инсульт значительно ухудшает прогноз больных, приводит к тяжелой инвалидизации, значительно увеличивает затраты на здравоохранение, поэтому он считается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности.

Увеличение доступности сосудистых центров и внедрение высокотехнологичных методов медицинской помощи позволяет помочь лишь больным с уже развившимися сердечно-сосудистыми катастрофами, но не предотвратить их. Профилактические мероприятия при всей их трудоемкости, имеют гораздо лучшее соотношение цена/польза [Бойцов С.А., 2012], позволяют значительно уменьшить бремя инсульта [Mozaffarian D и соавт., 2016].

Исходя из принятой в нашей стране патогенетической классификации ишемического инсульта [Суслина З.А. и соавт., 2001], важнейшим направлением его профилактики для кардиологов и терапевтов признана борьба с основными состояниями, повышающими риск его развития: с артериальной гипертензией (АГ), нарушениями ритма сердца, прежде всего – фибрилляцией предсердий (ФП) и атеросклерозом.

ФП осложняет течение всех кардиологических заболеваний (в частности, АГ) и многих не кардиологических, что делает ее наиболее распространенным клинически значимым нарушением сердечного ритма, значительно снижающим качество и продолжительность жизни больных за счет увеличения частоты развития сердечной недостаточности и инсульта. Именно поэтому в отечественных и европейских рекомендациях по ведению больных с ФП столь существенное внимание уделяется профилактике тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов. К сожалению, практическая реализация рекомендаций экспертов из-за организационных и финансовых причин значительно затруднена, как за рубежом, так и в нашей стране. Далека от практического решения проблема регулярного мониторинга коагуляции на фоне терапии антагонистами витамина К (АВК) [Кропачева Е.С., Затейщиков Д.А., 2015]. Хотя появление т.н. новых оральных антикоагулянтов (НОАК), существенно упростили профилактику для врача и пациента, их использование пока не может удовлетворить все потребности. Часть этих вопросов может быть решена созданием сети амбулаторных антикоагулянтных клиник, кабинетов, где пациенты с ФП могли бы получить

консультативную помощь и упрощенный доступ к лабораторному контролю коагуляции [Комков Д.С., Линчак Р.М., 2015].

Связь АГ с инсультом, несомненна, доказана возможность снижения частоты нарушений мозгового кровообращения (НМК) при адекватной антигипертензивной терапии [Чазов Е.И., 2003]. При этом информированность пациентов о значимости АГ и необходимости ее лечения, частота и адекватность применения фармакотерапии, приверженность больных к лечению остаются недостаточными [Оганов Р.Г. и соавт., 2011].

Увеличение распространенности АГ, не всегда адекватная гипотензивная терапия на амбулаторном этапе обуславливают рост количества гипертонических кризов, являющихся опасным осложнением АГ [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2003]. До 29% гипертонических кризов могут осложняться развитием острой неврологической симптоматики, в т.ч. геморрагического инсульта [Терещенко С.Н. и соавт., 2011]. Проблема гипотензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом решена не до конца, разработка оптимальной тактики снижения артериального давления (АД) в остром периоде требует координации усилий неврологов, терапевтов, и кардиологов.

На сегодняшний день проблемы профилактики инсульта в РФ далеки от решения. Идеология организационных и практических мер по предупреждению инсульта требуют глубоких научных обобщений в рамках относительно нового междисциплинарного направления — кардионеврологии [Фонякин А.В., 2014]. Выделение кардионеврологии обусловлено многообразием причин развития НМК, важной этиологической ролью широко распространенных кардиологических заболеваний — АГ и ФП, а также существенно расширившимися возможностями профилактики инсульта с помощью антигипертензивной, гиполипидемической и антитромботической терапии.

Таким образом, оптимизация ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими риск инсульта, является актуальной научной и практической проблемой. Выявление “болезненных точек” возможно с помощью создания регистров пациентов с такой патологией, а улучшение профилактических мероприятий — с помощью улучшения взаимодействия врача и пациента на наиболее длительном, амбулаторном этапе.

Цель исследования: Изучить особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний, повышающих риск инсульта (артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий), и лечебно-диагностических подходов на амбулаторном и стационарном

этапе оказания медицинской помощи в г.Москва; разработать стратегию улучшения ее качества.

В рамках поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Создать регистр данных пациентов с ФП. Анализируя истории болезни и амбулаторные карты различных учреждений здравоохранения г.Москвы за период 2009-2016 гг изучить распространенность основных причин ФП, факторов риска ее тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

2. На полученной базе данных изучить особенности больных с различными формами ФП, сопоставить их с частотой перенесенных нарушений мозгового кровообращения.

3. Оценить адекватность проведения профилактики инсульта у пациентов регистра с помощью антитромботических препаратов различных групп в амбулаторных условиях и в стационаре.

4. Исследовать динамику частоты применения антитромботических препаратов различных групп у больных с ФП за годы наблюдения, в стационарах и амбулаторных учреждениях.

5. На базе дневного стационара создать антикоагулянтный кабинет для амбулаторного наблюдения за пациентами с ФП. Сопоставить результаты его работы с результатами наблюдения за больными, наблюдавшимися в городских учреждениях здравоохранения.

6. Создать регистр амбулаторных и стационарных пациентов с АГ. Изучив данные медицинской документации, проанализировать особенности течения заболевания, частоту достижения целевого артериального давления в зависимости от особенностей проводимой фармакотерапии.

7. Разработать и реализовать образовательную программу для амбулаторных больных с АГ. Оценить ее влияние на течение заболевания по данным офисных измерений и суточного мониторинга АД.

8. Отработать тактику гипотензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом, осложнившим течение гипертонического криза. Оценить ее влияние на ближайший и отдаленный прогноз этих пациентов.

Научная новизна работы. Создана крупнейшая в РФ база данных 2439 пациентов с заболеваниями, повышающими риск инсульта, наблюдавшихся в реальной практике: ретроспективному анализу подвергнуты регистры, охватившие 1624 больных с ФП и 815 пациентов с АГ. Впервые сопоставлены данные пациентов, получавших лечение в стационаре и амбулаторных учреждениях. Выявлено, что у больных с ФП факторы риска инсульта и показания к АК профилактике оцениваются неадекватно. На основании

записей практических врачей исследовано состояние профилактики инсульта с помощью антитромботических препаратов, прослежена динамика ее изменений в последние годы, когда в клиническую практику активно внедрялись НОАК. Исследована частота ранее перенесенных инсультов у пациентов с различными формами ФП, эти данные сопоставлены с другими клиническими и эхокардиографическими особенностями. У пациентов с АГ особенности и адекватность гипотензивной терапии исследована на данных реальной медицинской документации. Изучена тактика ведения больных, госпитализированных с гипертоническим кризом.

Проспективная часть исследования охватила 447 больных. Показана возможность улучшения качества профилактики инсульта у больных с ФП при длительном наблюдении в условиях антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара (119 пациентов) в сравнении с рутинным наблюдением в городских учреждениях здравоохранения (187 больных). Продемонстрировано, что, несмотря на значительное увеличение частоты использования НОАК, роль АВК остается по-прежнему ведущей, а более интенсивное наблюдение позволяет достичь более стабильных показателей коагуляции при использовании варфарина и своевременно исправить ситуацию при нарушении режима приема НОАК. Разработана улучшающая прогноз тактика антигипертензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом, осложнившим течение гипертонического криза (86 больных). Продемонстрирована возможность улучшения течения АГ за счет увеличения приверженности к лечению при реализации простой образовательной программы для пациентов (55 больных).

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные могут быть использованы при организации сети антикоагулянтных кабинетов при стационарах, что позволит не только улучшить качество профилактики инсульта, но и положительно повлиять на сердечно-сосудистые исходы. Данные об особенностях больных с различными формами ФП могут применяться при оценке необходимости назначения антикоагулянтов в сложных клинических случаях, при промежуточном риске инсульта (1 балл по шкале CHA₂DS₂-Vasc). Доказана эффективность и безопасность интенсивного и быстрого снижения АД у больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом, что должно изменить рутинную тактику ведения таких больных. Показана возможность улучшения течения АГ после проведения образовательной программы для амбулаторных больных.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены и используются в дневном стационаре, терапевтических и кардиологическом отделениях ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ, отделении нейрореанимации ГБУЗ ГКБ им. В.М.Буянова ДЗМ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность сосудистого поражения (прежде всего, ИБС), как причины ФП и фактора риска инсульта, необоснованно переоценивается врачами, а значимость АГ, напротив, недооценивается. Также завышена встречаемость ХСН, поскольку за ее проявления принимают симптомы самой ФП. Это приводит к переоценке риска инсульта и необходимости назначения АК.

2. При ретроспективной оценке данных регистра выявлено, что частота перенесенных НМК, как единственных, так и повторных, выше у больных с постоянной формой ФП, чем у пациентов с менее устойчивыми формами ФП. Эта связь не обусловлена длительностью существования ФП.

3. Несмотря на то, что у 99,1% больных с ФП в медицинской документации присутствовали данные, определяющие показания для проведения профилактики инсульта, в период 2009-2015 г на амбулаторном этапе антикоагулянты были назначены 12,4% нуждающихся, а в стационаре- 42,8%.

4. Лишь у 30,9% амбулаторных и 34,9% стационарных больных, получавших варфарин, международное нормализованное отношение (МНО) находилось в целевом диапазоне. Учитывая это, адекватной тромбопрофилактика была лишь у 5,3% нуждающихся пациентов в амбулаторных условиях и 16,9% стационарных больных.

5. Реже применяли АК у пациентов, имевших наибольший риск развития повторного инсульта: у больных с постоянной формой ФП (которые были старше и имели большую сумму баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc, чем у пациентов с неустойчивыми формами ФП) и у больных, уже перенесших инсульт (особенно повторный).

6. В 2009-2017 гг отмечено увеличение частоты применения АК как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. Применение АА за эти годы остается стабильным в амбулаторных условиях и значительно сократилось в стационаре. На фоне роста потребления НОАК в 23% случаев выявлено их неправильное применение на амбулаторном этапе.

7. Проспективное наблюдение пациентов с ФП в условиях антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара улучшает качество антикоагулянтной профилактики в сравнении с общепринятой практикой.

8. У больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом, быстрое и выраженное снижение АД позволяет значительно улучшить ближайший и отдаленный прогноз.

9. Реализация простой образовательной программы улучшает течение АГ за счет улучшения приверженности больных к лечению.

10. Среди пациентов с АГ, наблюдавшихся в 2012-2013 гг, целевые значения АД чаще достигались при использовании комбинированной гипотензивной терапии и применении оригинальных препаратов.

Степень достоверности. Результаты диссертационного исследования достоверны, что обеспечивается достаточным числом наблюдений, адекватными целями и задачами, использованием большого количества современных методов исследования.

Апробация диссертации. Основные положения диссертации представлены в виде докладов на заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава РФ при участии сотрудников ФГАУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России (20 февраля 2018); VI Международной Конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов, Казань, 2017; XII Национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2017; Международном Конгрессе, посвященном Всемирному Дню Инсульта, Москва, 2017; 26th Biennial Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, 2017; Всероссийской научно-практической конференции “Боткинские чтения”, Санкт-Петербург, 2017; V международном образовательном форуме "Российские дни сердца", Москва, 2017; XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых; XV Ассамблее “Здоровье Москвы”, 2016; Интернет-марафоне в рамках «Дней знаний о сердечной недостаточности 2016», Москва; Всероссийской конференции “Кардиология в XXI веке: традиции и инновации” и 4 Международном форуме молодых кардиологов РКО, Рязань, 2016; XXII и XXIII Конгрессах “Человек и лекарство”, 2015 и 2016; Конгрессе “Сердечная недостаточность”, Москва, 2015; II Национальном конгрессе «Кардионеврология», Москва, 2013; Московском Международном форуме кардиологов, Москва, 2013; VII Национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2012; Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2012; 8th World Stroke Congress, Brasilia, Brazil, 2012.

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России, при участии сотрудников ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России протокол №7 от 20 февраля 2018г.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 45 печатных работ, из них 20 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 6 зарубежных публикаций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 282 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 54 рисунками, состоит из введения, обзора литературных данных, описания клинического материала и методов исследования, изложения (в двух главах) результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 390 источников, из них 107 отечественных. В приложениях представлены клинические примеры, разработанная нами Памятка для пациентов с ФП, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете, сводные таблицы с данными отечественных и зарубежных наблюдательных исследований больных с ФП.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Методы набора данных, клинические характеристики и методы обследования пациентов. В соответствии с целями и задачами диссертации было выделено два основных направления работы – исследование особенностей ведения пациентов с ФП (прежде всего, профилактики инсульта с помощью антитромботических препаратов) и АГ в реальной клинической практике. Для этого были созданы регистры пациентов, позволившие проанализировать ретроспективно данные 2439 больных. В различных проспективных направлениях работы суммарно наблюдались и получали лечение 751 больных; всего в ходе работы были обработаны данные 3190 пациентов.

Создание регистра больных с ФП и подход к ретроспективному анализу (Группы 1ФП, 2ФП, 3ФП). Нами был составлен регистр из 1624 пациентов старше 18 лет с ФП (далее – регистр ФП). Критериев исключения не было.

Данные о 1106 больных, проходивших стационарное лечение в 2009-2012 и 2014-2015 гг, были набраны в архиве ГБУЗ ГKB № 12 ДЗМ, входящей в состав регионального сосудистого центра ЮАО (далее - Группа 1ФП). Случайным образом были отобраны 269 истории болезни пациентов с ФП терапевтического отделения, 484 кардиологического и 353 неврологического отделения для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Данные амбулаторных пациентов получены из случайным образом отобранных в 2012-2013 гг 300 амбулаторных карт пациентов с ФП, наблюдавшихся в трех городских поликлиниках (ГП) ЮАО г. Москвы: ГП №214 ДЗМ Филиал №1, ГП №17 и ГП №213 (далее - Группа 2ФП).

Кроме того, мы проанализировали истории болезни 388 пациентов, госпитализированных в связи с ФП в ГБУЗ ГKB №24 ДЗМ в 2014-2015 гг (далее – Группа 3ФП). Пациенты этой группы в дальнейшем были включены в проспективное

наблюдение и через 13 (10-14) месяцев после выписки из стационара нам удалось получить данные о состоянии и обстоятельствах лечения 187 из них при телефонном контакте.

Сбор данных медицинской документации в регистр производился по специально разработанному протоколу, направленному на изучение: этиологии ФП, ее формы и длительности существования; факторов риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, входящих в систему оценки CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED; эхокардиографических параметров; данных о применении антиаритмических и антитромботических препаратов. При отсутствии в медицинской документации оценки выраженности симптомов ФП по классификации EHRA, риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, эти параметры рассчитывались исследователем на основании имевшихся данных.

Принципы проспективного наблюдения за больными с ФП. Создание кабинета амбулаторного наблюдения (Группы 3ФП и 4ФП). В ходе работы в проспективное наблюдение было вовлечено 507 больных с ФП. Программа была начата с телефонного контакта с пациентами Группы 3 ФП через 13 (10-14) месяцев после выписки из стационара, удалось получить информацию о 187 больных. При телефонном контакте оценивали частоту рецидивов ФП и способов их купирования, частоты развития кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. смерти, а также особенности проведения тромбопрофилактики после выписки.

В дальнейшем мы сформировали когорту больных с ФП для длительного проспективного наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара. Для этого нами в 2015-2017 гг. наблюдались в амбулаторном режиме 119 пациентов с ФП, выписанных из ГКБ № 24 (далее – Группа 4ФП). Через 19 (10-58) дней после выписки из стационара пациентов по телефону вызывали на визиты, имитирующие посещение врача поликлиники, во время которых при необходимости исследователем проводилась коррекция антиаритмической, антигипертензивной и антикоагулянтной терапии, коррекция факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. График визитов был свободным, определяемым клинической целесообразностью. В ходе визитов сбор информации о течении и особенностях заболевания, фармакотерапии на амбулаторном этапе, был продолжен.

Контроль за терапией варфарином вначале осуществляли с помощью определения МНО капиллярной крови портативным прибором (Coagucheck XS, Roche, Германия) во время амбулаторных визитов больных, врачом-исследователем. В дальнейшем

наблюдение за этими пациентами проводили на базе дневного стационара ГКБ № 24, а мониторинг МНО – при исследовании венозной крови в лаборатории этой больницы.

Создание регистра больных АГ, принципы набора данных и их анализа (Группы 1АГ, 2АГ). Для создания регистра больных с АГ в 2012-2013 гг. данные набирали в архивах тех же учреждений здравоохранения ЮАО г.Москвы, что и в Регистр ФП: 592 пациента стационара (ГБУЗ ГКБ № 12 ДЗМ, 407 историй болезни из терапевтических отделений и 185 из кардиологического отделения; далее - Группа 1АГ) и 223 амбулаторных пациента (ГП №17 (n=26), ГП № 213 (n=146) и Кардиологический диспансер № 2 (n=51), далее - Группа 2АГ).

Данные медицинской документации собирали по протоколу, включавшему следующие пункты: степень АГ, наличие и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных клинических состояний, клинические, лабораторные и инструментальные признаки поражения органов-мишеней, длительность существования АГ; медикаментозная терапия – классы применяемых гипотензивных препаратов, их международные и торговые наименования, дозы; изменение АД за время лечения, достижение целевых цифр АД по данным записей в амбулаторной карте.

Тактика гипотензивной терапии у больных гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом (Группа 3АГ). Была сформирована группа из 86 таких пациентов, госпитализированных в отделение нейрореанимации ГКБ №12 (Группа 3АГ). 13 наиболее тяжелым пациентам после купирования гипертонического криза и стабилизации уровня АД было выполнено хирургическое вмешательство - дренирование гематомы. При изучении выживаемости эти больные считались цензурированными до дня операции.

Всем пациентам проводился неинвазивный мониторинг АД с помощью прикроватного монитора General Electric, Dash 3000. С момента поступления в отделение и начала мониторинга до купирования гипертонического криза интервал измерения АД составлял 5 минут, затем его увеличивали до 20 минут. Были выбраны две временные точки для оценки АД - 20-я и 220-я минуты от начала лечения.

Всем 86 больным была проведена МСКТ головного мозга. Врачом-неврологом оценивалась сила и объем мышечных движений в конечностях, которые выражали в баллах от 0 до 5. Для оценки степени инвалидизации и функциональной независимости пациента после выписки из стационара использовалась модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale), позволяющая объективизировать динамику симптомов и функциональных нарушений.

В начале пациенты были методом конвертов рандомизированы на две подгруппы: подгруппа интенсивного снижения АД исследователем (n=28, Подгруппа 3АГ-1) и группа стандартной, принятой в отделении нейрореанимации гипотензивной терапии (n=20, Подгруппа 3АГ-2). В Подгруппе 3АГ-1с помощью гипотензивного препарата (урапидила гидрохлорид) более низкий уровень АД достигался в первые 20 минут и поддерживался до 220-й минуты и далее. В Подгруппе 3АГ-2АД снижалось менее агрессивно стандартными средствами (иАПФ), блокаторами кальциевых каналов (преимущественно нимодипин), диуретиками, бета-адреноблокаторами, 25% раствором сульфата магния.

Поскольку выживаемость больных Подгруппы 3АГ-1была статистически значимо лучше, по этическим соображениям рандомизация была прекращена и была создана Подгруппа 3АГ-3 (n=38), лечение которой осуществлялось врачами-нейрореаниматологами с помощью препарата урапидил. Отдаленная выживаемость больных оценивалась через 12 месяцев после их выписки из стационара при телефонном контакте.

Проспективное наблюдение за больными с АГ, вовлеченными в образовательную программу (Группа 4АГ). Для изучения влияния образовательных программ на течение АГ мы изучили данные 158 пациентов с АГ, наблюдавшихся амбулаторно в МСЧ № 5 ФГБУЗ «ЦМСЧ № 119» ФМБА России и городских поликлиниках ЮАО – ГП №17, ГП № 213 (далее – Группа 4АГ). Гипотензивная терапия этим больным назначалась лечащим врачом.

Среди них выявлены 55 человек, у которых, несмотря на проводимое лечение, офисное САД оставалось выше целевых значений (> 140 мм рт.ст.). Наблюдение пациентов в рамках нашей работы продолжалось от 1 до 3 месяцев и включало 2 контрольных визита — на старте исследования и при его завершении. Визиты пациентов происходили в первой половине дня с 10 до 16 ч, офисное АД измеряли одним и тем же специалистом, с использованием одного сертифицированного механического тонометра по методу Короткова. При первом визите участники были обучены правильному измерению АД, получили рекомендации о ежедневном измерении АД с ведением дневника и фиксацией результатов самоконтроля АД и ЧСС утром и вечером. Всем пациентам исходно и на втором визите исследователь проводил суточное мониторирование артериального давления (СМАД) в амбулаторных условиях прибором AND ТМ 20-21, обработка полученных измерений проводилась с помощью персонального компьютера и специализированной программы IZ Doctor. При первом визите к врачу пациенты получали «Дневник пациента», который содержал справочный материал, в том числе рекомендации по немедикаментозной коррекции АД: изменению

системы питания, важности ежедневных дозированных нагрузок, необходимости отказа от курения и т.п.

У каждого больного в начале и в конце исследования мы оценивали уровень приверженности к назначенной терапии с помощью анкеты Мориски-Грина. Пациенты, набравшие сумму баллов 0-2, были отнесены в группу низкого комплаенса, а пациенты, набравшие 3-4 балла, – в группу высокого комплаенса.

В рамках исследования всем пациентам предоставляли возможность пройти дополнительную образовательную программу, которая включала часовую лекцию об АГ, посвященную роли больного в лечении своего заболевания, разъяснению необходимости постоянного и своевременного приема гипотензивных препаратов, назначенных врачом, опасности самовольного прекращения лечения. Большое внимание уделяли развитию сердечно-сосудистых осложнений АГ и возможности их предотвращения при соблюдении условий правильного лечения и коррекции основных факторов риска с помощью немедикаментозных методов. Образовательную программу прошли 24 пациента (далее «участники»), не посетил ее 31 пациент (подгруппа сравнения).

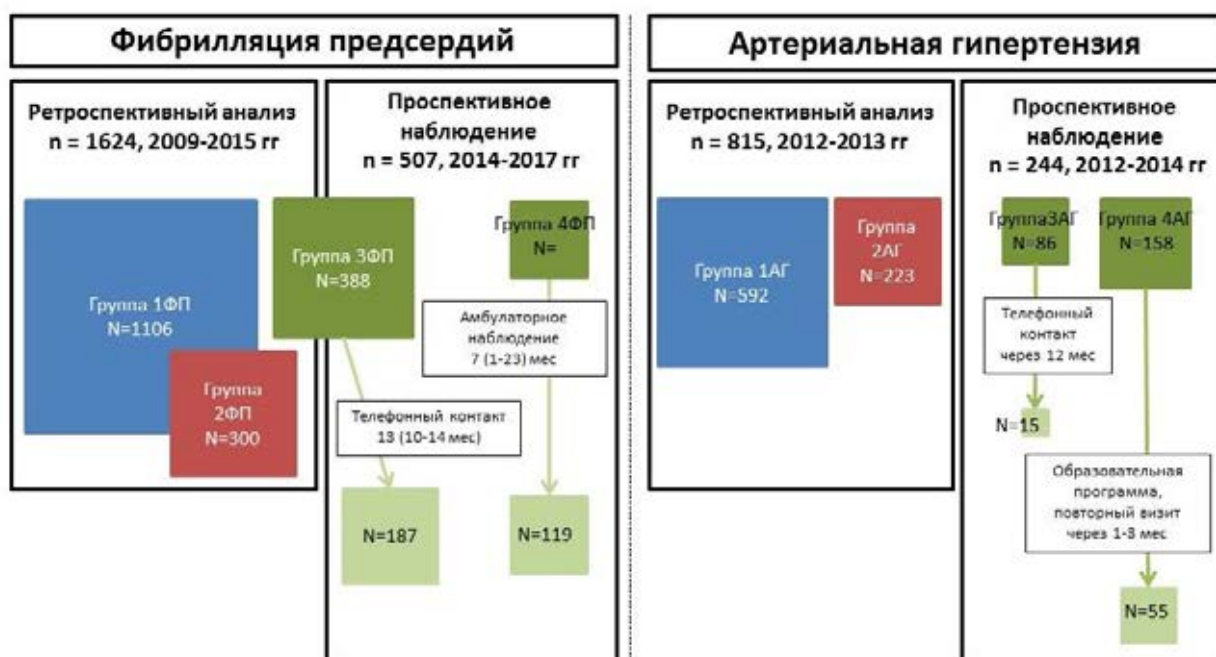


Рисунок 1. Структура набора данных в исследование.

Методы статистической обработки данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики: для анализа качественных признаков использовался критерий χ^2 (p_{χ^2}), для сравнения двух независимых величин – метод Манна-Уитни ($p_{МУ}$), для множественных сравнений – метод Краскела-Уоллиса ($p_{КУ}$) с поправкой Бонферрони, для сравнения двух зависимых величин – метод Вилкоксона (p_W). Данные представлены в виде медиан и интерквартильного

размаха, для дискретных величин указаны и средние значения. К сожалению, некоторые параметры изучены не на всей популяции больных; в этих случаях указано число пациентов. Взаимосвязь процессов определялась с помощью корреляции Спирмена. Выживаемость в группах оценивалась методом Каплана-Майера с расчетом статистической значимости по Гехану-Вилкоксоу (P_{GW}) и по логранговому критерию (P_{LR}).

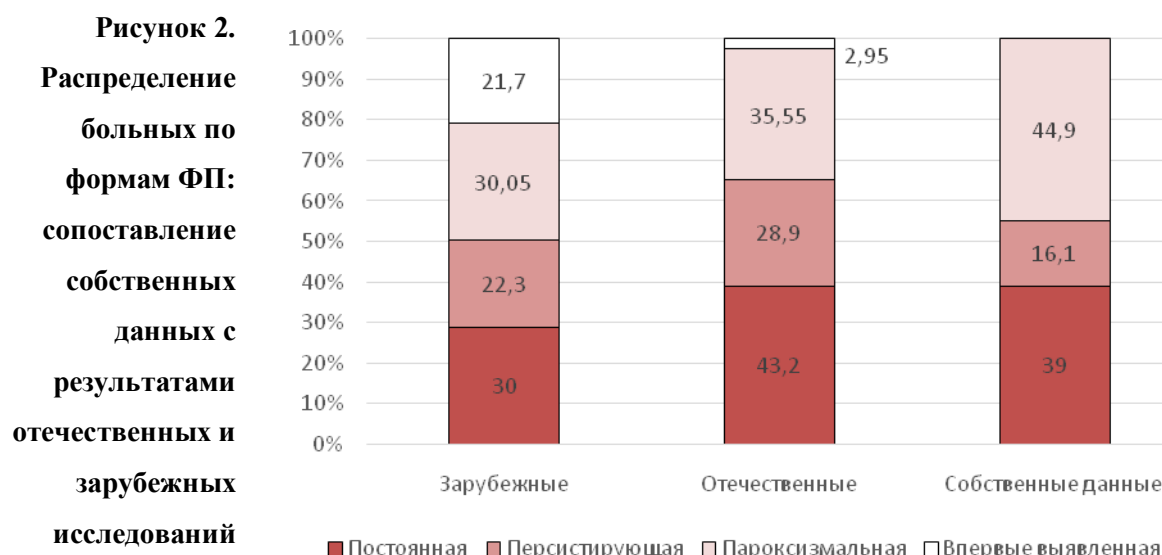
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Результаты анализа регистра больных с ФП. Половозрастные характеристики больных, вошедших в регистр, вполне соответствуют представлению об особенностях самой патологии и демографической ситуации в РФ: возраст больных составил 73,0 (64,0-79,0) лет, амбулаторные пациенты были статистически значимо старше (74,5 (65,0-80,5 лет против 73,0 (64,0-79,0) лет у больных стационара, $p_{\text{МУ}}=0,04$). В выборке преобладали женщины - 61,4%, распределение по полу у амбулаторных и стационарных пациентов статистически значимо не отличалось. Женщины были старше мужчин (75,0 (67,0-81,0) и 67,9 (60,0-77,0) лет, $p_{\text{МУ}}<0,000001$).

Мы сопоставили полученные нами результаты с данными других отечественных регистров (ЛИС-2, набор больных в 2009-2011; RAFAC, 2011-2015; РЕКВАЗА, 2012-2013; ПРОФИЛЬ, 2012-2014; РОК-ФП, 2013) и наблюдательных исследований (Грайфер И.В. и соавт., 2000-2009; Корнева Е.В. и соавт., 2005; Новикова Н.А. и соавт., 2003-2006; Эрлих А.Д. и соавт., 2012; Гаврисюк Е.В. и соавт., 2012; Переверзева К.Г. и соавт., 2012; Петров В.И. и соавт., 2012; Линчак Р.М. и соавт., 2012-2013; Дроздова Е.А. и соавт., 2012-2013; Сердечная Е.В. и соавт., 2012-2015; Вёрткин А.Л. и соавт., 2013; Баранова Е.И. и соавт., 2013; Кореннова О.Ю. и соавт., 2013; Рычков А.Ю. и соавт., 2014; Хохлова Ю.А. и соавт., 2015-2016) больных с ФП, проведенных в разных регионах РФ. Также мы проанализировали основные зарубежные регистры больных с ФП, набор больных в которые проходил в 2003-2016 гг (EuroHeartSurveyonAF, RE-LYAF, NCDR, PINNACLE, SPRINT-AF, GLORIA-AF, ORBIT-AFI и II, GARFIELD-AF, PREFER-AF, EORP-AF, BALKAN-AF, RAMSES). Далее полученные нами показатели были сопоставлены с усредненными показателями перечисленных отечественных и зарубежных исследований.

Так, медиана возраста пациентов, вошедших в наш регистр, оказалась выше, чем медиана средних значений возраста пациентов, включенных в зарубежные и отечественные наблюдательные исследования и регистры: 70 (68,9-71,4) и 69 (67,8-71,6) лет соответственно. Распространенность женщин также выше в нашем регистре, чем в зарубежных и отечественных исследованиях (44,4 (41,7-45,7)% и 56 (45,9-62,7)% соответственно).

Медиана длительности существования ФП составила 36 (24-36) месяцев. Статистически значимых отличий в длительности существования ФП у амбулаторных и стационарных пациентов, у мужчин и женщин, у пациентов с различными формами ФП не было. Длительность существования ФП у пациентов младше медианы возраста была ожидаемо меньше, чем у более пожилых пациентов - 36 (15-36) и 36 (24-48) месяцев, $p_{\text{МУ}}=0,005$, что объясняется большей коморбидностью и длительностью течения основного заболевания у более пожилых пациентов.



Формы ФП у больных нашего регистра распределились схожим образом с пациентами, изученными в отечественных и зарубежных регистрах (Рисунок 2). Имеющиеся отличия (бóльшая доля больных с пароксизмальной и меньшая с персистирующей формами, отсутствие впервые выявленной формы ФП) объяснимы недостаточно уверенным владением практических врачей, из записей которых были получены эти данные, современной терминологией и классификацией форм ФП. Для устранения возможной неоднозначности трактовки мы разделяли популяцию регистра на больных с постоянной и неустойчивыми формами ФП.

Таблица 1. Возраст, риск тромбоэмболических событий и кровотечений у больных с различными формами ФП

Форма ФП Параметр	Пароксизмальная n=729	Персистирующая n=261	Постоянная n=634	P
Возраст, лет	72,0 (62,8-78,0)	70,6 (62,6-77,8)	75,0 (66,0-81,0)	P _{KY} <0,001
	71,1 (62,8-78,0)			P _{MY} <0,00001
Сумма баллов CHA ₂ DS ₂ -Vasc	4 (3-5), среднее 4,1	4 (3-5), среднее 3,9	6 (4-7), среднее 5,4	P _{KY} <0,001 P _{X2} <0,0001
	4 (3-5), среднее 4,1			P _{MY} <0,00001 P _{X2} <0,0001
Сумма баллов HAS-BLED	2 (2-3), среднее 2,4	2 (1-3), среднее 2,1	3 (2-3), среднее 2,8	P _{KY} <0,001 P _{X2} <0,0001
	2 (2-3), среднее 2,3			P _{MY} <0,00001 P _{X2} <0,00001

Сравнительный анализ показал, что возраст больных с постоянной формой ФП, а также риски тромбоэмболических и геморрагических событий были статистически значимо выше, чем у больных с менее устойчивыми формами ФП (Таблица 1).

При сравнительном анализе эхокардиографических параметров оказалось, что у больных с постоянной формой ФП были статистически значимо выше показатели выраженности гипертрофии миокарда (толщины стенок ЛЖ, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ), размеры аорты, левого предсердия (ЛП), ЛЖ, конечный систолический и диастолический объемы (КДО) ЛЖ, чем у больных с менее устойчивыми формами ФП. Также у пациентов с постоянной ФП меньше ФИ ЛЖ и больше выраженность митральной и трикуспидальной регургитации (Таблица 2).

При этом у пациентов с длительностью ФП выше медианы (≥ 36 месяцев) параметры, характеризующие выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, и размер ЛП ожидаемо оказались статистически значимо более высокими, чем у больных с меньшей длительностью ФП (Тмжп 12 (11-13) и 11 (10-12) мм, $p_{\text{му}}=0,00005$; ММЛЖ 211,2 (177,3-250,8) и 190,6 (160,7-238,1) г, $p_{\text{му}}=0,003$; ЛП 43 (39-46) и 42 (38-45) мм, $p_{\text{му}}=0,009$ соответственно).

У 29,7% пациентов регистра ФП имелись указания на перенесенный в прошлом НМК. 21,9% больных регистра перенесли одно НМК, 7,8% - повторные. Превалировал ишемический тип НМК (91,9%, из них 28,2% - повторные), 6% больных перенесли ТИА (3,4% повторных) и 1,7% - геморрагический инсульт (повторных не было).

Больные, перенесшие НМК, были статистически значимо старше, чем пациенты, не переносившие НМК: их возраст составил соответственно 74 (66-80,6) и 72 (62,7-79) лет, $p_{\text{му}}=0,00003$. Статистически значимых отличий по возрасту между пациентами, перенесшими один или более НМК, не было. Доля женщин среди пациентов без инсульта составила 60,3%, среди больных, перенесших одно НМК - 61,4% и 68,8% среди пациентов с повторными НМК в анамнезе, что соответствовало распределению полов во всей выборке.

Оказалось, что пациентов, перенесших НМК (особенно повторные), в группах пароксизмальной и персистирующей ФП было статистически значимо меньше, чем при постоянной форме ФП (Таблица 3).

У 64,1% пациентов, которые, судя по медицинской документации, перенесли НМК, диагноз не вызывал сомнений, т.к. они проходили лечение в неврологическом отделении, были осмотрены неврологом и/или имели подтверждающие данные МСКТ/МРТ.

Таблица 2. Эхокардиографические параметры у пациентов с различными формами ФП

Форма ФП Параметр	Пароксиз- мальная	Персисти- рующая	Постоянная	P
Ao, мм (n=262)	32 (30-33)			
	32 (30-33)	32 (29-33)	34,5 (32-36)	P _{KY} =0,04
	32 (30-33)			P _{MY} =0,03
ЛП, мм (n=822)	43 (39-47)			
	41 (38-44)	43 (39-46)	47 (44-52)	P _{KY} <0,001
	42 (38-44)			P _{MY} <0,000001
КДР ЛЖ, мм (n=762)	49 (46-53)			
	48 (45-51)	47 (45-53)	52 (47-56)	P _{KY} <0,0001
	48 (45-51)			P _{MY} <0,000001
Тзс, мм (n=804)	11 (10-12)			
	11 (10-12)	11 (9-12)	12 (11-13)	P _{KY} <0,0001
	11 (10-12)			P _{MY} <0,000001
Тмжп, мм (n=818)	12 (11-13)			
	12 (11-13)	11 (10-13)	12 (11-14)	P _{KY} <0,0001
	11 (10-13)			P _{MY} <0,000001
ММЛЖ, г (n=735)	214,7 (177,3-260,7)			
	206,3 (177,7-238,9)	185,5 (161,6-236,7)	252,7 (212,5-302,7)	P _{KY} <0,0001
	202,3 (170,1-238,1)			P _{MY} <0,000001
ИММЛЖ, г/м ² (n=245)	109,0 (93,2-127,8)			
	109,5 (95,1-125,9)	105,6 (89,6-121,2)	141,3 (128,3-165,2)	P _{KY} =0,0001
	107,2 (92,4-125,2)			P _{MY} =0,00007
КДО, мл (n=630)	103 (89-128)			
	104 (90-123)	96 (85-120)	115 (90-148)	P _{KY} =0,002
	102 (89-123)			P _{MY} =0,0004
КСО, мл (n=244)	47 (36-57)			
	48,0 (38-56)	42 (32-58)	68 (45-80)	P _{KY} =0,002
	46 (36-57)			P _{MY} =0,002
ФИ, % (n=833)	59 (51-64)			
	60 (55-64)	59 (51,2-64,0)	55 (42,5-60)	P _{KY} <0,0001
	60 (55-64)			P _{MY} <0,000001
Тпр, мм(n=203)	4 (4-5)			
	4 (3-4)	4 (4-5)	5 (4-5)	P _{KY} <0,0001
	4 (4-5)			Нд
КДР пр, мм(n=658)	34 (28-42)			
	34 (26-42)	33 (28-50)	35 (29-42)	P _{KY} <0,001
	34 (26-43)			Нд
МР, степень (n=773)	1,6±0,7			
	1,4±0,6	1,5±0,7	1,9±0,8	P _{X2} <0,0001
	1,5±0,6			P _{X2} <0,0001
ТР, степень (n=718)	1,5±0,8			
	1,4±0,6	1,5±0,7	2,1±0,9	P _{X2} <0,0001
	1,4±0,6			P _{X2} <0,0001
СДЛА, мм рт.ст. (n=599)	33 (25-42)			
	29 (22-35)	30 (24-38)	44 (35-55)	P _{KY} <0,0001
	29,5 (23-35)			P _{MY} <0,000001

Мы удалили из анализа данные больных, у которых сведения о перенесенном НМК не были убедительными, и пациентов, перенесших геморрагический инсульт, поскольку его патогенез не связан с ФП. Пропорции изменились мало: частота перенесенных

единственных и повторных НМК среди больных с постоянной формой ФП оказалась выше (22,5 и 10,5% соответственно), чем при менее устойчивых формах (8,2 и 3,9% соответственно). Статистическая значимость отличий, рассчитанная методом χ^2 , осталась такой же высокой.

Таблица 3. Распределение больных с преходящими и постоянной формами ФП в зависимости от количества перенесенных НМК

Форма ФП	Нет НМК, n(% по строкам)	Перенесшие НМК, n (% по строкам)		р _{х2}
		Одно НМК	Повторные НМК	
Пароксизмальная	564 (77,8)	151 (22,2)		0,0001
		118 (16,3)	43 (5,9)	0,0001
Персистирующая	206 (79,5)	53 (20,5)		0,0001
		45 (17,4)	8 (3,1)	нд
Пароксизмальная + персистирующая	770 (78,2)	214 (21,8)		0,0001
		163 (16,6)	51 (5,2)	0,0001
Постоянная	365 (57,7)	268 (42,3)		0,0001
		193 (30,5)	75 (11,9)	0,0001

При этом статистически значимых отличий по длительности существования ФП у больных, переносивших и не переносивших инсульт, не было (как и между пациентами, перенесшими одно и несколько НМК).

Эти данные могут быть полезными для определения показаний к назначению АК в неопределенных ситуациях, например, у больных, набравших только 1 балл по шкале CHA₂DS₂Vasc. Постоянная форма, должна рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор и как еще один аргумент в пользу назначения АК.

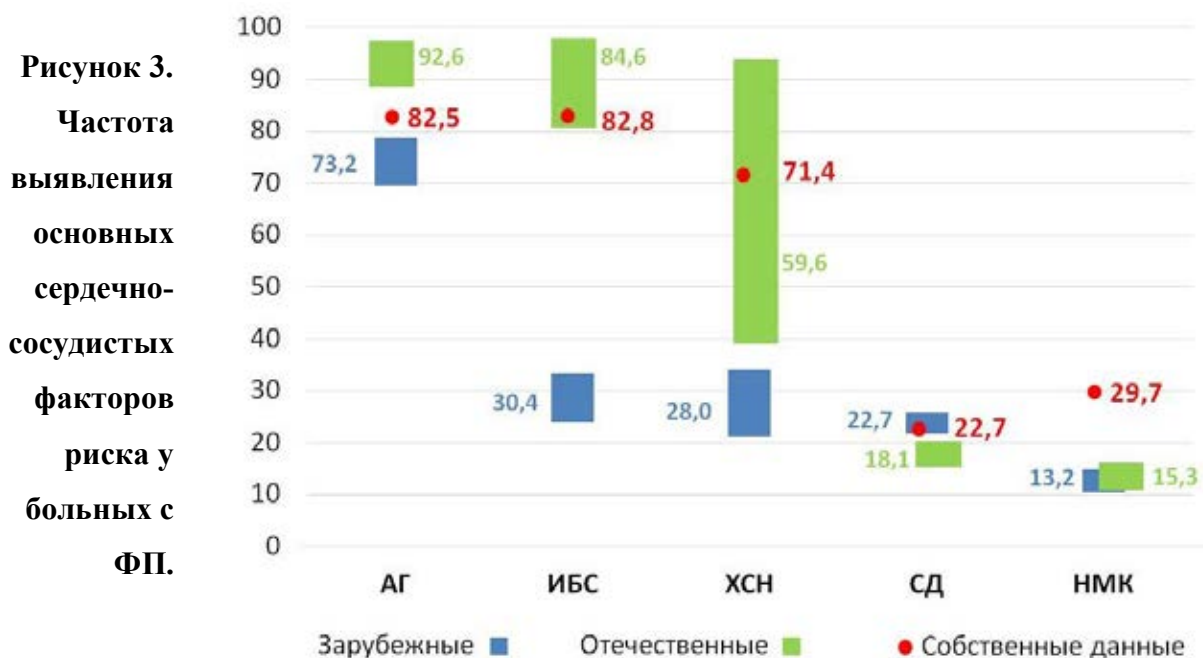
У больных, перенесших НМК, по сравнению с пациентами, не переносившими инсульт, оказались более выраженными показатели, характеризующие выраженность гипертрофии ЛЖ: Тзс (12 (11-13) и 11 (10-13) мм соответственно) и Тмжп (12 (11-14) и 12 (10-13) мм); а ФИ– меньше (57 (50-63) и 59 (52-64)%). У больных, перенесших инсульт, также оказались меньше КДО ЛЖ (97 (82-120) и 106 (90-131) мл соответственно) и КДР ПЖ (33 (25-40) и 35 (28-44) мм), вероятно, за счет более выраженного концентрического ремоделирования. Все указанные отличия оказались статистически значимыми, $p_{\text{му}} < 0,05$. Особенно заметными отличия становились при выделении трех групп больных: без НМК в анамнезе, перенесших один и несколько НМК.

Выявленная ассоциация не позволяет судить о причинно-следственных взаимоотношениях и позволяет двоякое толкование. С одной стороны, более тяжелое течение основного заболевания (прежде всего, АГ), вызвавшего и ФП, и поражение миокарда, как органа-мишени, могло приводить к более тяжелому протеканию мерцательной аритмии, приводя к более частому переходу в устойчивую форму. С другой

стороны, более длительное существование ФП, ее переход в постоянную форму, само по себе способно негативно влиять на анатомию и функцию ЛЖ.

Единственный доступный нам параметр, характеризующий состояние ЛП (его диаметр, т.к. объем ЛП или его ФИ редко исследовались в рутинной практике), у больных с разной неврологической отягощенностью статистически значимо не отличался (43 (39-47) мм у больных, не переносивших НМК, 44 (41-48) мм у больных с одним инсультом в анамнезе и 43 (41-48) мм у больных, перенесших несколько НМК). Это заставляет иначе трактовать меньший размер и объем ЛЖ у более тяжелых в неврологическом плане пациентов: больные с более выраженной дилатацией ЛЖ вероятнее имели более тяжелую кардиальную патологию и погибали раньше от различных проявлений ИБС, фатальных нарушений ритма и прогрессии ХСН; в то время как до повторных инсультов доживали больные с относительно более сохранной внутрисердечной гемодинамикой.

На Рисунке 3 сопоставлена частота выявления основных патологических состояний, которые являются этиологическими факторами ФП, факторами, определяющими тяжесть ее течения и вероятность развития основных осложнений, прежде всего инсульта, и входящих в шкалы для расчета вероятности инсульта (CHA₂DS₂-Vasc и HAS-BLED) в регистре ФП с результатами отечественных и зарубежных исследований (столбик отражает интерквартильный размах, цифрами подписана медиана значений частоты фактора по данным разных работ).



Необычно высокая частота перенесенных ранее НМК у пациентов регистра ФП связана с тем, что набор данных происходил в т.ч. и в неврологическом отделении для

больных, перенесших НМК (там набрано 21,7% больных). Именно это позволило выявить отличия в частоте перенесенных НМК у пациентов с различными формами ФП.

В нашей работе лидирующее положение занимало сосудистое поражение (82,8% больных регистра ФП; к 77,6% больных с диагнозом ИБС добавились пациенты с другими проявлениями атеросклероза), АГ (82,5 %) и ХСН (71,4 %).

Столь заметный разрыв в частоте диагностики ИБС, АГ и ХСН у больных с ФП, данные которых были проанализированы в отечественных и зарубежных наблюдательных исследованиях, безусловно, не может отражать реально существующие популяционные отличия в распространенности этих заболеваний. Мы связываем это с недостаточно строгим отношением практических врачей к инструментальной верификации клинических гипотез относительно происхождения симптомов пациента.

Роль ИБС, как причины ФП и фактора риска инсульта, явно переоценивалась: неопровержимые доказательства ее существования (данные коронароангиографии, перенесенные процедуры реваскуляризации, инструментальные доказательства перенесенного инфаркта миокарда) в медицинской документации были обнаружены лишь у 10,2% пациентов, которым этот диагноз был установлен; часто использовался диагноз “ИБС: атеросклеротический кардиосклероз”, установить который прижизненно невозможно; также использовался диагноз “ИБС: аритмический вариант” при наличии более очевидных причин ФП, прежде всего - АГ. При учете только пациентов регистра ФП с доказанным сосудистым поражением распространенность этого фактора риска сокращалась до 36,2%.

Частота диагностики ХСН у больных с ФП, включенных в различные российские наблюдательные исследования, обладает наибольшим разбросом из всех проанализированных состояний. Высокая частота встречаемости ХСН в нашем исследовании была обусловлена ее гипердиагностикой из-за трактовки симптомов самой ФП (слабость, одышка) как признаков сердечной недостаточности. У большей части пациентов регистра (60,9%) ФП не была постоянной, т.е. после прекращения приступа можно было бы ожидать полного исчезновения симптомов.

К сожалению, по имеющимся в медицинской документации данным невозможно было достоверно судить, как изменялась выраженность этих симптомов после восстановления синусового ритма и насколько она была связана с функцией ЛЖ (т.е. насколько был обоснован диагноз “хроническая сердечная недостаточность”). Однако обращало на себя внимание то, что значения коэффициента корреляции функционального класса ХСН с выраженностью симптоматики ФП по классификации EHRA были более высокими, чем с эхокардиографическими параметрами, связанными с тяжестью

левожелудочковой дисфункции- его фракцией выброса и индексом массы миокарда (0,4; 0,3; 0,3 соответственно, $p < 0,05$ во всех случаях). Только 11,3% пациентов, у которых эти данные были доступны, имели $ФИ_{ЛЖ} \leq 40\%$. Диастолическую функцию ЛЖ на этом материале оценить не удалось.

Три вышеперечисленных проблемы чрезвычайно важны, поскольку у больных с ФП поражение артериального русла (прежде всего, ИБС) и ХСН являются мощными предикторами тромбоэмболических осложнений, входят в систему оценки их риска CHA_2DS_2-Vasc . Следовательно, их гипердиагностика может приводить к переоценке необходимости антикоагулянтной профилактики.

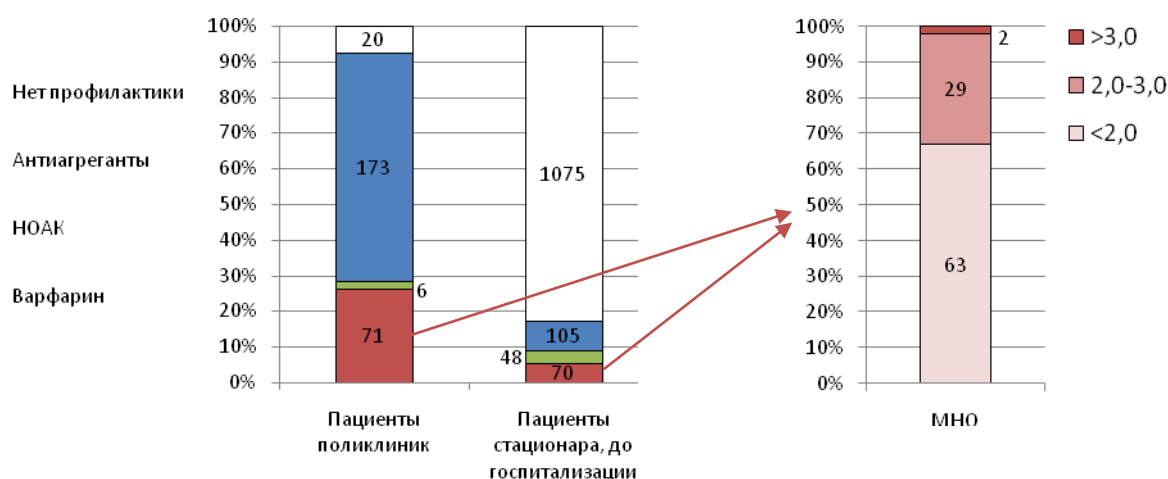
Судя по имевшейся в медицинской документации информации, абсолютное большинство пациентов нуждались в проведении профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью АК. Ни одного фактора риска из учитываемых шкалой CHA_2DS_2Vasc было только у 11 пациентов. Среди 67 больных с 1 баллом было 4 женщины. Поскольку женский пол у них был единственным фактором риска, показаний к приему АК не было. Таким образом, в назначении АК нуждались 99,1% из включенных больных. Медиана суммы баллов по шкале CHA_2DS_2Vasc в исследуемой популяции составила 5 (3-6), среднее значение – 4,6 (4,0 в отечественных и 3,4 в зарубежных наблюдательных исследованиях). Более высокая вероятность инсульта у пациентов регистра ФП связаны как с гипердиагностикой факторов риска, так и с объективно большим средним возрастом популяции, большей долей женщин и значительно более высокой частотой ранее перенесенных НМК. По этим же причинам средняя сумма баллов по шкале $HAS-BLED$ в нашем регистре также оказалась несколько выше, чем в отечественных и зарубежных исследованиях (2,5; 2,3; 1,8 соответственно).

Мы проанализировали назначение пациентам регистра ФП антитромботических препаратов с целью профилактики инсульта в условиях стационара и амбулаторно. В последнем случае учитывались данные пациентов, набранные в поликлиниках (Группа 2ФП), и информация о лечении на догоспитальном этапе больных стационара (Группы 1ФП и 3ФП). Нам оказались доступны данные о 1568 пациентах, имевших показания к проведению такого лечения (сумма баллов по шкале $CHA_2DS_2Vasc \geq 1$ для мужчин и ≥ 2 для женщин).

Оказалось, что амбулаторно варфарин получали всего 9,0% больных (Рисунок 4А). У 66,7% из них в медицинской документации были указаны значения МНО. В пределах целевых значений МНО находилось у 30,9% пациентов с его известными значениями (или у 20,6% больных, получавших варфарин), Рисунок 4Б. НОАК получали лишь 3,4% больных. Только антиагреганты были назначены 17,7% пациентов. Части пациентов

варфарин или НОАК были назначены вместе АА. По имевшимся у нас данным оценить, имелись ли показания для добавления антиагрегантов к антикоагулянтам, было невозможно. На Рисунке 4А (а также 5А и 6) эти больные вошли в подгруппы варфарина и НОАК соответственно.

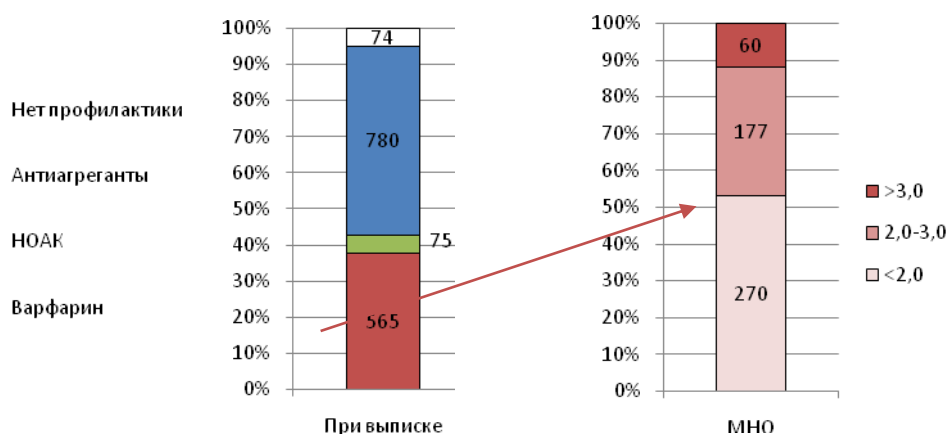
Таким образом, *адекватной* (назначение НОАК или варфарина с достижением целевого МНО) *тромбопрофилактику на амбулаторном этапе* можно было считать лишь у 5,3% от нуждающихся, АА были назначены 12,4% больных. Кроме того, видно, что в момент госпитализации вероятность того, что больной получает адекватную профилактику АК, резко снижается.



А – частота назначения анти тромботических препаратов (цифрами обозначено количество пациентов, размер сегмента обозначает долю от нуждающихся в терапии)

Б – эффективность гипокоагуляции на фоне приема варфарина (размер сегмента обозначает долю от пациентов с известными значениями МНО)

Рисунок 4. Анти тромботическая профилактика у пациентов регистра ФП в амбулаторной практике.



А – частота назначения анти тромботических препаратов

Б – эффективность гипокоагуляции на фоне приема варфарина

Рисунок 5. Анти тромботическая профилактика у пациентов стационара к моменту выписки.

К моменту выписки из стационара варфарин получали уже 37,8% всех нуждающихся в антикоагулянтной профилактике (Рисунок 5А). У 89,7% из них были известны значения МНО (Рисунок 5Б). Целевые значения МНО достигались чаще, чем амбулаторно, у 34,9% больных с известными данными (или у 31,3% больных, получавших варфарин).НОАК назначались чаще, чем на амбулаторном этапе - 5,0% больных. 46,6% больных, которым был назначен варфарин, при выписке рекомендовали в качестве альтернативы НОАК.

Таким образом, *адекватную тромбопрофилактику в стационаре* получали 16,9% *от нуждающихся*. Безусловно, подбор дозы варфарина, обеспечивающей достижение целевых значений МНО не является прямой задачей стационара. С учетом всех пациентов, которым был назначен варфарин, *частота назначения АК в стационаре составила 42,8%*.

Несмотря на более высокий риск тромбоэмболических осложнений пациенты, перенесшие НМК, особенно повторные, реже получали и варфарин и НОАК (Таблица 4).

Таблица 4. Доля больных, получавших различные варианты антикоагулянтной профилактики, среди не переносивших НМК, перенесших одно и несколько НМК.

	Нет НМК, n (%)	Перенесшие НМК, n (%)		p _{x2}
		Одно НМК, n (%)	Повторные НМК, n (%)	
Варфарин, амбулаторно	98 (8,6)	23 (4,8)		0,005
		20 (5,6)	3 (2,3)	0,005
Варфарин, в стационаре	411 (36,2)	152 (31,5)		
		110 (31,0)	42 (32,8)	
НОАК, амбулаторно	50 (4,4)	4 (0,83)		0,00004
		3 (0,85)	1 (0,78)	0,0002
НОАК, в стационаре	25 (2,2)	3 (0,625)		0,0001
		3 (0,625)	0 (0)	0,00001

Также профилактика инсульта с помощью АК существенно реже проводилась у пациентов с постоянной формой ФП, чем больных с менее устойчивыми формами ФП (варфарин получали 8,4 и 8,8 % амбулаторных больных, $P_{x2}=0,0001$; 23 и 39,5% больных стационара, $P_{x2}=0,0001$, НОАК - 0,8 и 4,8 % амбулаторных больных, $P_{x2}=0,0001$; 0,2 и 2,9% больных стационара, $P_{x2}=0,0001$).

Лечение больных с ФП в условиях антикоагулянтного кабинета и рутинное проспективное наблюдение. При проспективном наблюдении пациентов Группы 3ФП (госпитализированных в ГКБ № 24 в 2014-2015 гг; 64,2% женщин, возраст 70,8 (62,6-77,8)) нам удалось более детально проследить, как состояние антитромботической профилактики изменялось до, во время, и после стационарного лечения.

До поступления в стационар 14,7% пациентов получали варфарин, 11,9% - НОАК, 26% - антиагреганты. К моменту выписки из стационара варфарин получали 78,4%

больных, НОАК – 7,7%. Надо отметить, что в выписных эпикризах большинству больных, получавших варфарин, рекомендовали НОАК как его альтернативу. Доля больных, получавших АА, сократилась до 4,1% (Рисунок 6А).

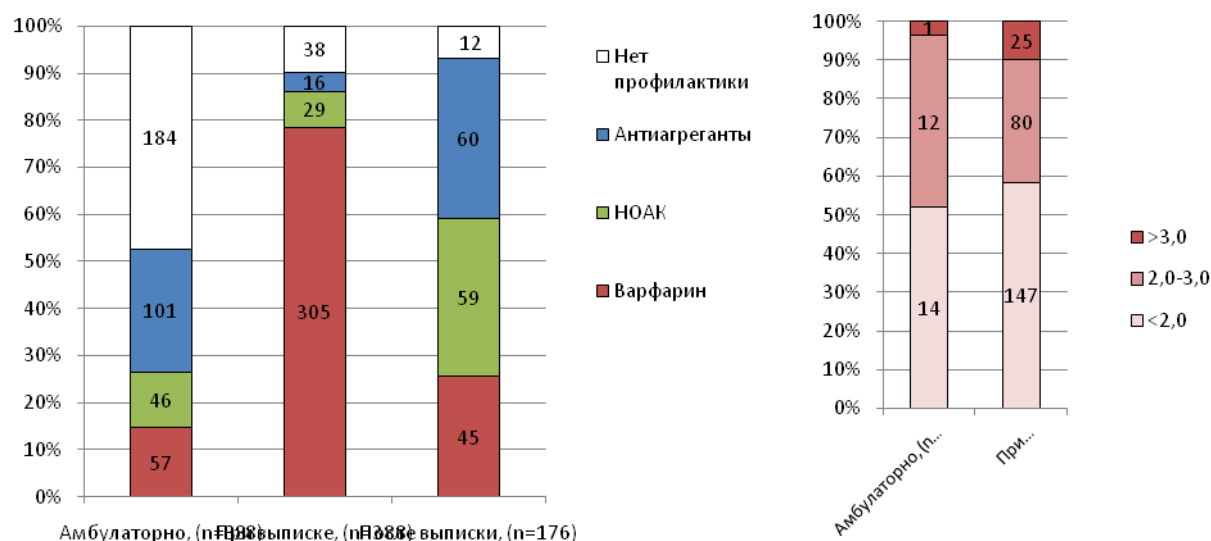


Рисунок 6. А - Антитромботические препараты у пациентов Группы 3ФП до, во время, и после лечения в стационаре. Б - Достигнутая степень гипокоагуляции у пациентов Группы 3ФП, получавших варфарин до и во время стационарного лечения.

Как видно из Рисунка 6Б, до начала лечения в больнице значения МНО были известны лишь у 47,4% больных, получавших варфарин. Значения МНО находились в пределах целевого диапазона у 44,4% пациентов с известными данными (или у 21,1% больных, получавших варфарин).

Некоторые пациенты выписывались сразу после восстановления синусового ритма, поэтому анализ крови на МНО был обнаружен нами в 82,6% историй болезни больных, получавших варфарин. За время стационарного лечения целевых значений МНО достигли 31,8% больных с известными данными (или 26,2% больных, получавших варфарин).

Для оценки состояния больных и обстоятельств их амбулаторного лечения через 13 (10-14) месяцев после выписки из стационара эти данные выяснялись при телефонном контакте. Удалось проследить судьбу 187 из исходно включенных 388 пациентов, данные об антикоагулянтной профилактике известны для 176 больных. Оказалось, что к этому моменту варфарин продолжили использовать только 25,6% из опрошенных больных, доли НОАК и антиагрегантов возросли соответственно до 33,5% и 34,1%.

Таким образом, адекватную тромбопрофилактику на догоспитальном этапе получали 14,9% нуждающихся. В стационаре адекватная тромбопрофилактика

проводилась 28,1% нуждающихся. Всего АК были назначены 26,6% амбулаторных и 86,1% стационарных больных. Более чем через год эти препараты продолжали получать лишь 59,1% из пациентов, доступных для контакта. Состояние коагуляции на фоне терапии варфарином оценить не удалось.

За время наблюдения один больной перенес нефатальный инсульт, 13 пациентов погибли: 4 больных перенесли фатальный ишемический инсульт (в т.ч. 1 на фоне отмены АК в другом стационаре), двое - кровоизлияние в мозг. Двое пациентов скончались из-за декомпенсации сердечной недостаточности, 1 – из-за мезентериального тромбоза, 1 – из-за онкологического заболевания. Причины смерти еще 3 пациентов остались неизвестными. Связь с приемом антитромботических препаратов проследить не удалось, однако было известно, что 3 пациентам при выписке такие лекарства назначены не были (пациентам, погибшим от ишемического инсульта, мезентериального тромбоза и одному с неизвестной причиной смерти). Десяти пациентам при выписке рекомендовали прием варфарина. У 6 из них были известны значения МНО при выписке (в пределах целевых значений только в одном случае, остальные $<2,0$).

Поскольку мы собирали информацию о геморрагических осложнениях по телефону, от больных или их родственников, формализовать полученные данные с использованием терминов “большие” и “малые” кровотечения, как это принято в крупных рандомизированных исследованиях, нам не удалось. 19 пациентов за это время перенесли незначительные кровотечения (2 из них не получали антитромботических препаратов, 7 получали варфарин, 7 – НОАК, 3 - АСК), 6 – серьезные (1 из них принимал варфарин, 4 – АСК). Малочисленность наблюдений не позволяла оценить связь геморрагических осложнений с видом принимаемого препарата.

Для улучшения качества проводимой после выписки профилактики тромбоэмболических осложнений в 2016 г на базе дневного стационара ГKB № 24 был организован антикоагулянтный кабинет. В 2016-2017 гг в программу наблюдения были включены 119 пациентов с ФП в возрасте 69 (62-74) лет, среди которых было 73,2% женщин. У 21,4% больных ФП была диагностирована впервые. Риск тромбоэмболических осложнений, рассчитываемый по шкале CHA₂DS₂-Vasc, был несколько ниже, чем в ретроспективной части регистра (средние значения 3,6 и 4,6 соответственно). Помимо половых и возрастных отличий это можно объяснить также существенно более строгим отношением к диагностике атеросклероза и ИБС, ХСН, чем в рутинной клинической практике. Риск геморрагических осложнений, рассчитанный по шкале HAS-BLED, оказался сопоставимым с ретроспективной частью регистра, невысоким (2,9 и 2,5 соответственно).

Средний срок наблюдения за больными составил 7 месяцев (от 1 до 23), за это время было проведено в среднем 2,8 визита на пациента.

На Рисунке 7 видно, что в 2016-2017 г на догоспитальном этапе по-прежнему редко использовались антикоагулянты, хотя варфарин стали использовать реже (7,6%), а НОАК – чаще (21,9%). Пятеро больных получали уменьшенные дозы НОАК, что было объяснимо их пожилым возрастом и снижением СКФ; одна больная принимала НОАК нерегулярно. АА по-прежнему получали почти треть больных с ФП (29,4%).

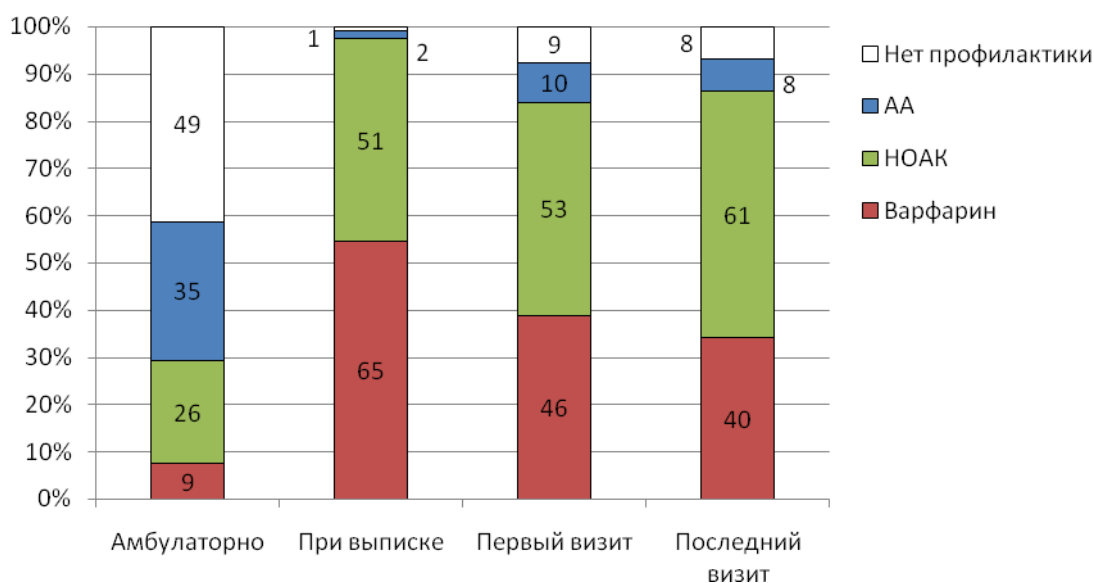


Рисунок 7. Использование антитромботических препаратов у больных Группы 4ФП до и после госпитализации при проспективном наблюдении.

В стационаре, на фоне практически тотального применения АК можно также отметить возрастание роли НОАК (42,8%) и сокращение роли варфарина (54,6%). Доля больных с ФП, получавших АА, снизилась до 1,68%. Сниженные дозы НОАК получали 13 больных пожилого возраста и/или со значительно сниженной СКФ.

К моменту проведения первого амбулаторного визита вскоре после выписки намечается тенденция к снижению частоты адекватно проводимой антитромботической профилактики, в основном - за счет продолжающей сокращаться доли больных, получающих варфарин (38,9%) при некотором увеличении частоты использования НОАК (44,9%) и АА (8,5%).

Значительно увеличилась доля больных (n=24), которые к моменту проведения первого амбулаторного визита получали сниженные дозы НОАК, или принимали их в неправильном режиме (например, однократный прием дабигатрана). Причины, заставлявшие использовать редуцированные дозы НОАК, были обнаружены лишь у 10 пациентов, 14 больным было рекомендовано принимать НОАК в стандартных дозах.

Таким образом, к моменту первого амбулаторного визита НОАК применялись неправильно у 23% больных, получавших препараты этой группы и у 58% больных, получавших сниженные дозы НОАК, потребовалась коррекция лечения.

Эти тенденции усиливаются при более длительном наблюдении. К последнему из проведенных к настоящему моменту визитов доля больных, получающих варфарин, сократилась до 34,2%, а получающих НОАК, наоборот, выросла до 52,1%. Частота применения АА остается достаточно низкой (6,8%).

Пациентам, получавшим варфарин, закономерно чаще требовались визиты (для определения МНО), чем при использовании НОАК (в среднем – 4,3 и 1,3 соответственно, $p < 0,05$). Пациентам, получавшим варфарин, за время наблюдения было проведено в среднем 5,9 исследований МНО. Среди пациентов, получавших варфарин, целевые значения МНО были у 60,3% при выписке из стационара, у 28% на первом визите и 76% на последнем визите. В результате расчета времени нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR) за весь срок наблюдения по методу Rosendaal, оказалось, что наш подход к амбулаторному наблюдению, хотя и на более коротком временном отрезке, позволил добиться значений (64,6 (29,9-76,9)%), что превышает результаты не только отечественных, но и некоторых зарубежных наблюдательных исследований (в регистре GARFIELD-AF TTR = 55,0%).

Вполне ожидаемо корреляция между этим параметром и продолжительностью наблюдения оказалась статистически значимой ($r=0,38$, $p < 0,05$). Во многих исследованиях при расчете TTR по методу Rosendaal не учитывается начальный этап применения варфарина, этап титрации, во время которого колебания МНО наиболее значительны и выход за пределы целевых значений ожидаем. Мы, рассчитывая TTR, не исключали этот период и учитывали все зарегистрированные в ходе наблюдения значения МНО.

За время наблюдения больших кровотечений в исследуемой популяции не зафиксировано, однако 5 пациентов сообщали о кровотечениях, которые относят к малым. Одна пациентка скончалась. Новых случаев инсульта, транзиторных ишемических атак или системной эмболии не было. Все это также характеризует качество профилактики.

При сравнении результатов наблюдения за Группами 3ФП (телефонного контакта) и 4 ФП (амбулаторного наблюдения) оказалось, что пациенты были сопоставимы по возрасту, риску тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В Группе 3 ФП доля женщин была статистически значимо меньшей, чем в Группе 4ФП (35,8% и 73,3%, $p_{\chi^2}=0,0001$).

Группы 3ФП и 4ФП не отличались по частоте применения на догоспитальном этапе АА, варфарин вдвое чаще применялся у больных Группы 3ФП, а использование

НОАК, напротив, было статистически значимо большим в Группе 4ФП (Таблица 5). К моменту выписки в Группе 4ФП также статистически значимо более часто использовались НОАК и реже – варфарин, причем доля больных, не получавших профилактики, сократилась до <1%. Применение АА на этом этапе в обеих группах было одинаково радикально снижено.

Таблица 5. Применение антитромботических препаратов на догоспитальном этапе, в стационаре и по итогам наблюдения у больных Групп 3 ФП и 4 ФП.

Этап исследования	Группа	Нет профилактики, n (%)	Варфарин, n (%)	НОАК, n (%)	АА, n (%)
До поступления в стационар, $p=0,01$	Группа 3 ФП	184 (47,42%)	57(14,69%)	46 (11,86%)	101 26,03%)
	Группа 4 ФП	49 (41,18%)	9(7,56%)	26(21,85%)	35 (29,41%)
	χ^2	нд	0,04	0,006	Нд
При выписке, $p=0,00001$	Группа 3 ФП	38(9,79%)	304 (78,35%)	30 (7,73%)	16 (4,12%)
	Группа 4 ФП	1(0,84%)	65(54,62%)	51 (42,86%)	2(1,68%)
	χ^2	0,001	0,00001	0,00001	Нд
Итоги наблюдения, $p=0,00001$	Группа 3 ФП	12(6,82%)	45(25,57%)	59 (33,52%)	60 (34,1%)
	Группа 4 ФП	8(6,84%)	40(34,19%)	61 (52,14%)	8(6,84%)
	χ^2	нд	нд	0,0015	0,00001

Интенсивное амбулаторное наблюдение в антикоагулянтном кабинете на базе дневного стационара позволило значительно увеличить частоту применения АК и сократить применение АА к моменту окончания исследования. К моменту последнего амбулаторного визита в Группе 4ФП частота применения НОАК была статистически значимо более высокой, имелась тенденция к увеличению частоты применения варфарина по сравнению с пациентами Группы 3ФП. Статистически значимо меньшая доля больных вернулась к менее эффективной профилактике с помощью АА.

Располагая ретроспективными данными о больных Групп 1ФП, 2ФП, 3 ФП и результатами проспективного наблюдения за больными Групп 3ФП и 4 ФП мы проанализировали динамику частоты назначения различных групп антитромботических препаратов за 2009-2017 гг в амбулаторных условиях (Рисунок 8А) и в стационарах (Рисунок 8Б).

На Рисунке 8А хорошо видно, что в амбулаторной практике антикоагулянты для профилактики тромбозмболических осложнений ФП начали применять с 2012-2013 гг. В условиях стационара можно отметить постоянный (но небольшой) рост частоты использования варфарина с 2009 г, а НОАК начали применять только с 2014 г, причем их роль остается весьма скромной. Увеличение частоты применения антикоагулянтов сопровождается значительным сокращением популярности антиагрегантов у больных с ФП.

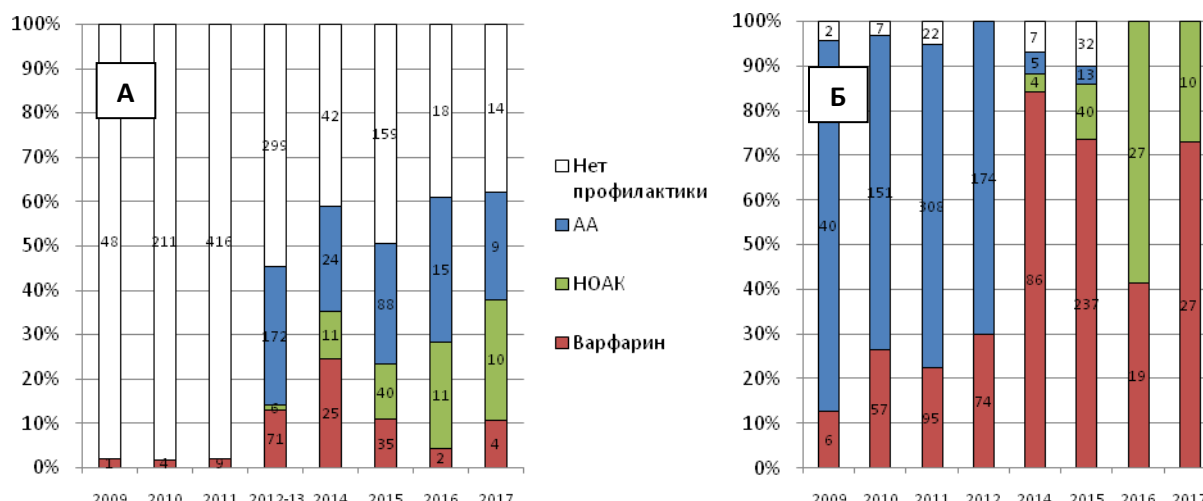


Рисунок 8. Динамика частоты назначения препаратов различных групп с целью профилактики тромбозмболических осложнений ФП в 2009-2017 гг.

Ретроспективный анализ регистра больных с артериальной гипертензией.

Данные, полученные из медицинской документации 592 стационарных (Группа 1АГ) и 223 амбулаторных (Группа 2АГ) больных, составили регистр АГ. Половозрастные характеристики этих больных отражают общепринятые представления об этой популяции: преимущественно женская (65,9%), преимущественно пожилого возраста. Пациенты с АГ оказались младше, чем пациенты регистра ФП (73,0 (64,0-79,0) против 63,0 (53,1-74,0) лет).

Амбулаторные пациенты также были статистически значимо старше (65,9 (56,4-75,3) лет против 62,0 (51,0-73,0) лет у больных стационара, $p_{\text{МУ}}=0,002$). Распределение по полу у амбулаторных и стационарных пациентов статистически значимо не отличалось. Женщины, также как в регистре ФП, были старше (67,0 (56,0-76,0) лет против 57,0 (48,0-69,0) у мужчин, $p_{\text{МУ}}<0,000001$).

Артериальная гипертензия фигурировала в основном заболевании у 95,1% пациентов стационара и 54,7% амбулаторных больных. У большинства больных это была гипертоническая болезнь (первичная гипертензия), вторичная АГ была диагностирована у 6,7% больных. По-видимому, это не вполне отражает реальную ситуацию, а является следствием недостаточного понимания термина врачами и административных особенностей. Убедительное обоснование вторичного характера АГ мы выявили в медицинской документации лишь у 40% больных с этим диагнозом.

Длительность существования АГ была статистически значимо выше у больных стационара - 10 (5-11) против 6 (3-10) лет у амбулаторных пациентов, $p_{\text{МУ}}<0,000001$ и у женщин – 10 (5-12) против 5 (3-10) лет у мужчин, $p_{\text{МУ}}<0,000001$.

При анализе факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра АГ обращало на себя внимание низкая распространенность курения (9,6%, средний индекс курильщика - 10,9), что существенно ниже, чем в других наблюдательных исследованиях (например, в исследовании МЕРИДИАН-РО – 34,6%). Помимо недостаточно аккуратного ведения медицинской документации это можно объяснить недооценкой врачами важности борьбы с этим фактором риска, а также реально более низкой распространенностью курения в нашей когорте, состоявшей преимущественно из пожилых женщин.

Вес тела был указан в медицинской документации лишь у 46,1% больных (80,5 (70-92) кг), крайне редко был указан рост. Поскольку медиана ИМТ составила 32,5 кг/см², логично предположить, что более, чем у половины больных было ожирение той или иной степени выраженности. Однако, таким образом мы можем переоценить вклад ожирения, т.к. скорее всего рост и вес врачи указывали для пациентов, у которых считали эту информацию критичной. Так, в исследовании МЕРИДИАН-РО средние значения ИМТ для городских жителей с АГ были несколько ниже, чем в нашем регистре: 28,9 кг/см². В результате распространенность ожирения составила 40,5%. При этом в исследовании АРГУС-II она была оценена в 65,9%.

У 58,5% пациентов регистра АГ отмечена дислипидемия, параметры липидного спектра у больных регистра АГ приведены в серых ячейках Таблицы 6. Статины были назначены только 8,5% пациентов регистра АГ (14,5% от пациентов с АГ и диагностированной дислипидемией; 19% больных с сопутствующим диагнозом ИБС в амбулаторной практике и 9% в стационаре). Статины назначались статистически значимо реже пациентам стационара (6,1%), чем амбулаторным больным (14,8%), $p_{\chi^2}=0,00002$.

Таблица 6. Параметры липидного спектра у пациентов регистра АГ, получавших и не получавших статины.

	Статины назначены	Статины не назначены	p _{му}
Холестерин (n=475)	6,0 (5,1-6,7)		
	6,9 (6,1-7,3)	5,9 (5,0-6,6)	0,0002
ЛПНП (n=30)	4,1 (3,0-4,5)		
	4,7 (4,3-5,2)	3,8 (3,0-4,3)	0,03
ЛПОНП (n=30)	0,6 (0,3-0,8)		
	0,5 (0,2-0,7)	0,6 (0,4-0,9)	
Триглицериды (n=258)	1,3 (1,0-1,9)		
	1,5 (1,0-2,0)	1,3 (1,0-1,8)	

Это привело к парадоксальному распределению пациентов, получавших и не получавших статины, по значениям общего холестерина и ЛПНП. Можно было бы ожидать более низких значений этих параметров у больных, получающих статины, однако

в реальности все оказалось наоборот. Это объясняется тем, что врачи чаще назначали статины больным с наиболее высокими, критическими значениями общего холестерина и ЛПНП, а титрации дозы препарата в зависимости от динамики лабораторных параметров не происходило. Более частое использование статинов в амбулаторных условиях можно объяснить тем, что врачи стационара не считают эту долгосрочную профилактическую стратегию приоритетом своей деятельности.

10,6% пациентов регистра АГ страдали ФП. Механизмы этой взаимосвязи многообразны, однако наиболее очевидным является развитие гипертонического ремоделирования левых отделов сердца с атриомегалией, что становится субстратом для развития ФП. На данных регистра АГ это можно хорошо проследить, поскольку у тех из них, кто страдал ФП, размеры ЛП были статистически значимо больше, а КДО ЛЖ – меньше, чем у пациентов, не имевших ФП (Таблица 7). Интересно и то, что больные с ФП реже достигали целевых значений АД (82,6%).

Таблица 7. Эхокардиографические параметры у больных регистра АГ с и без мерцательной аритмии

Параметр	ФП нет	ФП есть	Р
ЛП, мм (n=237)	39 (35-43)		
	39 (35-43)	42 (39-47)	$P_{\text{МУ}}=0,005$
Тзс, мм(n=245)	12 (10-13)		
	12 (10-13)	12 (11-13)	нд
Тмжп, мм(n=244)	12 (11-13)		
	12 (10-13)	12 (11-14)	нд
КДО, мл(n=51)	106 (84-125,4)		
	108 (87-126)	65 (63-86)	$P_{\text{МУ}}=0,005$
ФИ, %(n=247)	66 (60-72)		
	66 (61-72)	66 (58-73)	нд

ХСН у больных регистра АГ диагностировалась существенно реже, чем у пациентов регистра ФП (26,1% и 71,4% соответственно). При этом у пациентов регистра АГ, страдавших ФП, в диагноз чаще выносили более тяжелые ФК ХСН, чем у пациентов с синусовым ритмом: у больных с ФП не было признаков ХСН в 46,5% случаев, I ФК отмечен у 1,2% больных, II – у 25,6%, III – у 24,4%. У больных с синусовым ритмом эти значения составили 75,9%, 4,2%, 12,5 и 7,0% соответственно, $\chi^2=0,00005$. Это еще раз подтверждает недостаточно аккуратный подход к диагностике ХСН у больных с ФП, симптоматика которой может приниматься за признаки ХСН.

12,6% больных регистра АГ в прошлом перенесли НМК, т.е. для них вопрос вторичной профилактики инсульта стоял наиболее остро.

У больных нашего регистра достижение целевых значений АД было описано в 78,5 % случаев, со значительным перевесом в пользу стационара по сравнению с амбулаторными пациентами (94,1% и 37,2% соответственно). Более строгий режим, более активная медикаментозная терапия, меньшая вероятность плохой комплаентности, более широкие возможности для контроля за АД и более точное его определение в условиях стационара могут объяснить более высокое качество гипотензивной терапии, чем в амбулаторных условиях. Крайне низкая частота достижения целевых значений АД у амбулаторных пациентов регистра вполне соответствует данным исследований, в которых значения АД оценивались по записям в амбулаторных картах или при непосредственном обследовании больного (АРГУС II и МЕРИДИАН РО) - 24,4 и 50,1 % соответственно.

Для нормализации АД использовались все классы гипотензивных средств. Как видно из Рисунка 9, наиболее часто пациенты Регистра АГ получали ингибиторы АПФ (ИАПФ), несколько реже – бета-адреноблокаторы (ББ), диуретики (Д) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). Значительно реже применялись АРА2, агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) и альфа-блокаторы.

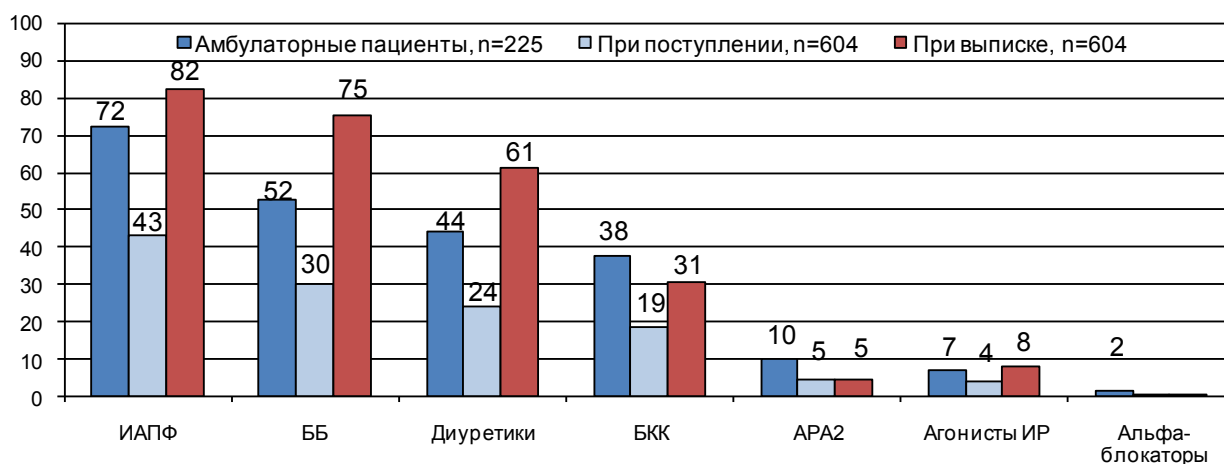


Рисунок 9. Частота назначения гипотензивных препаратов различных классов больным стационара (Группа 1АГ, до и во время госпитализации) и поликлиник (Группа 2АГ).

Обращает на себя внимание, что все классы гипотензивных препаратов назначали более часто в стационаре, чем в амбулаторных условиях. К моменту поступления в стационар пациенты Группы 1АГ получали практически вдвое меньше лекарственных препаратов, что, по-видимому, и обуславливало ухудшение течения АГ, необходимость усиления терапии и приводило к госпитализации.

В стационаре 13,8% пациентов получали монотерапию одним из основных классов гипотензивных лекарств. Различные сочетания препаратов получали 35,6% (два класса), 34,9% (три класса) и 15,7% (четыре класса лекарств) пациентов. В амбулаторных условиях чаще применяли монотерапию или сочетания двух препаратов, реже использовались

комбинации трех или четырех классов гипотензивных лекарств (21,3; 43,7; 24,7; 10,4% соответственно).

Неудовлетворительные результаты в лечении АГ могут быть частично объяснены использованием генериков с неизвестной терапевтической эквивалентностью. Так, для ИАПФ доля использования оригинальных препаратов в амбулаторных условиях составила 38,3% а в стационаре - 42,6%. Для ББ эти значения оказались равны 20,3% и 37,0% соответственно.

Оценивать адекватность применения гипотензивных препаратов по имевшимся у нас данным было практически невозможно. Однако, применение некоторых лекарств, применяемых для лечения пациентов с АГ, в определенных клинических ситуациях достаточно жестко регламентируется профильными рекомендациями экспертов. Некоторые из этих ситуаций нам удалось исследовать подробно (Рисунок 10).

Так, например, пациентам с ИБС, перенесшим инфаркт миокарда, а также больным с ХСН, абсолютно показаны ББ. Среди пациентов Группы 1АГ только 45% от имевших такие показания к применению ББ, их получали в момент поступления в стационар. К моменту выписки ситуация значительно исправлялась и доля пациентов, получавших ББ возрастала до 85% от нуждающихся. По данным амбулаторных карт в Группе 2АГ эти значения составили 74%.

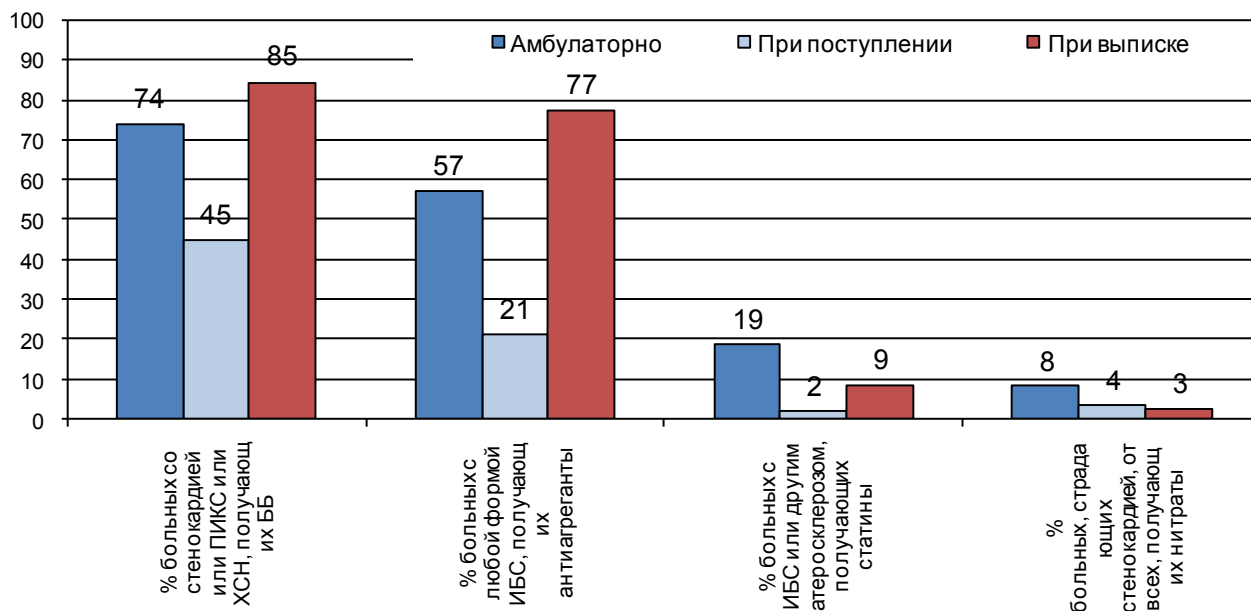


Рисунок 10. Адекватность фармакотерапии больных стационара (Группа 1АГ, до и во время госпитализации) и поликлиник (Группа 2АГ).

Среди больных с АГ, имевших абсолютные показания к применению антиагрегантов (у которых сопутствующим диагнозом была выставлена ИБС), препараты этой группы

назначались только в 21%, 77% и 57% случаев соответственно. Еще реже пациентам с ИБС или другими проявлениями атеросклероза назначали статины: 2%, 9% и 19% соответственно.

При этом неоправданно часто использовались нитраты (преимущественно – пролонгированные формы), единственным показанием для назначения которых можно считать стенокардию напряжения. Среди всех пациентов, получавших нитраты, только у 4%, 3% и 8% соответственно стенокардия напряжения была указана в диагнозе.

Пациенты стационара (Группа 1АГ) в 52,4% случаев были экстренно госпитализированы СМП, в 34,5% случаев – планово, по направлению поликлиники. 61,5% больных были госпитализированы с направительным диагнозом “Гипертонический криз”, однако уже на этапе приемного отделения этот диагноз выставлен только 44,3% госпитализированных. При этом у 14,1% больных, у которых врачом приемного отделения диагноз “гипертонический криз” был подтвержден, адекватного описания его клиники в записях не обнаружено. Пациентов, у которых гипертонический криз диагностирован на догоспитальном этапе, подтвержден врачом приемного отделения и был им соответствующим образом описан, было всего у 24,3% от всех госпитализированных. У 36,3% госпитализированных пациентов при измерении АД врачом приемного отделения были зафиксированы нормальные значения АД.

Динамика АД у пациентов Группы 1АГ оказалась следующей: на догоспитальном этапе (медиана и интерквартильный размах для САД и ДАД соответственно 200 (180-215) и 100 (100-120) мм рт.ст.), в приемном отделении (160 (140-170) и 90 (80-100) мм рт.ст.), в первый день лечения в стационаре (140 (130-150) и 80 (80-90) мм рт.ст.), за 3 дня до выписки (130 (120-135) и 80 (75-80) мм рт.ст.) и в момент выписки (130 (120-130) и 80 (80-80) мм рт.ст.).

Лишь 5,9% госпитализированных пациентов за время стационарного лечения целевых цифр АД не достигли и были выписаны с АД 150 (150-160) и 90 (80-90) мм рт.ст. Медиана и интерквартильный размах сроков достижения целевых значений АД в стационаре составили 3 (2-5) дня при продолжительности госпитализации 12 (9-15) койко-дней. Фактически 32,1% пациентов Группы 1АГ были госпитализированы для назначения гипотензивной терапии, еще 64,9% – для коррекции лечения, назначенного амбулаторно.

Ведение больных с гипертоническими кризами, осложненными геморрагическим инсультом (Группа 3АГ). Из вышесказанного вытекает, что в большинстве случаев у пациентов Группы 1АГ, госпитализированных с гипертоническим кризом, мы имели дело с *неосложненными* гипертоническими кризами. Ведение больных с *осложненными* гипертоническими кризами мы изучили на примере специфического

контингента - 86 пациентов, госпитализированных в отделение нейрореанимации ГKB №12 с геморрагическим инсультом, осложнившимся гипертонический криз (Группа 3АГ). Их возраст составил 61 (52-72) лет, 51,2% женщин.

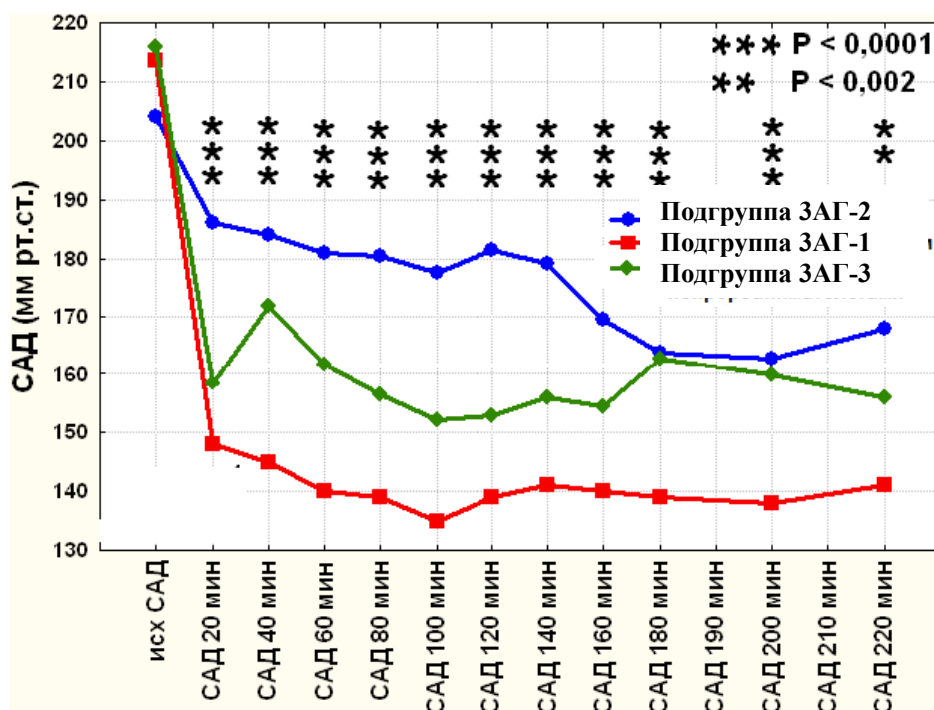
Пациенты были рандомизированы в Подгруппы, не отличающиеся статистически значимо по возрасту, полу, исходным значениям САД, ДАД, ЧСС, объему гематомы и выраженности неврологической симптоматики (Таблица 8).

Таблица 8. Основные параметры пациентов Группы 3 АГ, разделенных по способу снижения АД. При всех сравнениях статистически значимых отличий не выявлено.

Показатель	Подгруппа 3АГ-1 (n=28)	Подгруппа 3АГ-2 (n=20)	Подгруппа 3АГ-3 (n=38)
Возраст, лет	59 (50-67)	62 (49-73)	63 (53-72)
% женщин	43	50	52
Исходное САД, мм рт.ст.	213 (204-224)	204 (196-216)	216 (201-232)
Исходное ДАД, мм рт.ст.	112(105-119)	109 (99-116)	112 (103-121)
ЧСС, ударов в минуту	72 (65-76)	74 (71-84)	70 (66-72)
Объем гематомы, мл	20 (12-50)	23 (11-42)	30 (16-45)
Сумма баллов по шкале мышечной силы	4 (3-5)	2,5 (0-6,5)	3,5 (0-5)

На Рисунке 11 показана динамика снижения АД в сформированных нами Подгруппах. Как видно, наиболее интенсивное снижение уровня САД было отмечено в Подгруппе 3АГ-1, в которой исследователь проводил активную гипотензивную терапию препаратом урапидил (САД на 20-й минуте от начала исследования (САД₂₀) 147(145-153) мм рт. ст.). В этой Подгруппе отмечалось стойкое достижение значений САД, связанных с наилучшим прогнозом.

Рисунок 11.
Изменение САД в Подгруппах с различными способами гипотензивной терапии.

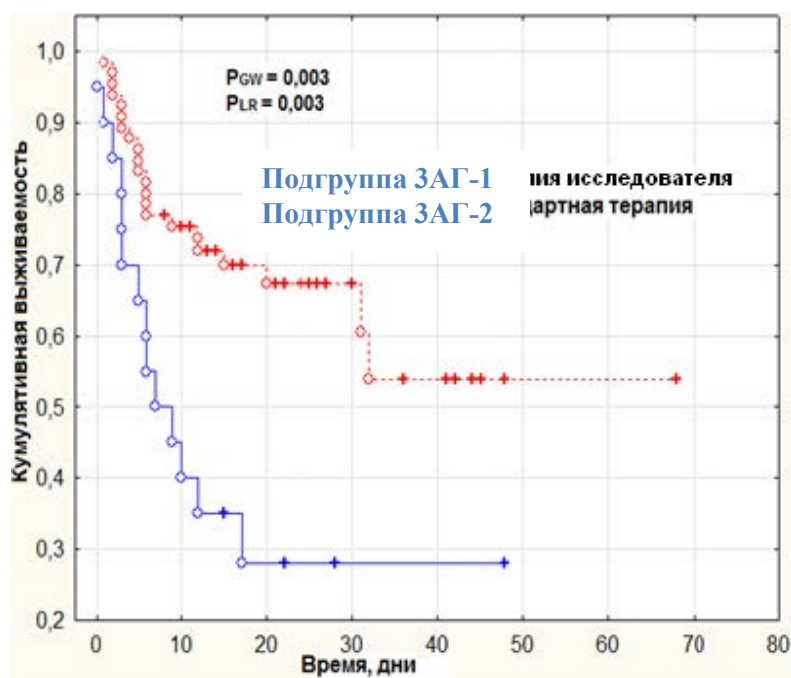


Отсутствие достижения целевых цифр САД, наиболее медленное его снижение САД отмечено в Подгруппе 3АГ-2, в которой пациенты получали обычное антигипертензивное лечение, принятое в отделении нейрореанимации (САД₂₀ = 186 (174-201) мм рт.ст., приемлемое снижение САД происходит только к 220-й минуте). Промежуточные результаты были получены в Подгруппе 3АГ-3, в которой лечение урапидилом проводили врачи-нейрореаниматологи (САД₂₀=158 (148-177) мм рт. ст.). У пациентов этой Подгруппы в первые 20 минут отмечено явное снижение уровня САД, однако доза препарата, по-видимому, была недостаточна, и цифры АД, связанные с оптимальным прогнозом, не были достигнуты (Рисунок 11).

Схожая динамика в выделенных Подгруппах наблюдалась и по ДАД. При использовании урапидила в 1,16 % случаев отмечалась выраженная артериальная гипотензия, которая, однако, была быстро обратима и не влияла на прогноз больных. Снижение АД не сопровождалось увеличением ЧСС, в т.ч. при использовании урапидила, относящегося к классу альфа-блокаторов, при использовании которых рефлекторная тахикардия является нередким побочным действием.

Оказалось, что внутрибольничная выживаемость больных, у которых в остром периоде геморрагического инсульта исследователь снижал АД более интенсивно и быстро (с помощью урапидила, Подгруппа 3АГ-1), была статистически значимо лучшей, чем у пациентов, которым проводили стандартную гипотензивную терапию с менее выраженным и более медленным снижением АД (Подгруппа 3АГ-2, Рисунок 12).

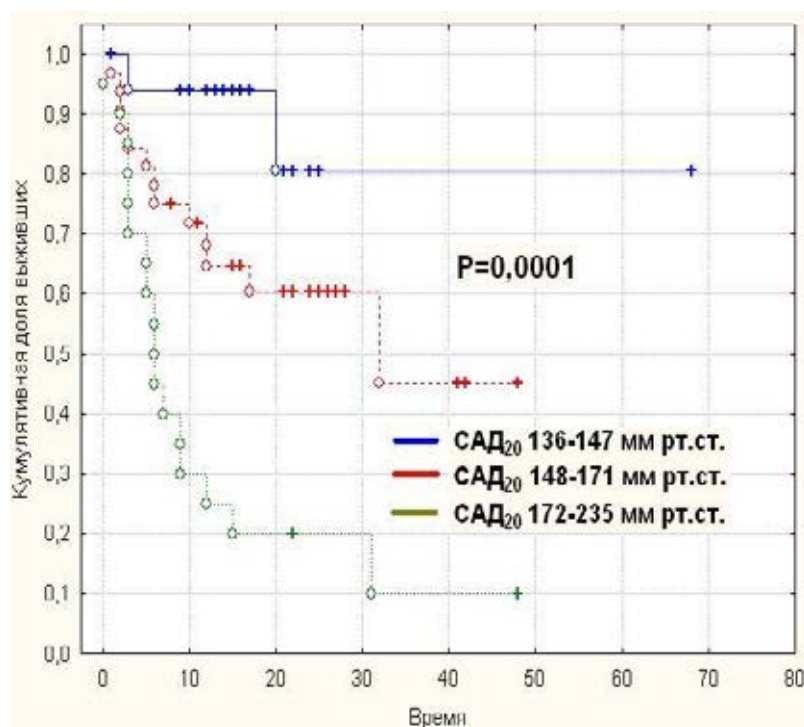
Рисунок 12. Выживаемость пациентов Подгруппы 3АГ-1 (интенсивное снижение АД исследователем) и Подгруппы 3АГ-2 (стандартная гипотензивная терапия).



При этом прогноз больных не зависел от исходного АД. Пациенты были разделены по квартилям исходных значений САД: 178-204 мм рт.ст. (n=27); 205-212 мм рт.ст. (n=14);

213-224 мм рт.ст. (n=22) и 225-280 мм рт.ст. (n=23). При множественном сравнении складывалось впечатление, что у больных 4-го квартиля (с самыми высокими значениями САД) внутрибольничная выживаемость была хуже. Однако при объединении пациентов 1, 2 и 3 квартилей и сравнении их с пациентами 4-го квартиля статистически значимых отличий выживаемости получено не было.

Рисунок 13. Выживаемость пациентов, разделенных на тертили по уровню САД, достигнутого к 20-й минуте (n=86).



Улучшающим прогноз фактором оказалась скорость снижения АД в условиях отделения нейрореанимации. При разделении больных по медиане САД₂₀ (162 мм рт.ст.), оказалось, что снижение САД ниже этой величины в первые 20 минут связано со статистически значимо лучшей выживаемостью. Проведенный нами анализ показал, что наилучшую кумулятивную выживаемость имели больные, у которых САД снижалось до 136-147 мм рт.ст. к 20-й минуте лечения (Рисунок 13).

Дальнейший анализ показал, что больший размер гематомы по данным КТ был ожидаемо связан с большей выраженностью неврологической симптоматики. Этот параметр рассчитывали по специальной шкале оценки мышечной силы и объема активных движений конечностей. Больные с объемом гематомы больше медианы значений (24 мл) или с суммой баллов шкалы оценки выраженности неврологического дефицита выше медианы (5,5 баллов) имели также ожидаемо худший прогноз. Исходные гемодинамические и эхокардиографические параметры у пациентов, разделенных по этим признакам, статистически значимо не отличались.

При этом выявленные нами закономерности влияния АД на прогноз не зависели от тяжести неврологической симптоматики и сохранялись и у больных с более легким (6-10

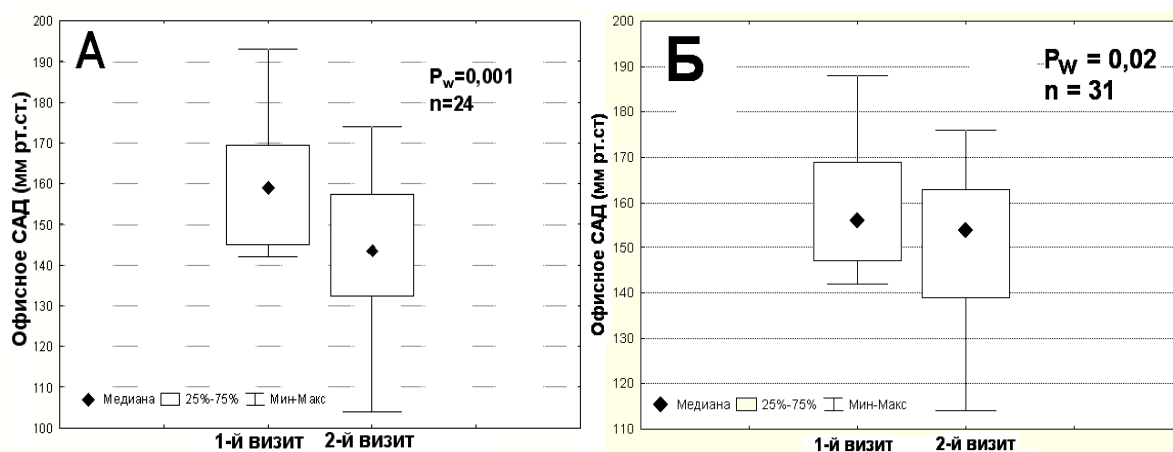
баллов) и более тяжелым (0-5,5 баллов) неврологическим дефицитом. Степень снижения САД к 20-й минуте от начала лечения определяла выживаемость в обоих случаях (Рисунок 45).

Отдаленная выживаемость больных через 12 месяцев после выписки исследована при телефонном контакте. Она не зависела от пола, возраста, уровня АД на любом этапе лечения, ЧСС, объема гематомы, степени выраженности неврологического дефицита, темпов снижения АД, использования урапидила. В отдаленном периоде зафиксировано только два летальных исхода, у исходно наиболее тяжелых больных. Таким образом, отдаленная выживаемость определялась внутрибольничной, в свою очередь связанной с темпами и степенью снижения АД в первые минуты пребывания в отделении нейрореанимации.

Крупные рандомизированные клинические исследования, в которых изучалось влияние гипотензивной терапии на исходы у больных с геморрагическим инсультом и АГ, проведенные в 2012-2016 (INTERACT, INTERACT II, ATACH-2), также продемонстрировали положительное влияние более агрессивного снижения АД на размер гематомы и динамику неврологических симптомов. При этом статистически значимого улучшения выживаемости больных, получавших более интенсивную антигипертензивную терапию, продемонстрировать не удалось.

Влияние образовательной программы на течение АГ (Группа 4АГ). После обследования 158 амбулаторных пациентов с АГ (18,1% пенсионеров) были выявлены 55 человек, у которых, несмотря на проводимое врачом поликлиники лечение, целевые значения офисного САД не были достигнуты (Группа 4АГ). 24 из них были включены в образовательную программу, направленную на улучшение комплаентности пациентов за счет увеличения их информированности о природе, факторах риска АГ, способах изменения образа жизни и особенностях проведения фармакотерапии (“участники”). 31 пациент не участвовал в образовательной программе и составили подгруппу сравнения.

Возраст, половой состав и исходные значения офисного САД у 24 участников образовательной программы и 31 пациента подгруппы сравнения статистически значимо не отличались. У “участников” исходное офисное САД оказалось равным 159 (145,0-169,5) мм рт.ст., а ко второму визиту через 1-3 месяца снизилось до 143,5 (132,5-157,5) мм рт.ст., $p_w = 0,001$. В подгруппе сравнения офисное САД снизилось с исходных значений 156,0 (147,0-169,0) мм рт.ст. до 154,0 (139,0-163,0) мм рт.ст. на втором визите, $p_w = 0,02$ (Рисунок 46).

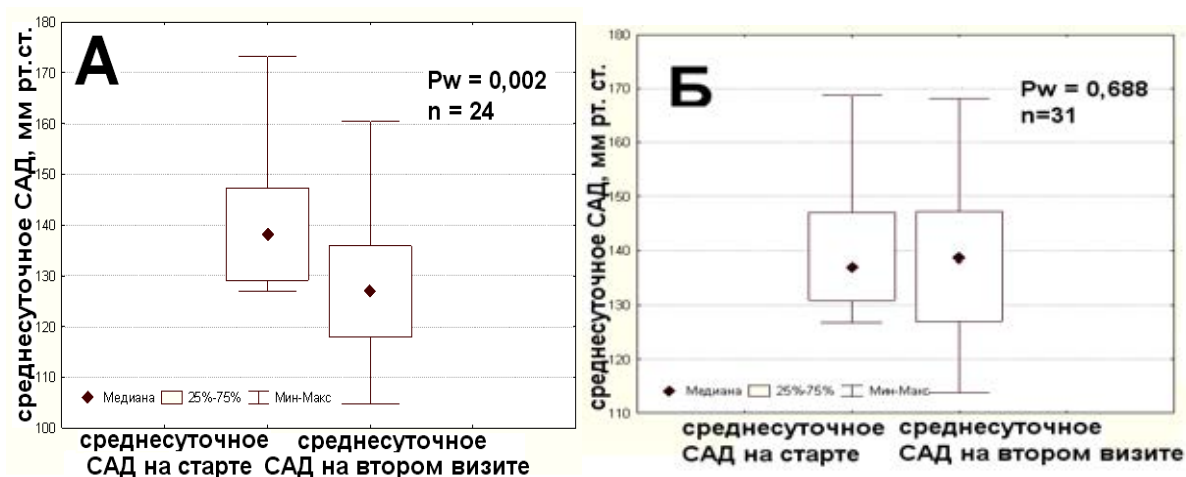


А –участники образовательной программы

Б - подгруппа сравнения

Рисунок 46. Офисное САД при исходном обследовании и на втором визите

Различия в динамике параметров СМАД в этих группах оказались еще более существенными. Исходные значения среднесуточного САД у участников образовательной программы и в подгруппе сравнения были сопоставимы (138,1 (129,2-147,4) и 137,0 (130,9-147,0) мм рт.ст., $p_{MW} = 0,86$). Ко второму визиту среднесуточное САД у пациентов, прошедших образовательную программу, статистически значимо снизилось до 127,0 (117,9-136,0) мм рт.ст., $p_w = 0,002$. При этом в подгруппе сравнения статистически значимого снижения среднесуточного САД не произошло. Напротив, наблюдалась тенденция к повышению этого показателя до 138,7 (127,0-147,2) мм рт.ст., $p_w = 0,688$ (Рисунок 47). Межгрупповые различия среднесуточного САД на втором визите были высоко статистически значимыми ($p_{MW} = 0,007$).



А –участники образовательной программы

Б - подгруппа сравнения

Рисунок 47. Динамика среднесуточного САД при исходном СМАД и на втором визите

Таким образом, снижение среднесуточного САД после реализации образовательной программы составило 9,75 (0,85-25,1) мм рт.ст, в то время как в подгруппе сравнения эта

величина оказалась равной 0 (-10,6-15,4) ($p_{MW}=0,005$). Среди участников образовательной программы среднесуточное САД снизилось у подавляющего большинства пациентов (у 19 из 24 пациентов, 79,2%), в то время, как в подгруппе сравнения снижение среднесуточного САД отмечено лишь у 15 пациента из 31 (48,4%). У “участников” среднесуточное САД было уменьшено преимущественно за счет снижения средненочного САД (со 120,0 (114,9-130,1) до 113,4 (104,2-122,8) мм рт.ст., $p_W=0,015$), имеющего неблагоприятное прогностическое значение. В подгруппе сравнения такой динамики этого показателя не произошло.

В результате такого снижения АД у участников образовательной программы гипербарическая нагрузка в течение суток статистически значимо снизилась с 51,5 (39,6-68,6)% до 38,9 (19,1-59,4)%, $p_W=0,02$, а в подгруппе сравнения этот показатель имел тенденцию к повышению с 63,3 (44,8-93,2)% до 68,3 (46,0-85,3)%, $p_W=0,89$.

При оценке приверженности больных к лечению по сумме баллов опросника Мориски-Грина, оказалось, что 74,3% больных исходно имели низкий комплаенс (0-2 балла). Приверженность к лечению была ожидаемо ниже у более молодых пациентов. У участников образовательной программы за время исследования этот показатель статистически значимо увеличился с 1,0 (0-2,0) баллов до 3,0 (3,0-3,0) баллов ($p_W=0,00025$). В подгруппе сравнения этот показатель не изменился (2,0 (0-3,0) баллов исходно и 2,0 (1,0-3,0) баллов на 2-м визите, $p_W=0,08$). Исходно в этих подгруппах комплаенс не отличался.

Выводы

1. В созданном нами регистре больных с ФП распространенность сосудистого поражения необоснованно переоценивалась врачами (оно упоминалось в медицинской документации 82,8% больных, однако доказанным его можно было считать лишь у 36,2%), а значимость АГ, напротив, недооценивалась (частота ее встречаемости как основного диагноза составила 15,9%, при том, что ей страдали 82,5% пациентов). Также была завышена встречаемость ХСН (71,4%), поскольку за ее проявления принимают симптомы самой ФП. Это приводит к переоценке риска инсульта и показаний к применению АК.

2. У больных с постоянной формой ФП частота перенесенных НМК, как единственных, так и повторных, была выше (30,5% и 11,9% соответственно против 16,6% и 5,2% у больных с неустойчивыми формами ФП), причем эта связь не была обусловлена длительностью существования ФП. Больные с постоянной формой ФП были старше (75,0 (66,0-81,0) лет против 71,1 (62,8-78,0) лет у больных с неустойчивыми формами ФП) и имели более высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

3. Применение АК с целью профилактики инсульта у больных регистра ФП остается на достаточно низком уровне, особенно на амбулаторном этапе. Несмотря на то, что у 99,1% больных описаны показания для их назначения, в период 2009-2015 г в амбулаторной практике частота применения варфарина составила 9,0%, НОАК - 3,4%, АА - 17,7%, а в стационаре - 37,8%; 5,0% и 52,2% соответственно. Особенно редко применяли АК у пациентов, имевших наибольший риск развития повторного инсульта: амбулаторно варфарин получали только 5,6% больных, перенесших одно НМК и 2,3% больных, перенесших повторные НМК; в стационаре - 31% и 32,8% больных соответственно. Для НОАК эти значения не превышали 1%. Лишь у 20,6% амбулаторных и 31,3% стационарных больных, получавших варфарин, МНО находилось в целевом диапазоне.

4. Выявлена положительная динамика частоты применения АК в 2009-2017 гг как в амбулаторных условиях, так и в стационаре: она увеличилась для варфарина с 2% до 9% и с 12% до 85% соответственно, а для НОАК – с 0% до 3% и с 10% до 14% (при этом в 23% случаев отмечено их неправильное применение). Частота использования АА за эти годы остается стабильной в амбулаторных условиях (около 30%) и значительно сократилась в условиях стационара (с 80% до 0%).

5. Ведение пациентов с ФП в условиях специально созданного кабинета амбулаторного наблюдения на базе дневного стационара городской клинической больницы позволило улучшить качество антикоагулянтной профилактики: к моменту последнего визита варфарин получали 34,2% больных (TTR=64,6 (29,9-76,9)%), НОАК - 52,1%, а АА – всего 6,8%, что значительно отличалось от показателей больных, получавших стандартную терапию в городских учреждениях здравоохранения (25,6%, 33,5% и 34,1% соответственно).

6. По данным созданного нами регистра больных с АГ, наблюдавшихся в 2012-2013 гг, более частое достижение пациентами целевых значений АД в стационаре (94,1% и 37,2% в амбулаторных условиях) сопровождалось более широким использованием комбинированной гипотензивной терапии (78,7% и 86,2% соответственно) и большей частотой применения оригинальных препаратов (для ИАПФ 42,6% и 38,3%; для ББ - 37,0% и 20,3% соответственно).

7. Реализация разработанной нами простой образовательной программы позволила улучшить течение АГ у амбулаторных пациентов (снизить офисное САД на 15,5 против 2 мм рт.ст. в группе сравнения, среднесуточное САД на 9,75 против 0 мм рт.ст. соответственно, $p_{mw}=0,007$), преимущественно за счет снижения средненочного САД) за счет улучшения их приверженности к лечению.

8. У больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом, быстрое и выраженное снижение АД (достижение к 20-й минуте пребывания в отделении нейрореанимации САД 136-147 мм рт.ст.) позволяет значительно улучшить ближайший и отдаленный прогноз.

Практические рекомендации

1. В условиях недостаточной эффективности контроля за терапией антикоагулянтами на амбулаторном этапе помощи пациентам с ФП целесообразно создание кабинетов амбулаторного наблюдения за ними на базе дневных стационаров в учреждениях, имеющих кардиологические или терапевтические отделения, в которые эти больные госпитализируются. Такие кабинеты могут стать плацдармом для реализации единого национального регистра, оптимизации других видов терапии – антиаритмической, антигипертензивной и т.д.

2. При оценке необходимости тромбопрофилактики больным с ФП и средним риском инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{Vasc}=1$ для мужчин и 2 для женщин) постоянную форму ФП следует считать дополнительным аргументом за назначение антикоагулянтов.

3. Больным с геморрагическим инсультом, осложнившим течение гипертонического криза, необходимо снижать уровень САД ниже 160 мм рт.ст. и поддерживать его на уровне 136-147 мм рт.ст. в остром периоде заболевания, поскольку это позволяет улучшить их прогноз.

4. Для увеличения приверженности пациентов к лечению АГ необходимо проведение простой образовательной программы, направленной на информирование больных о заболевании, способах его контроля, важности немедикаментозных мероприятий, регулярной фармакотерапии под контролем врача.

5. Для дальнейшего мониторингования ситуации с целью улучшения качества ведения больных с заболеваниями, повышающими риск инсульта, выработки финансово обоснованной тактики антикоагулянтной, гипотензивной терапии, реализации образовательных мероприятий целесообразно создание единых национальных регистров пациентов с ФП и АГ. Большое количество отечественных наблюдательных исследований в этом направлении говорит о том, что возможности для организационной работы имеются.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мелехов, А.В. Фибрилляция предсердий: влияние на качество и продолжительность жизни у больных с ХСН и протезированием клапанов сердца / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Прокофьева Е.В. Резник Е.В., Ускова О.В. // Тезисы 10-го Конгресса Российского Общества Холтеровского Мониторирования и Неинвазивной Электрофизиологии, Санкт-Петербург. - 2009. – стр. 27.
2. Мелехов, А.В. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / Гендлин Г.Е., Резник Е.В., Сторожаков Г.И., Мелехов А.В., Ускова О.В., Федоровская Т.В. // **Нефрология и диализ. - 2010. - Т. 12. - № 4. - С. 254-261.**
3. *Melekhov, AV. Atrial fibrillation associated with microalbuminuria, decreasing of renal function and renal blood flow in chronic heart failure patients / Reznik E., Gendlin G., Storozhakov G., Guschina V., Melekhov A., Uskova O., Volinkina V., Baranich I., Tursheva M. // VII ERA-EDTA Congress – II DGfN Congress. - June 25-28. – 2010. - Munich, Germany.- Nephrology Dialysis Transplantation. - Vol 3 Suppl 3, ii62.*
4. Мелехов, А.В. Повышение эффективности гипотензивной терапии: курс на высокий комплайнс / Мелехов А.В., Островская Ю.И. // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2011. - №3. – С.22-24.
5. Мелехов, А.В. Современные антикоагулянты в профилактике развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / Гендлин Г.Е., Борисов С.Н., Мелехов А.В., Анисимова А.В., Анисимов К. // **Врач. - 2012. - № 4. - С. 2-7.**
6. Мелехов, А.В. Комбинированная стартовая терапия АГ - нефиксированные комбинации ИАПФ и диуретиков / Гендлин Г.Е., Островская Ю.И., Мелехов А.В. // **Сердце. - 2012. - Т. 11. - № 2 (64). - С. 112-115.**
7. Мелехов, А.В. Коррекция артериальной гипертензии в остром периоде инсульта / Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Сторожаков Г.И., Островская Ю.И. // Атмосфера. Новости кардиологии. -2012. № 2. -С.14-17.
8. Мелехов, А.В. Гипотензивная терапия у больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Островская Ю.И., Горшков К.М. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – 2012. - №1. - Приложение №33. – С.19.
9. Мелехов, А.В. Тактика гипотензивной терапии у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом / Островская Ю.И., Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Горшков К.М. // Сборник материалов VII Национального конгресса терапевтов, Москва. - 7-9 ноября 2012 г. -С. 229-230.
10. *Melekhov, AV. Antihypertensive therapy in patients with the hypertensive crisis complicated by a hemorrhagic stroke / Ostrovskaya Y.I., Gendlin G.E., Melekhov A.V., Gorshkov K.M. // 8th World Stroke Congress. - Brasilia, Brazil. – 2012. – p240.*
11. Мелехов, А.В. Тактика антигипертензивной терапии при гипертоническом кризе, осложненном геморрагическим инсультом / Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Островская Ю.И., Сторожаков Г.И., Горшков К.М., Соколан Д.Б., Алиев И.С., Воропаева И.А. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - Т. 12. - № 1. - С. 17-24.**
12. Мелехов, А.В. Новые петлевые диуретики в лечении артериальной гипертензии / Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. // **Сердце. - 2013. - Т. 12. - № 2 (70). - С. 119-122.**
13. Мелехов, А.В. Особенности антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца / Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е., Мелехов А.В. // **Журнал Сердечная недостаточность. - 2013. - Т. 14. - № 3 (77). - С. 135-141.**

14. Мелехов, А.В. Урапидил: современное средство для лечения гипертонических кризов / Мелехов А.В., Островская Ю.И. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. - Том 9(4). С. 373-378.**
15. Мелехов, А.В. Применение пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы и новые возможности / Сторожаков Г.И., Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. // Архивъ внутренней медицины. - 2013. - № 2 (10). - С. 57-64.
16. Мелехов, А.В. Оптимизация гипотензивной терапии путем применения фиксированных комбинаций / Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е.//Атмосфера. Новости кардиологии. - 2013. - № 3. - С. 26-31.
17. Мелехов, А.В. Упростить лечение артериальной гипертонии для врача и пациента: известные препараты, новый подход / Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е., Гаврюшина О.А. // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2013. - № 1. - С. 14-17.
18. Мелехов, А.В. Опыт применения препарата Эбрантил для коррекции артериальной гипертензии у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом / Островская Ю.И., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Сторожаков Г.И., Горшков К.М. // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» под редакцией З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фоякина. – 2013. - №1.- С.128-130.
19. Мелехов, А.В. Гипотензивная терапия у больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом / Островская Ю.И., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. // Научная программа Московского Международного форума кардиологов. - 2013. – С.15.
20. *Melekhov, AV. Antihypertensive therapy in patients with the hypertensive crises complicated by a hemorrhagic stroke / Ostrovskaya Y.I., Gendlin G.E., Melekhov A.V., Storozhakov G.I., Gorshkov K.M. // 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. - Milan, Italy. -2013. – p. 118.*
21. Мелехов, А.В. Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: улучшение прогноза возможно / Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. // **Лечебное дело. - № 1. - 2014. - С. 49-54.**
22. Мелехов, А.В. Обзор и сравнительный анализ современных обновленных рекомендаций по тактике лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Сторожаков Г.И., Алексеева Е.М., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. // **Российский медицинский журнал. - 2014. - № 6. - С. 32-42.**
23. Мелехов, А.В. Типичные ошибки в лечении артериальной гипертонии / Мелехов А.В., Учаева Я.И. // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - № 2. - С. 38-42.
24. Мелехов, А.В. Артериальная гипертония и ортостатическая гипотензия: клиническая дилемма / Рязанцева Е.Е., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. //Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - № 2. - С. 20-27.
25. Мелехов, А.В. Подходы к лечению артериальной гипертонии в пожилом возрасте / Мелехов А.В., Егоров П.В. // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2014. - № 3. - С. 24-29.
26. *Melekhov, AV. Antihypertensive therapy in patients with the hypertensive crisis complicated by a hemorrhagic stroke / Ostrovskaya Y.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Melekhov A.V., Gorshkov K.M. // Abstract at 2nd International Conference on Heart and Brain. - Paris, France.- 2014. - P. 101.*
27. Мелехов, А.В. Неклапанная фибрилляция предсердий и повторные ишемические инсульты / Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Алексеева Е.М., Сторожаков Г.И. // **Врач. - 2015. - № 10. - С. 28-31.**
28. Мелехов, А.В. Новые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в реальной клинической практике / Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Андреева

- О.Ю., Сторожаков Г.И., Соколовская Л.В., Сертакова О.В. // **Кардиология. - 2015. - Т. 55. - № 6. - С. 105-108.**
29. Мелехов, А.В. Тактика антигипертензивной терапии у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом / Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Анисимова А.В., Мелехов А.В., Островская Ю.И. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2015. -Т.115. -№3-2. -С.12-19.**
30. Мелехов, А.В. Кардиологическая профилактика инсульта. Текущее состояние проблемы / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Сторожаков Г.И., Сертакова О.В., Захарова И.И. // **Российский медицинский журнал. - 2015. - Т. 21. - № 5. - С. 12-17.**
31. Мелехов, А.В. Индекс EHRA AF – функциональные классы сердечной недостаточности больных с аритмогенной кардиомиопатией? / Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Алексеева Е.М., Сторожаков Г.И. // Сборник тезисов Конгресса “Сердечная недостаточность”. - Москва. – 2015/ - стр. 5.
32. Мелехов, А.В. Влияние образовательных программ на эффективность лечения артериальной гипертензии на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи/Мелехов А.В., Емелина Е.И., Андреева О.Ю., Гендлин Г.Е., Соколовская Л.В.// **Российский медицинский журнал. - 2016. - Т. 22. - № 4. -С.207-212.**
33. Мелехов, А.В. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере московского регистра в период 2009-2015 гг. / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Захарова И.И., Варенцов С.И. // Журнал Московская медицина, тезисы XV Ассамблеи “Здоровье Москвы”. – 2016. - С.153.
34. Мелехов, А.В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Анисимова А.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117. - № 3-2. - С. 3-10.**
35. Мелехов, А.В. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Мацокин И.С. // **Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 9 (153). - С. 30-35.**
36. Мелехов, А.В. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Алексеева Е.М., Заиграев И.А., Никитин И.Г. // **Российский медицинский журнал. - 2017. - Т. 23. - № 3. - С. 116-126.**
37. Мелехов, А.В. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере московского регистра в период 2009-2015 гг. / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Захарова И.И., Варенцов С.И. // **Сердце. - 2017. - Т. 16. - № 1. -С. 73-80.**
38. Мелехов, А.В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения / Мелехов А.В. // **Терапия. - 2017. - № 2. - С. 20-27.**
39. Мелехов, А.В. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных и стационарных условиях на примере московского регистра / Алексеева Е.М., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Заиграев И.А., Мелехов А.В., Никитин И.Г. // Тезисы V международного образовательного форума "Российские дни сердца", Москва. - 30.03-01.04.2017. – стр.73.
40. Мелехов, А.В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Данные московского регистра/ Алексеева Е.М., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Мелехов А.В., Никитин И.Г. // Тезисы V международного образовательного форума "Российские дни сердца", Москва. - 30.03-01.04.2017. – стр.243.

41. Мелехов, А.В. Профилактика тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных и стационарных условиях: изменения в реальной практике г. Москвы в 2009-2015 гг. / Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Алексеева Е.М., Заиграев И.А., Никитин И.Г. // Боткинские чтения. Всероссийская научно-практическая конференция: сборник тезисов. - 2017. - С. 178-179.
42. Melekhov, AV. *Stroke Prevalence in Patients with Different Patterns of Atrial Fibrillation: Cross-sectional Study of Moscow Registry* / Melekhov A, Gendlin G, Dadashova E, Alekseeva E, Zaigraev I, Nikitin I. // *Abstracts of 26th Biennial Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis*. - Berlin. - 2017. - p.320.
43. Melekhov, AV. *Recent Years Trends in Real-life Antithrombotic Therapy for In- and Out-patients with Atrial Fibrillation in Moscow* / Melekhov A, Gendlin G, Dadashova E, Alekseeva E, Zaigraev I, Nikitin I. // *Abstracts of 26th Biennial Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis*. - Berlin. - 2017.- p.997.
44. Мелехов, А.В. Лечение пациентов с артериальной гипертензией в реальной амбулаторной практике / Андреева О.Ю., Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. // **Российский медицинский журнал**. – 2018. – Т.24. - №1. – С.4-8.
45. Мелехов, А.В. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты / Мелехов А.В., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г. // **Кардиология**. – 2018. – 58 (S1). – С.4-11.