ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
“РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ.Н.И.ПИРОГОВА”
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мелехов Александр Всеволодович

Ведение больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими риск инсульта

14.01.05 – кардиология

Д И С С Е Р Т А Ц И Я

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
Гендлин Геннадий Ефимович,
профессор, доктор медицинских наук

Москва, 2018

Оглавление

Введение…… 6

Глава 1. Обзор литературных данных. Сердечно-сосудистые заболевания, повышающие риск инсульта, и возможности его предотвращения. Кардионеврология…….. 18

1.1. Ведение больных с ФП. Профилактика инсульта……. 22

1.1.1. Эпидемиология ФП и ее значимость для здравоохранения..... 22

1.1.2. Связь ФП с сердечно-сосудистыми и не кардиологическими заболеваниями..... 23

1.1.3. ФП и хроническая болезнь почек..... 27

1.1.4. Течение ФП и связь ее типов с риском инсульта..... 33

1.1.5. Клиническая симптоматика ФП по EHRA..... 36

1.1.6. Подходы к лечению больных с ФП. Оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений..... 37

1.1.7. Антитромботическая профилактика при ФП: проблемы и возможные решения..... 41

1.1.8. Роль регистров в доказательной медицине. Находки из регистров больных с ФП..... 50

1.1.9. Сравнительный анализ данных отечественных регистров больных с ФП..... 57

1.2. Лечение АГ как способ предотвращения инсультов..... 59

1.2.1. Патогенетическая связь АГ и инсульта..... 59

1.2.2. Гипотензивная терапия как способ профилактики инсульта. Факторы, поддерживающие и ограничивающие ее эффективность в условиях реальной практике..... 60

1.2.3. Роль образовательных мероприятий для пациентов и врачей в лечении АГ..... 67

1.3. Лечение АГ в остром периоде инсульта…….. 71

1.3.1. Значение АГ и возможности ее коррекции у больных с ишемическим инсультом..... 72
1.3.2. Лечение АГ у больных с геморрагическим инсультом..... 73
1.4. Заключение..... 77
Глава 2. Методы набора данных, клинические характеристики и методы обследования больных..... 79
2.1. Регистр пациентов с мерцательной аритмией..... 79
2.1.1.Создание регистра и подход к ретроспективному анализу (Группы 1ФП, 2ФП, 3ФП) 79
2.1.2. Принципы проспективного наблюдения за больными с ФП. Создание кабинета амбулаторного наблюдения (Группы 3ФП и 4ФП) 82
2.2. Регистр пациентов с артериальной гипертензией..... 85
2.2.1.Создание регистра, принципы набора данных и их анализа (Группы 1АГ, 2АГ) 85
2.2.2. Тактика гипотензивной терапии у больныхс гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом (Группа 3АГ) 86
2.2.3. Проспективное наблюдение за больными, вовлеченными в образовательную программу (Группа 4АГ) 87
2.3. Методы статистической обработки данных..... 90
Глава 3. Ведение больных с фибрилляцией предсердий: оптимизация оценки риска инсульта и способов его снижения..... 91
3.1. Результаты анализа регистра больных с мерцательной аритмией..... 91
3.1.1. Общие характеристики пациентов регистра ФП..... 91
3.1.2. Формы ФП у амбулаторных и стационарных больных. Связь возраста, риска инсульта и геморрагических осложнений, эхокардиографических параметров и применения

антитромботических препаратов с формой ФП..... 92

3.1.3. Частота перенесенных инсультов и состояние левых камер сердца у больных с различными формами мерцательной аритмии. Вторичная профилактика инсульта..... 97

3.1.4. Причины мерцательной аритмии. Основные нозологии..... 101

3.1.5. Факторы риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений..... 107

3.1.6. Профилактика инсульта с помощью антитромботических препаратов на догоспитальном этапе и в стационаре..... 115

3.1.7. *Продолжительность и обстоятельства госпитализации*……. 120

3.2. Лечение больных с ФП в условиях антикоагулянтного кабинета и наблюдение в городских амбулаторных учреждениях... 127

3.2.1. Проспективное наблюдение за больными Группы 3ФП (телефонный контакт) 127

3.2.2. Лечение в условиях кабинета амбулаторного наблюдения в дневном стационаре (Группа 4ФП) 131

3.2.3. Динамика применения антитромботических препаратов у больных регистра ФП за годы наблюдения..... 138

3.3. Заключение..... 139

Глава 4. Артериальная гипертензия и инсульт..... 141

4.1. Ретроспективный анализ регистра больных с артериальной гипертензией..... 141

4.1.1. Общие характеристики пациентов регистра АГ..... 141

4.1.2. Модифицируемые факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных регистра АГ..... 142

4.1.3. Фармакотерапия АГ и ее адекватность..... 146

4.1.4. Больные регистра АГ с гипертоническими кризами..... 153

4.2. Ведение больных с геморрагическим инсультом, осложнившим гипертонический криз (Группа 3АГ) 155

4.3. Влияние образовательной программы на течение АГ (Группа 4АГ) 161
4.4. Заключение..... 164
Глава 5. Обсуждение..... 165
5.1. Сравнение данных, полученных при изучении регистра ФП, с результатами отечественных и зарубежных исследований..... 165
5.2. Результаты анализа регистра АГ в сопоставлении с отечественными наблюдательными исследованиями..... 190
5.3. Тактика гипотензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом, осложнившим течение гипертонического криза..... 199
5.4. Роль образовательной программы для больных с АГ на течение заболевания..... 201
Выводы..... 204
Практические рекомендации..... 206
Список публикаций материалов диссертации..... 208
Приложение 1. Таблица 4. Зарубежные наблюдательные исследования пациентов с фибрилляцией предсердий..... 215
Приложение 2. Таблица 5. Отечественные наблюдательные исследования пациентов с ФП: антитромботическая профилактика.. 217
Приложение 3. Памятка для пациентов с ФП..... 220
Приложение 4. Клинические примеры..... 232
Список литературы..... 237
Список таблиц..... 274
Список иллюстраций..... 276
Список сокращений..... 279

Введение

Актуальность темы

Наметившееся в последнее десятилетие снижение сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации (РФ) не изменило ситуацию радикально, этот показатель в нашей стране остается крайне высоким. По данным Росстата в 2011-2014 гг общая смертность составила 13,3 на 1000 граждан, сердечно-сосудистая – 653,9 на 100000 населения, сердечно-сосудистые заболевания ответственны за 54,9% смертей [238]. Одним из наиболее заметных пунктов в структуре сердечно-сосудистой смертности является мозговой инсульт [23,75], прежде всего - ишемический, распространенность которого в нашей стране по сравнению с прошлым десятилетием увеличивается. В 2009 и 2010 гг средние значения заболеваемости инсультом составили 3,52 и 3,27 случаев на 1000 населения, а смертности от него — 1,19 и 0,96 на 1000 населения соответственно, при этом в некоторых регионах страны ситуация существенно хуже [18,75].

Помимо значительного ухудшения прогноза, нельзя забывать о тяжелой инвалидизации, связанной с инсультом, необходимости в стационарном лечении и длительной трудоемкой реабилитации таких больных, выливающихся в огромные финансовые затраты. Именно поэтому инсульт называют одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности [24].

Изменение этой драматичной ситуации возможно с помощью широкомасштабной реализации профилактических программ [383], поскольку увеличение доступности сосудистых центров и внедрение высокотехнологичных методов медицинской помощи, наблюдаемые в последнее время, 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 [8].

В развитых странах за последние годы отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой смертности и смещение инсульта с лидерских позиций в ее структуре [287]. На сегодняшний день проблемы проведения первичной и вторичной профилактики инсульта в РФ далеки от решения [84]. Идеология организационных и практических мер по предупреждению инсульта требуют глубоких научных обобщений в рамках относительно нового междисциплинарного направления — кардионеврологии [100].

Исходя из принятой в нашей стране патогенетической классификации ишемического инсульта [78], важнейшим направлением профилактики инсульта 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, артериальной гипертензии) и многих не кардиологических, что делает ее наиболее распространенным клинически значимым нарушением сердечного ритма. Социальное и экономическое бремя ФП определяется снижением качества и продолжительности жизни таких пациентов, прежде всего, за счет увеличения частоты развития сердечной недостаточности и инсульта [29]. ФП является одной из причин тромбообразования в ушке левого предсердия, что становится субстратом для развития т.н. кардиоэмболического инсульта, доля которого в структуре патогенетических форм нарушений мозгового кровообращения достигает 22% [78]. Именно поэтому в клинических рекомендациях по ведению больных с ФП, как европейских [243], так и отечественных [76], столь существенное внимание уделяется профилактике тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов. Роль применения этих препаратов в снижении риска кардиоэмболического инсульта и системных эмболий доказана многочисленными клиническими исследованиями. К сожалению, практическая реализация клинических 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 состояния коагуляции на фоне терапии антагонистами витамина К (АВК). Хотя появление т.н. новых оральных антикоагулянтов (НОАК), существенно упростили профилактические мероприятия для врача и пациента, по ряду причин их применение пока не может удовлетворить все потребности. Немалую роль играет и недостаточный уровень информированности врачей и пациентов в этой области. Часть этих вопросов может быть решена созданием сети амбулаторных учреждений (антикоагулянтных клиник, кабинетов), где пациенты с ФП могли бы получить консультативную помощь и упрощенный доступ к лабораторному контролю коагуляции.

Чрезвычайно широкую распространенность АГ в современной популяции (до 30-40% в общей популяции) можно связывать с урбанизацией, повышением плотности населения, его постарением. Связь этого заболевания с сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности, с инсультом, несомненна. Доказана возможность снижения частоты нарушений мозгового кровообращения при адекватной антигипертензивной терапии [93]. При этом информированность населения о значимости АГ и необходимости ее лечения, частота и адекватность применения фармакотерапии остаются недостаточными, как во всем мире, так и в нашей стране [59]. Несмотрянаширокую доступность клинических рекомендаций по ведению больных с АГ, составленных как зарубежными [271], так и отечественными экспертами [97] на основе мощной доказательной базы, уровень знакомства с ними практических врачей и реализации этих руководств в ежедневной деятельности далек от совершенства.

Учитывая ведущую роль лечения АГ в первичной и вторичной профилактике инсульта в России начиная с 2001 г. Была реализована Федеральная целевая программа “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации”, что привело к снижению смертности

от болезней системы кровообращения, начиная с 2004 г. Уровень смертности от цереброваскулярных болезней снизился в 1,5 раза с 339,9 случаев на 100 тыс. населения в 2003 г до 224,1 в 2012 г, в т.ч. от фатальных инсультов (уменьшение на 114,8 тыс. случаев по сравнению с 2004 г). Основными направлениями этой программы стали раннее выявление лиц с артериальной гипертензией, разработка и внедрение в практическое здравоохранение образовательных мероприятий для врачей и пациентов [95].

Увеличение распространенности АГ, не всегда адекватная гипотензивная терапия на амбулаторном этапе обуславливают рост количества гипертонических кризов, являющихся опасным осложнением АГ [27,64]. До 29% гипертонических кризов могут осложняться развитием острой неврологической симптоматики, в т.ч. геморрагического инсульта [83].

Несмотря на последние успехи, достигнутые в ведении пациентов с геморрагическим инсультом, появление перспективных подходов к их лечению, проблема гипотензивной терапии у таких больных решена не до конца. Разработка оптимальной тактики снижения АД в остром периоде геморрагического инсульта требуеткоординации усилий неврологов, терапевтов, и кардиологов.

Регистры пациентов с самой разнообразной патологией в последние годы становятся одним из часто используемых методик доказательной медицины. Анализ полученных в наблюдательных исследованиях данных позволяет оценить распространенность, особенности течения и прогноза различных заболеваний, влияние на него лечения. На основе этих наблюдений делаются чрезвычайно важные в практическом отношении, порой неожиданные, выводы. За последние годы за рубежом было создано большое количество регистров больных с ФП, основной целью которых было изучение ситуации с профилактикой инсульта, фармакологическим контролем ритма и частоты сердечных сокращений и катетерной аблацией. Результаты этих исследований позволили наметить основные направления, в

которых должна вестись дальнейшая работа медицинского сообщества. Отечественными специалистами также проведено довольно большое количество исследований в этой области, которые, однако, до сих пор не подвергались систематическому анализу из-за различий в подходах к созданию таких регистров.

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.

Задачи исследования

Для достижения вышеуказанной цели нами были поставлены 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 мониторирования 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: ретроспективному анализу подвергнуты регистры, охватившие 1624 больных с ФП и 815 пациентов с АГ. Сопоставлены данные пациентов, получавших лечение в стационаре и амбулаторных учреждениях. Изучена этиология ФП, факторы риска

тромбоэмболических и геморрагических осложнений. У больных с ФП 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.

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 наблюдением в городских учреждениях здравоохранения (187 больных). Нами 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).

Практическая значимость

Полученные данные могут быть использованы при организации сети антикоагулянтных кабинетов при стационарах, что позволит не только улучшить качество профилактики инсульта, но и, вероятно, положительно

повлиять на сердечно-сосудистые исходы. Данные о большем риске инсульта у больных с постоянной формой ФП, чем у пациентовс менее устойчивыми формами ФП, могут применяться при оценке необходимости назначения антикоагулянтов в сложных клинических случаях, при промежуточном риске инсульта (1 балл по шкале CHA_2DS_2-Vasc).

Доказана эффективность и безопасность интенсивного и быстрого снижения АД у больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом, что должно изменить принятую тактику ведения таких больных. Подтверждена необходимость проведения образовательных мероприятий для амбулаторных больных с АГ.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены и используются в дневном стационаре, терапевтических и кардиологическом отделениях ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ, в терапевтических и кардиологических отделениях, отделении нейрореанимации ГБУЗ ГКБ им. В.М.Буянова ДЗМ (ранее – ГКБ № 12).

Методология и методы исследования

Методология исследования включала создание регистров больных для ретроспективного анализа текущей ситуации и формирования групп для проспективного наблюдения.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Ретроспективная часть работы выполнена в дизайне когортного исследования (регистра) с одномоментной оценкой клинических, инструментальных и лабораторных данных. Проспективная часть – в виде открытых (нерандомизированных и рандомизированного) сравнительных исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. 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.

2. 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.

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, 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 CHA_2DS_2-Vasc, чем у пациентов с неустойчивыми формами ФП) и у больных, уже перенесших инсульт (особенно повторный).

6. В период 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.

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 научных положений, выводов, рекомендаций определяется репрезентативностью выборки пациентов, формированием групп больных, использованными методами исследования и лечения больных, сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации представлены в виде докладов на:

1. 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 (20 февраля 2018).

2. VI Международной Конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов, Казань, 2017.

3. XII Национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2017.

4. Международном Конгрессе, посвященном Всемирному Дню Инсульта, Москва, 2017.

5. 26th Biennial Congress of International Society on Thrombosis and Haemostasis, Berlin, Germany, 2017.

6. Всероссийской научно-практической конференции “Боткинские чтения”, Санкт-Петербург, 2017.

7. V международном образовательном форуме "Российские дни сердца", Москва, 2017.

8. XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.

9. XV Ассамблее “Здоровье Москвы”, 2016.

10. Интернет-марафоне в рамках «Дней знаний о сердечной недостаточности 2016», Москва.

11. Всероссийской конференции “Кардиология в XXI веке: традиции и инновации” и 4 Международном форуме молодых кардиологов РКО, Рязань, 2016.

12. XXII иXXIII Конгрессах “Человек и лекарство”, 2015 и 2016.

13. Конгрессе “Сердечная недостаточность”, Москва, 2015.

14. II Национальном конгрессе «Кардионеврология», Москва, 2013.

15. Московском Международном форуме кардиологов, Москва, 2013.

16. VII Национальном конгрессе терапевтов, Москва, 2012.

17. Совместном заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии № 2 и кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультетаГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава РФ, 2012.

18. Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2012.

19. 8th World Stroke Congress, Brasilia, Brazil, 2012.

Публикации

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

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования. Автор принимал личное участие в отборе, обследовании, лечении и длительном амбулаторном наблюдении пациентов с ФП и АГ, составил и провел статистический анализ баз данных.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 281 страницах, иллюстрирована 24 таблицами и 54 рисунками, состоит из введения, обзора литературных данных, описания клинического материала и методов обследования, 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 сводные таблицы с данными отечественных и зарубежных наблюдательных исследований больных с ФП, клинические примеры и разработанная нами Памятка для пациентов с ФП, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете.

Глава 1. Обзор литературных данных. Сердечно-сосудистые заболевания, повышающие риск инсульта, и возможности его предотвращения. Кардионеврология

По данным Всемирной организации здравоохранения больше всего человеческих жизней уносят ишемическая болезнь сердца и инсульт – в 2015 г в общей сложности 15 миллионов. Последние 15 лет эти заболевания остаются ведущими причинами смерти в мире. В странах с низким доходом инсульт занимает третье место в структуре смертности, в странах со средним и высоким – второе [24].

Показатели сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации, хотя и имеют тенденцию к снижению, остаются крайне высокими [238]. Федеральная служба государственной статистики располагает данными о том, что сосудистые заболевания сосудов мозга занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) [215]. Достоверные эпидемиологические данные о распространенности инсульта в России отсутствуют, поскольку в официальной статистике эта нозология не выделяется из группы цереброваскулярных заболеваний. По некоторым оценкам ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек (заболеваемость 3‰), ежегодная смертность от инсульта остается одной из наиболее высоких в мире (374 на 100 000 населения), как и летальность (10-35%) [11,71,74].

Помимо значительного ухудшения прогноза, нельзя забывать о тяжелой инвалидизации, связанной с инсультом, необходимости в стационарном лечении и длительной трудоемкой реабилитации таких больных, что существенно увеличивает затраты. Все это делает инсульт одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, стоящих перед современным обществом [18,71,171].

В развитых странах за последние годы отмечено значительное снижение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости инсультом, прежде всего

– за счет широкомасштабной реализации профилактических программ [8,287,383]. В РФ в последнее время была существенно увеличена доступность сосудистых центров, активно внедрялись высокотехнологичные методы медицинской помощи больным с уже развившимся нарушением мозгового кровообращения. При этом понятно, что значительно лучшего соотношения цена/польза можно ожидать не от лечения, а от предотвращения инсульта [8]. Тем не менее, проблемы проведения первичной и вторичной профилактики инсульта в РФ на сегодняшний день далеки от решения [84].

В последние десятилетия научное обобщение организационных и практических мер по предупреждению инсульта привели к возникновению отдельного междисциплинарного направления — кардионеврологии [100]. Инсульт – не отдельное заболевание, а осложнение, исход множества разнообразных заболеваний и состояний. Это отражено в хорошо известной патогенетической классификации ишемического инсульта, превалирующего как в России, так и в мире (до 80%) [78]. Подтипы ишемического инсульта, оценка их примерной частоты встречаемости относительно всех случаев ишемического инсульта уточненного генеза, проведенная в НИИ неврологии РАМН, а также принципиальные моменты этиопатогенеза представлены в Таблице 1.

Исходя из этой классификации, ясно, что важнейшим направлением деятельности кардиологов и терапевтов становится профилактика инсульта с помощью управления основными факторами его развития: АГ, нарушениями ритма сердца, прежде всего – ФП, и атеросклерозом.

Помимо очевидных мероприятий, направленных на коррекцию модифицируемых факторов риска через изменение образа жизни, в арсенале врачей имеется большое количество фармакологических инструментов для коррекции артериальной гипертензии, нарушений липидного спектра, замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики тромбоэмболических осложнений.

Таблица 1. Частота встречаемости и некоторые особенности основных подтипов ишемического инсульта [78].

Название подтипа	**Примерная частота**	**Особенности этиопатогенеза**
Атеротромботический	34%	Атеросклеротическое поражение экстра- и/или интракраниальных артерий на стороне очагового поражения головного мозга. Часто инсульту предшествуют транзиторные ишемические атаки.
Артерио-артериальные эмболии	13%	
Тромбозы мозговых сосудов	21%	
Кардиоэмболический	22%	Наличие кардиальной патологии – источника эмболии. Отсутствие грубого атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии. Симптом "исчезающей окклюзии" при динамическом ангиографическом обследовании. В анамнезе – тромбоэмболии других органов.
Гемодинамический	15%	Наличие патологии экстра- и/или интракраниальных артерий (атеросклеротическое поражение, деформации артерий с септальными стенозами, аномалии сосудистой системы мозга). Гемодинамический фактор (снижение АД, падение минутного объема сердца).
Лакунарный	20%	Предшествующая артериальная гипертония
По типу гемореологическоймикроокклюзии	9%	Отсутствие какого-либо сосудистого заболевания установленной этиологии (атеросклероз, артериальная гипертония, васкулиты, васкулопатии, кардиальная, в том числе коронарная патология). Отсутствие гематологической патологии установленной этиологии (эритремия, вторичные эритроцитозы, коагулопатии, антифосфолипидный синдром). Наличие выраженных гемореологических изменений, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза.

Однако, для того, чтобы увидеть реальное улучшение ситуации с инсультом в популяции, необходимо правильное применение этих препаратов, максимальный охват нуждающихся пациентов, поскольку даже самые мощные и современные из этих лекарственных препаратов имеют достаточно высокие показатели NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события), особенно при первичной профилактике инсульта.

Только многолетняя синхронизация усилий врачей всех специальностей поможет добиться реального снижения заболеваемости инсультом, поскольку вклад одного специалиста не может изменить ситуацию в целом, а его роль в судьбе конкретного (даже идеально леченного) пациента оценить чрезвычайно сложно.

1.1. Ведение больных с ФП. Профилактика инсульта

1.1.1. Эпидемиология ФП и ее значимость для здравоохранения

Фибрилляция предсердий (или мерцательная аритмия) осложняет течение всех кардиологических заболеваний (в частности, артериальной гипертензии) и многих некардиологических, что делает ее наиболее распространенным клинически значимым нарушением сердечного ритма, значительно увеличивающим риск ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) [76,243,280,287].

По данным иностранных исследователей распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2%, причем этот показатель связан с возрастом и возрастает от <0,5% у больных 40-50 лет до 5-15% среди пациентов 80 лет. В ближайшие50 лет ожидается существенное увеличение распространенности ФП [184,205,282,291,363]. Несколько чаще, чем у женщин, ФП развивается у мужчин. После 40 лет риск развития ФП составляет около 25% [268].

В российской популяции распространенность ФП по расчетным данным составляет 3,2 на 1000 человек, абсолютное количество больных – около 2,5 млн. Суммарные затраты, связанные с мерцательной аритмией, в РФ оцениваются в 102,92 млрд руб. в год, половину из них составляют расходы на стационарное лечение. Социальное и экономическое бремя ФП определяется также значительным снижением продолжительности и качества жизни пациентов с ФП, связанным с резким повышением риска сердечной недостаточности и инсульта[29].

ФП является независимым фактором риска смерти, повышая ее вероятность в 2 раза [241,363]. Госпитализации, связанные с ФП (с острым коронарным синдромом, декомпенсацией сердечной недостаточности, тромбоэмболическими осложнениями и для неотложного лечения самойаритмии), составляют около трети всех госпитализаций из-за нарушений ритма сердца [76].

ФП является одной из причин внутриполостного тромбоза, прежде всего - в ушке левого предсердия, который становится субстратом для развития т.н. кардиоэмболического инсульта, доля которого в структуре патогенетических форм нарушений мозгового кровообращения достигает по оценкам отечественных исследователей 22% [76,78]. Иностранные авторы оценивают его частоту в 14-30% всех ишемических инсультов. Отмечается, что такие нарушения мозгового кровообращения тяжелее текут и приводят к бóльшей инвалидизации [122].

Риск инсульта при ФП увеличиваетсяв 5 раз, наличие мерцательной аритмии, как считается,обуславливает развитие каждого пятогоинсульта. Инсульты, причина которых не объяснима (“криптогенные”) нередко могут быть осложнением недиагностированной ФП [241,246]. Показатели летальности, рецидивирования и инвалидизации у больных с инсультом выше при наличии ФП, так же, как и затраты на их лечение [76].

1.1.2. Связь ФП с сердечно-сосудистыми и не кардиологическими заболеваниями

ФП является осложнением различных сердечно-сосудистых заболеваний [289,296], создающих субстрат для ее возникновения и сохранения. ФП осложняет течение как функциональных расстройств, так и структурных заболеваний миокарда, перикарда, клапанного аппарата и крупных сосудов сердца, как врожденных, так и приобретенных [338]. ФП, возникающую у больных без структурного заболевания сердца (что встречается крайне редко), называют “изолированной” [119].

Многочисленные маркеры общего сердечно-сосудистого риска и/или поражения сердца ассоциированы с ФП, не являясь ее непосредственными этиологическими факторами.

Помимо возраста, мощнейшим фактором возникновения, прогрессии и осложнений ФП является артериальная гипертензия. Поэтому качественный контроль над гипертензией является важнейшей составляющей ведения

больных с ФП [272].Тесная патогенетическая взаимосвязь ФП и АГ, их совместный вклад в заболеваемость инсультом определили для нас необходимость создания регистров больных с обоими состояниями для ретроспективной оценки особенностей ведения таких больных и выявления возможностей исправления ситуации.

Основой гипотензивной терапии у больных с ФП являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или, при их непереносимости, антагонисты рецепторов к ангиотезину 2 (АРА2, сартаны) [185,276,340], замедляющие структурное ремоделирование сердца, снижающие частоту возникновения и рецидивирования ФП, особенно при сочетании ФП с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и/или хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [228,376].

Считается, что ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают не менее 20% больных с ФП [289,296], причем механизмы взаимосвязи этих патологий изучены не до конца [211].

Частота ИБС, как этиологического фактора, по-разному оценивается отечественными (87,7-93,8% [10,69]) и зарубежными (17-34% [256,296]) исследователями, что связывают с использованием иностранными специалистами более строгих критериев ИБС: перенесенный инфаркт миокарда, положительный объективный тест на ишемию (стресс-эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография сердца с нагрузкой) и/или признаки стенозирующего атеросклероза, выявленные при коронароангиографии.

Так, при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) 150 пациентам с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (61$\pm$11 лет, 67% мужчин, 58% бессимптомные) с низкой (59%) или промежуточной (25%) претестовой вероятностью ИБС и сопоставимой группе из 148 пациентов без ФП в анамнезе выявлено, что в первой группе у 18% больных не было признаков ИБС, у 41% больных обнаружены стенозы коронарных артерий менее 50% диаметра, а у 41% больных – более

выраженное стенозирующее поражение; во второй группе эти значения составили 32%, 41% и 27% соответственно (P=0,010), что четко указывало на связь ФП с обструктивной ИБС [299].

В двух исследованиях пациентов с ФП, которым проводилась МСКТ, было показано, что частота субклинической ИБС была у них существенно выше, чем у больных групп контроля с нормальным синусовым ритмом: 74% и 63%, p <0,001 [145] и 49% и 34%, P =0,008 [381]. Различия данных могут быть объяснены отличиями изученных популяций и подходов к диагностике ИБС. Интересно, что в первом из этих исследований связь с ИБС являлась статистически значимой только у больных с персистирующей ФП, а во втором отмечено, что ФП (независимо от формы) и диаметр левого предсердия (ЛП) являются предикторами ИБС.

При этом одноцентровый ретроспективный анализ пациентов с верифицированной ИБС и ФП (N=796) и синусовым ритмом (n=785) не выявил ассоциации между особенностями анатомии коронарного поражения и ФП [286].

Имеются неожиданные данные крупного мета-анализа: ФП на 54% увеличивает относительный риск инфаркта миокарда, однако имевшаяся исходно ИБС у больных с ФП риск инфаркта, напротив, снижала [333].

Отечественными исследователями отмечено, что в реальной клинической практике у больных с ФП роль ИБС переоценивается (в 43,7% случаев связь ФП с коронарной патологией отвергалась), а роль АГ (выявляемойу 91% госпитализированных пациентов с ФП) – недооценивается[80].

Взаимосвязь ФП и ХСН двусторонняя – ФП может быть иосложнением, и причиной ХСН[224,251]. Прогноз больных с ФП и ХСН, как со сниженной (<40%), так и с нормальной фракцией изгнания (ФИ) ЛЖ (≥50%), хуже, чем у пациентов без ХСН [250,270,308]. Данных о группе пациентов с ХСН и промежуточными значениями ФИ ЛЖ (40-49%) пока мало. ХСН II-IV функционального класса (ФК) NYHA выявляется у 30% больных с ФП, а ФП

– у 30-40% пациентов с сердечной недостаточностью, что может затруднять интерпретацию симптомов пациента и выбор лечебной тактики [289,296]. Для профилактики ФП и ее рецидивов также рекомендовано применять ИАПФ/АРА2 [228,340].

Важно, что ХСН ухудшает прогноз больных с ФП и увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, а АГ, помимо этого увеличивает и риск геморрагических осложнений.

Значительно повышен риск ФП у больных с первичными кардиомиопатиями, особенно у молодых [275]. Причиной ФП первичные кардиомиопатии являются приблизительно в 10% случаев [289,296].

Патология сердечных клапанов (прежде всего, митральный стеноз и пороки аортального клапана, приводящие к увеличению размеров левого предсердия) обнаруживается примерно у 30% больных с ФП, до 10-15% имеют дефект межпредсердной перегородки [289,296]. ФП, развивающуюся у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца или с ревматическим митральным стенозом, называют “клапанной”, остальные больные относятся к неклапанной ФП, что чрезвычайно важно при выборе антикоагулянтов [76,243].

В эпидемиологических исследованиях нарушение функции щитовидной железы у больных с ФП диагностировали достаточно редко [289,296], однако и гипо- и гипертиреоз, в т.ч. субклинический, могут быть единственной причиной ФП и, во всяком случае, влиять на ее течение.

До четверти пациентов с ФП имеют избыточную массу тела [296], выраженность ожирения коррелирует с риском ФП, ее осложнений (прежде всего, инсульта) и смерти [219,309,378,379]. Известно, что больные с ожирением имеют большую выраженность диастолической дисфункции, симпатического тонуса, воспаления и жировой инфильтрации предсердий [235,335,375].

Сахарный диабет (СД) выявляется у 20% больных с ФП, их взаимосвязь объясняется общностью факторов риска и самостоятельной ролью СД в

поражении предсердий [167,326,341]. СД повышает риск инсульта и других осложнений ФП [172], однако не увеличивает количество геморрагических осложнений при лечении антикоагулянтами [310].

1.1.3. ФП и хроническая болезнь почек

В последнее десятилетие наднозологическое понятие “хроническая болезнь почек” (ХБП), объединяющее хронические повреждения почек различной этиологии на основе единства патогенетических механизмов, общности факторов риска и прогрессирования, и, главное, способов первичной и вторичной профилактики, перешло из узкоспециальной терминологии в ежедневную практическую деятельность врачей многих специальностей [72].

Учитывая большое количество пациентов, имеющих признаки ХБП (снижение фильтрационной способности почек, выделение белка с мочой), понятно, что эта популяция частично пересекается с не менее обширной популяцией пациентов, страдающих ФП. Вероятность сочетания этих двух состояний весьма высока: считается, что распространенность ХБП в общей популяции достигает 10% [72], а ФП встречается у 15-20% больных с ХБП [198,243], причем частота развития ее приступов коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [124]. Ожидается увеличение распространенности обоих состояний в связи со старением общей популяции и увеличением частоты общих факторов риска: артериальной гипертензии, ИБС, ожирения, сахарного диабета, сердечной недостаточности.

Для диагностики ХБП необходимо доказательство персистирования маркеров почечного повреждения в течение более трех месяцев. В реальной клинической практике это состояние нередко неправильно диагностируется на основании однократного выявления сниженной СКФ. При этом большое количество клинических ситуаций, сопровождающихся острой почечной дисфункцией, завершаются выздоровлением или существенным улучшением

и не приводят к клиническим, лабораторным или инструментальным признакам хронизации процесса. При ФП, напротив, СКФ со временем имеет тенденцию к снижению [329]. Таким образом обосновать существование ХБП можно при подтверждении наличия маркеров почечного повреждения, как минимум, двумя исследованиями с 3-месячным интервалом. Однократного исследования может оказаться достаточно только у больных с необратимыми структурными изменениями почки, выявленными с помощью визуализирующих инструментальных методов или прижизненном морфологическом исследовании - нефробиопсии.

Обычно ХБП диагностируется при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2. Некоторые сложности при сопоставлении и интерпретации данных возникают в связи с использованием разными авторами различных подходов к расчету СКФ (наиболее современная и точная формула CKD-EPI; формула MDRD; формула Cockcroft-Gault, использовавшаяся в большинстве рандомизированных контролируемых исследований, в т.ч. с новыми оральными антикоагулянтами), в некоторых исследованиях пороговым значением СКФ, определяющим ХБП считали 50 мл/мин/1,73м^2 [198].

В отечественных рекомендациях по ведению пациентов с ФП 2012 г [76] отдельного раздела, посвященного сочетанию ФП и ХБП, нет. В европейских рекомендациях 2016 г эта коморбидность обсуждается в особом, хоть и коротком, разделе [243]. Представлено две позиции: 1. Оценка почечной функции по сывороточному креатинину или клиренсу креатинина рекомендована всем больным с ФП для выявления патологии почек и правильного дозирования лекарственных препаратов (I A); 2. Всем пациентам с ФП, получающим оральные антикоагулянты, почечная функция должна оцениваться не реже одного раза в год для выявления ХБП (IIa,B).

При этом круг вопросов, возникающих при ведении больных с сочетанием ФП и ХБП, существенно шире, что подтверждается большим количеством публикаций, посвященных этой проблеме, в том числе отечественных [36,37,86,101,102,105].

Двусторонняя связь ФП и почечной дисфункции показана в ряде исследований, продемонстрировавших, что нарушение почечной функции увеличивает вероятность развития ФП и, наоборот, у пациентов с мерцательной аритмией увеличивается вероятность ХБП [222,380]. Ассоциация ФП и ХБП объясняется существованием общих факторов риска (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология) и механизмов развития (воспаление, оксидативный стресс, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)).

Интересно, что ХБП является независимым предиктором рецидива ФП после проведения катетерной аблации у больных с неустойчивыми формами ФП, что, вероятно, стоит учитывать при отборе кандидатов на эту процедуру [281].

Чрезвычайно важно то, что ХБП у больных с ФП увеличивает вероятность инсульта и кровотечений [114,183,306]. Хотя нарушение функции почек не входит в список факторов риска инсульта, оцениваемых шкалой CHA_2DS_2Vasc, известно, что протеинурия или снижение СКФ у больных с ФП также увеличивает и риск развития тромбоэмболических эпизодов [183].

Хотя прогностическая точность шкалы CHA_2DS_2Vasc у больных с ХБП сохраняется, самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение почечной дисфункции у больных с ФП настолько велико, что возникают предложения внести ее в алгоритм расчета вероятности инсульта. Разработана шкала R_2CHADS_2, в которой наряду с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и пожилым возрастом (каждый фактор оценивается в 1 балл), включена почечная дисфункция (оценивается в 2 балла, как и перенесенное нарушение мозгового кровообращения) [316]. Эта модифицированная шкала была валидизирована не только в отношении риска инсульта при ФП, но и в отношении успешности катетерной аблации при ФП [249]. Кроме того, этот

инструмент оказался приемлемым предиктором годичной смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией изгнания левого желудочка и ФП. Интересно, что наибольшая предсказательная точность шкалы оказалась у пациентов с ХСН и синусовым ритмом [148].

Однако фокус внимания практических врачей обычно смещен на тот факт, что почечная дисфункция является одним из пунктов шкалы HAS-BLED, т.е. ее наличие у больного с ФП увеличивает риск геморрагических осложнений, что часто негативно влияет на принятие решений о назначении оральных антикоагулянтов (ОАК). Надо отметить, что шкала HAS-BLED не рассматривается как “противовес” шкале CHA_2DS_2-Vasc. Какое бы количество баллов по ней ни было набрано, это не является противопоказанием к назначению ОАК, а лишь указывает на необходимость коррекции обратимых факторов риска кровотечений и большую осторожность в лечении с более тщательным мониторингом коагуляции. Кроме того, при оценке вероятности кровотечений с помощью этой шкалы, нарушение функции почек определяют, как повышение уровня креатинина сыворотки выше 200 мкмоль/л (а не снижение СКФ), постоянный гемодиализ или трансплантация почки [317].

Наиболее значимые в практическом отношении особенности сочетания ФП и ХБП связаны с изменением фармакокинетики антиаритмических препаратов и антикоагулянтов у больных со сниженной почечной функцией, что может требовать коррекции дозы лекарств.

Считается, что безопасно можно применять антикоагулянты у больных с ФП и ХБП до 4 стадии включительно (СКФ>15 мл/мин), доказательная база для этого накоплена внушительная. Так, у 805 из 1936 рандомизированных в исследование SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) пациентов расчетные значения СКФ были <59 мл/мин/1,73 $м^2$ (3 стадия ХБП), что не помешало им улучшить прогноз при достижении международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 с помощью варфарина [201].

Это подтверждают данные крупного шведского когортного исследования, в котором назначение пациентам с ФП и ХБП варфарина снижало риск инсульта (отношение рисков 0,76; 95% доверительный интервал 0,72-0,80) [174], в то время как риск кровотечений увеличивался незначительно, преимущественно в период начального подбора терапии [230].

Мета-анализ 6 ретроспективных и 5 проспективных исследований, включивших более 48500 пациентов с ФП и ХБП, 11600 из которых получали варфарин, подтвердил, что вплоть до 4 стадии ХБП использование варфарина снижало риск тромбоэмболических событий и смертности, не повышая вероятность больших кровотечений. У больных с ФП в терминальной стадии ХБП (получающих заместительную почечную терапию) варфарин не снижал риск инсульта и смертность, но повышал вероятность геморрагических осложнений [160]. При этом в ретроспективном когортном исследовании данных 14892 пациентов старше 66 лет с ФП за год наблюдения события первичной композитной конечной точки (смерть по любой причине, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака) наступали реже в группе получающих варфарин, независимо от степени снижения СКФ (диапазон значений в изучаемой популяции от <30 до >90 мл/мин/1,73 м^2). Увеличение риска больших кровотечений на фоне приема варфарина отмечено только в подгруппе больных с СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м^2 [229].

Мета-анализы данных, полученных в исследованиях больных с ФП и получающих гемодиализ, направленные на оценку эффективности и безопасности варфарина, к сожалению, пока приходят к противоречивым выводам: от отсутствия его влияния на риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений [196], до выявления тенденций к улучшению прогноза таких пациентов при использовании варфарина [371]. Это еще раз подчеркивает необходимость проведения проспективного исследования, специально посвященного эффективности и безопасности применения антитромботических средств у больных с сочетанием ФП и терминальной ХБП, получающих заместительную терапию хроническим гемодиализом. По

всей видимости, для таких пациентов требуется разработка особых режимов приема оральных антикоагулянтов в междиализные дни, поскольку в день проведения сеанса они получают значительную дозу гепарина. Возможно, альтернативой станет регулярный прием оральных антикоагулянтов на фоне безгепаринового диализа. Чрезвычайно важен для таких больных качественный мониторинг МНО при назначении варфарина для улучшения эффективности и безопасности лечения.

Мета-анализ основных исследований НОАК показал, что пациенты с ФП и легкой или умеренной ХБП, получавшие НОАК, имели меньшие риски инсультов, системных эмболий или больших кровотечений, чем пациенты на варфарине [163]. При сравнении эффективности и безопасности четырех имеющихся сегодня НОАК с варфарином у больных с ФП и умеренной ХБП в ходе мета-анализа пяти исследований с 13878 пациентами, была высказана гипотеза, что оптимальный клинический профиль имеют апиксабан и эдоксабан в стандартных дозах [117].

В британском руководстве по ведению больных с ХБП при снижении СКФ до 30-50 мл/мин/1,73 $м^2$ для тромбопрофилактики при ФП предпочтительным считается использование апиксабана, а не варфарина [150].

Использование НОАК при снижении почечной функции имеет следующие особенности: дабигатран применяют в дозе 150 мг 2 р/д при клиренсе креатинина $\geq$50 мл/мин, в дозе 110 мг 2 р/д при его снижении до 30-49 мл/мин. При дальнейшем снижении почечной функции его использование запрещено. Доза ривароксабана снижается с обычной (20 мг 1 р/д) до 15 мг 1 раз в день у больных с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин, а апиксабана – с 5 до 2,5 мг 2 р/день при наличии двух из следующих трех признаков: возраст 80 лет и старше, вес $\leq$60 кг, сывороточный креатинин $\geq$133 мкмоль/л. Ривароксабан и апиксабан не применяют при снижении клиренса креатинина <15 мл/мин [76,243]. Надо помнить, что ни у одного НОАК эффективность и безопасность у больных с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин не изучались,

поэтому при такой выраженности почечной дисфункции требуется предельная осторожность и тщательный мониторинг основных лабораторных показателей [61].

Доказательных данных по применению новых оральных антикоагулянтов у больных с ФП, получающих лечение программным гемодиализом, или после трансплантации почки на сегодняшний день нет [274]. Результаты проведенных работ у диализных больных противоречивы [135,347], что, также как и в случае с варфарином, обуславливает необходимость в проведении проспективных контролируемых исследований в этом направлении [146].

Известно, что достижение оптимальной антикоагуляции при применении варфарина у больных с нарушенной функцией почек связано с несколько бóльшими трудностями. Результаты больших наблюдений демонстрируют прямую корреляцию выраженности почечной дисфункции с долей времени нахождения в целевом диапазоне значений МНО (timeintherapeuticrange, TTR) [386].

1.1.4. Течение ФП и связь ее типов с риском инсульта

Современная классификация типов ФП по течению выделяет впервые выявленную (независимо от длительности и тяжести симптомов), пароксизмальную (длительностью до 7 суток), персистирующую (продолжается более 7 дней и для ее устранения необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия), длительно персистирующую (продолжается в течение ≥1 года и выбрана стратегия восстановления синусового ритма и его сохранения с использованием антиаритмической терапии и/или аблации) и постоянную ФП. Эта классификация имеет значение для выбора тактики антиаритмической терапии.

Частота рецидивов ФП, как показывают наблюдения, достигает 10% в первый год после установления диагноза и около 5% в год в дальнейшем,

однако прогрессирование ФП и развитие ее осложнений могут существенно ускоряться по мере старения и при наличии сопутствующих заболеваний [241,242].

С начала XXI века принято считать, что все формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) в равной степени повышают риск инсульта [76,243]. Этот тезис основан на данных большого количества рандомизированных клинических исследований (РКИ), изучавших прогноз пациентов с различными формами ФП [126,165,176,202,211]. В рекомендациях отечественных и зарубежных экспертов [76,243] этот постулат приводится скорее для того, чтобы обратить большее внимание практических врачей на необходимость профилактики инсульта даже у больных с пароксизмальной формой ФП, у которых риск тромбоэмболических осложнений нередко недооценивается, им реже назначают ОАК [176,214,298].

Однако в последние годы, по мере проведения ретроспективных анализов крупных РКИ антитромботических препаратов, регистров пациентов с ФП из реальной клинической практики, все чаще звучат заявления о том, что риск инсульта и системной эмболии существенно выше у больных с более устойчивыми формами ФП - персистирующей и постоянной [115,345,357,365,372]. Интересно, что при отсутствии антикоагулянтной профилактики (на фоне применения ацетилсалициловой кислоты), форма ФП становится сильным независимым предиктором инсульта и может рассматриваться как дополнительный способ оценки риска и пользы применения ОАК, особенно у больных низкого риска [372].

В крупнейшем японском регистре пациентов с ФП (J-RHYTHM Registry) было показано, что риск тромбоэмболических событий у больных с пароксизмальной ФП в два раза ниже, чем у пациентов с постоянной формой. Однако после нормализации групп по другим факторам риска шкалы CHA_2DS_2-VASc значимость этих отличий исчезала. К сожалению, в этой

работе не проводился анализ влияния формы ФП на прогноз в подгруппах больных, получавших и не получавших ОАК [223].

В 2015 г были опубликованы данные еще одного крупного японского регистра больных с ФП (Fushimi AF Registry). У пациентов с пароксизмальной ФП (n=1588) риск тромбоэмболических событий был ниже, чем при более устойчивой ФП (n=1716). Причем статистическая значимость отличий не зависела от применения ОАК (отношение рисков (ОР) при пароксизмальной/устойчивой ФП среди не получавших ОАК составило 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,27-0,75; P<0,01, а для получавших ОАК – 0,59; 95% ДИ 0,35-0,93; P=0,03) и сохранялась после коррекции данных по другим факторам риска инсульта. Риск смерти по любой причине также был статистически значимо ниже у больных с пароксизмальной формой ФП, не получавших ОАК; при их использовании отличия по этому показателю не были статистически значимыми. Прогрессия пароксизмальной ФП в одну из устойчивых форм приводила к повышению вероятности инсульта. Авторы считают, что отличия в сравнении с J-RHYTHM Registry могли быть обусловлены большим количеством пациентов с длительным периодом синусового ритма после (возможно единственного) пароксизма ФП, риск инсульта у которых, безусловно, меньше [365].

Важно еще и то, что многие из процитированных РКИ включали преимущественно пациентов без тромбоэмболических осложнений в анамнезе, т.е. отвечали на вопросы об эффективности и безопасности их первичной профилактики. Поэтому роль формы ФП для стратификации риска в ситуации вторичной профилактики остается предметом дискуссии.

В этом отношении интересны данные, опубликованные в 2016 г M.Koga и соавторами. Из популяции проспективного многоцентрового исследования SAMURAI-NVAF (Stroke Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Nonvalvular AF) были отобраны 1192 пациента с неклапанной ФП, госпитализированных в течение 7 дней после развития инсульта или ТИА. Больных разделили на группы с пароксизмальной (n=434, 44% женщин,

96,5% на антикоагулянтах) и устойчивой (n=758, 44,3% женщин, 94,7% на антикоагулянтах) формами ФП. За время наблюдения (1,8 (0,93-2,0) лет) выяснилось, что больные с устойчивой ФП имели больший риск тромбоэмболических событий (ОР 1,95; 95%ДИ 1,26-3,14; *p*=0,003), и тенденцию к повышению риска геморрагических осложнений (ОР 1,13; 95% ДИ 0,63-2,08), возможно из-за того, что чаще получали варфарин [247].

За последние годы также было показано, что больные с устойчивыми формами ФП имеют более выраженный неврологический дефицит и худший прогноз в течение 7 и 90 дней после ишемического инсульта, чем больные с пароксизмальной формой мерцательной аритмии [161,162,292]. Кроме того, по данным магнитно-резонансного исследования количество зон бессимптомной церебральной ишемии выше у пациентов с устойчивыми формами ФП [179].

1.1.5. Клиническая симптоматика ФП по EHRA

Симптоматика ФП может значительно снижать качество жизни пациентов из-за развития таких симптомов, как ощущение сердцебиения, усталость, головокружение, одышку, боль в груди и беспокойство [119,354,368]. В 2007 г. Европейской Ассоциацией по Сердечному Ритму (European Heart Rhythm Association) для оценки выраженности симптомов ФП был предложен индекс EHRA (EHRA score) [241]. В зависимости от их выраженности выделяют четыре класса больных с ФП: EHRA I – указанные симптомы отсутствуют, EHRA II – мягкая симптоматика – ежедневная активность пациента не нарушена, EHRA III – выраженная симптоматика – наличие ФП ограничивает нормальную ежедневную активность пациента, EHRA IV – тяжелая симптоматика, нормальная ежедневная активность прекращается. Этот показатель призван оценить выраженность жалоб пациентов, и не связан с формой ФП, определяемой врачом. Авторы предлагают оценивать индекс EHRA только в период возникающей и/или

имеющейся ФП, поскольку многие из входящих в него симптомов неспецифичны и характерны для ХСН.

1.1.6. Подходы к лечению больных с ФП. Оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений

Две основных цели лечения больных с ФП – улучшение их прогноза за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего, инсульта) и улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптоматики ФП.

Терапия, направленная на улучшение симптоматики, осуществляется в виде стратегии контроля ритма (при каждом приступе ФП синусовый ритм восстанавливается электрической или медикаментозной кардиоверсией, в дальнейшем назначаются антиаритмические препараты для его поддержания) и стратегии контроля частоты сердечных сокращений (попытки восстановления синусового ритма прекращаются, назначаются пульсурежающие препараты для нормализации самочувствия) [76,243]. Многочисленные клинические исследованияпоказали, что с точки зрения прогноза пациентов эти стратегии равноценны [109,210].

Многочисленные клинические исследования показали, что уменьшение смертности, связанной с ФП, прежде всего, за счет снижения частоты инсульта происходит при использовании антитромботической терапии [200,220,240,264,289,334]. Именно поэтому в клинических рекомендациях по ведению больных с ФП, как европейских [76], так и отечественных [243], столь существенное внимание уделяется профилактике тромбоэмболических осложнений с помощью ОАК, преимущества которых перед отсутствием терапии или приемом антиагрегантов (АА) были отчетливо продемонстрированы у пациентов с различным риском инсульта [199,151].

Поскольку их прием должен фактически быть пожизненным и увеличивает риск кровотечений, большой акцент в руководствах сделан на правильной оценке баланса показаний и противопоказаний к проведению

профилактики, т.е., практически, к оценке соотношения рисков тромбоэмболических и геморрагических осложнений у конкретного больного с ФП. В настоящий момент для этого используются две простых шкалы, прогностическая ценность которых была доказана на крупных когортах больных с ФП. Шкалы CHA_2DS_2-VASc [266] и HAS-BLED [317] учитывают наиболее значимые факторы риска и значительно упрощают отбор больных с ФП, которым показано назначение ОАК (Таблица 2).

Таблица 2. Шкалы CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED, используемые для оценки риска тромбоэмболических (инсульта) и геморрагических осложнений у больных с ФП.

Шкала CHA2DS2VASc		**Шкала HAS-BLED**	
Фактор риска	Баллы	Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция ЛЖ	1	Артериальная гипертония (САД >160 мм рт.ст.)	1
Артериальная гипертония	1	Нарушение функции почек (постоянный гемодиализ, трансплантация почки или креатинин сыворотки выше 200 мкмоль/л)	1
Возраст > 75 лет	2	Нарушение функции печени, хроническое заболевание (например, цирроз) печени	1
Сахарный диабет	1	Подтвержденный инсульт в анамнезе	1
Перенесенный инсульт/ТИА/системные тромбоэмболии	2	Кровотечение в анамнезе, геморрагический диатез или анемия	1
Сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий или аорты)	1	Нестабильное или высокое МНО или выход его значений за пределы терапевтического диапазона более 40% времени	1
Возраст 65—74 года	1	Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (например, антиагреганты и НСПВП)	1
Женский пол	1	Алкоголь (употребление более 8 порций в неделю)	1
Максимальная сумма баллов	9		8

Пациентам с неклапанной ФП, имеющих сумму баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc = 1 (для женщин необходимо наличие любого другого, кроме

пола, из учитываемых этой шкалой факторов [175,304]), необходимо рассмотреть необходимость назначения ОАК (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B), тщательно взвесив возможный риск и пользу их применения. Больным, имеющим сумму баллов 2 и выше, назначение ОАК абсолютно необходимо (IA). Пациенты без факторов риска инсульта (сумма баллов = 0 для мужчин и 1 для женщин) в назначении каких-либо антитромботических препаратов не нуждаются (IIIB). При наличии митрального стеноза (умеренного или тяжелого) или протезов клапанов сердца применение антикоагулянтов является обязательным независимо от наличия других факторов риска инсульта [243].

Из Таблицы 2 видно, что многие учитываемые этими шкалами факторы увеличивают вероятность и инсульта, и кровотечений. Важно, что даже высокий риск геморрагических осложнений при оценке по системе HAS-BLEDне является причиной отмены или не назначения антикоагулянтов. Эта шкала нужна скорее для учета факторов, требующих коррекции (АГ, употребление алкоголя, сопутствующая терапия) для снижения риска кровотечений.

У больных, перенесших инсульт, риск повторного нарушения мозгового кровообращения (НМК) оценивается в 2 балла; это диктует обязательное профилактическое применение антикоагулянтов [76,243]. В то же время популяция пациентов, перенесших инсульт, неоднородна с точки зрения риска повторного НМК, что определяет необходимость поиска более точных прогностических факторов для этой категории больных. Кроме того, известно о недостаточном профилактическом применении антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП [129,257]. Для пациентов высокого риска, к которым относятся перенесшие НМК, эта проблема особенно актуальна, поскольку применение ОАК у них значительно затруднено: нередко инвалидизация делает невозможным посещение лечебных учреждений для исследования МНО у больных, получающих варфарин, и существенно

снижает финансовые возможности пациентов, что ограничивает использование дорогостоящих НОАК.

К сожалению, несмотря на широкое применение шкалы CHA_2DS_2-VASc в практической деятельности оценка риска инсульта у больных с ФП проводится не всегда адекватно. Это связано с недостаточно аргументированной констатацией наличия у больного факторов риска. Трудности могут возникать при оценке артериальной гипертензии (в исследованиях пациентов с ФП обычно наличие АГ констатировалось при артериальном давлении (АД) >160/95 мм рт. ст. без гипотензивной терапии или при приёме больным гипотензивных препаратов; при этом есть предположения, что на фоне адекватной гипотензивной терапии риск инсульта не повышается [76]), сосудистого поражения (вместо инструментальных доказательств существования атеросклеротических бляшек или клинических проявлений атеросклероза используются клинические предположения о природе симптомов больного), ХСН (фактором риска инсульта может считаться только документально подтвержденная умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ или недавняя декомпенсация сердечной недостаточности, потребовавшая госпитализации).

Имеется несколько других состояний, отчетливо связанных с более высокой частотой развития инсульта, например, выявленный при чреспищеводной ЭХО-КГ тромбоз в ЛП, спонтанное эхоконтрастирование и низкая скорость кровотока (≤20 см/с) в ушке ЛП, атеросклеротические бляшки в аорте [76]. Дополнительная прогностическая информация у больных с ФП может быть получена при определении концентрации таких биомаркеров, как тропонины или натрийуретические пептиды [208,209]. Известно также, что нарушение функции почек (типично оцениваемой по выраженности протеинурии и снижения скорости клубочковой фильтрации) связано с увеличением риска инсульта, смертности и геморрагических осложнений. При этом пациенты с тяжелой почечной недостаточностью

обычно исключались из клинических исследований и не были достаточно изучены, поэтому оценка риска у них является сложной [274].

1.1.7. Антитромботическая профилактика при ФП: проблемы и возможные решения

Ранее с целью тромбопрофилактики при ФП применялись антиагреганты, однако эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля и их совместного применения оказалась существенно ниже, чем ОАК [200,339]. Хотя использование АСК снижает абсолютный риск инсульта на 0,8% в год при первичной и 2,5% в год при его вторичной профилактике [199], эти цифры могут быть ниже, в зависимости от обсуждаемой популяции и использованных доз.

Статистически значимое превосходство ОАК (варфарина) перед АСК было показано в исследовании BAFTA, как в отношении профилактики любых форм инсульта, других вариантов системной эмболии, так и в отношении внутричерепных кровоизлияний, а частота больших кровотечений была одинакова [273]. Меньшее количество нежелательных событий, включая большие кровотечения, было зафиксировано при использовании варфарина (а не АСК) в исследовании WASPO [323]. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что использование ОАК при неклапанной ФП снижает абсолютный риск инсульта на 2,7% в год [200]. Надо отметить, что для достижения таких результатов требовался тщательный контроль коагуляционного статуса пациентов, получавших варфарин, для достижения целевых значений МНО – 2,0-3,0, а при выходе из этого диапазона значении или прекращении лечения у многих пациентов развивался инсульт.

В настоящий момент, учитывая данные исследования ACTIVE, продемонстрировавшего большую эффективность сочетания АСК с клопидогрелем, чем монотерапии АСК (хотя и уступавшего по эффективности и безопасности варфарину) в профилактике инсульта [153],

такая комбинация может быть рассмотрена у пациентов с неклапанной ФП, категорически отказывающихся от приема ОАК, или у которых назначение этих препаратов по каким-либо причинам невозможно. Однако необходимо разъяснить пациенту большую опасность и меньшую эффективность такого компромисса [76,243].

Сложности длительного поддержания целевого уровня гипокоагуляции на фоне лечения АВК, их взаимодействие с большим количеством лекарственных препаратов и пищевых продуктов делают его применение недостаточно широким. НОАК (прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан)) лишены этих недостатков [112]. Многочисленные клинические исследования НОАК продемонстрировали как минимум сравнимую с варфарином профилактическую эффективность и большую безопасность (ниже риск геморрагического инсульта) [152,191,312]. Каждый из НОАК имеет определенные особенности, позволяющие индивидуализировать выбор препарата для каждого конкретного пациента с ФП. Однако, несмотря на то, что НОАК в последних рекомендациях рассматриваются как предпочтительная (по отношению к АВК) группа профилактических средств у больных с неклапанной ФП, их широкое применение существенно ограничено высокой стоимостью. При этом сопоставление затрат на лечение НОАК и варфарином с необходимым контролем коагуляции демонстрирует преимущества более современных препаратов, кроме больных с очень стабильными показателями МНО [177,216]. Ниши, в которых они не могут конкурировать с АВК – клапанная ФП, пожилые пациенты, больные со значительным снижением почечной функции, для которых АВК остаются единственным эффективным способом профилактики инсульта[168].

Оценка эффективности терапии варфарином на длительных временных промежутках проводится с помощью расчета времени нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR). Существует несколько способов расчета этого параметра, наиболее простым является определение доли измерений

МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. Более точным является метод Rosendaal, учитывающий продолжительность нахождения в и вне целевого диапазона значений МНО [331].

Оптимальным TTR считается 70% и выше, при TTR <40% помимо снижения эффективности повышается риск геморрагических осложнений [284]. При этом в крупных рандомизированных исследованиях средние значения TTR составляли 55-64%, что не мешало продемонстрировать мощный профилактический эффект варфарина [152,191,312].Попытки предсказать на основе клинических параметров вероятность достижения пациентом приемлемых значений TTR при использовании варфарина привели к созданию шкалы SAMe-TT_2R_2 (Таблица 3) [121,180,262].

При наборе пациентом 0-2 баллов вероятность достичь TTR>65% велика, целесообразно начать терапию с более дешевого варфарина. В случае, если сумма баллов ≥3, предпочтительны НОАК или необходимо проведение образовательной программы, направленной на улучшение знаний пациента об особенностях образа жизни при приеме ОАК. Этот инструмент на российских пациентах не валидизирован, возможность его применения сомнительна.

Таблица 3. Шкала SAMe-TT_2R_2.

Состояние / фактор	Баллы
Sex (женский пол)	1
Age (возраст <60 лет)	1
Medicalhistory (два из следующих: АГ, СД, ИМ, ХСН, периферический атеросклероз, инсульт, заболевание легких, печени или почек)	1
Treatment (лекарственные взаимодействия, например, одновременный приемамиодарона)	1
Tobaccouse (курение за последние 2 года)	2
Race (небелая раса)	2

Другие способы профилактики тромбоэмболических осложнений ФП, такие как имплантация фильтра в ушко левого предсердия (Watchman device), несмотря на сопоставимую с применением ОАК эффективность и относительную безопасность, в нашей стране пока широкого применения не получили [125,212,252]. Европейскими экспертами класс рекомендаций для использования подобных устройств оценивается как IIbc уровнем доказанности С [243].

Пациенты с ФП, перенесшие инсульт или ТИА, имеют особенно высокий риск развития инсульта (сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc$\geq$2 баллов), при этом частота применения АК у этой категории больных существенно ниже, чем у более сохранных пациентов. Это можно объяснять значительно ограниченными возможностями контроля за состоянием коагуляции у инвалидизированных неврологических пациентов, получающих варфарин, и финансовыми ограничениями при назначении НОАК. В иностранных работах в последние годы демонстрируется высокая частота применения АК для первичной профилактики тромбоэмболических осложнений ФП, значительное увеличение роли НОАК и высокое качество гипокоагуляции при назначении варфарина. Состояние вторичной профилактики значительно хуже. Так, в работе Luger и соавт. на популяции 758 пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт или ТИА, показано, что АК получали только 49,3% (из которых 50,3% получали АВК, а 49,7% - НОАК). Наиболее важными причинами, по которым не назначалась или отменялась терапия АК, авторы считают пожилой возраст, тяжелый инсульт, плохая динамика восстановления в острой фазе и повышение сывороточного креатинина. Больным, получавшим АК ранее, эти препараты отменяли реже [269].

Вышеописанные сложности при лечении АВК приводят к несколько меньшей их эффективности в реальной клинической практике, как считается, за счет меньшей приверженности больныхк их приему, нежели к существенно более простому приему НОАК [190,254]. Однако данные о

комплаенсе пациентов, длительно получающих АВК и НОАК, весьма ограничены. Исследований со строгой оценкой частоты и правильности их применения, например, с помощью электронных устройств на упаковке препарата, пока не проведено. Проведенные исследования (в основном с дабигатраном) демонстрируют более редкие (но не единичные) случаи отмены НОАК, чем варфарина, в т.ч. у больных с большим риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений [133,134,159,188,206, 277,311].

В крупном австралийском исследовании, проведенном в 2013-2016 гг, показано, что при наблюдении 8656 больных с ФП, получающих апиксабан, дабигатран или ривароксабан в течение 30 месяцев, переходили к приему другого препарата группы НОАК в 14, 31 и 17 % случаев, а к приему варфарина – в 8,9 % случаев (для всех НОАК) [351].

Еще одной проблемой является применение дорогостоящих НОАК в неправильных дозах и режимах, что может приводить к снижению их эффективности и безопасности, однако доказательные данные несколько противоречивы.

Крупное когортное исследование, проведенное в США, показало, что среди 14865 больных с неклапанной ФП, получавших НОАК в 2010-2015 гг, снижение почечной функции, требующее снижения дозы этих препаратов (СКФ <30 мл/мин/1,73м^2 для дабигатрана, <50мл/мин/1,73м^2 для ривароксабана и сывороточный креатинин >1,5 мг/дл для апиксабана), было выявлено у 1473 больных (9,9%), из них 43% получали стандартные дозы НОАК (потенциальная передозировка). Из больных с нормальной почечной функцией 13,3% получали сниженные дозы НОАК (потенциальное снижение эффекта).

Среди больных со снижением почечной функции частота развития инсульта достоверно не отличалась при использовании нормальных и сниженных доз НОАК, однако частота больших кровотечений была статистически значимо выше при использовании стандартных доз. У

пациентов с нормальной почечной функцией статистически значимые отличия в частоте развития инсульта (но не геморрагических осложнений) отмечены только для больных, получавших неоправданно низкие дозы апиксабана, но не других НОАК [387].

Влияние сниженных доз НОАК на прогноз несколько иначе выглядит при оценке данных из трех национальных регистров в Дании (16751 больных с неклапанной ФП, которым в 2011-2016 гг врачами были назначены сниженные дозы НОАК). В сравнении с варфарином при годичном наблюдении в группе апиксабана наблюдалась тенденция к более частому развитию тромбоэмболических осложнений, а в группе дабигатрана была отмечена статистически значимо большая частота геморрагических осложнений [295].

Использование врачами субъективных критериев для снижения дозы НОАК продемонстрировал и анализ, проведенный на 5738 больных с ФП из 242 центров регистра ORBIT-AF II, получавших НОАК. Дозы, рекомендованные FDA для профилактики тромбоэмболических осложнений, получали 87% больных. 9,4% пациентов получали более низкие, чем требовалось, дозы, а 3,4% - более высокие, что за год наблюдения в первом случае было ассоциировано с большим риском госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, а во втором – с большим риском смерти по любым причинам. Авторам исследования не были доступны аргументы врачей, назначавших НОАК в неправильных дозах, однако они предполагают, что более высокие дозы назначали больным с более высоким риском инсульта, а более низкие – пациентам с высоким риском геморрагических осложнений. Другими факторами, который мог привести к ошибкам, можно считать умеренную почечную дисфункцию, неправильный способ расчета СКФ и плохое знание врачами рекомендованных доз НОАК. Авторы считают, что улучшение качества антикоагулянтной профилактики с помощью НОАК может быть достигнуто при амбулаторном наблюдении таких больных в тех

же антикоагуляционных клиниках, что и пациентов, получающих АВК [360,385].

Для улучшения качества антикоагулянтной профилактики необходимо повышать уровень знаний больных о проблеме и путях ее решения [206]. Европейские эксперты предлагают добиваться этого с помощью распространения печатной информации в виде листовок, инструкций и индивидуальных карточек пациента при назначении АК, проведения групповых занятий с больными. Отмечается, что знания пациентов должны регулярно обновляться, т.е. образовательные мероприятия должны повторяться [243,252]. Несколько организаций создали для онлайн-поддержки больных специальные веб-сайты (EHRA (www.afibmatters.org/), AF Associationinthe UK (www.atrialfibrillation.org.uk/), AnticoagulationEurope (www.anticoagulationeurope.org/) и AFNET (www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de). Определенные перспективы связывают с внедрением специальных приложений для мобильных устройств, помогающих больным повысить уровень информированности и приверженности к лечению АК. Однако пока подобные исследования не смогли продемонстрировать своей практической значимости, хотя некоторые приложения позитивно оцениваются пациентами, прежде всего из-за своей образовательной ценности [164].

В зарубежных работах демонстрируется, что реализация определенных программ позволяет существенно улучшить качество лечения варфарина и увеличить TTR до 69,2% (эти значения и исходно превышали 55%) на больших популяциях (5000 пациентов) [330].

Значительно меньшее значение TTR зафиксировано в турецком проспективном наблюдательном исследовании WATER (Warfarin in Therapeutic Range). На 572 пациентах с ФП, получавших варфарин, за 22 месяца наблюдения среднее значение TTR составило 42,3 (статистически значимо более высокие значения у больных с клапанной ФП). В этом исследовании также показано, что у больных с TTR <40% были

статистически более высокие показатели смертности, госпитализации по причине заболеваний сердечно-сосудистой системы и не-больших кровотечений. Наблюдалась отрицательная корреляция между TTR и возрастом, суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc[370].

Скандинавские страны являются лидерами не только в частоте применения ОАК у больных ФП, но и в качестве терапии АВК. В шведском национальном регистре (AuriculA) в 2008 г в 67 центрах наблюдали 18391 больных, получавших варфарин, из которых 64% страдали ФП. TTR составило 76,2% и коррелировало с возрастом [384].

Данные о влиянии интенсивного амбулаторного наблюдения на качество терапии варфарином, полученные в нашем исследовании, соответствуют данным регистра ORBIT-AF. Среди 5210 больных с ФП, получавших варфарин, средние значения TTR составили 69% у больных, наблюдавшихся в антикоагуляционных клиниках, по сравнению с 66% у пациентов, получавших лечение в обычных центрах ($p<0,0001$) [318]. Среди факторов, ассоциированных с более низкими значениями TTR, оказались почечная дисфункция и более высокий риск геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

Среди факторов, влияющих на качество антикоагулянтной профилактики у больных с ФП, одним из мощнейших является низкий доход. Так, в регистре ORBIT-AF I 4,6% больных получали медицинскую помощь в рамках системы Medicaid (медицинское страховое покрытие для лиц с ограниченным доходом). Оказалось, что эти пациенты получали ОАК (в т.ч. новые) с той же частотой, что и основная популяция, однако при использовании варфарина достигали статистически значимо меньших значений TTR (60% против 68% соответственно, $P<0,0001$) [300]. Можно предположить (хотя это специально не изучено), что среди больных нашего регистра была значительная доля людей с низким достатком, что, хотя бы отчасти, объясняло плохое состояние антикоагулянтной профилактики.

В отечественных реалиях также показана возможность достижения более высоких значений TTR. Так, например, внедрение в г. Курске и Курской области системы централизованного мониторинга лечения варфарином позволило на большой когорте пациентов (637, из которых 351 с ФП) добиться TTR≥70 при средней длительности мониторинга 24 месяца, что сопровождалось очень низкой частотой тромботических и геморрагических осложнений [91,92].

Эта передовая система, объединяющая районные и городские поликлиники в сеть для передачи результатов анализов на центральный сервер для обработки данных специально разработанной программой, позволяющей в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение МНО, автоматически оповещать врача и пациента об уровне коагуляции и изменять дозу варфарина, несмотря на затраты на начальном этапе, в регионах с малой плотностью населения может оказаться не только эффективной с точки зрения качества профилактики, но и в экономическом отношении.

Однако в условиях отечественного мегаполиса попытки централизации принятия решений в этой области пока не проводились. По-видимому, наиболее слабым с точки зрения качества антитромботической профилактики является амбулаторное звено, одновременно обладающее ключевой важностью, поскольку работа с пациентом ведется на существенно больших временных отрезках. Именно поэтому перенос хотя бы части службы амбулаторного наблюдения за антикоагулянтной профилактикой в стационары, кажется перспективным направлением.

Другое направление работы по улучшению качества профилактики антикоагулянтами связано с фармакогенетикой. Однако на сегодняшний день, несмотря на показанные в некоторых, в том числе отечественных, работах успехи такого подхода, высокодостоверных доказательных данных в пользу определения генетических особенностей, связанных с метаболизмом варфарина, перед его назначением, не получено. Хотя некоторыми

исследователями демонстрируется снижение времени достижения целевых значений МНО, увеличение TTR [19,58,67], и даже снижение частоты геморрагических осложнений [34,81] при учете генетических факторов, ни отечественные, ни зарубежные экспертные сообщества не рекомендуют эти методы для практической деятельности, поскольку не удалось доказать, что их использование способно статистически значимо улучшить прогноз больных. Так, в рандомизированном исследовании, проведенном на 1015 пациентах, было показано, что алгоритм использования варфарина, основанный на фармакогенетических данных, не позволял достигать статистически значимо лучших значений TTR за 4 недели терапии в сравнении с обычным, клиническим подходом [239].

Количество пациентов, получающих ОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП, венозного тромбоэмболизма, тромбоза протезов клапанов сердца, в настоящий момент исчисляется миллионами. Многие десятилетия единственным вариантом проведения такой профилактики оставались АВК, прежде всего – варфарин. Необходимость индивидуальной титрации дозы АВК для оптимальной эффективности и безопасности, значительное количество межлекарственных и пищевых взаимодействий, делали их применение недостаточно удобным и создали предпосылки для появления НОАК, применяемых в фиксированных дозах без необходимости лабораторного мониторинга. До широкого распространения НОАК одним из способов повышения качества антитромботической профилактики было наблюдение пациентов в условиях антикоагулянтных клиник, кабинетов, в которых компетентный медицинский персонал (медицинские сестры или врачи) проводил лабораторный контроль за лечением и на основании результатов исследований МНО индивидуально изменяли дозу принимаемых АВК, консультировали пациентов по вопросам, связанным с их использованием при проведении инвазивных процедур и хирургических вмешательств, а также при развитии геморрагических или тромботических осложнений. Было неоднократно показано, что такой подход

помогает снизить частоту кровотечений и поддерживать эффективность профилактики [332]. В США количество мультидисциплинарных антикоагулянтных клиник превышает 3000, причем их существование считается оправданным не только с точки зрения эффективности и безопасности применения ОАК, но и в финансовом отношении: снижается количество обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций, затраты, связанные с лечением осложнений [129,130].

Начиная с 2009 г, с появлением НОАК, ставших альтернативой АВК у многих пациентов, целесообразность сохранения и развития антикоагулянтных клиник стала подвергаться сомнению. Считалось, что пациентам, получающим НОАК, не будет требоваться длительное и тщательное наблюдение, как в случае с АВК, поэтому более высокую стоимость препаратов нового класса возможно будет компенсировать снижением затрат на мониторинг. Однако дальнейшее наблюдение за использованием НОАК в условиях реальной клинической практики, а не в рамках клинических исследований, показало, что появился ряд проблем. В частности, стали появляться сообщения о том, что приверженность больных к приему НОАК существенно ниже, чем предполагалось, и требует определенной мотивации, поддержки со стороны врача при длительном наблюдении [349]. Нередки случаи нарушения режима приема НОАК, неоправданного снижения дозы и кратности их применения, что снижает профилактическую эффективность этих дорогостоящих препаратов. Кроме того, у некоторых пациентов, получающих НОАК, возникают геморрагические осложнения, а также требуется врачебный совет в периоперационном периоде, как и на фоне применения АВК.

1.1.8. Роль регистров в доказательной медицине. Находки из регистров больных с ФП

Создание и изучение данных регистров пациентов – широко используемый метод доказательной медицины. Основными источниками

информации о клинических проявлениях, течении и прогнозе ФП на протяжении многих лет были наблюдательные исследования. Их результаты послужили основой для проведения РКИ, на базе которых были созданы рекомендации по ведению больных с ФП, в том числе рассматривающие вопросы профилактики тромбоэмболических осложнений. Хотя РКИ являются источниками данных высокого уровня доказательности эффективности и безопасности терапевтических вмешательств, особенности их дизайна (строго очерченные популяции, часто исключающие коморбидных пациентов, жесткие протоколы, требующие частого мониторинга) не позволяют полностью перенести их результаты на общую популяцию и реальную клиническую практику. Следующим шагом доказательной медицины в этом направлении стало создание крупных баз данных на основе многоцентровых или национальных регистров больных с ФП. Это позволило преодолеть основное ограничение наблюдательных исследований, которые обычно проводились в одном центре и охватывали небольшое количество больных, а также изучить ситуацию с реализацией клинических руководств в реальной практике. Структурированный сбор данных в таких регистрах помогает разрабатывать и тестировать новые гипотезы, однако метод регистров имеет и ряд ограничений, связанных с качественной и количественной неоднородностью изучаемых когорт, оцениваемых параметров и взглядов исследователей на рассматриваемую проблему (терминология, дизайн исследования, диагностические и лечебные подходы). По-видимому, только интеграция данных наблюдательных, интервенционных исследований и регистров может дать полную картину [261].

За последние годы за рубежом было создано большое количество регистров больных с ФП, основной целью которых было изучение ситуации с профилактикой инсульта, фармакологическим контролем ритма и частоты сердечных сокращений и катетерной абляцией. Результаты этих

исследований позволили наметить основные направления, в которых должна вестись дальнейшая работа медицинского сообщества [261].

Среди первых регистров больных с ФП наибольшую известность получили REALISE-AF и RECORD-AF, в которых были получены данные о частоте встречаемости ФП во всех ее формах, коморбидности и особенностях тактики ведения больных [113,141].

В дальнейшем, наблюдательные исследования позволили получить данные, которые могут существенно изменить ведение больных с ФП в дальнейшем. Например, несколько расходящиеся с традиционным взглядомрезультаты были получены пригодичном наблюдении за популяцией регистра пациентов с ФП, созданного в Мексике (ReMeFa,TheMexican Registry of Atrial Fibrillation). На этой популяции было показано, что у больных, придерживавшихся стратегии контроля ЧСС, ишемический инсульт развивался статистически значимо чаще (в три раза), чем у пациентов, выбравших стратегию контроля ритма [253].

Создание и анализ данных крупного американского регистра больных с ФП (NRAF, National Registry of Atrial Fibrillation) позволили получить ответ на немаловажный практический вопрос о необходимости и безопасности назначения АК пациентам с 1 баллом по шкале CHA_2DS_2-Vasc (за счет возраста 65-74 лет). Европейские и американские руководства неодинаково трактуют эту ситуацию: первые рекомендуют рассмотреть возможность назначения АК, вторые – нет. Может показаться, что этот вопрос не имеет большого практического значения, однако, он актуален для 10 % больных с ФП, попадающих в эту группу. Как выяснилось, применение варфаринау такихбольных существенно не снижает риск развития инсульта, однакостатистически значимо увеличивает риск геморрагий (преимущественно за счет желудочно-кишечных кровотечений) [118].

Сходные результаты получены при ретроспективном анализе данных Шведского национального регистра здоровья (Swedish nationwide health registries, более 140 тысяч пациентов с ФП). При отборе пациентов со

значением суммы баллов CHA_2DS_2-Vasc = 1 ежегодная частота развития инсульта составила всего 0,1-0,2% для женщин и 0,5-0,7% для мужчин, что существенно ниже, чем считалось ранее [178].

Интересно другое исследование в этом направлении, проведенное на Тайване [147]. При ретроспективной оценке Национальной базы данных страхования здоровья были выявлены больные с ФП: 12935 мужчин с 1 баллом по шкале CHA_2DS_2-VASc и 7900 женщин с 2 баллами, не получавших ОАК или АА. У мужчин ишемический инсульт за 5,2 года наблюдения развился в14,4% (2,75% в год). При этом риск инсульта был неодинаков у мужчин с различными факторами, определяющими его вероятность. Так, ежегодная частота инсульта при наличии заболевания сосудов составила 1,96%, артериальной гипертонии – 2,18%, хронической сердечной недостаточности – 2,37%, диабета – 2,96%. Наиболее значимым фактором риска оказался возраст 65-74 года – в этой подгруппе частота развития инсульта оказалась самой высокой (3,5%). Хотя у женщин с ФП и одним фактором риска ежегодная частота инсульта также колебалась в интервале 1,91-3,34%, особенностей влияния различных факторов риска не выявлено.

Это соответствует данным, полученным в 2001 г при анализе Датского регистра. У пациентов с ФП также было продемонстрировано, что наибольшим негативным прогностическим влиянием на риск инсульта обаладал именоо возраст больных, отмечена сходная частота его развития [305]. Таким образом, на данных из реальной клинической практики была подтверждена необходимость приема ОАК у больных с относительно низким риском, как и постулируется в европейских, азиатско-тихоокеанских и английских рекомендациях. Было показано, что использование АК оправдано у больных с ФП и частотой развития инсульта более 1%. Более точная оценкапрогностического значения использования ОАК у пациентов с ФП, находящихся в “серой зоне” риска инсульта, возможна при проведении проспективных РКИ.

Традиционно учитываемые факторы риска инсульта имеют неодинаковое прогностическое значение, чтодолжно учитываться, а подход к оценке его риска, возможно, должен стать более сложным. Вероятно, принятие решения о назначении АК будет более взвешенным, если, помимо сопоставления риска тромбоэмболических и геморрагических событий,будут учтены также размер (или объем) ЛП, наличие и выраженность кальцификации митрального клапана.

В 2003 г в Германии национальная сеть исследования ФП (AFNET, The German Competence Network on Atrial Fibrillation) объединила сведения о диагностике, лечении больных с ФП, течении и осложнениях этого заболевания. Помимо подробного описания особенностей и частоты сопутстпвующих состояний у этих пациентов (на первом месте – артериальная гипертензия), исследование позволило провести анализ правильности применения ОАК. Оказалось, что большинству пациентов этого регистра тромбопрофилактика проводилась в соответствии с текущими рекомендациями экспертовна всех этапах оказания медицинской помощи. Результаты, полученные при изучении данных этого регистра, были использованы при разработке стандартов медицинской помощи. Планируется продолжение этого исследования для изучения оптимальной продолжительности антиаритмической терапии после успешной электрической кардиоверсии, изучения результатов катетерных вмешательств и аблации в отдаленном периоде [290].

Однако даже в наиболее благополучных в финансовом отношении странах ведение больных с ФП в условиях реальной практики не вполне соответствует современным рекомендациям. Прежде всего это касается внедрения НОАК. Так, по данным крупного регистра EORP-AF (EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation), обобщившего данные 3119 пациентов из 12 европейских стран, наблюдавшихся в 2012-2013 гг, использование АК достигло 80 %, однако применение НОАК пока остается редкостью (варфарин получали 71,6% больных, НОАК – 8,4%).

Около трети пациентов получали АА, преимущественно ацетилсалициловую кислоту, а без антитромботической защиты остались только 4,8% пациентов. Существенные отличия от рекомендаций были зафиксированы у пациентов с низким риском развития инсульта: при сумме баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc = 0 антикоагулянты получали 56,4% больных (к сожалению, абсолютное количество таких пациентов авторами не указано). При высоком риске геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED имелась тенденция к более частому применению антиагрегантов, хотя антикоагулянты в этой подгруппе также использовались [263,264,267].

По данным американских авторов, в период 2007-2011 гг, несмотря на увеличение роли НОАК, количество пациентов, не получающих адекватной тромбопрофилактики существенно не меняется [244].

Анализ большого регистра (n=231 833) пациентов с ФП в реальной практике в Великобритании показал, что около трети из имеющих показания к назначению антикоагулянтов, их не получают. Отмечена значительная распространенность антиагрегантов, особенно у пожилых пациентов [155].

Неутешительные данные подобных регистров побуждают к проведению таких масштабных проектов, как APEL (Anticoagulant Programme East London), в ходе которого частота и правильность применения препаратов для антитромботической профилактики существенно улучшились после реализации сложной образовательной программы для врачей. Считается, что при ее проведении в национальном масштабе в течении трех лет, эта программа позволила бы снизить ежегодное количество инсультов на 1600 [327].

Основные результаты наиболее значимых зарубежных наблюдательных исследований больных с ФП представлены в Таблице 4 (Приложение 1).

1.1.9. Сравнительный анализ данных отечественных регистров больных с ФП

В нашей стране с 2011 г говорится о необходимости создания Единого регистра пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости [9]. Отечественными специалистами также проведено довольно большое количество исследований в этой области. Мы проанализировали данные доступных нам публикаций о результатах наблюдательных программ и регистров больных с ФП, проведенных в РФ. Несмотря на сложности при объединении этих данных, связанные с различиями подходов разных авторов к формированию регистров и представлению информации, сводные данные представляют огромный интерес (Таблица 5, Приложение 2). Для стандартизации данных мы обратились за уточнениями к авторам 14 из 20 цитируемых работ и получили 7 ответов. Все это говорит о наличии в нашей стране сети научно-практических учреждений, которые могли бы стать основой для создания национального регистра больных с ФП с целью улучшения ситуации с медицинской помощью больным с ФП.

При анализе Таблицы 5 обращает на себя внимание большой разброс частот применения АК различных групп, диапазон которого можно объяснять региональными особенностями, уровнем лечебного учреждения и сроками проведения исследования. Своеобразные рекорды были зафиксированы в следующих работах:

Варфарин удалось назначить 71,4% из 325 пациентов с неклапанной формой ФП, находившихся на амбулаторном наблюдении в течение 34$\pm$8,6 месяцев в исследовании RAFAC (Москва) в 2012-2015 гг, причем добиться нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR) более 60% времени удалось у 41% больных за 2 года и у 30% больных за 3 года наблюдения [73]. Максимальные значения частоты использования варфарина в условиях стационара (71,9%) были показаны при ретроспективном одномоментном исследовании 263 историй болезни пациентов с неклапанной ФП,

проведенном в 2012 г в Волгограде. Отмечено, что 72% больных имели целевые значения МНО [63].

Для НОАК такие рекорды зафиксированы в регистре ПРОФИЛЬ (Москва), в котором в амбулаторных условиях удалось увеличить частоту их использования с 6,7% в 2012 г до 63,7% в 2014 г. Однако при дальнейшем наблюдении за 111 пациентами эти значения сократились до 47,7% [52,53]. Максимальная частота применения НОАК в стационаре была продемонстрирована исследователями из Смоленска в 2015-2016 гг – за время госпитализации она была увеличена с 4,2% до 31,3% [90].

При этом можно констатировать, что результаты, фиксируемые в наблюдениях из реальной клинической практике, далеки от идеальных: частота применения антикоагулянтов у больных с ФП остается достаточно низкой, как и качество контроля за коагуляцией при назначении АВК.

Разнородность изученных в этих наблюдательных исследованиях популяций, подходов к их изучению, противоречивость полученных результатов послужили для нас стимулом к созданию собственного регистра больных с ФП, максимально отражающего ситуацию в реальной клинической практике, как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи. Нам казалось важным проследить динамику применения практическими врачами антитромботических препаратов различных групп у этих пациентов за последние годы, когда в клиническую практику активно внедрялись НОАК, оценить качество профилактики инсульта (состояние коагуляции при использовании варфарина, правильность применения НОАК).

1.2. Лечение АГ как способ предотвращения инсультов

1.2.1. Патогенетическая связь АГ и инсульта

Чрезвычайно широкую распространенность АГ в современной популяции (до 30-40% в общей популяции) можно связывать с урбанизацией, повышением плотности населения, его постарением. Частота АГ во многом определяет структуру смертности и инвалидизации населения, лидирующая роль в которых в последние десятилетия принадлежат осложнению АГ – инсульту [79].

Связь АГ с сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности, с инсультом, несомненна. По данным регистра инсульта, созданного в Научном центре неврологии РАМН, АГ была выявлена у 78,2% больных, перенесших ОНМК [79]. Роль АГ в патогенезе инсульта гораздо значительнее, чем в развитии инфаркта миокарда [87].

Патогенетические факторы, приводящие к развитию инсульта у пациентов с артериальной гипертензией, многообразны. Острое (особенно, повторяющееся) повышение АД, обуславливает развитие милиарных аневризм и кровоизлияний в мозг, а также малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга [288], на долю которых приходится 15–20% острых ишемических поражений мозга. АГ значительноувеличивает темп прогрессирования атеросклеротического поражения артерий головного мозга. Повышение АД, нарушая целостность покрышки бляшки, приводит к ее дестабилизации, вызывая тромбоз или кровоизлияние [12]. Развивающиеся вследствие этого нарушения мозгового кровообращения, механизмами которых являются артериоартериальная эмболия или нарастающая окклюзия,составляют 20–25% всех случаев ишемического инсульта. Большое значение придается АГ в формировании очаговой ишемии мозга по типу гемодинамического инсульта, который развивается в отсутствие обтурации артерии вследствие локальной недостаточности мозгового кровотока (инсульт «истощения гемодинамического резерва») [93]. При этом

нарушаются механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, диапазон ее сужается, сдвигается в сторону более высоких значений АД при неспособности мозговых сосудов к расширению. Причиной гемодинамического инсульта может стать и избыточная антигипертензивная терапия [88,89].

1.2.2. Гипотензивная терапия как способ профилактики инсульта. Факторы, поддерживающие и ограничивающие ее эффективность в условиях реальной практике

Расширение спектра гипотензивных препаратов позволило не только добиваться существенного снижения АД, но и значительных успехов в профилактике ее осложнений, в т.ч. инсультов [26,97,149,234,271]. О положительном влиянии бета-блокаторов, диуретиков и их комбинаций на смертность и вероятность инсульта при АГ было известно с начала 90-х годов. Их несколько меньшая эффективность в отношении риска развития ИБС и ее осложнений объяснялась возможностью неблагоприятного воздействия этих препаратов на показатели липидного и углеводного обмена.

Преимущества новых классов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция, как в отношении метаболических побочных действий, так и в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего, проявлений ИБС) и общей смертности были продемонстрированы в исследованиях ALLHAT [366] и ASCOT [346]. В исследовании ASCOT снижение относительного риска фатального и нефатального инсульта при использовании более эффективной гипотензивной комбинации (ИАПФ + блокаторы кальциевых каналов (БКК)) достигло 23%. В дальнейшем была показана бóльшая экономическая эффективность этих двух групп гипотензивных препаратов на популяциях Великобритании и Швеции [258,259]. Результаты медико-экономического анализа учтены в последних рекомендациях NICE по лечению взрослых пациентов с АГ, где ИАПФ и БКК занимают лидирующие позиции [221].

Результаты исследования ASCOT были далее подтверждены в исследовании ACCOMPLISH, в котором были продемонстрированы прогностические преимущества фиксированной комбинация ИАПФ и БКК [225].

Несмотря на то, что значения АД, определяемые как “целевые”, т.е. ассоциированные с наименьшим риском инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений, различаются в различных руководствах (в американских рекомендациях по ведению больных с АГ 2017 г эти значения указаны как 130 и 80 мм рт.ст. [382]), возможность снижения частоты нарушений мозгового кровообращения при адекватной антигипертензивной терапии доказана [93]. Результаты крупных метаанализовпоказали, что адекватное снижение АД с помощью фармакотерапии позволяет снизить относительный риск инсульта на 20–50% [294]. Не менее значительна роль гипотензивной терапии при вторичной профилактике: ее качественное проведение позволяет снизить ОР повторного инсульта на 19%, а ОР коронарных осложнений – на 20-25% [367].

Одним из наиболее заметных исследований последних лет в гипертензиологии было посвящено уточнению наиболее благоприятных с прогностической точки зрения значений АД. Результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), проведенного на средства Национального института здоровья США (National Institute of Health), были опубликованы в 2015 г [170,353]. В период 2010–2013 годов в 102 клинических центрах США было включено более 9000 пациентов с АГ без СД (все пациенты имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, были старше 50 лет, 35% женщин). Больные были рандомизированы в равных пропорциях в группу традиционной терапии, в которой за целевые значения САД были приняты стандартные 140 мм рт. ст., и в группу интенсивной терапии, целью которой было более выраженное снижение САД (<120 мм рт.ст.).

Способ достижения целевого АД в каждой группе, конкретные виды медикаментозной терапии не регулировались и определялись лечащим врачом. В среднем больные первой группы получали гипотензивные препараты двух групп, а больные второй группы – трех ($p < 0,001$). Исходно и через каждые 3 месяца лечения больным проводилось клинико-инструментальное обследование. Также путем структурированного интервью у пациентов собирали данные о сердечно-сосудистых заболеваниях. Исходно САД составляло 130–180 мм рт.ст., через год после рандомизации средние значения САД в группе интенсивной терапии снизились до 121,4 мм рт.ст., а в группе стандартного лечения - до 136,2 мм рт.ст. К концу периода наблюдения эти значения оказались равными 121,5 и 134,6 мм рт.ст. соответственно.

Первичной конечной точкой была комбинация инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, инсульта, острой сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти. Частота наступления этих событий была на 25% ниже у пациентов, у которых был достигнут уровень САД <120 мм рт.ст., чем у тех, у которых были достигнуты значения САД, традиционно считающиеся целевыми – 140 мм рт. ст. (1,65 против 2,19% в год соответственно; отношение рисков (ОР) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,89; $p < 0,001$). Статистической значимости прогностические различия между группами достигли уже через 3,26 года наблюдения (медиана), поэтому исследование было прекращено досрочно.

Значимых межгрупповых различий в отношении серьезных нежелательных явлений выявлено не было (38,3 против 37,1%). Однако частота некоторых побочных эффектов (гипотензия, синкопы, острое почечное повреждение или острая почечная недостаточность) в первой группе оказалась более высокой (2,4 и 1,4%, $p = 0,001$; 2,3 и 1,7%, $p = 0,05$; 4,1 и 2,5%, $p<0,001$ соответственно). Сочетание всех побочных явлений, связанных с лечением, встречалось у 4,7% больных группы интенсивного воздействия и у 2,5% пациентов группы традиционной терапии ($p < 0,001$).

При этом общая смертность в группе интенсивной терапии также оказалась ниже на 27% (155 против 210 смертей соответственно; ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,90; p = 0,003), а сердечно-сосудистая – на 43% (37 против 65 смертей; ОР 0,57; 95% ДИ 0,38–0,85; p = 0,005). Поэтому можно сказать, что побочные явления не перевешивали прогностических преимуществ более агрессивного лечения. Отдельно отмечается, что переносимость более агрессивного лечения пациентами старше 75 лет (а таких больных было 28% от всей когорты) не отличалась от таковой у более молодых лиц.

Исследователи отмечают, что достижение более низких значений АД требует гораздо больших усилий, включая применение комбинированной терапии на старте лечения, более частые визиты пациентов к врачу [138,314].

Созданный в одном из самых неблагоприятных с точки зрения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – Ульяновской области – регистр "Инсульт и артериальная гипертония" позволил не только провести качественную эпидемиологическую оценку проблемы, но и существенно улучшить качество ведения пациентов с АГ за счет внедрения системы суточного мониторирования АД у пациентов регистра. Синхронизация полученных данных через интернет значительно облегчила интеграцию усилий практических врачей и преподавателей медицинского ВУЗа в консультативной работе, направленной на оптимизацию гипотензивной терапии [54].

Важными факторами, снижающими эффект профилактики инсульта, является низкая информированность населения о значимости АГ и необходимости ее лечения, недостаточная частота и адекватность применения фармакотерапии, как во всем мире, так и в нашей стране [59]. Считается, что только 66% пациентов с диагностированной АГ принимают рекомендованные им гипотензивные препараты и только 24% больных достигают целевых значений АД на фоне проводимого лечения [94,221].

К настоящему моменту имеются клинические рекомендации по ведению больных с АГ, составленных как зарубежными [271], так и отечественными

экспертами [97] на основе мощной доказательной базы. Указанные руководства содержат предельно ясные инструкции по проведению немедикаментозного и фармакологического лечения больных с АГ [49].

Однако, несмотря на широкую доступность этих руководств, уровень знакомства с ними практических врачей и их реализации в ежежневной деятельности далек от совершенства.

В практической деятельности сложности достижения целевых значений АД связаны с целым рядом факторов, среди которых большое значение имеет приверженность к фармакотерапии и немедикаментозным методам коррекции. Важными причинами снижения комплаенса являются недостаточная информированность пациентов о развитии грозных осложнений, в ряде случаев бессимптомное течение АГ и отсутствие возможности регулярного врачебного контроля, которые приводят к самостоятельному прекращению или изменению лечения. Существенной проблемой также является нерегулярный прием препаратов, основанный на собственных представлениях пациента о возможности применения их только при повышении АД, а также прекращение приема лекарствпри нормализации самочувствия [94].

В нашей стране с 2001 г проводится фармакоэпидемиологическое исследование АГ ПИФАГОР, основанное на анкетировании врачей различных специальностей из стационаров и амбулаторных учреждений и пациентов в разных регионах России: ПИФАГОР I–II (2002–2003), ПИФАГОР III (2008), ПИФАГОР IV (2013) [7,38-46]. Данные исследования позволяют на основании мнения врачей и больных судить о структуре и частоте применения разных классов АГП в реальной практике, а также о приверженности врачей к выполнению национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ.

Результаты этих исследований показывают, что на протяжении последних лет среди антигипертензивных препаратов наиболее часто используются ИАПФ, далее (по убыванию частоты применения) – бета-

адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, сартаны (доля которых постепенно увеличивается). Отмечено увеличение частоты достижения целевых цифр АД, улучшение правильности назначения гипотензивных препаратов, однако информированность врачей о современном видении проблемы и ее решениях остается неполной.

Таблица 6. Сопоставление данных отечественных наблюдательных исследований пациентов с АГ с собственными результатами.

Исследование	ИАПФ	ББ	Ди-уре-тики	БКК	АРАII	Альфа-блокаторы	Пре-параты центр. действ.	Моноте рапия	Доля ориги-наль-ныхпре па-ратов	Дости-глицел ево-го АД
ПИФАГОР I, 2002, [38,45] (опрос 530 врачей)	32,2	27	21,7	15	1,7	0,8	1,5	18	27	42,3
ПИФАГОР II, 2003, [46] (опрос 3798амб. и стац.пациентов)	40	18,6	17,5	12,5	0,2	0,1	7,7	18		
АРГУС II, 2004-2005, [28] (анализ амб.карт 684 больных),										
Исходно	74,5	48,5	31,6	28	3,6	13,2				2,9
На последнем визите	73,4	56,1	34,7	36,2	8,5	10,1				24,4
Посненкова О.М. и соавт.[65] (анализ 12604 амб.карт), 2007	30	16,9	18,9	7,9	0,9			8,7		
Мильто А.С., 2007, [55] 575 историй б-ни стационара										
Исходно	74,4	62,8	68,5	28,2						
При выписке	74,8	63,3	77,7	34,6				9		81,7
ПИФАГОР III, 2008, [7,39,42] (опрос 961 врачей)	25	22,5	22,4	17,9	8	1	3	30	46	
ПИФАГОР III, 2008, [40,43] (опрос 3030 пациентов)	33,2	20,3	19,7	13,4	3,1	0,2	2,9	26	39	69
МЕРИДИАН-РО, 2012,[85] (обследование 744 амб.пациентов с АГ в Рязанской области)	28,6	28,4	19,6	9	12			58,9		50,1
ПИФАГОР IV, 2013, [44] (опрос 1105 врачей)	24,2	18,9	18,9	17,4	16	1,2	3,4	28	34,6	
ПИФАГОР IV, 2013,[41] (опрос 2533 амб. и стац. пациентов)	27,8	21,7	15,7	11,3	10,7	0,1	2,3	32,8	38,3	50,2

Несколько более репрезентативными представляются данные, получаемые при непосредственном исследовании особенностей медикаментозной терапии АГ при изучении медицинской документации

(историй болезни или амбулаторных карт пациентов). Так, например, в 2007 г Посненковой О.М. и соавт. был проведен анализ записей амбулаторных карт 12604 пациентов с АГ, вошедших в регистр, охвативший 13 регионов РФ [65]. Выявлено, что 64% карт не содержали записей о проводимой гипотензивной терапии, а соответствие схемы антигипертензивной терапии действующим рекомендациям экспертов отмечено только в 6,5% случаев. Отмечено, что лишь 38,7% больных были полноценно обследованы, что позволяло оценить у них клинический статус и тяжесть течения АГ. Данные отечественных наблюдательных исследований больных с АГ обобщены в Таблице 6.

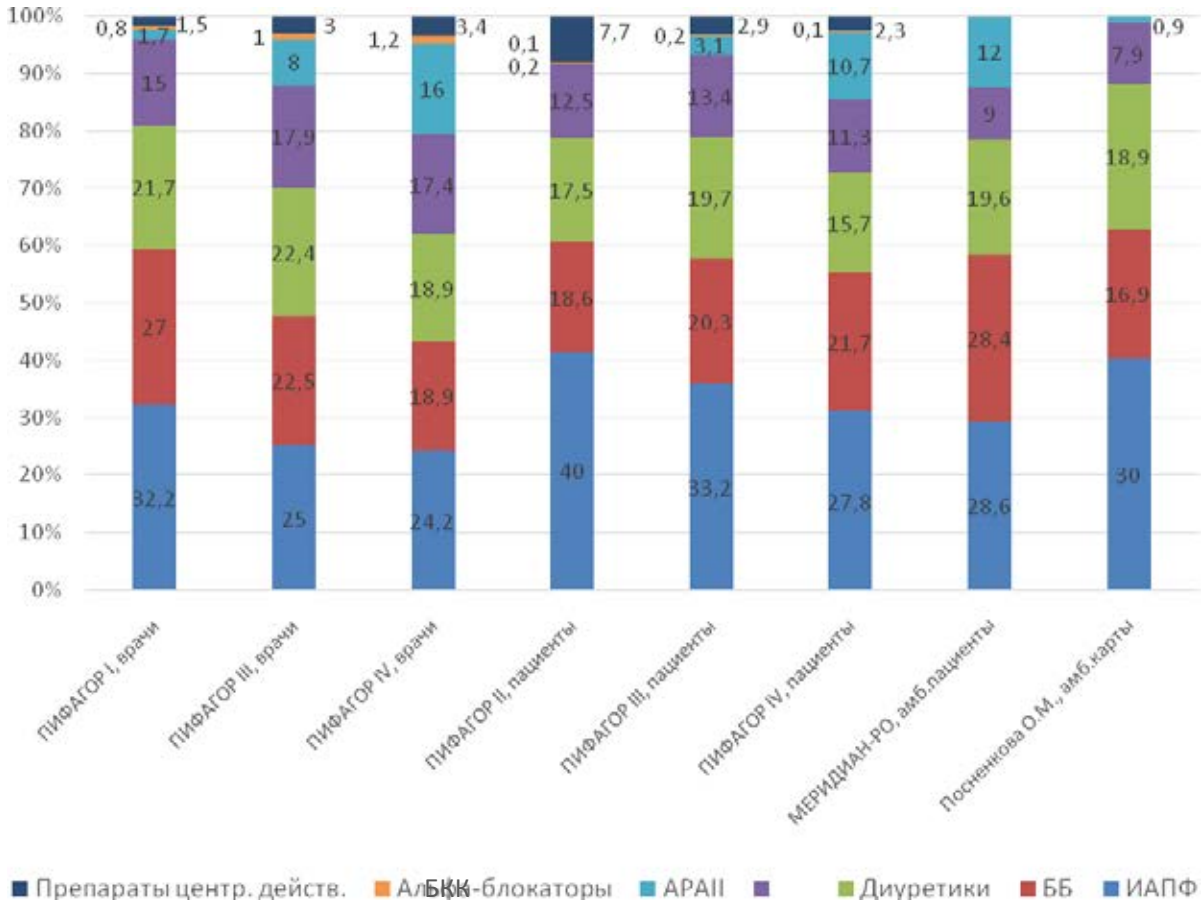


Рисунок 1. Сопоставление частоты применения гипотензивных препаратов различных групп у больных с АГ в отечественных наблюдательных исследованиях [7,38-46,65,85].

На Рисунке 1 сопоставлены частота использования различных гипотензивных препаратов в отечественных наблюдательных исследованиях, в которых данные были организованы без учета комбинированного применения лекарственных препаратов. В исследованиях серии ПИФАГОР вопросы были альтернативными, опрашиваемый должен был выбрать одну группу препаратов. Можно наблюдать снижение популярности ИАПФ и мочегонных препаратов, как среди врачей, так и среди пациентов, при некотором росте востребованности БКК и АРА2.Как в Российских, так и в Европейских Рекомендациях по лечению АГ особое внимание врачей обращается на необходимость использования немедикаментозных способов коррекции АГ. Но эта задача представляет собой большую сложность в работе с пациентами и связана с существенными трудностями при их практической реализации. Подавляющее большинство пациентов не уделяет должного внимания немедикаментозным методам лечения АГ, не знакомы с ними (не ознакомлены врачом) или не считают их значимыми на фоне приема гипотензивных препаратов [97,271].

1.2.3. Роль образовательных мероприятий для пациентов и врачей в лечении АГ

Повышение уровня осведомленности пациентов в отношении своего заболевания и создание систем, обеспечивающих поддержание здорового образа жизни и коррекции факторов риска, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, является в настоящее время важнейшей задачей. Во всех развитых странахборьба с АГ является важной составляющей национальных программ здравоохранения. Материалы эпидемиологических исследований показали, что в большинстве стран Западной Европы, Северной Америки, Австралии, Японии и др. в связи с внедрением и проведением профилактических программ наметились устойчивые тренды к снижению смертности и инвалидизации от АГ и ИБС [383].

Многочисленные исследования, в ходе которых проводились опросы больных АГ, показывают, что уровень информированности пациентов относительно того, какие значения АД считают целевыми, опасности АГ, необходимости систематического лечения и самоконтроля АД остается крайне низким [207,283,342].

Так, при анкетировании взрослого населения было выявлено, что состояние информированности об артериальной гипертензии в целом неблагополучное (у 37,7±2,5% анкетированных ее уровень оценен как умеренный, а у 31,3±2,4% - достаточный). Даже среди больных с удовлетворительным контролем над АГ, несмотря на постоянные контакты с врачами и адекватное лечение, полной информацией обладали только 18,4±2,0%, а слабый уровень информированности констатирован у 12,6±1,7%. Отмечено, что при этом значительная часть пациентов была мотивирована к достижению контроля над АГ и модификации образа жизни[1].

Поскольку нельзя связывать надежду на исправление этой ситуации с работой средств массовой информации, по-видимому, такие сведения больные должны получать от врачей. В процитированной работе Агаева А.А.О. было выявлено, что больные с АГ приоритетными источниками медицинской информации считают врачей, а только потом - телевидение и окружающих, а потребность в такой информации велика. При этом информация, получаемая от врачей, воспринимается пациентами как скудная, общеизвестная и не конкретизированная [1].

Учитывая постоянно сокращающееся время общения врача и пациента, особенно в амбулаторных условиях, а также не всегда полноценную подготовку врача в этом отношении, становится ясно, что улучшения в этом направлении могут произойти только при реализации целенаправленных образовательных мероприятий, в формате “Школ гипертоника”, “Школ здоровья”. Обучение пациентов не только формирует навыки регулярного лечения и контроля за своим состоянием, но и значительно улучшает

приверженность к лечению. В идеале в таких школах больные получают более подробную информацию и о сопутствующих заболеваниях: ИБС, ФП, ХСН, СД.

За последние годы проведено множество систематических обзоров и мета-анализов исследований, посвященных изучению различных немедикаментозных подходов к улучшению приверженности пациентов с АГ к лечению [182,285,313,343]. Несмотря на значительную разнородность и, нередко, противоречивость анализируемых данных, различия в изучаемых группах больных и подходах к воздействию (мотивационные методики, отказ от курения, модификация диеты, системы контроля за приемом медикаментов, самоконтроль АД), можно сделать вывод о том, что подобные усилия для улучшения образовательного уровня больных имеют небольшое, однако статистически значимое положительное влияние на течение АГ и качество жизни пациентов.

В отечественной практике показаны хорошие результаты подобных образовательных мероприятий [60]. Например, на 128 больных с АГ, посетивших 6 еженедельных занятий, показано статистически значимо более частое достижение целевых значений АД, чем в контрольной группе, связанное, по-видимому, с улучшением приверженности к лечению. Это приводило к более выраженному улучшению качества жизни больных, причем описанные эффекты образовательных мероприятий сохранялись и через год после их завершения [94].

В большинстве исследований по изучению эффективности образовательных программ для больных с АГ в качестве критериев успешности методики используются педагогические принципы (усвоение знаний, их выживаемость) или т.н. “мягкие конечные точки” (динамика значений АД, качество жизни). Пока положительного влияния этих мероприятий на прогноз больных с АГ продемонстрировано не было [3]. Кроме того, к сожалению, оценить экономическую эффективность образовательных мероприятий для врачей и пациентов, чрезвычайно сложно.

Возможно поэтому финансирование таких программ, особенно в отечественных реалиях, значительно затруднено.

Безусловно, требуется и повышение информированности врачей. В работе L.Cooper и соавт. было показано, что образовательные тренинги, направленные не только на пациентов, но и врачей, позволили значительно улучшить не только взаимодействие пациента и медицинского персонала, но и улучшить течение АГ [154].

У российских врачей первичного звена здравоохранения были проведены опросы, позволившие оценить их информированность о возможностях антигипертензивной терапии, значению целевых уровней АД и причины инертности при лечении АГ. При этом выявлено, что более 50 % врачей свойственна инертность, что соответствует данным, полученным при оценке уровня информированности врачей Европы и США. Важнейшей причиной названо не столько отсутствие необходимых знаний, а несоответствие между знаниями врачей рекомендаций и их внутренней готовностью к соблюдению этих рекомендаций. Экономические причины названы менее важными [21].

В другой отечественной работе результаты анкетирования показали плохую осведомленность врачей о критериях и возможностях коррекции резистентной артериальной гипертензии (не смогли дать четкого определения этого состояния 47% врачей) [35].

На фоне существенных изменений в системе врачебного образования в нашей стране в последние годы подобные данные внушают большую тревогу и, разумеется, нуждаются в исправлении.

1.3. Лечение АГ в остром периоде инсульта

Артериальная гипертензия – один из этиологических факторов в развитии нарушений мозгового кровообращения [22,23,83,186,328]. Поражения центральной нервной системы являются наиболее распространенными осложнениями гипертонического криза (ишемический инсульт 25,5%, гипертоническая энцефалопатия 33,3%, геморрагический инсульт или другие внутричерепные кровоизлияния 4,5%) [83,110,389].При этом, нередко повышение АД является следствием НМК. Значение АГ у больных с НМК и необходимость ее коррекции у таких пациентов остаются дискутабельными вопросами.

В исследовании CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) у больных в остром периоде инсульта (14,5% больных с внутричерепными кровоизлияниями) и систолическим АД (САД) >160 мм рт.ст. при двойном слепом рандомизированном сравнении бета-адреноблокатор или ИАПФ статистически значимо снижали АД по сравнению с плацебо без увеличения частоты серьезных нежелательных явлений или нарастания неврологического дефицита. Целевым уровнем считали САД 145-155 мм рт. ст. или его снижение >15 мм рт. ст. от исходных значений. В первые две недели частота событий первичной конечной точки (смерть или выраженная инвалидизация) в группах активного лечения и плацебо значимо не отличались, а смертность через 3 месяца оказалась вдвое ниже при использовании гипотензивных препаратов [320].

Учитывая значительные различия в причинах и патогенезе ишемического и геморрагического инсульта, взгляды на роль повышенного АД и тактика его снижения при этих состояниях значительно различаются.

Например, при исследовании гемодинамики у пациентов в острой фазе инсульта, было показано, что при ишемическом инсульте существует статистически значимая взаимосвязь между частотой сердечных сокращений (ЧСС), САД, диастолическим АД (ДАД), средним АД и смертностью

пациентов, а при геморрагическом инсульте таких корреляций обнаружено не было [350].

1.3.1. Значение АГ и возможности ее коррекции у больных с ишемическим инсультом

При ишемическом инсульте повышение АД в остром периоде является мощным самостоятельнымфактором, предсказывающим неблагоприятный исход. АГ может стать причиной геморрагической трансформации ишемического инфаркта, развития отека мозга и экстрацеребральных (например, острый инфаркт миокарда) осложнений инсульта, увеличения объема гематомы. Внутригоспитальный риск повторного инсульта с повышением САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивается на 4,2% [255].Основными задачами терапии ишемического инсульта являются восстановление нормальной перфиузии и защита нейронов в зоне вокруг очага инфаркта мозга (зона «ишемической полутени»), которые, в частности, могут быть решены с помощью адекватной гипотензивной терапии.

При этом повышение АД в остром периоде ишемического инсульта можно рассматривать как компенсаторную реакцию, улучшающую кровоснабжение в зоне «ишемической полутени» и направленную на ограничение объема повреждения [344,348]. Избыточное снижение АД у пациентов с ишемическим инсультом может увеличивать выраженность неврологической симптоматики и ухудшать состояние больного [99]. Чрезмерное снижение АД особенно опасно у больных пожилого возраста, а также при наличии гемодинамически значимого атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и шеи.

Эти противоречия отражены в концепции U-образной зависимости между исходом инсульта и значениями АД в его остром периоде: большая выраженность неврологической симптоматики и неблагоприятный прогноз ассоциированы как с слишком высоким, так и слишком низким АД [255,373].

Различные исследователи по разному определяют оптимальные значения САД в остром периоде ишемического инсульта: 150 мм рт.ст. [255], 140-180 мм рт.ст. [288] и 180-200 мм рт.ст. [144]. Современные американские, европейские и отечественные рекомендации по лечению больных с ишемическим инсультом в основном описывают лечебную тактику при значительном повышении АД (более 200-220 и 120-140 мм рт.ст.) [108,111,367].

На сегодняшний день наиболее распространен подход, предполагающий осторожное, медленное снижение АД: не более чем на 10–15% от уровня среднего АД (АДср = (САД-ДАД)/3+ДАД) и не менее чем за 2–3 часа, только в случаях его чрезмерного повышения (САД >220 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт.ст.), с тщательным сопоставлением результатов гипотензивной терапии с клинической динамикой, прежде всего с неврологическим статусом. В основном применяются быстро- и короткодействующие препараты. При АД <185/110 мм рт. ст. рекомендовано наблюдение [66,82].

При этом конкретный алгоритм действий по снижению АД с учетом его исходного его уровня, не описан. Учитывая высокую распространенность АГ у таких больных, острую необходимости ее коррекции, эти вопросы представляются важными, требующимискорейшего решения.

1.3.2. ЛечениеАГ у пациентов с геморрагическим инсультом

АГ является причиной каждого второгогеморрагического инсульта, он является одним из наиболее тяжелых осложнений гипертонического криза [22,64,110,389].

Основу лечения больных с геморрагическим инсультом составляют общие мероприятия, направленные на поддержание гемостаза и коррекцию основных осложнений. В ряде случаев может выполняться хирургическое вмешательство (удаление гематомы) [279].

Управление АД у больных с геморрагическим инсультом должно приводить к снижению риска повторного кровоизлияния, уменьшению отека

мозга и поддержанию оптимального уровня церебральной перфузии для предупреждения вазоспазма и вторичного ишемического повреждения головного мозга. При этом необходимо учитывать, что избыточное снижение АД также несет риск снижения кровоснабжения головного мозга и усиления ишемии в парагематомной области [111,139,373].

Определение оптимальных цифр АД и темпов их достижения у таких пациентов остается актуальной, но до сих пор полностью не решенной проблемой [187,226]. Пока четких рекомендаций по снижению повышенного АД, являющейся как причиной, так и следствием геморрагического инсульта, нет. В национальном руководстве по неврологии пациентам с геморрагическим инсультом рекомендовано поддержание среднего АД 130 мм рт. ст., однако сроки начала и скорость снижения АД не описаны [56].

У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу чаще всего спонтанного снижения АД в ближайшие дни после катастрофы не происходит. Сложившаяся практика ведения таких больных складывается из следующих моментов: при АД < 180/105 мм рт.ст. и АДср < 130 мм рт.ст. гипотензивная терапия не рекомендуется, а при САД>200 мм рт.ст. и АДср>150 мм рт.ст. оправдана достаточно агрессивная тактика снижения АД. При превышении этих значений и признаках повышения внутричерепного давления показано парентеральное введение гипотензивных препаратов под тщательным контролем клинического статуса пациента. При АД > 180/105 мм рт.ст. и АДср >130 мм рт.ст. и нормальном внутричерепном давлении показано снижение АД до уровня 160/90 мм рт.ст. и АДср 110 мм рт.ст. [66,231,278].

В руководстве European Union Stroke Initiative степень снижения АД определяют в зависимости от тяжести течения АГ до инсульта: при наличии в анамнезе гипертонической болезни с поражением органов-мишеней (гипертоническая ретинопатия, гипертрофия левого желудочка) рекомендовано снижение АД до 160/100 мм рт.ст., а для пациентов, ранее не страдавших АГ – до 150/90 мм рт.ст. [231].

Уточнению этих вопросов посвящено большое количество исследований. Так, например, в ретроспективном клиническом исследовании, проведенном на 122 пациентах с внутричерепным кровоизлиянием и АГ было показано, что риск неврологического ухудшения был наименьшим у больных с наиболее выраженным снижением АД в первые 24 часа [364].

В проспективном рандомизированном исследовании INTERACT 404 пациента с подтвержденным данными МСКТ внутримозговым кровоизлиянием были разделены на группы, в которых в течение часа достигали разных уровней САД - 140 мм рт.ст. и 180 мм рт.ст. Эти значения поддерживали на протяжении первых 24 часов пребывания в стационаре. Было продемонстрировано, что при более агрессивном снижении АД темп роста объема гематомы в течение первых 6 часов замедлялся, однако по итогам объем гематомы статистически значимо в выделенных группах не различался. Результаты исследования не позволяли судить о влиянии интенсивности гипотензивной терапии на клинические исходы [123].

Изучение вопроса было продолжено в более масштабном международном многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании INTERACT II, направленном на изучение исходов у больных с геморрагическим инсультом и АГ. Пациенты также были рандомизированы на группы, в которых в течение первого часа АД снижали ниже 140 мм рт.ст. и до 180 мм рт.ст., и поддерживали этот уровень на протяжении 7 дней или до момента выписки. В исследование были включены 2839 пациентов (средний возраст 63,5 года, 62,9% мужчин), группы были сопоставимы по основным параметрам.

В этом исследовании были изучены клинические исходы: первичной конечной точкой была принята инвалидизация пациентов (3-6 баллов по шкале Ренкин через 90 дней после рандомизации) или смерть. Среди вторичных конечных точек были продолжительность госпитализации и показатели качества жизни (опросник EQ-5D).

Статистически значимых отличий по событиям первичной конечной точки получено не было, что может быть интерпретировано, как доказательство безопасности интенсивной гипотензивной терапии. Также одинаковыми оказались общая смертность и вероятность тяжелой гипотензии. При этом функциональные исходы (итоговое распределение больных по шкале Рэнкин и количество больных с 0-1 баллов через 90 дней) и более высокие показатели качества жизни были лучше в группе интенсивного снижения АД [128]. Кроме того, были подтверждены результаты предыдущего исследования в отношении положительного влияния более агрессивного снижения АД на размер гематомы [142].

В 2016 г были опубликованы данные исследования ATACH-2, в котором также не было получено подтверждений значимого влияния интенсивного снижения АД на прогноз больных. В этом исследовании у 1000 больных с внутримозговым кровоизлиянием (объемом <60 $см^3$) сопоставлялись эффективность и безопасность обычной (целевое САД 140-179 мм рт.ст.) и интенсивной (целевое САД 110-139 мм рт.ст.) стратегии снижения АД с помощью внутривенного введения никардипина в течение 4,5 часов после начала симптоматики [322].

Первичная конечная точка была также комбинированной: смерть или инвалидизация пациентов (4-6 баллов по шкале Ренкин через 90 дней после рандомизации) и оценивалась исследователем, “ослепленным” в отношении предшествующей гипотензивной терапии. Исходное САД составило 200,6±27,0 мм рт.ст., средний возраст больных – 61,9 лет.

События первичной конечной точки зафиксированы у 38,7% (186 из 481) больных группы агрессивного снижения АД и у 37,7% (181 из 480) пациентов группы стандартного лечения (относительный риск 1,04; 95% ДИ 0,85-1,27 в анализе данных, стандартизованных по возрасту больных, исходным баллам шкалы Глазго и наличию внутрижелудочкового кровоизлияния). Серьезные нежелательные явления, зафиксированные в этих группах, наблюдались в 1,6% и 1,2% соответственно. Статистически значимо

чаще в группе интенсивного снижения АД развивались “почечные” нежелательные явления (9,0% против 4,0%, P=0,002).

Надо отметить, что в исследования INTERACT, INTERACT-2 и ATACH-2 не включали больных с наиболее выраженным неврологическим дефицитом (3-5 баллов по шкале Глазго), у которых можно было бы ожидать наибольший риск осложнений при выраженном снижении АД, а также пациентов, которым было запланировано хирургическое лечение по поводу гематомы.

Таким образом, тактика ведения больных с геморрагическим инсультом и повышенным АД нуждается в дальнейшей разработке и исследовании.

1.4. Заключение

В 2010 г для объединения усилий кардиологов, неврологов и терапевтов в повышении эффективности диагностики и лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией, первичной и вторичной профилактики инсульта и смерти была создана секция кардионеврологии Российского кардиологического общества (председатель – проф. О.Д.Остроумова). Задачами этой секции названы: разработка рекомендаций по различным аспектам ведения пациентов с сердечно-сосудистой и церебро-васкулярной патологией, международная интеграция с научными и профессиональными сообществами, организация и проведение образовательных программ для врачей и пациентов.

Выделение кардионеврологии в особое направление медицинской деятельности обусловлено многообразием причин развития нарушений мозгового кровообращения, важной этиологической ролью широко распространенных кардиологических заболеваний – АГ и ФП, а также существенно расширившимися возможностями профилактики этого тяжелого и инвалидизирующего состояния – инсульта с помощью антигипертензивной, гиполипидемической и антитромботической терапии.

Огромное количество медицинской литературы, посвященной этим вопросам, свидетельствует не только об актуальности темы, но и о большом количестве практических сложностей и нерешенных проблем. Одним из ключевых вопросов, далеких от решения, является практическая реализация тех профилактических воздействий, которые получили доказательства эффективности и безопасности в ходе крупных клинических исследований, и данные которых суммированы в рекомендациях экспертов. К сожалению, при всей простоте и широкой доступности, эти данные не всегда влияют на решения врачей в условиях реальной клинической практики. В сочетании с низкой информированностью пациентов о заболеваниях, повышающих риск инсульта, и современных возможностях их лечения, с низкой приверженностью больных к лечению, это становится мощным препятствием в улучшении ситуации с сердечно-сосудистым прогнозом популяции в целом.

Разнородность и неполнота отечественных данных о реальном положении вещей в лечении больных с заболеваниями, повышающими риск инсульта, ФП и АГ, побудили нас к созданию регистров амбулаторных и стационарных пациентов с этой патологией. Выявление проблемных аспектов в тактике снижения риска инсульта у этих пациентов позволит разработать стратегию ее оптимизации.

Глава 2. Методы набора данных, клинические характеристики и методы обследования больных

В соответствии с целями и задачами диссертации было выделено два основных направления работы – исследование особенностей ведения (прежде всего, профилактики инсульта с помощью антитромботических препаратов) пациентов с мерцательной аритмией и артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Именно эти два направления являются основными методами профилактики инсульта в работе терапевтов и кардиологов, поскольку перечисленные состояния обуславливают развитие подавляющего большинства инсультов.

Для этого были созданы регистры пациентов с мерцательной аритмией и артериальной гипертензией, 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.

Путями решения проблемы плохого состояния профилактики инсульта у кардиологических пациентов нам виделись оптимизация фармакотерапии и реализация образовательных программ для врачей и пациентов.

2.1. Регистр пациентов с мерцательной аритмией

2.1.1. Создание регистра и подход к ретроспективному анализу (Группы 1ФП, 2ФП, 3ФП)

Нами был составлен регистр из 1624 пациентов старше 18 лет с мерцательной аритмией (ФП и/или левопредсердным трепетанием предсердий), лечившихся амбулаторно или стационарно в различных учреждениях здравоохранения г.Москвы в 2009-2015 гг (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 ГКБ № 12 ДЗМ, входящей в состав регионального сосудистого центра Южного административного округа (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). Именно в неврологическом отделении была набрана большая часть информации о пациентах с ФП, перенесших инсульт (187 - один инсульт, 96 - несколько).

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).

Поскольку эти больные представляли собой выборку из популяции ЮАО г.Москвы, оказалось, что в ней имеются данные о 170 больных, полученные и на амбулаторном, и на стационарном этапах (т.е. проанализированы и амбулаторныекарты, и истории болезни). Дублирующиеся данные в большинстве случаев не учитывались - эти пациенты остались в Группе 2ФП, чтобы не уменьшать ее размер, но были удалены из Группы 1ФП.При необходимости мы, напротив, сопоставляли данные этих больных, полученные на амбулаторном и стационарном этапах для оценки преемственности их ведения.

Кроме того, мы проанализировали истории болезни 388 пациентов, госпитализированных в связи с ФП (в основном – для восстановления синусового ритма) в ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ (Северный административный округ) в период с ноября 2014 по июль 2015 гг (далее – Группа3ФП). 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:

1. этиологии ФП, ее формы (постоянная, пароксизмальная, персистирующая) и длительности существования.

2. факторовриска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, входящих в систему оценки CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED.

3. наличия в анамнезе данных о перенесенных НМК, их количестве и типе.

4. эхокардиографических параметров

5. данных о применении антиаритмических и антитромботических препаратов.

У пациентов Группы 3ФП помимо этих данных также были исследованы следующие особенности: продолжительность стационарного лечения, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, динамика АД и ЧСС (на догоспитальном этапе, в приемном отделении больницы, на 1-й день стационарного лечения и в момент выписки), симптоматика в момент госпитализации, способ восстановления синусового ритма, скорость клубочковой фильтрации.

Количество амбулаторных пациентов, включенных в регистр(Группа 2ФП), было существенно меньше количества больных стационаров. Это связано с большими трудностями при сборе информации, связанными со значительно менее аккуратным ведением медицинской документации. Из-за отсутствия в амбулаторных картах необходимой информации, значительная их часть не была включена в анализ. Эта диспропорция в дальнейшем была компенсирована сведениями об особенностях лечения стационарных больных (Группы 1ФП и 3 ФП) на амбулаторном этапе, до поступления в стационар, полученными из их историй болезни.

При отсутствии в медицинской документации оценки выраженности симптомов ФП по классификации EHRA, риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED (эти

системы оценки до 2014 г использовали крайне редко), эти параметры рассчитывались исследователем на основании имевшихся данных.

Нередко форма мерцательной аритмии была указана неверно, большое количество ошибок было связано с неправильным пониманием врачами терминов “пароксизмальная” и “персистирующая” ФП. В дальнейшем анализе использовался правильный вариант классификации.

2.1.2. 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 специально сформировали когорту больных с ФП для длительного проспективного наблюдения. Для этого нами в 2015-2017 ггнаблюдались в амбулаторном режиме 119 пациентов с ФП, выписанных из ГКБ № 24 (далее – Группа 4ФП). Бесплатное амбулаторное наблюдение предлагалось пациентам во время стационарного лечения. Пациентов с ФП через 19 (10-58) дней после выписки из стационара 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.

Надо отметить, что при формировании Группы 4ФП мы вначале контактировали по телефону с пациентами, выписанными недавно из стационара, по телефонам, указанным в истории болезни. Такой подход, видимо, не вызывал доверия больных, в связи с чем темпы работы не были удовлетворительными. Мы изменили его, и стали знакомиться с больными лично, во время прохождения стационарного лечения, объясняя им необходимость и порядок дальнейшей амбулаторной работы. Это в значительной мере улучшило ситуацию и позволило быстро набрать необходимое количество больных.

Контроль за терапией варфарином вначале осуществляли с помощью определения МНО капиллярной крови имеющимся на кафедре 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.

В этой работе было задействовано два специалиста: один, собственно проводивший консультационную работу с пациентами, и второй, координатор, осуществлявший, фактически, работу медсестры, ассистента (набор больных в отделениях интенсивной терапии и кардиологическом, телефонные контакты с больными, составление расписания визитов, оформление документации). В среднем эта деятельность занимала у них 1,5-2 рабочих дня в неделю. График визитов и информация о пациентах синхронизировалась между исследователями с помощью общедоступных приложений для мобильной связи и работы в интернет.

Мы написали и распространяли среди наблюдаемых пациентов Группы 4ФП специальную памятку (см. Приложение 3), в которой простым языком были описаны основные сведения о мерцательной аритмии и способах ее лечения, особый акцент сделан на всем спектре современных возможностей антикоагулянтной терапии. Большое внимание было уделено изменению образа жизни с целью снижения вероятности инсульта.

Обобщенная структура набора в регистр ФП и группы проспективного наблюдения представлена на Рисунке 2.

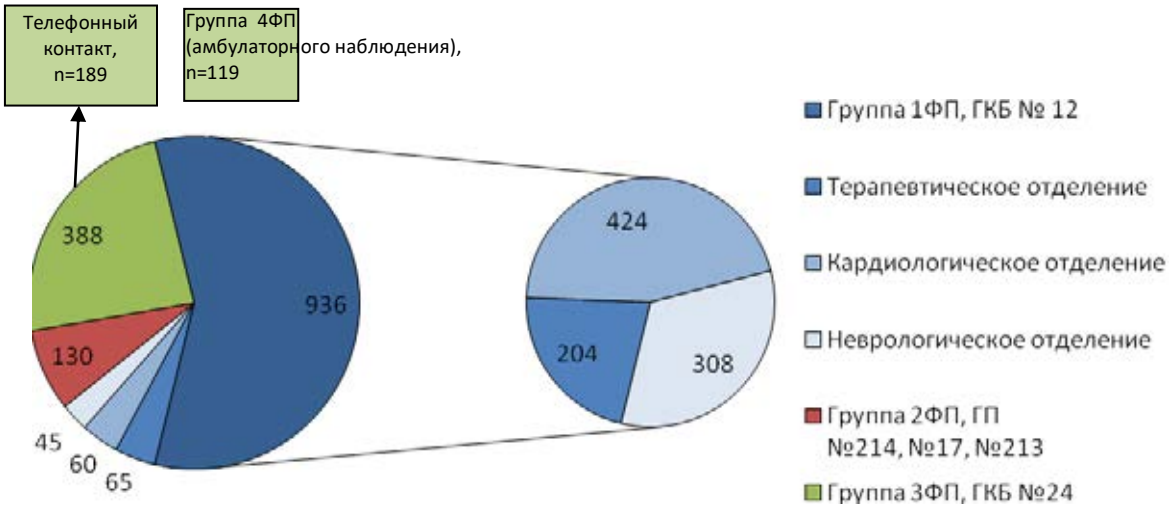


Рисунок 2. Количество пациентов (обозначено цифрами) в трех Группах регистра ФП. В маленьких секторах левой диаграммы (40, 65 и 60 пациентов) – дублирующиеся данные пациентов ГКБ № 12 (по отделениям) и амбулаторных больных

Хронология набора больных с ФП в эту часть исследования представлена в Таблице 7.

Таблица 7. Динамика набора пациентов в регистр ФП

Год	Группа 1ФП, n	Группа 2ФП, n	Группа 3ФП, n	Группа 4ФП, n
2009	70			
2010	216			
2011	441			
2012	255	150		
2013		150		
2014	23		101	
2015	101		287	18
2016				70
2017				31
Всего	*1106*	*300*	*388*	*119*

2.2. Регистр пациентов с артериальной гипертензией

2.2.1. Создание регистра, принципы набора данных и их анализа (Группы 1АГ, 2АГ)

В этой части работы нами были ретроспективно проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 815 пациентов с АГ. 244 пациента с АГ были включены в проспективное наблюдение для изучения особенностей ведения осложненных гипертонических кризов и эффектов образовательных программ.

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 специально разработанному протоколу, включавшему следующие пункты:

1. Степень АГ, наличие и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных клинических состояний, клинические, лабораторные и инструментальные признаки поражения органов-мишеней, длительность существования АГ.

2. Канал госпитализации, тактика, продолжительность стационарного лечения.

3. Медикаментозная терапия – классы применяемых гипотензивных препаратов, их международные и торговые наименования, дозы.

4. Изменение АД за время лечения (на догоспитальном этапе, в приемном отделении больницы, на 1-й день стационарного лечения, за 3 дня до выписки и в момент выписки), достижение целевых цифр АД по данным записей в амбулаторной карте.

2.2.2. Тактика гипотензивной терапии у больныхс гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом (Группа 3АГ)

Для изучения особенностей ведения больных с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом, нами была сформирована Группа 3АГ из 86 таких пациентов, госпитализированных в отделение нейрореанимации ГКБ №12. 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 сотрудниками рентгенологического отделения ГКБ №12 на аппарате Toshiba, Aquilion Prime. Эхокардиографическое исследование выполнялось всем пациентам одним исследователем, в М- и В- режимах, в стандартных эхокардиографических позициях на аппарате Siemens Sequoia 512. Из-за тяжести состояния пациентов в основном ограничивались оценкой ФИ ЛЖ, исключали гемодинамически значимые клапанные пороки, нарушения локальной сократимости ЛЖ.

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 (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонистами кальция (преимущественно нимодипин), диуретиками, бета-адреноблокаторами, 25% раствором сульфата магния).

Поскольку выживаемость больных Подгруппы 3АГ-1была статистически значимо лучше (см. в разделе 4.2), 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.

2.2.3. Проспективное наблюдение за больными, 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 ЮО –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 TM 20-21, обработка полученных измерений проводились 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, состоящей из нескольких вопросов: 1) забывали ли вы когда-либо принять препараты? 2) не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? 3) не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо 4) если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? Ответам «нет» присваивался 1 балл, ответам «да» - 0 баллов, полученные баллы суммировались. 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. Содержание лекции было посвящено роли больного в лечении своего заболевания, разъяснению необходимости постоянного и

своевременного приема гипотензивных препаратов, назначенных врачом, опасности самовольного прекращения лечения. На доступном для пациента уровне предоставлялась информация о ключевой роли достижения целевых цифр АД в улучшении прогноза. Большое внимание уделяли развитию грозных сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ и возможности их предотвращения при соблюдении условий правильного лечения. Кроме того, на лекции давали оценку влиянию различных факторов риска на течение заболевания, необходимости и способам их коррекции. Особое внимание в лекции отводили важности немедикаментозных компонентов лечения гипертензии: изменения образа жизни, нормализации веса за счет диеты и физической активности, снижению потребления поваренной соли, отказа от курения и т. Д. После лекции пациенты имели возможность индивидуально задавать уточняющие вопросы. Образовательную программу прошли 24 пациента (далее «участники»), не посетил ее 31 пациент (подгруппа сравнения).

Обобщающая схема, отражающая структуру набора данных в нашей работе, представлена на Рисунке 3.

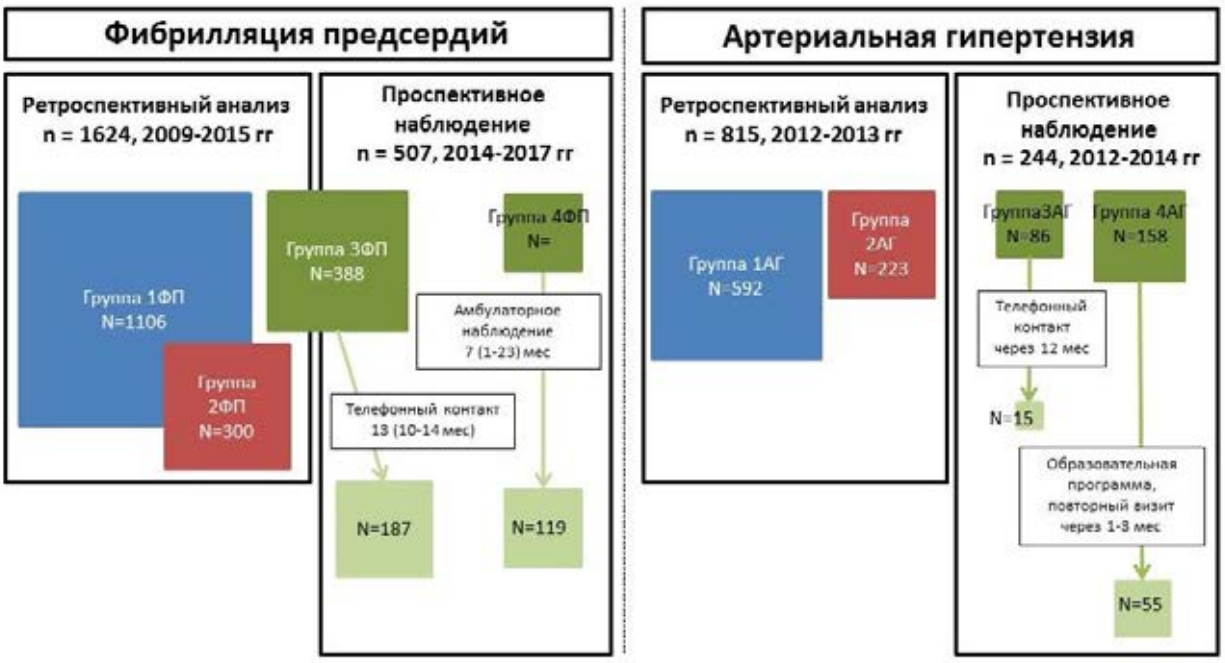


Рисунок 3. Структура исследования

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики: для анализа качественных признаков использовался критерий X^2 (p_{X2}), для сравнения двух независимых величин – метод Манна-Уитни (p_{MY}), для множественных сравнений – метод Краскела-Уоллиса (p_{KY}) 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-Вилкоксону (P_{GW}) и по логранговому критерию (P_{LR}).

Глава 3. Ведение больных с фибрилляцией предсердий: оптимизация оценки риска инсульта и способов его снижения

3.1. Результаты анализа регистра больных с мерцательной аритмией

3.1.1 Общие характеристики пациентов регистра ФП

Возраст больных составил 73,0 (64,0-79,0) лет, амбулаторные пациенты были статистически значимо старше (74,5 (65,0-80,5 лет против 72,9 (63,5-78,0) лет у больных стационара, $p_{МУ}$=0,04). В выборке преобладали женщины - 998 (61,4%), распределение по полу у амбулаторных и стационарных пациентов статистически значимо не отличалось. Женщины были старше (75,0 (67,0-81,0) лет против 67,9 (60,0-77,0) у мужчин, $p_{МУ}$<0,000001) (Рисунок 4).

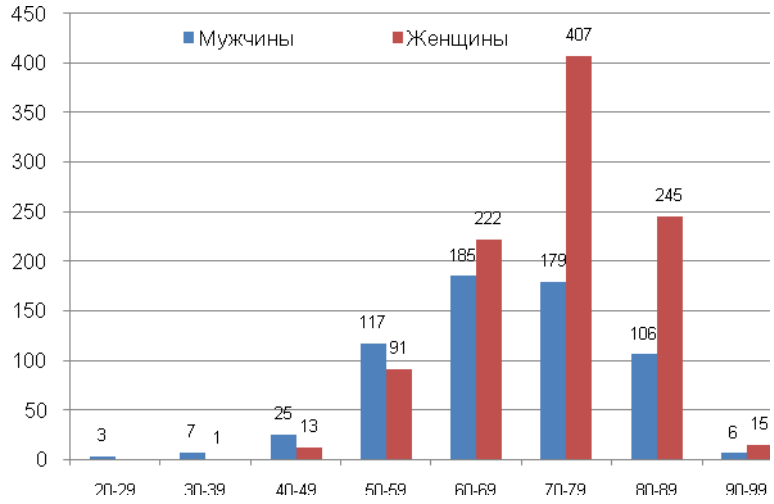


Рисунок 4. Распределение больных с ФП по возрасту и полу. Цифрами обозначено количество пациентов в возрастных подгруппах

Нетрудоспособным оказалось подавляющее большинство пациентов регистра (68,6 % больных), преобладала II-я группа инвалидности (72,2 % всех нетрудоспособных).

Судя по данным, указанным в медицинской документации у 837 пациентов, медиана длительности существования ФП составила 36 (24-36)

месяцев, а среднее значение - 45,8 месяцев (от 0 до 564 месяцев). У 89 пациентов длительность ФП не превышала 1 месяц (все – пациенты стационара), у 47 из них форма ФП была отмечена как постоянная, у 42 – как персистирующая. 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, $p_{МУ}$=0,005.

3.1.2. Формы мерцательной аритмии у амбулаторных и стационарных больных. Связь возраста, риска инсульта и геморрагических осложнений, эхокардиографических параметров и применения антитромботических препаратов с формой ФП

Все пациенты страдали мерцательной аритмией (МА) в различных вариантах, большинство - фибрилляцией предсердий, только у 85 человек (5,2%) имелось левопредсердное трепетание предсердий (ТП). В Группе 1ФП таких больных было 26, в Группе 2ФП – 9 и в Группе 3ФП – 50 человек. В 44 случаях форма ТП была указана как пароксизмальная, в 28 – персистирующая, в 13 – постоянная. У 32 пациентов был диагностирован синдром слабости синусового узла (СССУ), у 43 имплантирован электрокардиостимулятор (у 15 из них – по поводу СССУ), 17 перенесли процедуры радиочастотной аблации (трое из них имели ТП, 12 пациентов относились к Группе 3ФП).

Судя по информации, указанной в историях болезни и амбулаторных картах, в нашем регистре преобладали пациенты с пароксизмальной формой ФП (n=729), постоянной формой страдали 634 больных, а персистирующей – 261. При этом в медицинской документации форма ФП нередко указывалась неверно, что связано с неправильным пониманием врачами терминов “пароксизмальная” и “персистирующая” МА. Кроме того, в записях

отсутствовала “впервые диагностированная” форма ФП. Как сказано выше, у 89 пациентов с наименьшей длительностью существования ФП в диагнозе форма ФП была указана как постоянная или персистирующая, что также затрудняло интерпретацию. Для устранения влияния терминологических ошибок в некоторых видах анализа мы объединяли в одну группу пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП (неустойчивые формы).

Распределение амбулаторных и стационарных пациентов по формам ФП статистически значимо различалось: в первом случае пароксизмальная форма встречалась у 45,5% пациентов, персистирующая – всего у 7,4%, а постоянная - у 47,1%; во втором эти показатели составили 44,8, 18,0 и 37,2% соответственно (p_{X2}<0,0001). На Рисунке 5 представлено распределение пациентов трех Групп регистра по формам ФП.

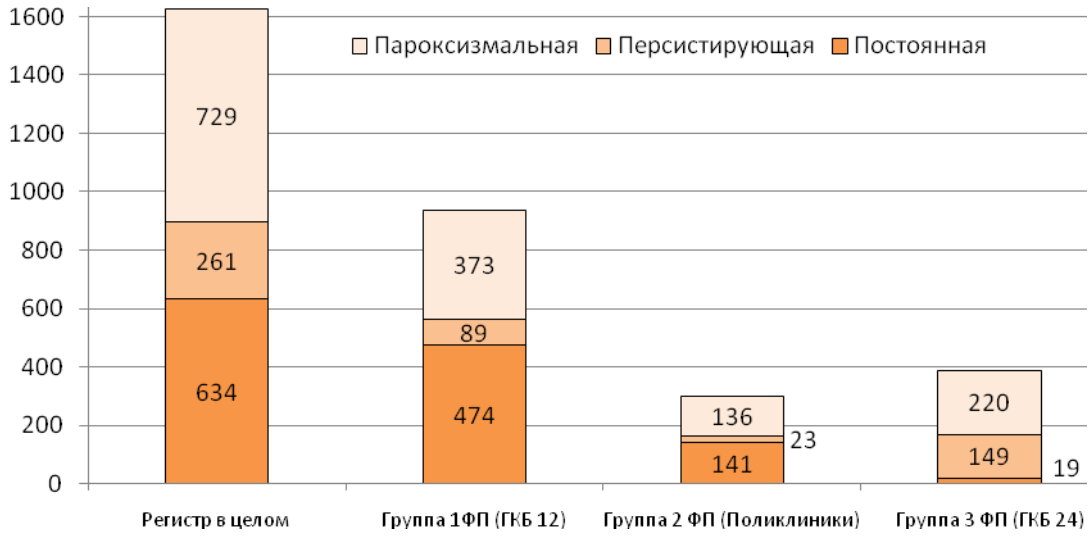


Рисунок 5. Распределение пациентов с различными формами ФП в трех Группах регистра. Цифрами обозначено количество пациентов, размер сегмента отражает долевое соотношение форм ФП внутри Группы

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 8).

Таблица 8. Возраст, риск тромбоэмболических событий и кровотечений у больных с различными формами ФП

Форма ФП **Параметр**	**Пароксиз-мальная n=729**	**Персисти-рующая 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)	$P_{КУ}$<0,001
	71,1 (62,8-78,0)			$P_{МУ}$<0,00001
Сумма баллов CHA_2DS_2-Vasc	4 (3-5), среднее 4,1	4 (3-5), среднее 3,9	6 (4-7), среднее 5,4	$P_{КУ}$<0,001 P_{X2}<0,0001
	4 (3-5), среднее 4,1			$P_{МУ}$<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	$P_{КУ}$<0,001 P_{X2}<0,0001
	2 (2-3), среднее 2,3			$P_{МУ}$<0,00001 P_{X2}<0,00001

При сравнительном анализе эхокардиографических параметров (различные параметры оказались доступны для 262 - 833 пациентов регистра ФП) 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 (Таблица 9, представлены медианы и интерквартильный размах значений изученных параметров, выраженность митральной и трикуспидальной регургитации описана средним значением и стандартным отклонением. В серых ячейках – значения по регистру в целом).

Также оказалось, что у пациентов с постоянной ФП меньше ФИ ЛЖ и больше выраженность митральной и трикуспидальной регургитации (Таблица 9).

Таблица 9. Эхокардиографические параметры у пациентов с различными формами ФП

Форма ФП Параметр	Пароксиз-мальная	Персисти-рующая	Постоянная	Р
Ао, мм (n=262)	32 (30-33)			
	32 (30-33)	32 (29-33)	34,5 (32-36)	$P_{КУ}$=0,04
	32 (30-33)			$P_{МУ}$=0,03
ЛП, мм (n=822)	43 (39-47)			
	41 (38-44)	43 (39-46)	47 (44-52)	$P_{КУ}$<0,001
	42 (38-44)			$P_{МУ}$<0,000001
КДР ЛЖ, мм (n=762)	49 (46-53)			
	48 (45-51)	47 (45-53)	52 (47-56)	$P_{КУ}$<0,0001
	48 (45-51)			$P_{МУ}$<0,000001
Тзс, мм (n=804)	11 (10-12)			
	11 (10-12)	11 (9-12)	12 (11-13)	$P_{КУ}$<0,0001
	11 (10-12)			$P_{МУ}$<0,000001
Тмжп, мм (n=818)	12 (11-13)			
	12 (11-13)	11 (10-13)	12 (11-14)	$P_{КУ}$<0,0001
	11 (10-13)			$P_{МУ}$<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)	$P_{КУ}$<0,0001
	202,3 (170,1-238,1)			$P_{МУ}$<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)	$P_{КУ}$=0,0001
	107,2 (92,4-125,2)			$P_{МУ}$=0,00007
КДО, мл (n=630)	103 (89-128)			
	104 (90-123)	96 (85-120)	115 (90-148)	$P_{КУ}$=0,002
	102 (89-123)			$P_{МУ}$=0,0004
КСО, мл (n=244)	47 (36-57)			
	48,0 (38-56)	42 (32-58)	68 (45-80)	$P_{КУ}$=0,002
	46 (36-57)			$P_{МУ}$=0,002
ФИ, % (n=833)	59 (51-64)			
	60 (55-64)	59 (51,2-64,0)	55 (42,5-60)	$P_{КУ}$<0,0001
	60 (55-64)			$P_{МУ}$<0,000001
Тпр, мм(n=203)	4 (4-5)			
	4 (3-4)	4 (4-5)	5 (4-5)	$P_{КУ}$<0,0001
	4 (4-5)			Нд
КДР пр, мм(n=658)	34 (28-42)			
	34 (26-42)	33 (28-50)	35 (29-42)	$P_{КУ}$<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)	$P_{КУ}$<0,0001
	29,5 (23-35)			$P_{МУ}$<0,000001

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_{MY}=0,00005; ММЛЖ 211,2 (177,3-250,8) и 190,6 (160,7-238,1) г, p_{MY}=0,003; ЛП 43 (39-46) и 42 (38-45) мм, p_{MY}=0,009 соответственно).

Профилактика инсульта с помощью антикоагулянтов (как варфарина, так и НОАК) у пациентов с постоянной формой ФП проводилась существенно реже, чем больным с менее устойчивыми формами ФП (Таблица 10, представлено количество пациентов, получающих АК, в скобках -доля от всех больных с определенной формой ФП).

Таблица 10. Доля больных, получавших различные варианты антикоагулянтной профилактики, среди пациентов с разными формами ФП (n, % от всех больных с указанной формой ФП).

	Неустойчивые формы ФП		**Постоянная**	**p_{X2}**
	Пароксиз-мальная	**Персисти-рующая**		
Варфарин, амбулаторно	87 (8,8)		53 (8,4)	0,0001
	52 (7,1)	35 (13,5)		0,00004
Варфарин, в стационаре	390 (39,5)		146 (23,0)	0,0001
	239 (32,8)	151 (58,1)		0,0001
НОАК, амбулаторно	47 (4,8)		5 (0,8)	0,0001
	25 (3,4)	22 (8,5)		0,0001
НОАК, в стационаре	29 (2,9)		1 (0,2)	0,0001
	14 (1,9)	15 (5,8)		0,0001

3.1.3. Частота перенесенных инсультов и состояние левых камер сердца у больных с различными формами мерцательной аритмии. Вторичная профилактика инсульта

В изученной медицинской документации у 482 (29,7%) пациентов регистра имелись указания на перенесенный в прошлом какой-либо из видов НМК (ишемический, геморрагический инсульт или ТИА). 356 больных (21,9% от всего регистра) перенесли одно НМК, 126 (7,8%) - повторные.

Превалировал ишемический тип нарушения мозгового кровообращения (n=443, из них 125 перенесли НМК неоднократно), 29 человек перенесли ТИА (из них один повторно) и 8 - геморрагический инсульт (повторных не было). На Рисунке 6 представлено распределение этих пациентов по формам ФП.

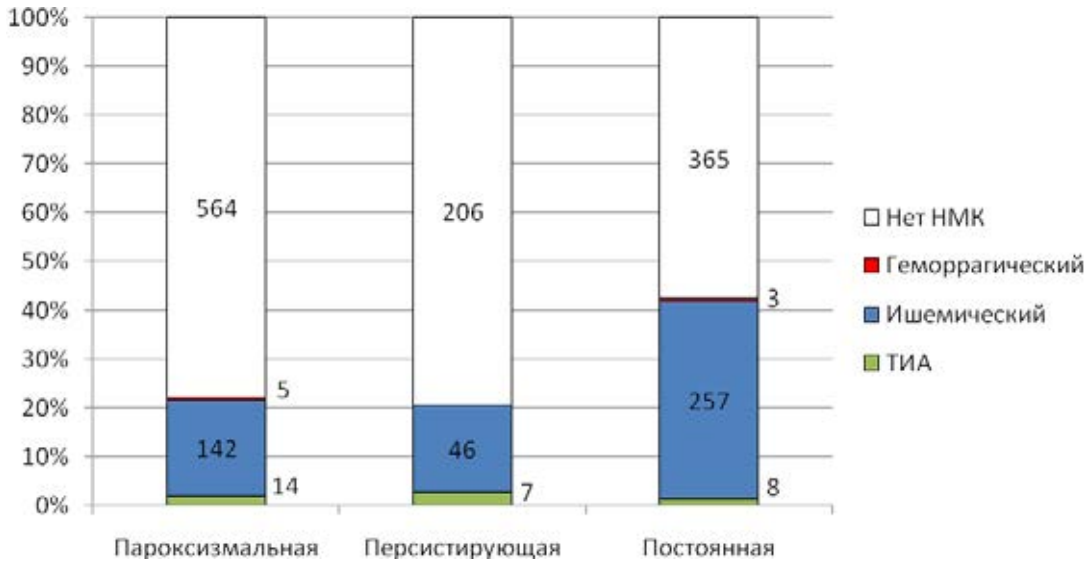


Рисунок 6. Распределение типов перенесенного нарушения мозгового кровообращения у больных с различными формами ФП.

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_{MY}=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.

Мы проанализировали частоту встречаемости нарушений мозгового кровообращения (НМК) у пациентов с различными формами ФП. Из Таблицы 11 видно, что пациентов, перенесших любой вариант НМК, в группах пароксизмальной и персистирующей ФП было 22,2 и 20,5% соответственно, что на 20,1-21,8% меньше (статистически значимо), чем при постоянной мерцательной аритмии (42,3%).

Таблица 11. 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)**		**p_{X2}**
		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

Для устранения влияния терминологических ошибок при определении формы ФП мы объединили в одну группу пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП. Оказалось, что в группе постоянной ФП 42,3% пациентов перенесли НМК, а в группе менее устойчивых вариантов мерцательной аритмии – только 21,8%, что на 20,5% больше (Таблица 11).

При этом частота перенесенных единственных и повторных НМК среди больных с постоянной формой ФП составила 30,5 и 11,9%, а при менее устойчивых формах – 16,6 и 5,2% соответственно, т.е. при постоянной форме она была выше на 13,9% и 6,7% соответственно.

У 309 из 482 пациентов, которые, судя по медицинской документации, перенесли НМК (64,1%), диагноз не вызывал сомнений, т.к. они проходили лечение в неврологическом отделении (283 пациента, из них у 179 имелись подтверждающие данные МСКТ (11 пациентов) или магнитно-резонансная томография (МРТ, 168 пациентов), 187 с единственными НМК, 96 с повторными), были осмотрены неврологом в другом отделении стационара или амбулаторно (25 пациентов) и/или имели подтверждающие данные МСКТ/МРТ (14 пациентов). В остальных случаях НМК в том или ином виде фигурировало в записях врача и диагнозе. К сожалению, в медицинской документации патогенез произошедшего НМК обсуждался редко. Лишь у четырех больных неврологического отделения в диагнозе было отмечено кардиоэмболическое происхождение инсульта, в других случаях этиология НМК не указывалась. Один амбулаторный больной перенес эмболию в правую подключичную артерию.

Мы удалили из анализа данные больных, у которых сведения о перенесенном НМК не были убедительными, оставив только пациентов, проходивших лечение в отделении неврологии, осмотренных неврологом, или имевших подтверждение перенесенного инсульта нейровизуализирующими исследованиями – МСКТ или МРТ (осталось 213 пациентов, перенесших одно НМК и 96 с повторными). Кроме того, мы удалили данные больных, 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 X^2, осталась такой же высокой.

Приведенное исследование говорит о том, что больные с постоянной формой ФП статистически значимо чаще переносили в прошлом НМК (в т.ч. повторные), чем пациенты с пароксизмальной или персистирующей формами ФП. Это не было связано с длительностью существования ФП, поскольку при сравнительном анализе оказалось, что статистически значимых отличий по этому показателю у больных, переносивших и не переносивших инсульт, не было (как и между пациентами, перенесшими одно и несколько НМК).

Таблица 12. Эхокардиографические параметры у пациентов с ФП, не перенесших НМК, перенесших одно и повторные НМК.

НМК / Параметр	Нет	Есть		P
		Одно НМК	Повторные	
Ао, мм	32 (30-33)	32 (29-34)		нд
		32 (29-34)	28 (28-28)	нд
ЛП, мм	43 (39-47)	44 (41-48)		нд
		44 (41-48)	43 (41-48)	нд
КДО, мл	106 (90-131)	97 (82-120)		$P_{МУ}$=0,003
		98 (83-120)	84 (76-115)	$P_{КУ}$=0,047
ФИ, %	59 (52-64)	57 (50-63)		нд
		58 (51-64)	55 (45-57)	$P_{КУ}$=0,013
Тзс, мм	11 (10-13)	12 (11-13)		$P_{МУ}$=0,00012
		12 (11-13)	12 (11-13)	$P_{КУ}$=0,0018
Тмжп, мм	12 (10-13)	12 (11-14)		$P_{МУ}$=0,000023
		12 (11-14)	13 (12-14)	$P_{КУ}$=0,008
КДР пр, мм	35 (28-44)	33 (25-40)		$P_{МУ}$=0,003
		34 (26-42)	28,5 (21,5-34,5)	$P_{КУ}$=0,015

При разделении пациентов по количеству перенесенных НМК статистически значимые отличия отмечены только по пяти эхокардиографическим параметрам (Таблица 12). Толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки оказались больше, а ФИ - меньше у

пациентов, перенесших инсульты, причем у больных с повторными инсультами эти отличия от пациентов без НМК в анамнезе были выраженнее. КДО ЛЖ и конечный диастолический размер правого желудочка оказались меньше у пациентов с повторными НМК.

Несмотря на более высокий риск тромбоэмболических осложнений пациенты, перенесшие НМК, особенно повторные, реже получали и варфарин и НОАК (Таблица 13).

Таблица 13. 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

3.1.4. Причины мерцательной аритмии. Основные нозологии

При анализе нозологических форм, которые выставлялись в качестве *основного* заболевания (нам были доступны диагнозы 1359 из 1624, т.е. 83,7% пациентов), оказалось, что наиболее “популярным” диагнозом являлась ИБС (57,7%), затем, с большим отрывом, гипертоническая болезнь (ГБ, 15,9%).У 282 (20,8%) больных в основном диагнозе были указаны не кардиологические заболевания, преимущественно неврологические (16,6%) и

заболевания легких (2,6%). У 44 (3,2%) ФП называли идиопатической. Различные пороки сердца считали основным заболеванием у 23 больных (1,7% (из них у 6 – сенильный аортальный стеноз, у 10 – ревматическое поражение митрального клапана (в основном – стеноз), у 7 – врожденный порок сердца. У 10 пациентов (0,7%) были диагностированы различные кардиомиопатии, в т.ч. у двоих – алкогольная (Рисунок 7).

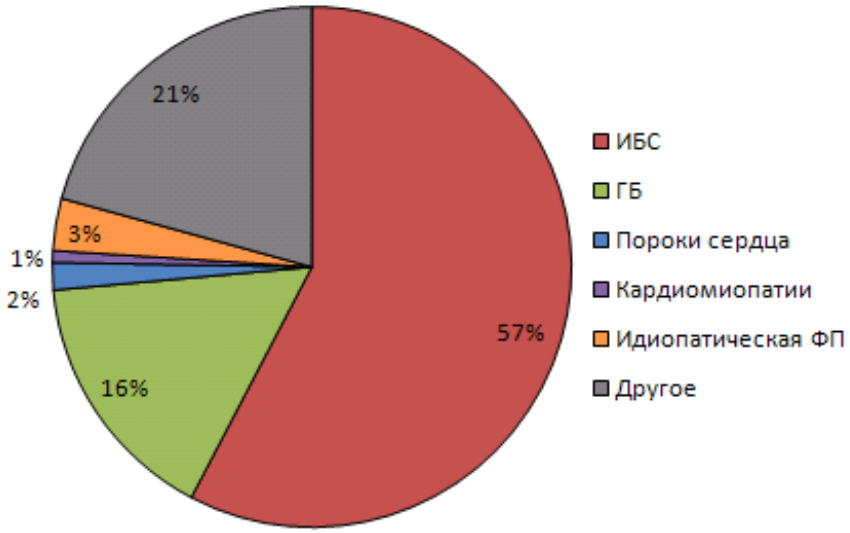


Рисунок 7. Распределение пациентов регистра по нозологиям.

При этом в виде *основного или сопутствующего* заболевания, гипертоническая болезнь встречалась в диагнозах у большего количества пациентов, чем ИБС (82,5 и 77,6% соответственно). У 590 из 784 (75,3%) пациентов с основным диагнозом “ИБС” была сопутствующая ГБ и, наоборот, у 33 из 216 (16,7%) больных с основным диагнозом “ГБ” была сопутствующая ИБС. Сочетание этих заболеваний было у 847 из 1624 пациентов регистра (52,2%). Интересно, что неопровержимые доказательства ИБС (данные коронароангиографии, перенесенные процедуры реваскуляризации, инструментальные доказательства перенесенного инфаркта миокарда) в изученной медицинской документации были обнаружены лишь у 107 из 1054 пациентов (10,2%), которым этот диагноз был установлен (Рисунок 8).

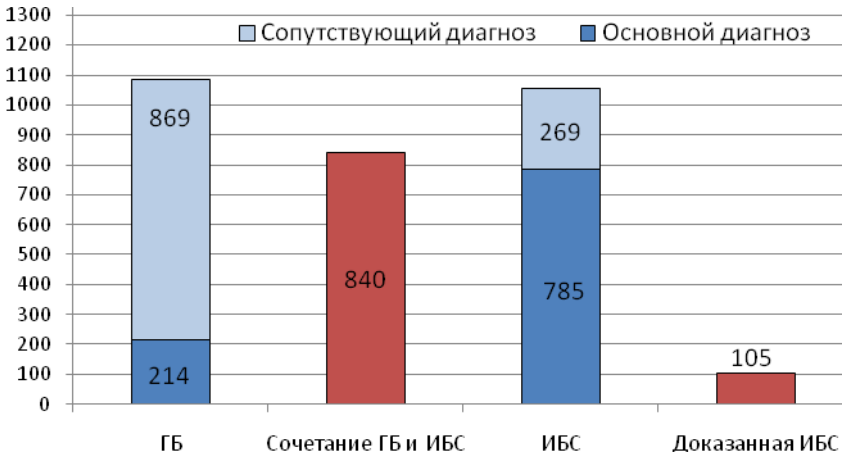


Рисунок 8. ГБ и ИБС у пациентов регистра. Цифры обозначают количество пациентов, размер сегментов – долевое соотношение.

Роль ИБС, как основной нозологии и причины ФП явно переоценивалась: в 271 случаях основным проявлением ИБС считали “аритмический вариант” (у 267 пациентов это было основным заболеванием), 185 из этих пациентов (68,3%) также страдали ГБ, а веские доказательства ИБС были только у двух из этих больных (Рисунок 9).

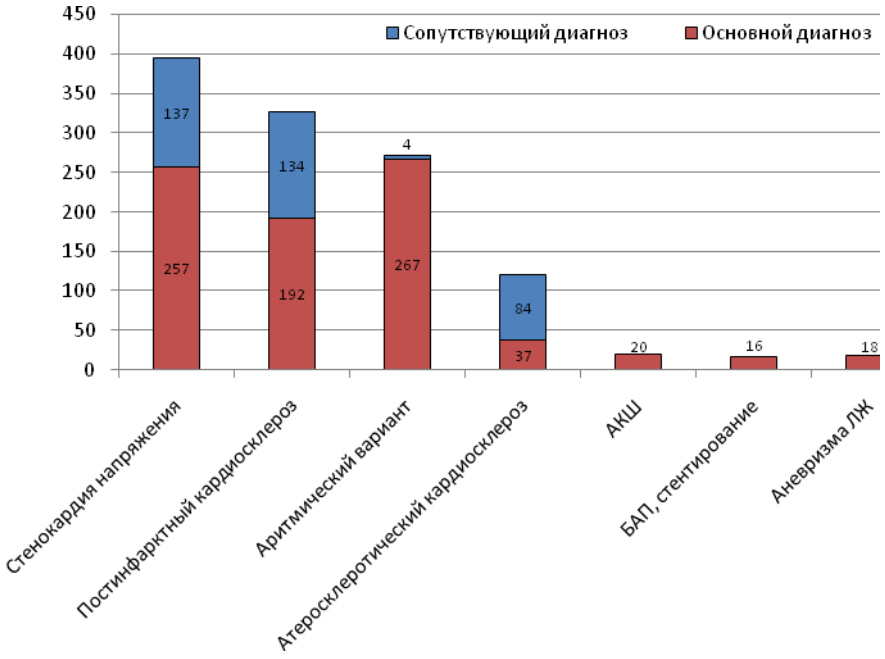


Рисунок 9. Клинические проявления ИБС в диагнозах пациентов регистра. Цифры обозначают количество пациентов, размер сегментов – долевое соотношение.

В 121 случаев проявлением ИБС считали “атеросклеротический кардиосклероз”, прижизненная диагностика которого практически невозможна (у 37 пациентов это указано как единственное, основное проявление ИБС, стенотическое поражение коронарных артерий доказано только у одного из них). Вполне оправдано предположение о том, что частота встречаемости ИБС в исследуемой популяции была завышена.

На Рисунке 8 также видно, что роль гипертонической болезни, как причины ФП, наоборот, недооценивалась. Из 589 пациентов с основным диагнозом “ИБС” и сопутствующей ГБ только у 77 мы обнаружили неопровержимые аргументы (перечислены выше) в пользу ИБС. У 11 из пациентов из 40 с “идиопатической” ФП имелась ГБ.

Недооценка роли артериальной гипертензии подтверждалась и результатами отдельного анализа данных пациентов Группы 3ФП. Поскольку эта информация собиралась позже (2014-2015 г), мы учли ряд пробелов в данных больных Групп 1ФП и 2ФП и извлекли из медицинской документации большее количество параметров.

У всех 388 пациентов Группы 3ФП были доступны данные о диагностированных заболеваниях, как основных, так и сопутствующих. Распределение заболеваний, вынесенных в основной диагноз, у больных Группы 3ФП соответствовало регистру в целом и выглядело следующим образом: ИБС – 273 пациента (70,4%, из них 133 с сопутствующей ГБ, веские доказательства ИБС имелись у 20 (7,3%) больных), ГБ – 52 (13,4%) пациента, пороки сердца - 21 (5,4%), кардиомиопатии – 4 (1%), идиопатическая форма – 36 (9,3%) больных (у 11 из них имелась ГБ).

Для пациентов Группы 3ФП были доступна информация о систолическом артериальном давлении (САД) на догоспитальном этапе (зафиксированное бригадой СМП – САД СМП, 292 пациента), на этапе приемного отделения стационара (САД Пр.отд., 381 пациент), в первый день лечения в стационаре (САД 1 день, 387 пациент) и к моменту выписки (САД при выписке, 388 больных), эти данные приведены на Рисунке 10. Надо

отметить, что повышение систолического АД (САД) >140 мм рт.ст. на догоспитальном этапе было описано почти у трети пациентов Группы 3ФП (30,5%). Усилиями врачей скорой медицинской помощи АД снижалось, и доля больных с САД > 140 мм рт.ст. к моменту прибытия в приемное отделение уменьшалась до 18,6%. Судя по дневниковым записям в историях болезни, уже в первый день пребывания в стационаре артериальная гипертензия сохранялась лишь у 5,4% больных, и к моменту выписки – у 0,5% (целевые цифры АД не были достигнуты только у двух больных). Динамика диастолического АД (ДАД) была аналогичной (Рисунок 10).

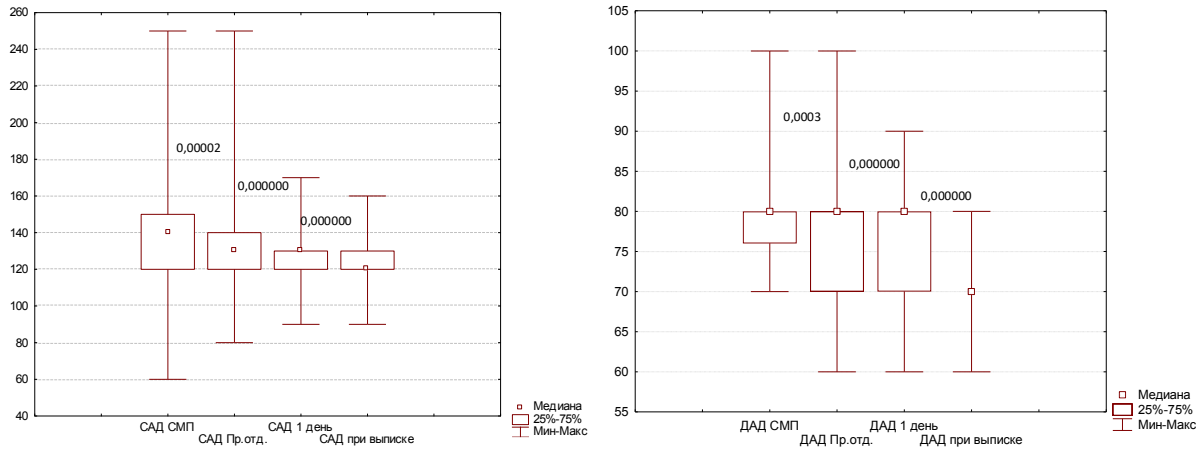


Рисунок 10. Динамика САД и ДАД у больных Группы 3ФП. Цифрами обозначена статистическая значимость отличий (pw).

Таким образом, среди больных Группы 3ФП, преимущественно поступавших в стационар для кардиоверсии, диспропорция между гипердиагностикой ИБС и гиподиагностикой ГБ особенно очевидна. Вероятно, ее нужно связывать не столько с реальными представлениями врачей о патогенезе ФП, сколько с административными факторами.

Возвращаясь к анализу данных регистра в целом, можно отметить, что у значительного количества больных в диагнозе фигурировали состояния, которые также связаны с развитием и течением ФП. Так, у 169 пациентов были диагностированы различные заболевания щитовидной железы

(основным диагнозом выставлялись ИБС у 101 из них (доказанная только в 11 случаях), ГБ – у 34, порок сердца – у 2, кардиомиопатия – у 4).

Указания на злоупотребление алкоголем мы обнаружили всего у 8 пациентов (помимо двух с алкогольной кардиомиопатией).

276 (17 %) пациентов страдали ожирением (105 человек – I степень, 102 – II, 67 – III, 2 – IV), у них избыточный вес также мог быть существенным фактором, влияющим на течение мерцательной аритмии. Кроме того, нередко имеющаяся у больных с ожирением одышка могла быть интерпретирована врачами как проявления ХСН.

Интересны характеристики пациентов с пороками сердца. 14 пациентов имели аортальный стеноз, их возраст составил 82,7 (74,4-86) лет, т.е. наиболее вероятно речь шла о сенильном пороке. Только у 5 из них он был выставлен основным диагнозом, из них двое перенесли протезирование аортального клапана механическим протезом. У 9 пациентов основным диагнозом считались различные проявления ИБС (ни в одном случае четкой верификации коронарного атеросклероза не было). У 8 больных, не перенесших протезирование, была указана степень стеноза: у 3 - легкая, у 1 – умеренная, у 4 – тяжелая (в т.ч. у двоих пациентом с основным диагнозом “ИБС”).

Среди больных с пороками сердца имелись также 11 пациентов с хронической ревматической болезнью сердца и различными вариантами клапанных поражений: 10 с преобладающим поражением митрального клапана (МК) (в основном – стеноз, 4 перенесли протезирование МК механическими протезами, 1 – биологическим протезом, двое – пластику МК или комиссуротомию), 1- с аортальным стенозом (женщина 88 лет, ревматическая этиология аортального стеноза вызывала большие сомнения, скорее всего причиной порока был также сенильный кальциноз).

10 пациентов с врожденными пороками сердца распределились следующим образом: 7 больных имели различные варианты дефектов межпредсердной перегородки (у двоих основной диагноз – ИБС), из них трое

перенесли реконструктивные операции. У 2 пациентов были врожденные двустворчатые аортальные клапаны. У одного из них основным диагнозом была ИБС, что не вызывало сомнений, поскольку он перенес аорто- и маммарокоронарное шунтирование. У второго больного это состояние сопровождалось дефектом межпредсердной перегородки, по поводу чего он перенес ушивание дефекта и протезирование аортального клапана механическим протезом. ИБС у него была исключена при коронароангиографии.

3.1.5. Факторы риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений

Абсолютное большинство пациентов нуждались в проведении профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью АК (Рисунок 11). Ни одного фактора риска из учитываемых шкалой CHA_2DS_2Vasc не 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. Амбулаторные больные (n=1324) имели статистически значимо более высокий показательриска инсульта, чем пациенты стационара (n=300): 5(3-6) и 4 (3-6) соответственно, p_{X2}=0,00002.

Риск геморрагических осложнений, рассчитываемый по шкале HAS-BLED, не был высоким и не мог считаться фактором, лимитирующим применение АК в большинстве случаев. Как видно из Рисунка 11, в регистре преобладали больные с низким и умеренным риском кровотечений (медиана суммы баллов по шкале HAS-BLED составила 2,0 (2,0-3,0), среднее значение 2,5). У 820 пациентов из 1619 с доступными данными о сумме баллов по шкале HAS-BLED (50,7%), она была 2 и меньше. Отличия по этому показателю между больными стационара и поликлиник не были

статистически значимыми. 107 пациентов Группы 1ФП имели указания на перенесенное в прошлом кровотечение, оценить его значимость по имевшимся данным мы не могли.

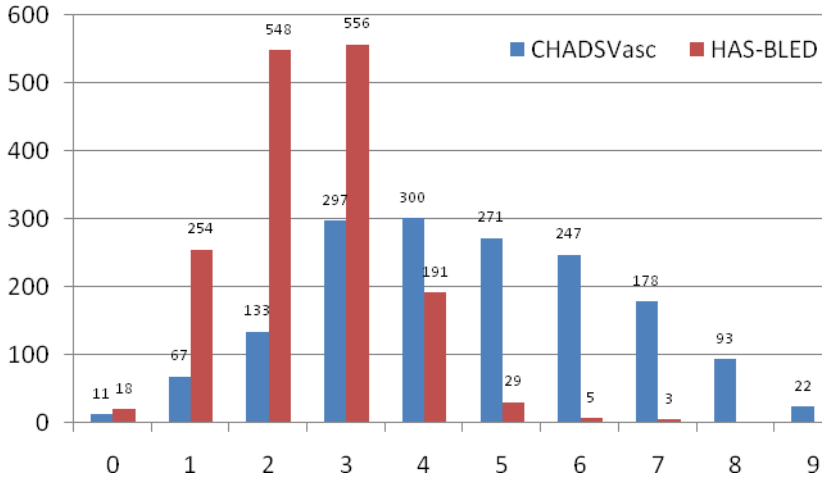


Рисунок 11. Риск тромбоэмболических (сумма баллов шкалы CHA_2DS_2-VASc) и геморрагических (сумма баллов шкалы HAS-BLED) осложнений у пациентов регистра ФП. Цифрами обозначено количество пациентов

Как сказано выше, риск тромбоэмболий и кровотечений был статистически значимо выше у пациентов с постоянной формой ФП в сравнении с больными с менее устойчивыми формами ФП (Таблица 8), в том числе за счет большего возраста и большей частоты перенесенных НМК.

В нашем исследовании у больных с ФП, не переносивших инсульт, риск тромбоэмболических осложнений, рассчитываемый по суммам баллов шкалы CHA_2DS_2-Vasc, ожидаемо (из-за большего возраста и отсутствия перенесенного НМК) оказался статистически значимо ниже, чем у пациентов, перенесших один и несколько НМК: медиана и интерквартильный размах 4 (3-5), среднее значение 3,9; 7 (5-7), 6,4; 7 (6-7), 6,5 соответственно, $p_{КУ}<0,001$. При этом и риск кровотечений, оцениваемый по сумме баллов шкалы HAS-BLED, по тем же причинам был ниже у больных с ФП без инсультов, чем у пациентов, перенесших один и несколько НМК: медиана и интерквартильный размах 2 (2-3), среднее значение 2,2; 3

(3-4), 3,1; 3 (3-4), 3,2 соответственно, p_{KY}<0,001. Статистически значимых отличий по этим показателям между больными, перенесшими одно и несколько НМК, не было.

На данных пациентов регистра мы детально изучили частоту встречаемости факторов риска кардиоэмболического инсульта при ФП, входящие в шкалу CHA_2DS_2VASc: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и (или) систолическая дисфункция левого желудочка сердца, артериальная гипертензия, возраст 75 лет и старше, сахарный диабет (СД), перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия, заболевание сосудов (перенесенный инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте), женский пол и возраст 64–75 лет.

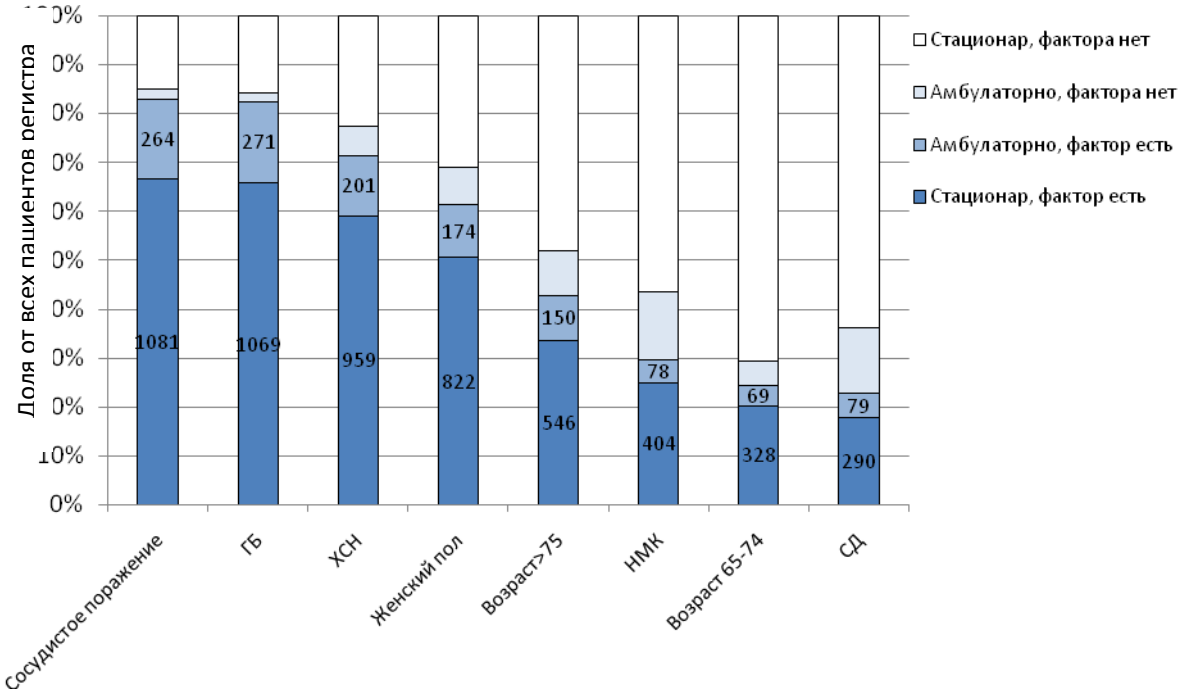


Рисунок 12. Частота встречаемости факторов риска инсульта, входящих в шкалу CHA_2DS_2-VASc, у пациентов регистра ФП. Цифрами обозначено количество больных

Частота встречаемости различных факторов риска инсульта в медицинской документации пациентов, вошедших в Регистр ФП,

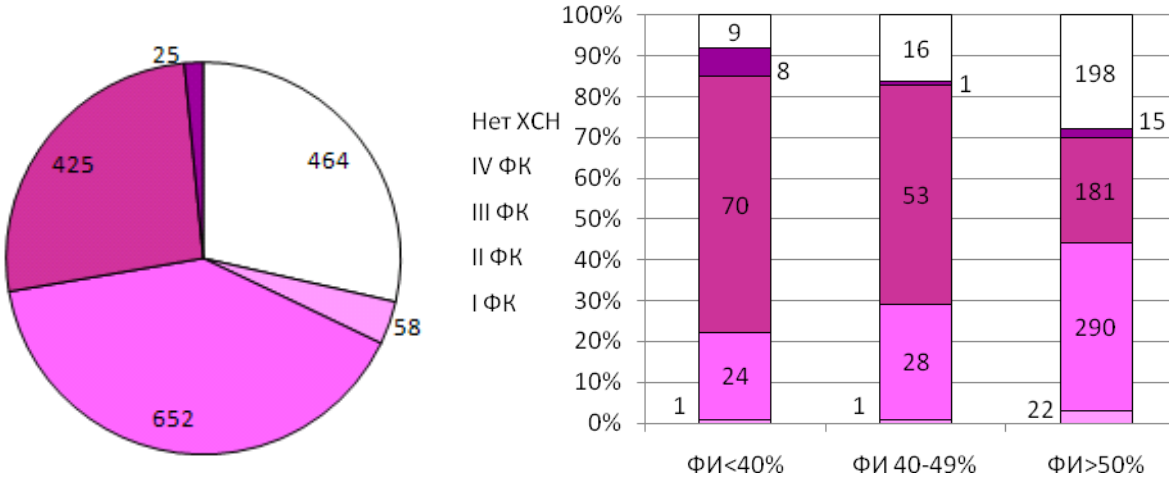
представлена на Рисунке 12. Как видно, лидирующими факторами рискаоказались сосудистое поражение (82,8% от всех больных регистра, к 77,6% больных с диагнозом ИБС добавились пациенты с другими проявлениями атеросклероза), АГ (82,5 %) и ХСН (71,4 %).

Как уже было сказано, веских доказательств атеросклеротического поражения артерий (как коронарных, так и головного мозга, периферических) в медицинской документации часто обнаружить не удавалось, в этих случаях существование этого фактора риска оставалось неподтвержденной гипотезой, а его частота была неоправданно завышена. Нередко диагнозы “ишемическая болезнь сердца” или “цереброваскулярная болезнь” выставлялись без убедительных доказательств существования атеросклероза. Мы исключили такие случаи и опирались только на достоверно доказанную ИБС (в медицинской документации были данные о перенесенной коронароангиографии, процедуре коронарной реваскуляризации, инструментальных признаках перенесенного инфаркта миокарда). Наличие атеросклероза в других локализациях считалось нами достоверным только при наличии в медицинской документации доказательств стеноза артерий головы и шеи (179 больных), артерий нижних конечностей (32 пациента)или аневризмы аорты (5 пациентов) полученных с помощью ультразвукового исследования. Других доказательств (результаты ангиографии или перенесенные вмешательства на периферических сосудах), которые бы поддавались систематизации, мы не обнаружили. При учете только пациентов с доказанным поражением сосудов этот фактор риска занимал более скромную пятую позицию (36,2% больных регистра).

Распределение пациентов по стадиям ГБ выглядело следующим образом: I – 0,5%, II – 27,5%, III – 72,0%; по степеням АГ: 1-я – 0,6%, 2-я – 7,9%, 3-я–91,5%.Хотя существование артериальной гипертензии в изученной популяции являлось, вероятно, наиболее распространенным и наиболее значимым фактором риска развития инсульта, высокая частота достижения целевых значений АД в стационаре делала ее существенно менее

распространенным фактором риска геморрагических осложнений, поскольку в шкале HAS-BLED учитывается только превышение САД>160 мм рт.ст.

Высокая частота встречаемости ХСН (71,4% больных регистра, распределение по ФК представлено на Рисунке 13А), вероятно, 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. приступы прекращались самопроизвольно или после медицинского вмешательства и можно было бы ожидать полного исчезновения симптомов.



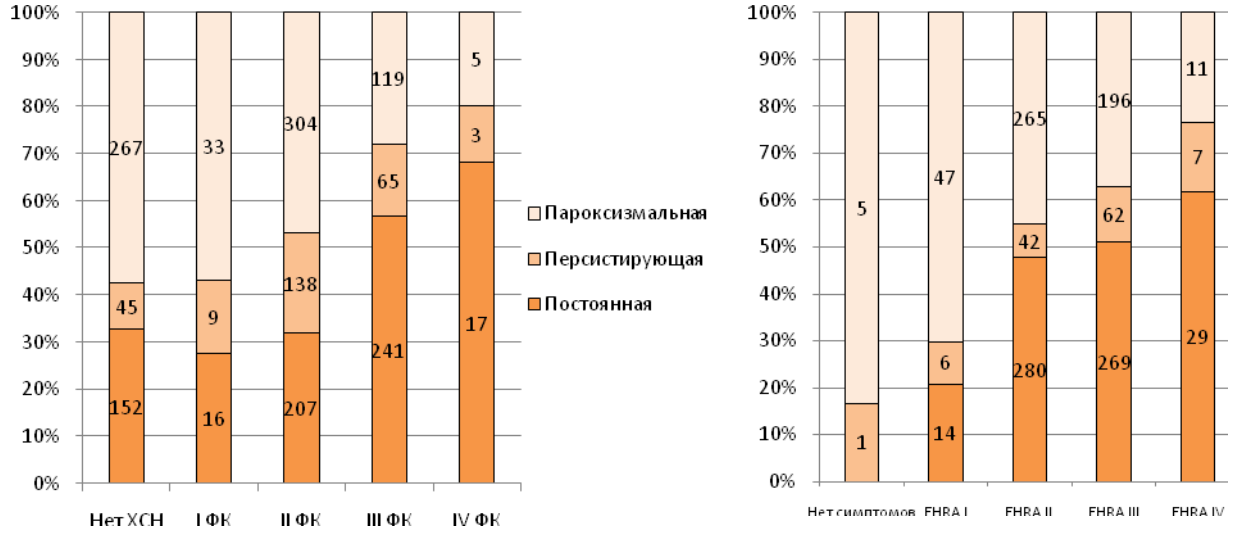
А – распределение у больных регистра в целом

Б – распределение у пациентов с различными значениями ФИ ЛЖ

Рисунок 13. Функциональные классы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ФП.

К сожалению, по имевшимся 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 94 из 832 пациентов, у которых эти данные были доступны (11,3%), имели фракцию изгнания левого желудочка $\leq$40% (Рисунок 13Б).



А **Б**

Рисунок 14. Формы ФП у больных с различными ФК ХСН (А) и с различной выраженностью симптомов ФП (Б).

Непосредственно диастолическую функцию ЛЖ на этом материале оценить не удалось. Безусловно, это лишь косвенные подтверждения гипердиагностики ХСН, поэтому на Рисунке 13 приведены данные о частоте ХСН без какой-либо коррекции, так, как это было отражено в первичной медицинской документации. Синхронизм между тем, что врачи считали выраженностью симптомов ХСН и ФП, виден и на Рисунке 14, где представлено распределение этих параметров у больных с различными формами ФП.

Сахарным диабетом страдали 369 пациентов (22,7% от всех больных регистра), из них один – СД типа 1, 307 – СД типа 2 и 61 – нарушением толерантности к глюкозе.

Женский пол, как уже сказано, был единственным фактором риска всего в четырех случаях, возрастные факторы всегда сочетались с другими состояниями, увеличивающими риск инсульта.

Женщины статистически значимо чаще страдали артериальной гипертензией (она отмечена у 94,3% женщин и 88,2% мужчин, p_{X2}=0,00004) и сахарным диабетом 2 типа (19,7% и 15,6% соответственно, p_{X2}=0,0014). Проявления ХСН были отмечены у 72,8% женщин и 71,4% мужчин.

Для 505 пациентов Регистра ФП в медицинской документации доступны данные, необходимые для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (пол, возраст и сывороточная концентрация креатинина). Распределение СКФ в этой выборке представлено на Рисунке 15, ее медиана и интерквартильный размах составили 64,0 (51,5-79,0) мл/мин/1,73м^2.

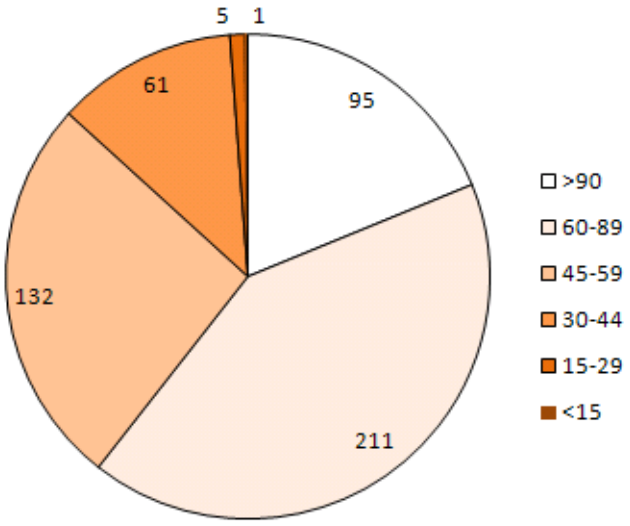


Рисунок 15. СКФ у 505 пациентов Регистра ФП. Цифрами указано количество больных со значениями СКФ (в мл/мин/1,73 м^2)в диапазонах, соответствующих различным стадиям ХБП

В отсутствие клинических признаков поражения почек у подавляющего большинства наших пациентов имеет смысл акцентировать внимание на тех, у кого выраженность снижения СКФ достигала как минимум умеренной и

соответствовала стадиям ХБП, начиная с С3а (СКФ< 60 мл/мин/1,73 м^2). Таких больных в нашей выборке оказалось 39,4%.

Пациенты с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 имели статистически значимо большие размеры конечного систолического объема и конечного диастолического размера левого желудочка (КСО ЛЖ и КДР ЛЖ), левого предсердия (ЛП), большие значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и меньшую фракцию изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ), а также были существенно старше, чем пациенты с нормальными значениями СКФ (Таблица 14, данные ЭХО-КГ доступны не для всех пациентов). Это говорит о большей перегрузке левых камер сердца объемом и давлением у больных с ХБП, например, вследствие более тяжелой и длительной артериальной гипертензии. Другие обычно изучаемые ЭХО-КГ параметры в этих подгруппах статистически значимо не отличались, а разделение пациентов по медиане размера ЛП не разделяло достоверно значения СКФ в получившихся подгруппах.

Таблица 14. Эхокардиографические параметры и возраст у больных Регистра ФП со сниженными и нормальными значениями СКФ.

	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 n=106-113	**СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2 n=134-147**	**P_{MW}**
ЛП, см	4,2 (3,8-4,4)	4,1 (3,7-4,4)	0,04
КСО ЛЖ, мл	49,5 (38-58)	41,5 (35-55)	0,02
КДР ЛЖ, см	4,8 (4,6-5,2)	4,6 (4,5-5,0)	0,03
ФИ ЛЖ, %	58,5 (52-61,5)	60 (56-64)	0,01
ИММ ЛЖ, г/м^2	113,8 (96,4-134,4)	105,3 (91,2-122,3)	0,005
Возраст, лет	76,4 (67,4-80,7)	67,5 (60,0-75,3)	0,0001

Взаимосвязи СКФ с длительностью течения ФП выявлено не было. При этом отмечено, что почечная функция была статистически значимо более низкой у пациентов с постоянной формой ФП, нежели с пароксизмальной и персистирующей формами (Рисунок 16), медианы и интерквартильные

размахи значений составили 57 (42-66), 67 (50-90) и 65 (53-79) соответственно, $p_{КУ}$=0,02.

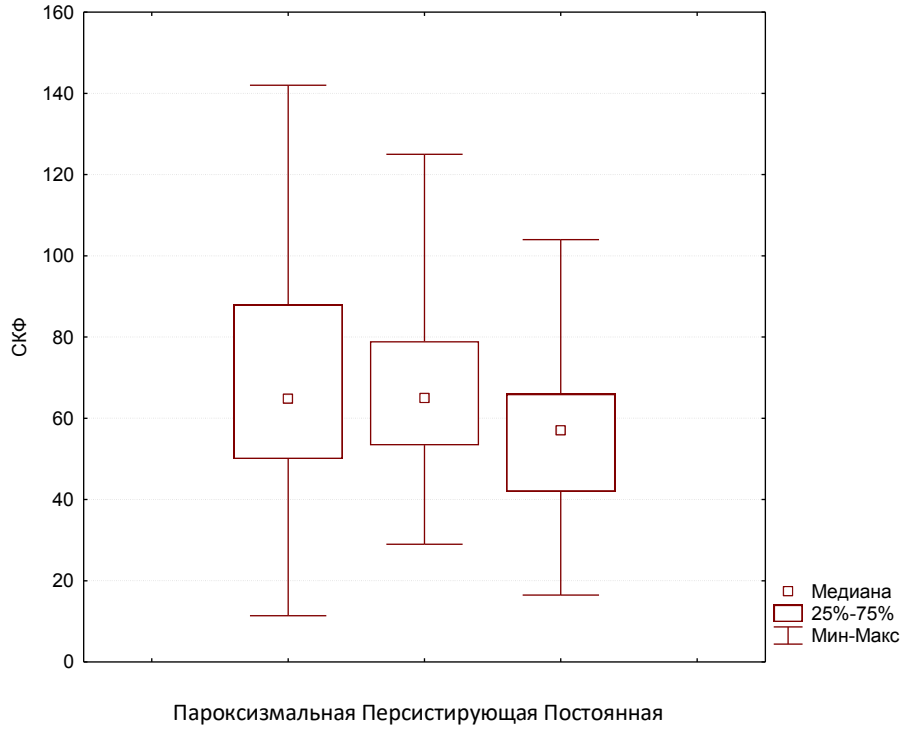


Рисунок 16. СКФ у пациентов с различными формами ФП, $p_{КУ}$=0,02.

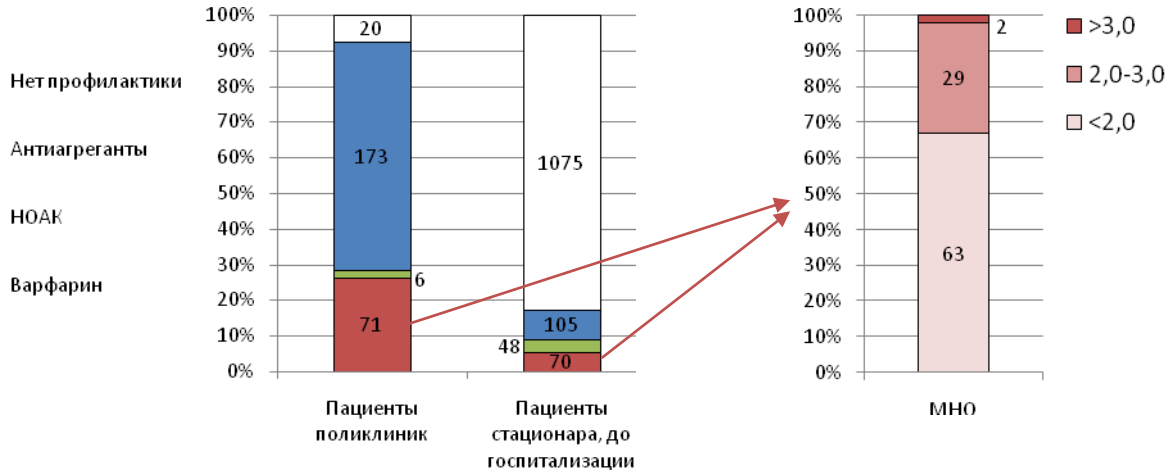
Риски тромботических и геморрагических осложнений были статистически значимо более высокими у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2. Средние значения суммы баллов по шкалам CHA_2DS_2Vasc и HAS-BLED у них составили 3,8 и 2,04, а у пациентов с с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2–3,3 и 1,7 соответственно (p<0,0003 по Манну-Уитни для обоих сравнений).

3.1.6. Профилактика инсульта с помощью антитромботических препаратов на догоспитальном этапе и в стационаре

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 (n=141, Рисунок 17А). У 94 (66,7%) из них в медицинской документации были указаны значения МНО (37 больных стационара и 57 амбулаторных). В пределах целевых значений МНО находилось у 30,9% пациентов с известными значениями МНО (или у 20,6% больных, получавших варфарин), Рисунок 17Б. НОАК получали лишь 3,4% больных (30 – дабигатран, 21 – ривароксабан, 3 - апиксабан). Только антиагреганты были назначены17,7% пациентов (274 больных получали препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), 2- клопидогрель и двое -оба препарата одновременно).



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

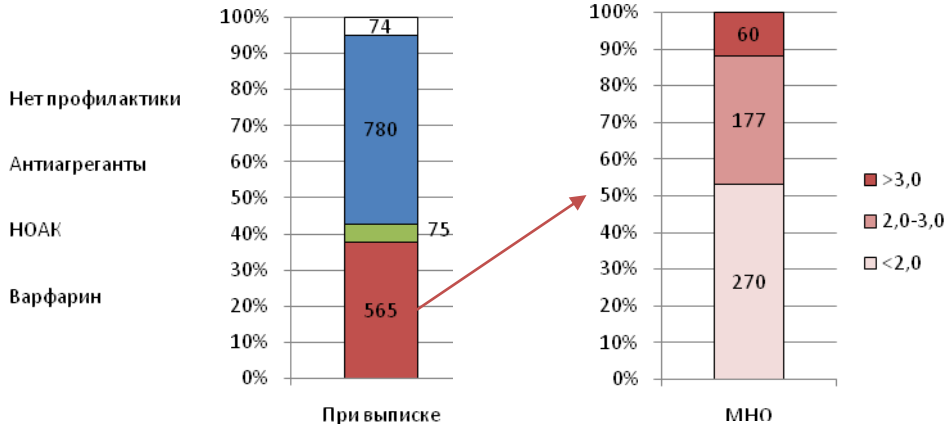
Б – эффективность гипокоагуляции на фоне приема варфарина (размер сегмента обозначает долю от пациентов с известными значениями МНО)

Рисунок 17. Антитромботическая профилактика у пациентов регистра ФП в амбулаторной практике.

Еще 33 пациентам варфарин был назначен вместе с АСК, 3 – вместе с клопидогрелем (1 из этих больных получал два антиагреганта одновременно). Трое пациентов получали одновременно НОАК и АСК. По имевшимся у нас данным оценить, имелись ли показания для добавления

антиагрегантов к антикоагулянтам, было невозможно. На Рисунке 17А эти больные вошли в подгруппы варфарина и НОАК соответственно.

Таким образом, *адекватной тромбопрофилактику на амбулаторном этапе* можно было назвать лишь у 29 больных с целевыми значениями МНО на варфарине и 54 пациентов, получавших НОАК, т.е. *5,3% от нуждающихся*. *Антикоагулянты были назначены 12,4% больных.* Кроме того, видно, что в момент госпитализации вероятность того, что больной находится на адекватной антикоагулянтной терапии, резко снижается.



А – частота назначения препаратов различных классов (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 18. Антитромботическая профилактика у пациентов стационара к моменту выписки.

К моменту выписки из стационара варфарин получали уже 37,8% всех нуждающихся в антикоагулянтной профилактике (n=565, Рисунок 18А). У 507 (89,7%) из них были известны значения МНО (Рисунок 18Б). 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 (34 – дабигатран, 36 – ривароксабан, 5 - апиксабан). 46,6% больных, которым был назначен варфарин, при выписке рекомендовали в качестве альтернативы НОАК (дабигатран в 210 случаях, ривароксабан – в 51 и апиксабан - в 2).

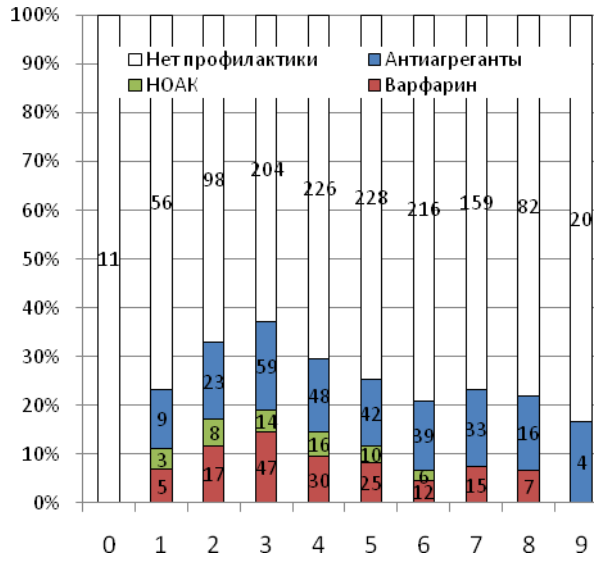
Только антиагреганты были назначены 52,2% пациентов (776 больных получали препараты АСК, 1 - клопидогрель и 3 - оба препарата одновременно). Еще 169 пациентам варфарин был назначен вместе с АСК, 4 – вместе с клопидогрелем. Двое больных получали одновременно НОАК и АСК, адекватность одновременного назначения антикоагулянтов и антиагрегантов мы оценить не могли. На Рисунке 18А эти больные вошли в подгруппы варфарина и НОАК соответственно.

Таким образом, *адекватную тромбопрофилактику в стационаре*получали 177 больных с целевыми значениями МНО на варфарине и 75 пациентов, получавших НОАК, т.е. *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%*.

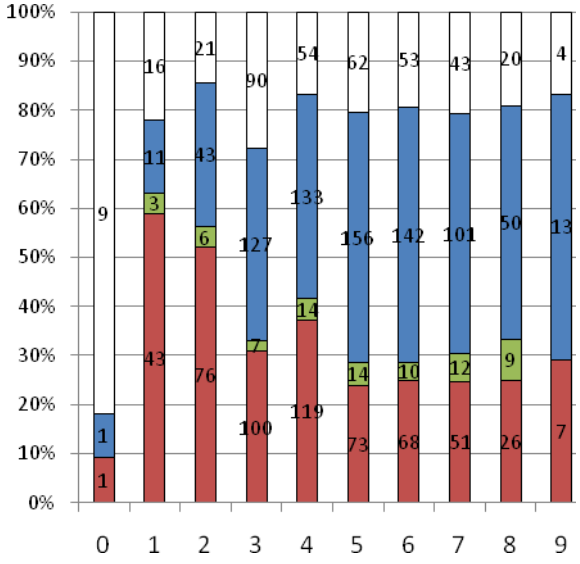
При распределении больных по вероятности тромбоэмболических осложнений, рассчитанной по шкале CHA_2DS_2-Vasc, оказалось, что и в амбулаторных условиях, и в стационаре антикоагулянты (варфарин и НОАК) несколько чаще назначались пациентам с более низким риском (Рисунок 19). В отношении использования антиагрегантов в стационаре наблюдалась обратная тенденция – их применяли чаще при более высоком риске тромбоэмболических осложнений. В амбулаторных условиях такого тренда не отмечено. К сожалению, оценить целесообразность назначения варфарина и АСК двум больным, не имевшим ни одного фактора риска инсульта, по имеющимся у нас данным невозможно.

Распределение назначенных в амбулаторных условиях и в стационаре антитромботических препаратов в зависимости от вероятности геморрагических осложнений, рассчитанной по шкале HAS-BLED, представлено на Рисунке 20. Видно, что частота применения антитромботических препаратов снижается по мере увеличения риска

кровотечений, особенно хорошо эта тенденция прослеживается на более обширной популяции больных стационара.

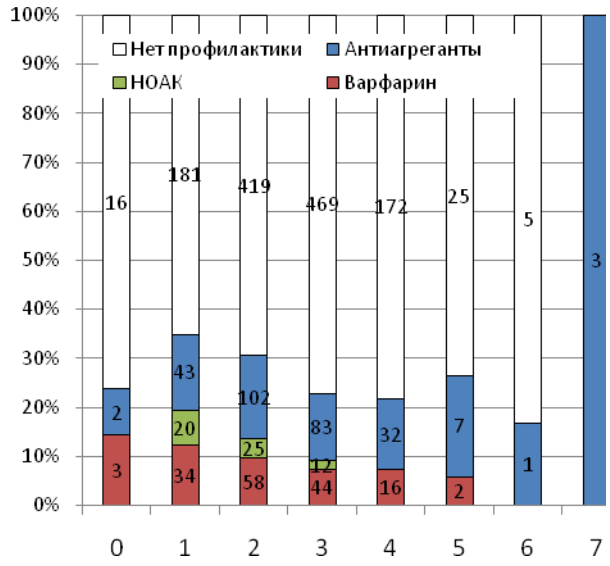


А –амбулаторно

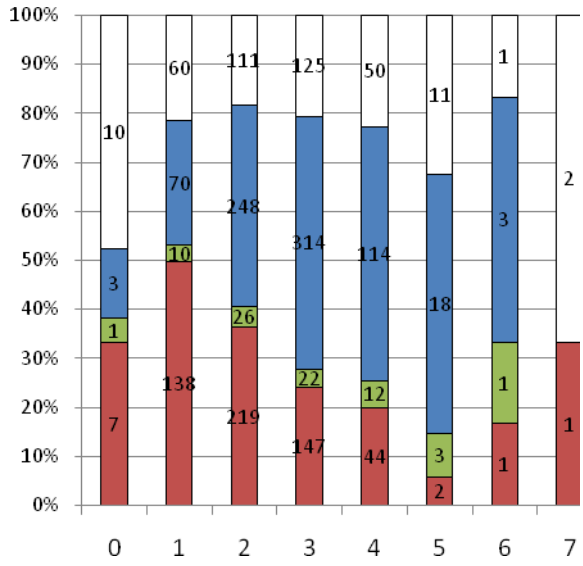


Б – в стационаре

Рисунок 19. Антитромботическая профилактика у пациентов с различным риском тромбоэмболических осложнений, рассчитанным по шкале CHA_2DS_2-Vasc.



А – амбулаторно



Б – в стационаре

Рисунок 20. Антитромботическая профилактика у пациентов с различным риском геморрагических осложнений, рассчитанным по шкале HAS-BLED.

3.1.7. Продолжительность и обстоятельства госпитализации

Продолжительность госпитализации пациентов регистра составила 12 (8-17) койко-дней (К/Д, среднее значение 13,2±8, n=1320), изменение этого параметра за 2009-2015 гг представлено на Рисунке 21. Можно отметить существенное сокращение времени пребывания больных с мерцательной аритмией в стационаре в период с 2009 по 2015 гг. Статистически значимых отличий этого параметра у больных с различными формами ФП не было.

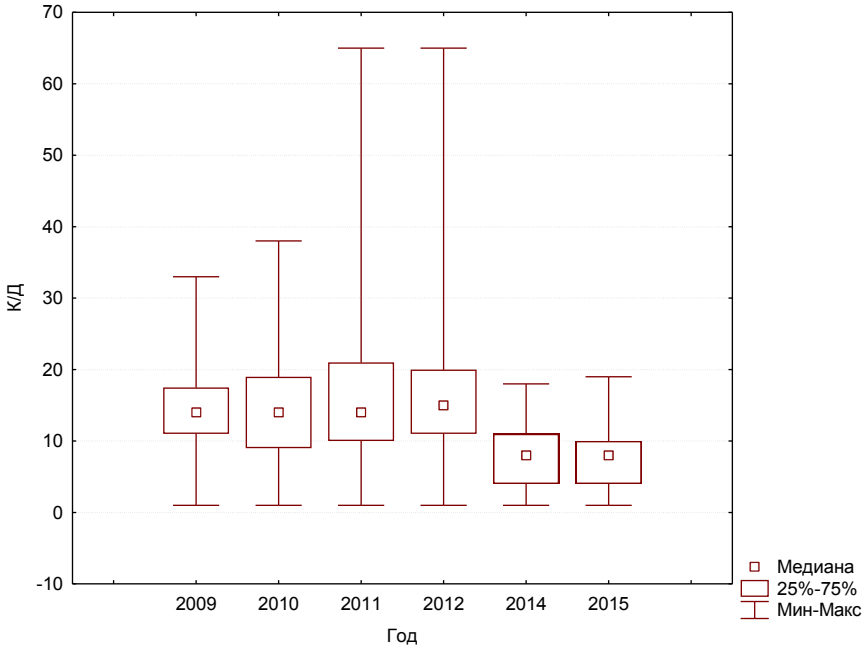


Рисунок 21. Динамика продолжительности лечения больных с мерцательной аритмией в 2009-2015 гг

При отдельном рассмотрении больных Группы 1ФП (больные, проходившие стационарное лечение в ГКБ № 12 в 2009-2012 и 2014-2015 гг, n= 933) этот показатель оказался равен 14 (10-20), среднее значение 15,6±8 койко-дней. Для больных Группы 3ФП (больные, госпитализированные в ГКБ № 24 в 2014-2015 гг, n=388) он составил 8 (4-10), 7,4±4,0 койко-дней. Сопоставление продолжительности госпитализации в эти два стационара в 2014-2015 гг показало, что она оказалась статистически значимо выше в ГКБ № 12 (11 (7-15) койко-дней (n=124) против 8 (4-10) койко-дней (n=388), $p_{МУ}$<0,000001). Различия оставались достоверными и в случае сопоставления

продолжительности госпитализации только пациентов с неустойчивыми формами ФП, госпитализированных в эти стационары в 2014-2015 гг (11 (6,5-16,5) койко-дней (n=56) против 7 (4-10) койко-дней (n=368) соответственно, $p_{МУ}$=0,001).

Связи между назначением варфарина и продолжительностью госпитализации выявлено не было. Как видно из Таблицы 15, напротив, койко-день у больных Группы 1ФП, которым варфарин был назначен, был более низким (или, наоборот, варфарин назначали менее тяжелым пациентам, не требовавшим длительной госпитализации).

Таблица 15. Назначение варфарина и продолжительность госпитализации у пациентов Групп 1 и 3 регистра ФП.

	Группа 1ФП (12 ГКБ, 2009-2015 гг)			**Группа 3ФП (24 ГКБ, 2014-2015 гг)**		
	Варфарин не назначен	**Варфарин назначен**	**$P_{МУ}$**	**Варфарин не назначен**	**Варфарин назначен**	**$P_{МУ}$**
Койко-день	n=842 16 (12-22)	n=261 13 (9-17)	0,001	n=84 7 (3,5-10)	n=303 8 (5-10)	нд
Койко-день в 2014-2015 гг	n=103 12(8-16)	n=21 9 (7-13)	нд			

Несмотря на статистически значимые отличия в продолжительности госпитализации пациентов с различными значениями МНО на фоне приема варфарина (Рисунок 22), считать, что стремление достичь целевых значений МНО увеличивало койко-день (К/Д), по-видимому, нельзя. Скорее, наоборот, адекватная гиперкоагуляция была более труднодостижимой у более тяжелых больных, требующих более продолжительного пребывания в стационаре.

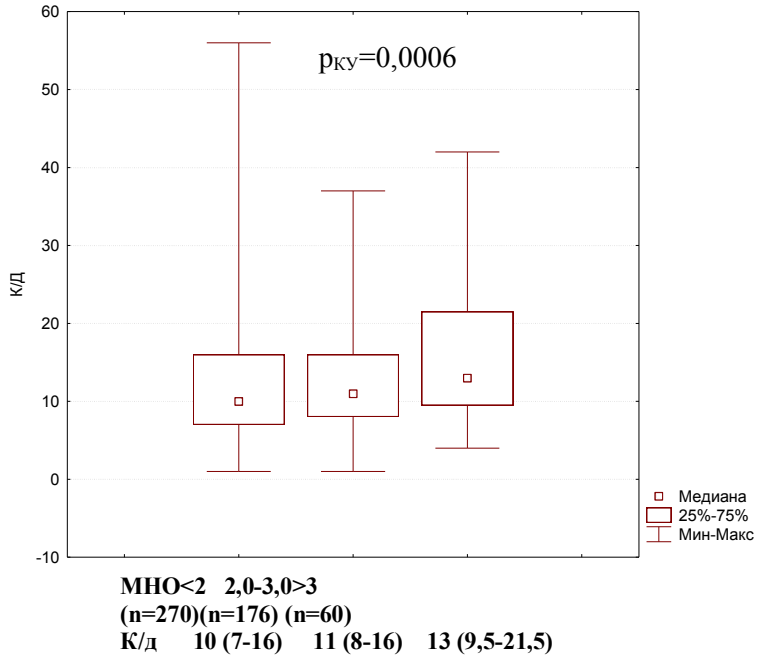


Рисунок 22. Койко-день у пациентов регистра ФП, получавших варфарин при выписке из стационара, с различными значениями МНО.

Продолжительность приступа к моменту госпитализации у больных Группы 3ФП с неустойчивыми формами мерцательной аритмии составила 8 (5-12) часов. 75,3% этих больных (n=292) вначале были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, продолжительность пребывания в котором составила в среднем 1,2±0,6 койко-дней.

84 из пациентов Группы 3 ФП при поступлении в стационар жаловались на одышку различной степени выраженности, 48 – на боли в груди, у 33 пациентов наблюдались оба симптома. В Таблице 16 приведены данные о частоте основных симптомов, которыми можно было объяснить необходимость госпитализации у пациентов, которым восстановление синусового ритма не проводилось, было проведено на догоспитальном этапе или в стационаре (у одного больного могли наблюдаться несколько из перечисленных симптомов).

Таблица 16. Частота встречаемости различных симптомов в момент госпитализации у больных Группы 3ФП.

Симптом	Кардиоверсия, n (% от подгруппы)			
	Не проводилась, n=56	На догоспитальном этапе, n=55	В стационаре, n=276	Всего больных с каждым симптомом
Одышка	36 (64,3)	14(25,5)	67 (24,3)	117
Артериальная гипертензия (САД>140 мм рт.ст.)	36 (64,3)	15 (27,3)	63 (22,8)	114
Боль в груди	15 (26,8)	7 (12,7)	59 (21,4)	81
Тахикардия (ЧСС>120 ударов в минуту)	4 (7,1)	10 (18,2)	56 (20,3)	70
Гипотония (САД<90 мм рт.ст.)			2 (0,7)	2
Брадикардия (ЧСС<50 ударов в минуту)			2 (0,7)	2
Хотя бы один симптом	42 (75,0)	33 (60)	169 (61,2)	p_{X2}=0,059

При разделении пациентов Группы 3 ФП на тех, кому кардиоверсия не проводилась, синусовый ритм был восстановлен на догоспитальном этапе или в стационаре, многие эхокардиографические параметры различались с высокой степенью статистической достоверности (Таблица 17). Ожидаемо более выраженные изменения были у пациентов, у которых синусовый ритм восстановлен не был. При этом у больных, которым для купирования приступа мерцательной аритмии потребовалась госпитализация, эхокардиографические параметры оказались более сохранными, чем у тех, кому синусовый ритм восстановлен на догоспитальном этапе.

Таблица 17. Эхокардиографические параметры у больных Группы ЗФП, которым синусовый ритм был восстановлен на догоспитальном этапе, в стационаре, или не был восстановлен (приведены данные только о параметрах, отличавшихся в этих подгруппах статистически значимо).

Параметр	Кардиоверсия			$p_{КУ}$
	Не проводилась, n=56	На догоспитальном этапе,n=55	В стационаре, n=276	
ЛП, мм	4,5 (4,3-4,7)	4,2 (3,8-4,4)	4,0 (3,6-4,3)	0,0001
КДР пр, мм	68 (50-87)	50 (41-58)	47 (40-50)	0,0001
КДР лж, мм	5,0 (4,7-5,5)	4,8 (4,6-5,2)	4,6 (4,5-4,9)	0,0003
КСО, мл	58 (44-70)	49 (38-62)	42 (34-52)	0,0001
КДО, мл	107 (92-139)	106 (96-126)	98 (90-116)	0,006
ФИ, %	51,7 (45-58)	59 (53-63)	60 (57,5-64)	0,0001
СДЛА, мм рт.ст.	36 (31-47)	32 (24-35)	27 (23-35)	0,0001
ММЛЖ	224,1 (176,4-276,3)	190,9 (161,9-267,9)	184,3 (161,9-222,7)	0,003
ИММЛЖ	120,2 (104,7-143,0)	112,2 (95,6-131,3)	106,4 (91,9-122,4)	0,01

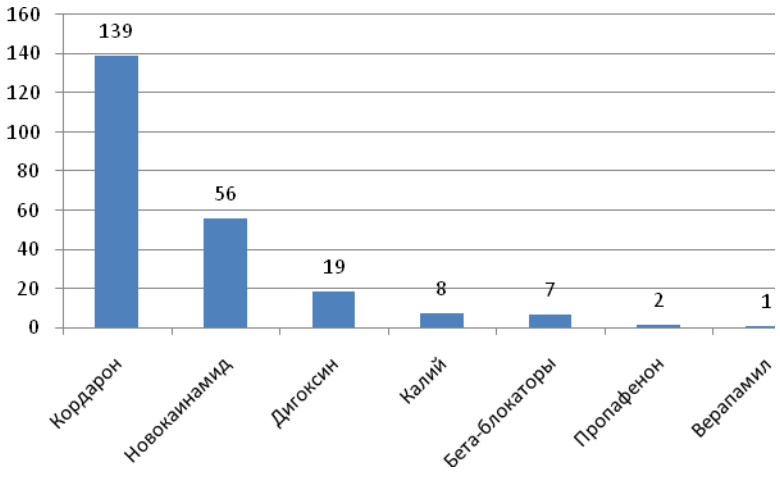


Рисунок 23. Антиаритмические препараты, использовавшиеся для восстановления синусового ритма у больных Группы ЗФП

В 16,6% случаев (55 больных) успешное восстановление синусового ритма происходило на догоспитальном этапе, у 83,4% (276 больных) – в стационаре.

Синусовый ритм был восстановлен у 243 пациентов (73,2%) с помощью антиаритмических препаратов (частота применения различных медикаментов представлена на Рисунке 23), у 89 (26,8%) – электрической кардиоверсией. У 56 (14,4%) больных Группы 3ФП синусовый ритм не был восстановлен.

За время лечения частота сердечных сокращений у больных Группы 3ФП статистически значимо снижалась (Рисунок 24). На догоспитальном этапе (ЧСС СМП) она составляла 114 (95-130), на этапе приемного отделения (ЧСС Пр.отд.) – 102 (84-126), в первый день лечения в больнице (ЧСС 1-й день) – 67 (59-78) и к моменту выписки (ЧСС при выписке) – 62 (56-69) ударов в минуту.

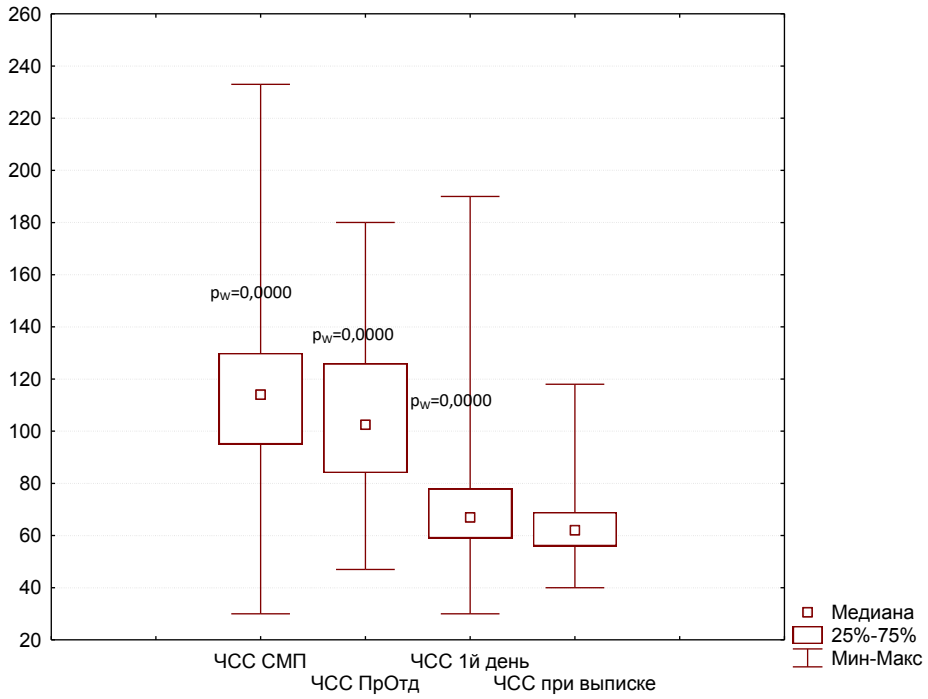


Рисунок 24. Динамика частоты сердечных сокращений у больных Группы 3ФП

В Таблице 18 приведены данные о динамике ЧСС у пациентов Группы 3ФП, которым восстановление синусового ритма не проводилось, было проведено на догоспитальном этапе или в стационаре.

Как уже было сказано выше, у пациентов Группы 3ФП повышение САД >140 мм рт.ст. до госпитализации наблюдалось в 30,5% случаев, на этапе приемного отделения – в 18,6% и к моменту выписки – всего у 0,5% больных (Рисунок 10).

Таблица 18. Частота сердечных сокращений у больных Группы 3ФП.

ЧСС	Кардиоверсия			$p_{КУ}$
	Не проводилась, n=56	На догоспитальном этапе,n=55	В стационаре, n=276	
ЧСС СМП	100 (82-117)	118,5 (92-124)	115,5 (98-135)	0,02
ЧСС Пр.отд.	90 (75-110)	90 (74-104)	108 (90-130)	0,0001
ЧСС 1-й день	78,5 (69-85)	66 (58-74)	65 (58-77)	0,0001
ЧСС при выписке	74 (67-80)	62,5 (55-69)	60 (55-66)	0,0001

3.2. Лечение больных с ФП в условиях антикоагулянтного кабинета и наблюдение в городских амбулаторных учреждениях

3.2.1. Проспективное наблюдение за больными Группы 3ФП (телефонный контакт)

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 (23 – дабигатран, 20 – ривароксабан, 3 – апиксабан), 26% - антиагреганты (97 - АСК, 3 - клопидогрель, 1 – оба препарата). Вместе с варфарином трем больным были назначены препараты АСК, 2 – клопидогрель, 1 – оба препарата; трое больных получали АСК вместе с НОАК. Оценить, насколько необходимо было добавление антиагрегантов к антикоагулянтам, по имевшимся данным было невозможно. На Рисунке 25 эти пациенты вошли в группы варфарина и НОАК соответственно (левый столбик).

К моменту выписки из стационара варфарин получали 78,4% больных, НОАК – 7,7% (16 – дабигатран, 11 – ривароксабан, 2 – апиксабан). Надо отметить, что в выписных эпикризах 258 больным, получавшим варфарин, рекомендовали НОАК как его альтернативу (в 206 случаях – дабигатран, в 50 – ривароксабан, в 2 - апиксабан). Доля больных, получавших антиагреганты, сократилась до 4,1% (14 – АСК, 1 – клопидогрель, 1 – оба препарата). Несколько увеличилось количество больных, которым антиагреганты были назначены вместе с варфарином (11 – АСК, 3 – клопидогрель, 1 – оба препарата) или НОАК (2 пациентов). На Рисунке 25 эти пациенты вошли в группы варфарина и НОАК соответственно (средний столбик).

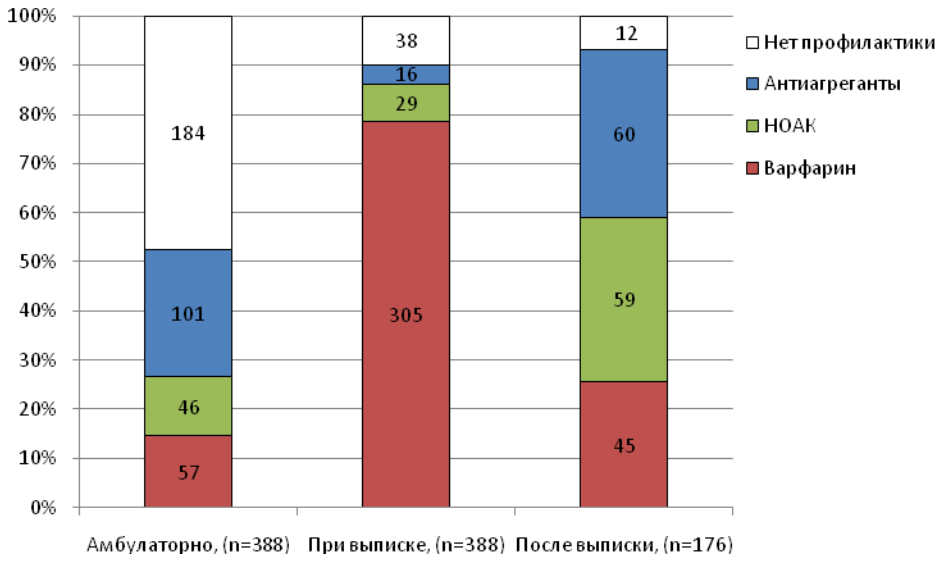


Рисунок 25. Антитромботическая профилактика у пациентов Группы ЗФП до, во время, и после лечения в стационаре. Данные о продолжении лечения получены при телефонном контакте через 13 (10-14) месяцев

Как видно из Рисунка 26, 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).

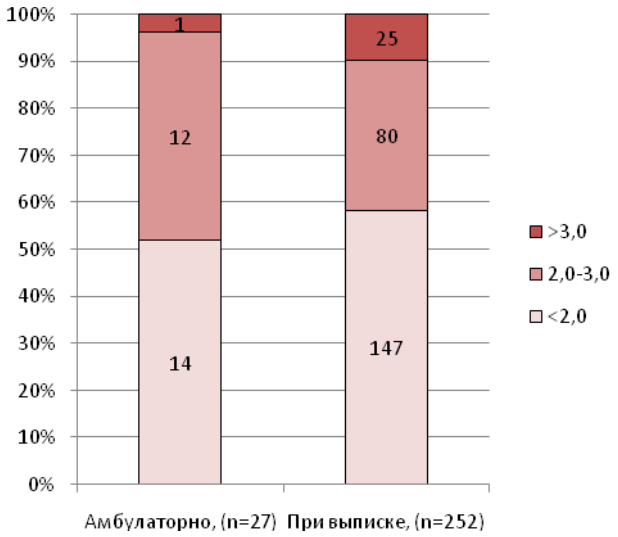


Рисунок 26. Достигнутая степень гипокоагуляции у пациентов Группы ЗФП, получавших варфарин до и во время стационарного лечения. Цифры обозначают количество больных, размер сегмента - долю от пациентов с известными значениями МНО

Некоторые пациенты выписывались сразу после восстановления синусового ритма, поэтому анализ крови на МНО был обнаружен нами только в 252 историях болезни (82,6%) больных, получавших варфарин. За время стационарного лечения целевых значений МНО достигли 31,8% больныхс 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% (25 – дабигатран, 31 – ривароксабан, 3 – апиксабан) и 34,1% (59 – АСК, 1 – клопидогрель). Количество больных, которые принимали антиагреганты вместе с варфарином или НОАК значительно сократилось (один пациент принимал АСК вместе с варфарином, двое – вместе с НОАК). На Рисунке 26 (правый столбик) эти пациенты вошли в группы варфарина и НОАК соответственно.

Таким образом, *адекватную тромбопрофилактику на догоспитальном этапе* получали 12 больных с целевыми значениями МНО и 46 пациентов, получавших НОАК, т.е. *14,9% нуждающихся*. *В стационаре* целевых значений МНО достигли 80 больных, 29 пациентов получали НОАК *(адекватная тромбопрофилактика у 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*, однако состояние коагуляции на фоне терапии варфарином оценить не удалось.

За время наблюдения один больной перенес нефатальный инсульт, 13 пациентов погибли: четверо больных перенесли фатальный ишемический инсульт (в т.ч. один на фоне отмены АК в другом стационаре), двое -

кровоизлияние в мозг. Двое пациентов скончался из-за декомпенсации сердечной недостаточности, один – из-за мезентериального тромбоза, один – из-за онкологического заболевания. Причины смерти еще трех пациентов остались неизвестными. Связь с приемом антитромботических препаратов проследить не удалось, однако было известно, что троим 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 (одна больная принимала его и до поступления в стационар, в 8 случаях как альтернатива были рекомендованы НОАК). У шести 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, 1 – дабигатран, 6 – ривароксабан, 3 - АСК), 6 – серьезные (1 из них принимал варфарин, 4 – АСК). Малочисленность наблюдений не позволяла оценить связь геморрагических осложнений с видом принимаемого препарата.

На Рисунке 27А представлена частота рецидивирования приступов мерцательной аритмии у 187 больных Группы 3ФП, с которыми удалось вступить в телефонный контакт, за время наблюдения; на Рисунке 27Б – обстоятельства купирования повторных приступов (у 25 пациентов установилась постоянная форма ФП). Этим пациентам потребовалось 62 госпитализации (30 – однократно, 32 - неоднократно), 83 больных были вынуждены обращаться за неотложной медицинской помощью (СМП), из них 29 однократно, 54 – неоднократно.

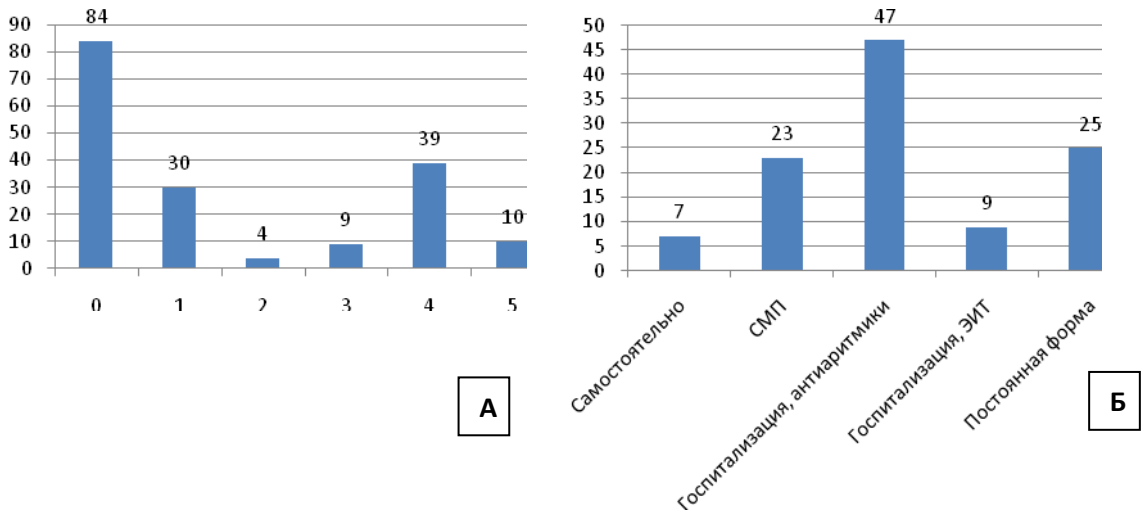


Рисунок 27. Частота рецидивов ФП (А) и способы их купирования (Б) у 187 больных Группы 3ФП, с которыми удалось вступить в телефонный контакт.

3.2.2. Лечение в условиях кабинета амбулаторного наблюдения в дневном стационаре (Группа 4ФП)

Для улучшения качества проводимой после выписки профилактики тромбоэмболических осложнений в 2016 г на базе дневного стационара ГКБ № 24 был организован антикоагулянтный кабинет, принципы работы которого подробно описаны в Разделе 2.2.2 (Клинические характеристики больных и методы обследования).

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 (в ретроспективной части регистра больные были несколько старше, с менее заметным превалированием женщин - 73 (64-79) лет, 61,4%). У 21,4% больных ФП была диагностирована впервые. Риск тромбоэмболических осложнений, рассчитываемый по шкале CHA_2DS_2-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 обычной 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 28 видно, что в 2016-2017 г на догоспитальном этапе по-прежнему редко использовались антикоагулянты, хотя варфарин стали использовать реже (7,6%, 9 человек), а НОАК –чаще (21,9%, 26 человек, из которых 7 получали дабигатран, 17 – ривароксабан, 2 - апиксабан). 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%).

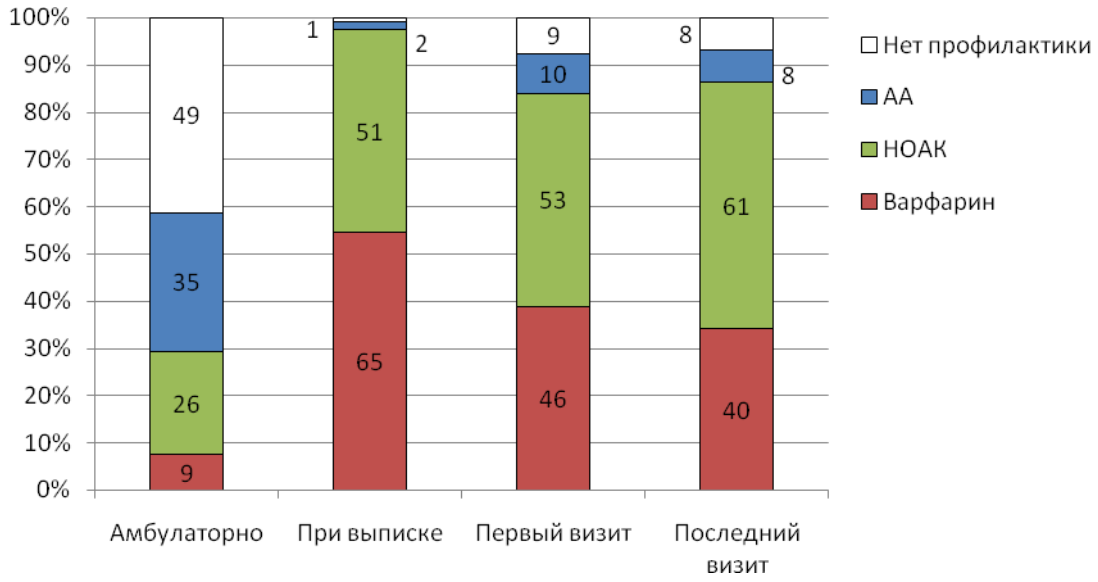


Рисунок 28. Использование антитромботических препаратов у больных Группы 4ФП до и после госпитализации при проспективном наблюдении. Цифрами обозначено количество пациентов, размер сегмента отражает долевое участие.

В стационаре, на фоне практически тотального применения АК можно также отметить возрастание роли НОАК (42,8%,51 человек, из которых 13 получали дабигатран, 35 – ривароксабан, 3 - апиксабан) 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.

В стационаре, как и на догоспитальном этапе, продолжили принимать варфарин 8 больных и НОАК – 23 пациента. Подбор дозы варфарина был начат в стационаре двум больным, принимавшим на догоспитальном этапе НОАК (одна пациентка сразу после выписки возобновила прием НОАК), и, напротив, одной больной, получавшей ранее варфарин, в стационаре попытались назначить НОАК (после выписки ей пришлось вернуться к приему варфарина по финансовым причинам).

На догоспитальном этапе и в стационаре по двое человек (разные больные) получали варфарин вместе с АА, по одному (также разные) – НОАК вместе с АА (при расчетах отнесены к больным, получавшим варфарин и НОАК соответственно).

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.

Из 9 больных, не получавших на первом амбулаторном визите антитромботических препаратов, семерым при выписке из стационара был

назначен варфарин (трое в дальнейшем успешно возобновили его прием с достижением целевого МНО), двоим – НОАК (в дальнейшем от приема антитромботических препаратов воздерживались). Двое пациентов после детального объяснения решили заменить варфарин на НОАК и в дальнейшем придерживались выбранной тактики. Еще двое пациентов ошибочно принимали АА вместе с варфарином, а трое – вместе с НОАК, АА им были отменены.

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, $p_{МУ}<0,05$). 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. Уже эти цифры говорят о снижении качества терапии при отсутствии контроля после выписки и положительном влиянии наблюдения в кабинете амбулаторного наблюдения. В результате расчета времени нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR) за весь срок наблюдения по методу Rosendaal [331], оказалось, что наш подход к амбулаторному наблюдению, хотя и на более коротком временном отрезке, позволил добиться значений (64,6 (29,9-76,9)%). 31% пациентов, получавших варфарин, имели значения $TTR\geq70\%$. Вполне ожидаемо корреляция между этим параметром и продолжительностью наблюдения оказалась статистически значимой ($r=0,38$, $p<0,05$).

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.

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_{X2}=0,0001).

Таблица 19. Применение антитромботических препаратов на догоспитальном этапе, в стационаре и по итогам наблюдения у больных Групп 3 ФП (телефонного контакта) и 4 ФП (амбулаторного наблюдения).

Этап исследования	Группа	Нет профи-лактики, 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%)
	p_{X2}	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%)
	p_{X2}	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%)
	p_{X2}	нд	нд	0,0015	0,00001

Анализ применения антитромботических средств показал, что 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 19). 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.

Также из Таблицы 19 хорошо видно, что интенсивное амбулаторное наблюдение в организованном нами 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 данными, полученными при телефонном контакте с пациентами Группы 3ФП. Статистически значимо меньшая доля больных вернулась к менее эффективной профилактике с помощью АА. Эта динамика хорошо заметна на Рисунке 29.

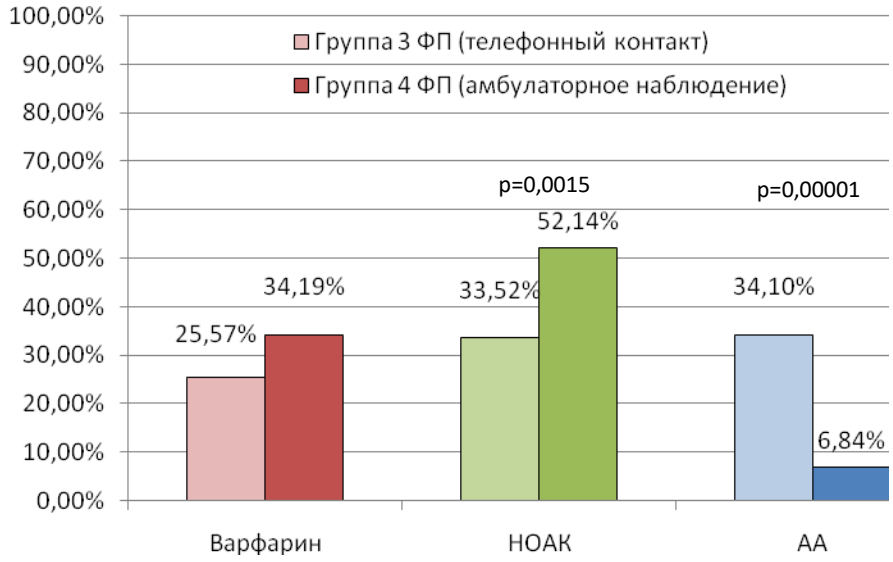


Рисунок 29. Частота применения различных антитромботических препаратов у больных Группы 3ФП (при итоговом телефонном контакте, более светлые столбики) и Группы 4ФП (на последнем амбулаторном визите, более темные столбики).

При разделении больных регистра по значению СКФ (выше и ниже 60 мл/мин) оказалось, что частота применения варфарина на всех этапах наблюдения (до поступления в стационар, к моменту выписки из него и на последнем визите амбулаторного наблюдения или при телефонном контакте) была ниже у больных с большей выраженностью почечной дисфункции. Статистической значимости эти отличия достигали только на последнем этапе (Рисунок 30). При этом статистически значимых отличий TTR у больных, получавших варфарин, с СКФ больше и меньше 60 мл/мин/1,73 м^2, нами не было выявлено.

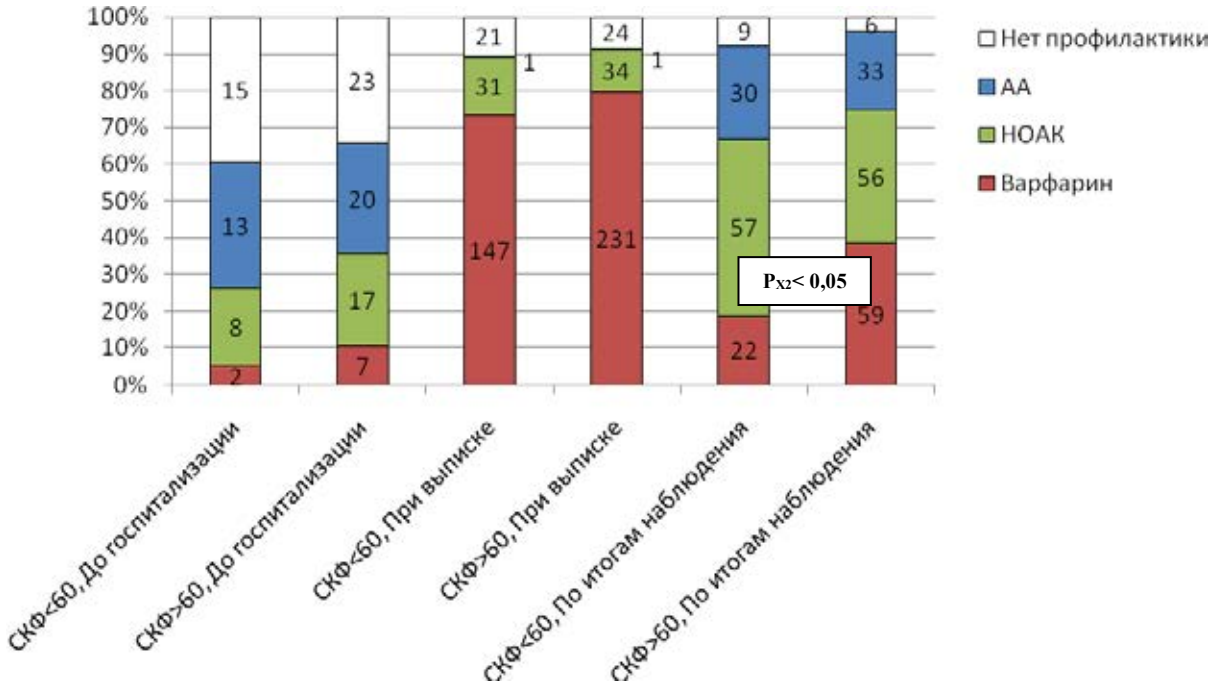
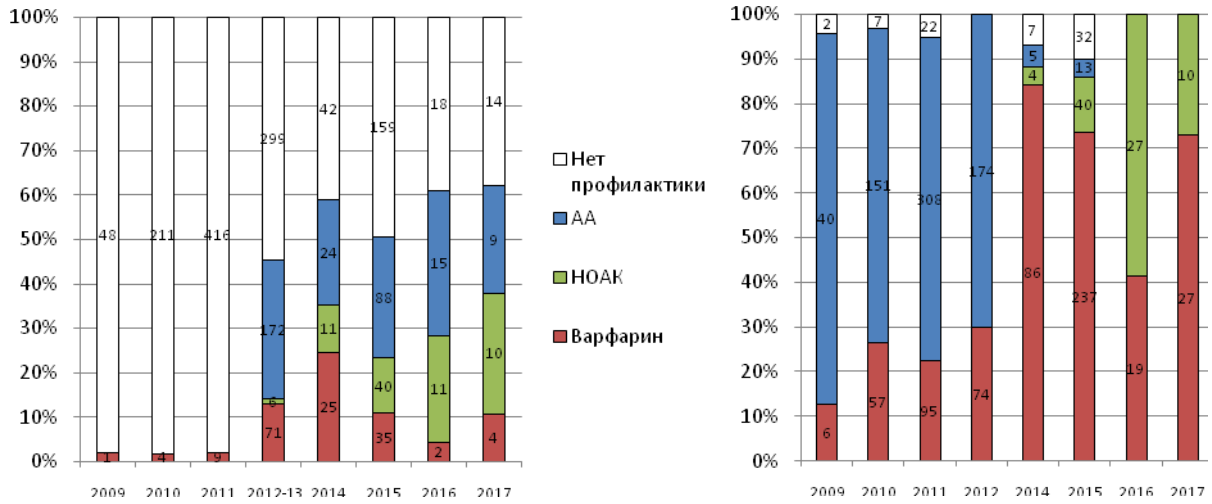


Рисунок 30. Антитромботическая профилактика у больных с ФП на догоспитальном этапе, в момент выписки из стационара и по итогам проспективного наблюдения при разделении пациентов по уровню СКФ.

В Приложении 4 описаны клинические примеры, иллюстрирующие некоторые аспекты работы организованного нами антикоагулянтного кабинета.

3.2.3. Динамика применения антитромботических препаратов у больных регистра ФП за годы наблюдения

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 31А) и в стационарах (Рисунок 31Б).



А **Б**

Рисунок 31. Динамика частоты назначения препаратов различных групп с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП в 2009-2017 гг. А – амбулаторно, Б – в стационаре

К сожалению, в регистре отсутствовали данные о пациентах, госпитализированных в 2013 г, поэтому на Рисунке 31А в столбец с данными по 2012-2013 гг попала информация из 299 амбулаторных карт, проанализированных в эти годы, и 255 историй болезни за 2012 г. На Рисунке 31А хорошо видно, что в амбулаторной практике антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических 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 мерцательной аритмией.

При этом на 170 пациентах, о которых была получена информация и из историй болезни стационара и из амбулаторных карт поликлиник, прослеживались определенные закономерности. Судя по записям в амбулаторных картах, только 16 из них не получали антитромботических препаратов. При этом в историях болезни стационара информация о принимаемых до госпитализации препаратах для тромбопрофилактики отсутствовала у 148 человек. У 112 из этих 170 пациентов в условиях поликлиник в качестве профилактического средства использовались антиагреганты; при поступлении в стационар этот факт не отмечен ни у одного из них. В 37 случаях врачи поликлиник назначали варфарин, однако в момент госпитализации факт его применения описан только у 17 пациентов. При этом у всех пяти пациентов, которые, судя по записям в амбулаторных картах, получали НОАК, это подтверждено и в историях болезни.

3.3. Заключение

Таким образом, в ходе ретроспективного анализа данных регистра ФП нами было выявлено, что факторы риска инсульта у этих пациентов оцениваются не всегда правильно. Переоценивается распространенность сосудистого поражения (прежде всего, ИБС) и ХСН, что приводит к неадекватной оценке показаний к назначению антикоагулянтов. С другой стороны, частота их применения сцелью профилактики инсульта в реальной практике неоправданно низка, особенно в амбулаторных условиях. У стационарных пациентов в последние годы отмечено заметное увеличение частоты использования АК, в т.ч. НОАК. Применение АВК не приводит к достижению оптимальной гипокоагуляции у большинства больных. Частота применения АК имела обратную зависимость от риска

инсульта:антикоагулянтная профилактика реже назначалась наиболее нуждавшимся в ней пациентам (с бóльшими значениями суммы баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc, более пожилым, перенесшим инсульт).Как показало проспективное наблюдение за пациентами с ФП, наблюдавшимися в созданном нами кабинете антикоагулянтной профилактики на базе дневного стационара клинической больницы, такая тактика позволяет значительно улучшить качество антикоагулянтной профилактики (сохранить приверженность больных к приему АК и снизить частоту возвращения к менее эффективным АА, увеличить время нахождения в целевом диапазоне МНО при использовании варфарина, избежать неправильного применения НОАК) в сравнении с наблюдением в городских амбулаторных учреждениях.

Кроме того, нами выявлена большая частота перенесенных в прошлом нарушений мозгового кровообращения у больных с постоянной формой ФП, по сравнению с пациентами с менее устойчивыми формами. Этот факт должен учитываться при определении показаний к назначению АК в неопределенных ситуациях промежуточного риска инсульта.

Глава 4. Артериальная гипертензия и инсульт

4.1. Ретроспективный анализ регистра больных с артериальной гипертензией

4.1.1. Общие характеристики пациентов регистра АГ

Работа с этой популяцией пациентов была начата с ретроспективного анализа данных, полученных из медицинской документации 592 стационарных (Группа 1АГ) и 223 амбулаторных (Группа 2АГ) больных.

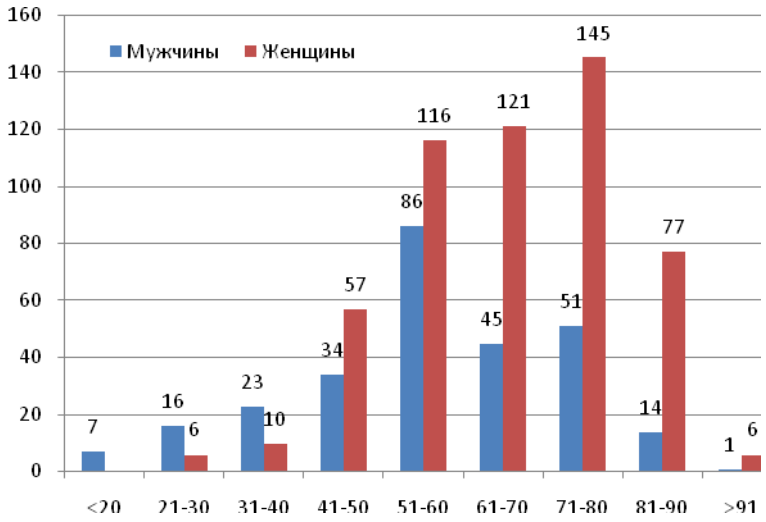


Рисунок 32. Распределение больных с АГ по возрасту и полу. Цифрами обозначено количество пациентов в возрастных подгруппах

Эти 815 пациентов оказались существенно младше больных с мерцательной аритмией, медиана и интерквартильный размах возраста составили 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, $p_{МУ}$=0,002). Половой состав также напоминал больных с ФП: в выборке преобладали женщины - 538 (65,9%), 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, $p_{МУ}<0,000001$) (Рисунок 32).

51,8% больных сохраняли трудоспособность. I-я группа инвалидности была у 10,5% нетрудоспособных, II-я– у 70,2 %, III-я – у 19,3%.

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 (48 пациентов стационара и 7 амбулаторных пациентов Кардиологического диспансера), однако адекватное обоснование этого диагноза обнаружено только у 40% из них (все – пациенты стационара).

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

4.1.2. Модифицируемые факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных регистра АГ

78 больных регистра АГ (9,6%) курили, средний индекс курильщика у них составил 10,9.

Вес тела был указан в медицинской документации у 376 пациентов (46,1%), его медиана составила 80,5 (70-92) кг. Поскольку рост был указан только у 79 пациентов, индекс массы тела удалось рассчитать только для них, он составил 32,5 (29,4-36,9) кг/см^2. Вероятно, ориентируясь на этот показатель, распространенность ожирения в популяции регистра АГ мы переоценим, т.к. параметры роста и веса указывались врачами преимущественно для пациентов, для которых существование этого фактора риска было значимым.

У 477 пациентов (58,5%) отмечена дислипидемия, параметры липидного спектра у больных регистра АГ приведены в серых ячейках Таблицы 20.

Статины были назначены только 69 пациентам (8,5% от регистра АГ и 14,5% от пациентов с дислипидемией). При этом, как видно из Таблицы 20, статины назначали статистически значимо чаще больным с более высокими значениями общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Статины назначались статистически значимо реже пациентам стационара (6,1%), чем амбулаторным больным (14,8%), p_{X2}=0,00002.

Таблица 20. Параметры липидного спектра у пациентов регистра АГ, получавших и не получавших статины.

	Статины назначены	**Статины не назначены**	**p_{MY}**
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)	

Пациенты с сахарным диабетом (СД) типа 1 в регистр АГ не вошли, больных с СД 2 типа было включено 171 (21%), с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) – 25 (3,1%). По поводу СД 114 пациентов получали различные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 22 - инсулин, 6 – комбинацию ПССП и инсулина, 20 – только соблюдали диету. Медиана и интерквартильный размах значений тощаковой гликемии у больных регистра АГ составили 5,8 (5,2-6,7) ммоль/л; у больных с нарушенным углеводным обменом эти показатели ожидаемо оказались статистически значимо выше

(6,9 (5,9-8,1) ммоль/л), чем у больных без СД и НТГ (5,6 (5,1-6,2)), $p_{МУ}$=0,0005. У 39 в диагноз была вынесена диабетическая нефропатия.

У 35 больных в диагноз была вынесена хроническая почечная недостаточность. Значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были оценены у 350 пациентов (42,9% от регистра АГ), ее медиана составила 78,2 (56,8-100,3) мл/мин/1,73м^2. Интересно, что у пациентов с ФП значения СКФ были статистически значимо ниже, чем у больных без ФП (65,6 (47,1-89,3) и 78,6 (57,6-100,9), $p_{МУ}$=0,023).

Мерцательная аритмия имелась у 86 больных (10,6%) – у 38 пароксизмальная форма, у 9 – персистирующая, у 40 – постоянная.

Таблица 21. Эхокардиографические параметры у больных регистра АГ с и без мерцательной аритмии

ФП **Параметр**	**ФП нет**	**ФП есть**	**Р**
ЛП, мм (n=237)	39 (35-43)		
	39 (35-43)	42 (39-47)	$Р_{МУ}$=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)	$Р_{МУ}$=0,005
ФИ, %(n=247)	66 (60-72)		
	66 (61-72)	66 (58-73)	нд

Эхокардиографические параметры оказались доступны у 247 больных (30,3%). Как видно из Таблицы 21, у пациентов регистра АГ ожидаемо развивалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, гипертоническое сердце, признаки которых были более выражены у больных, страдавших ФП

(частота достижения целевых цифр АД составила у них 82,6%). По-видимому, повышение жесткости ЛЖ из-за его гипертрофии приводило у части больных к дилатации ЛП, что можно связывать с более частым развитием мерцательной аритмии.

Среди осложнений у больных регистра АГ ХСН указывалась существенно реже, чем у пациентов с ФП, всего в 26,1%. На Рисунке 33 представлено распределение больных регистра по ФК ХСН. Обращали на себя внимание статистически значимые отличия распределения больных с и без мерцательной аритмии по ФК ХСН. У больных с синусовым ритмом не было признаков ХСН в 75,9% случаев, I ФК отмечен у 4,2% больных, II – у 12,5%, III – у 7,0%. У больных с ФП эти значения составили 46,5, 1,2, 25,6 и 24,4% соответственно, p_{X2}=0,00005.

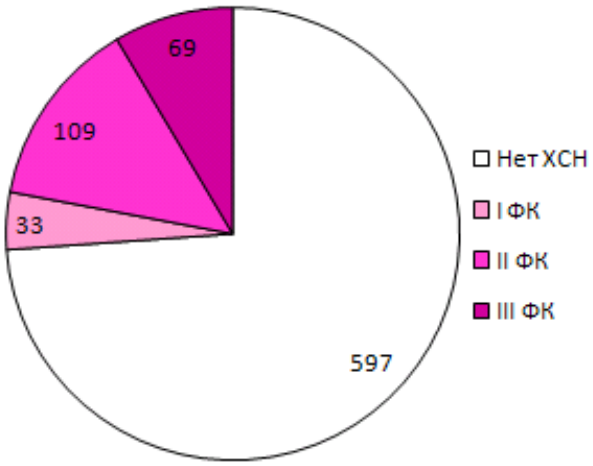


Рисунок 33. Функциональные классы ХСН у больных регистра АГ

7 пациентов регистра АГ в прошлом перенесли ишемический инсульт, 3 - геморрагический, 7 - ТИА. Еще у 86 пациентов тип перенесенного НМК не был уточнен.

В небольшой части медицинских документов было отмечено употребление пациентом лекарственных препаратов, потенциально приводящих к развитию АГ:НСПВП (18 пациентов), оральных контрацептивов (2 женщины), назальных капель с симпатомиметиками (1 пациент).

521 пациент (63,9% от регистра АГ) были осмотрены окулистом и имели признаки гипертонической ангиопатии сетчатки.

4.1.3. Фармакотерапия АГ и ее адекватность

Согласно информации, полученной из историй болезни пациентов стационара (Группа 1АГ), 94,1% из них к моменту выписки достигали целевых значений АД. 83 амбулаторных пациента (37,2% Группы 2АГ), судя по записям в амбулаторных картах, имели целевые значения АД, 93 больных (41,7%) целевого АД не достигли и у 45 больных (20,2%) эту информацию в записях обнаружить не удалось.

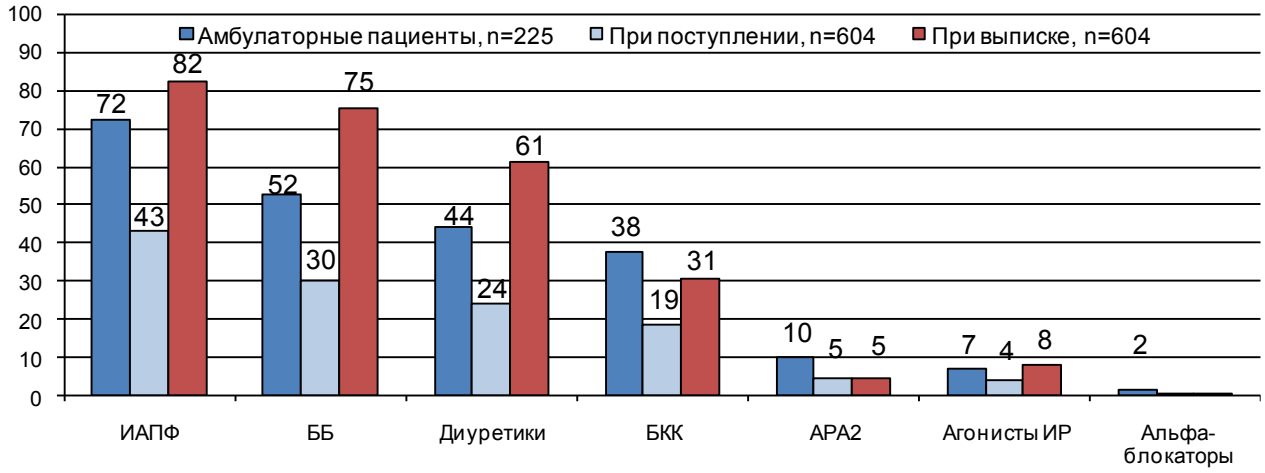


Рисунок 34. Частота назначения гипотензивных препаратов различных классов больным стационара (Группа 1АГ, до и во время госпитализации) и поликлиник (Группа 2АГ).

Сведения о гипотензивной терапии оказались доступны для 696 пациентов регистра АГ. Для нормализации АД использовались все классы гипотензивных средств. Как видно из Рисунка 34, 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.

Таблица 22. Варианты моно- и комбинированной гипотензивной терапии у пациентов Групп 1АГ и 2 АГ (n = 696).

Монотерапия		Двойная терапия		Трех- и четырех-компонентная терапия	
Вид	%	Вид	%	Вид	%
ИАПФ	9,9	ИАПФ+ББ	19,5	ИАПФ+Д+ББ	22,0
ББ	3,3	АПФ+Д	9,1	ИАПФ+БКК+ББ	5,2
АРА2	0,4	ИАПФ+БКК	2,6	ИАПФ+Д+БКК	3,6
БКК	1,1	ББ+Д	2,6	Д+БКК+ББ	1,6
Диуретики	0,7	ББ+АРА2	1,4		
АИР	0,1	ББ+БКК	0,9	ИАПФ+БКК+ББ+Д	14,4
		Д+БКК	0,9		
		Д+АРА2	0,7		
Итого	15,7		37,6		46,7

Обращает на себя внимание, что все классы гипотензивных препаратов назначали более часто в стационаре (Группа 1АГ, данные из выписных эпикризов), чем в амбулаторных условиях (Группа 2АГ). 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.

Таблица 23. Отличия в частоте применения различных комбинаций гипотензивных препаратов в условиях стационара и поликлиник.

Количество гипотензивных препаратов	**Стационар**	**Поликлиники**
1	13,8%	21,3%
2	35,6%	43,7%
3	34,9%	24,7%
4	15,7%	10,4%

Частота использования различных вариантов моно- и комбинированной гипотензивной терапии у пациентов регистра АГ представлены в Таблице 22.

Оказалось, что в 15,7% пациенты получали монотерапию одним из основных классов гипотензивных лекарств. Различные сочетания препаратов получали 37,6% (два класса), 32,3% (три класса) и 14,4% (четыре класса лекарств) пациентов. В амбулаторных условиях чаще применяли монотерапию или сочетания двух препаратов, реже использовались комбинации трех или четырех классов гипотензивных лекарств (Таблица 23).

На Рисунке 35 приведены сведения о частоте назначения различных ИАПФ пациентам Регистра АГ. Цифрами указано количество больных, которым был назначен ИАПФ с определенным торговым названием.

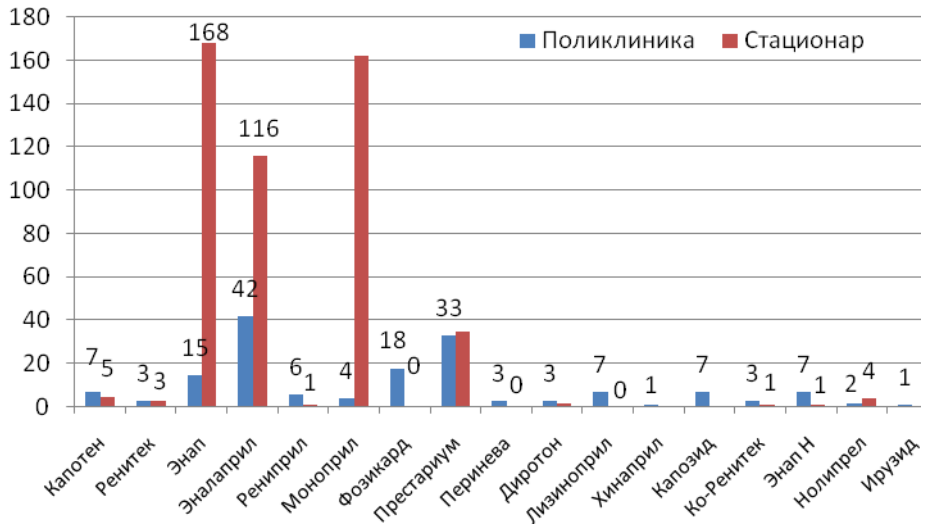


Рисунок 35. Частота применения различных ИАПФ у пациентов стационара (Группа 1АГ) и поликлиник (Группа 2АГ).

Оказалось, что наиболее часто применялись препараты эналаприла (43,2% от всех назначений ИАПФ амбулаторным больным и 58% - пациентам стационара), несколько реже - фозиноприла (13,6% и 32,5% соответственно) и периндоприла (23,5% и 7,8%). Препараты каптоприла применяли у 8,6% амбулаторных больных и 1% пациентов стационара.

Почти четверть больных Регистра АГ, страдавших ФП, амбулаторно не получали ИАПФ/АРА2, хотя частота применения этих препаратов оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов без ФП:77,4% и 60,9% соответственно, p_{X2}=0,02.

В стационаре частота применения ИАПФ/АРА2 существенно возрастала, отличия у пациентов с и без ФП переставали быть статистически значимыми (82,6% и 86,7% соответственно).

Частота назначения бета-блокаторов различных торговых марок пациентам, включенным в Регистр АГ, отражена на Рисунке 36.

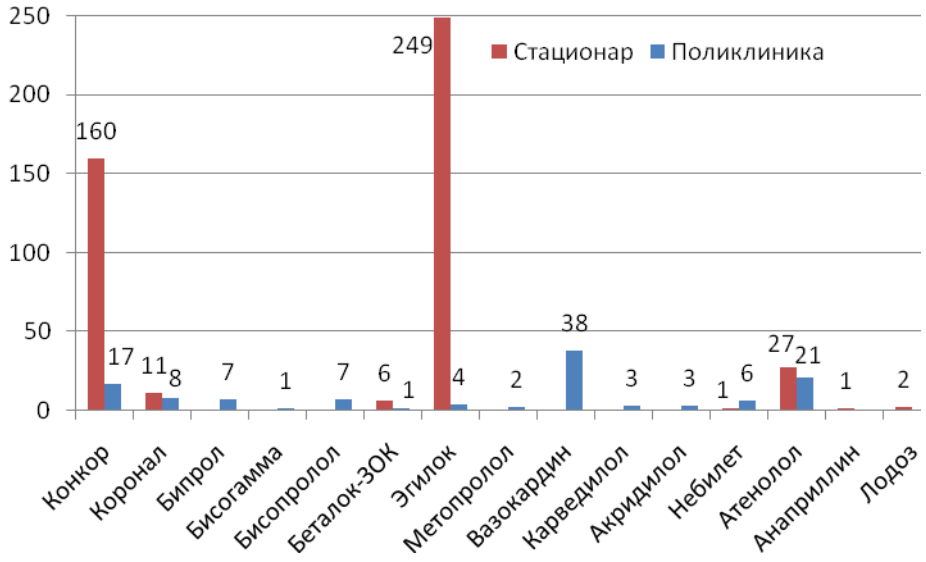


Рисунок 36. Частота применения различных бета-адреноблокаторов у пациентов стационара (Группа 1АГ) и поликлиник (Группа 2АГ).

Чаще всего назначались препараты метопролола: 37,3% от всех назначений ББ в условиях поликлиник и 55,8% от назначений ББ в стационаре. Реже использовали различные варианты бисопролола (33,9% и 37,9% соответственно). Определенной популярностью продолжает пользоваться атенолол (17,8% и 5,9% соответственно).

Мочегонные средства применяли существенно реже, в подавляющем большинстве случаев для борьбы в АГ использовали различные торговые наименования тиазидоподобного диуретика индапамида (в т.ч. в сочетаниях с

другими препаратами этой группы): 82,9% от всех назначений диуретиков в поликлиниках и 75% от их назначений в стационаре (Рисунок 37).



Рисунок 37. Частота применения различных диуретиков у пациентов стационара (Группа 1АГ) и поликлиник (Группа 2АГ).

Среди блокаторов кальциевых каналов абсолютными лидерами являлись препараты амлодипина: 67% от всех назначений БКК амбулаторным больным и 77,7% от всех назначений БКК в стационаре. Роль нифедипина, в т.ч. в виде пролонгированных препаратов, значительно сократилась: 17,1% и 6,6% соответственно (Рисунок 38).

Распространенной проблемой во многих областях медицины является недостаточная доступность оригинальных препаратов и широкое применение генериков с неизвестной терапевтической эквивалентностью. Как видно из Рисунков 29-32, неудовлетворительные результаты в лечении АГ могут быть частично объяснены этой проблемой финансового плана. 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.

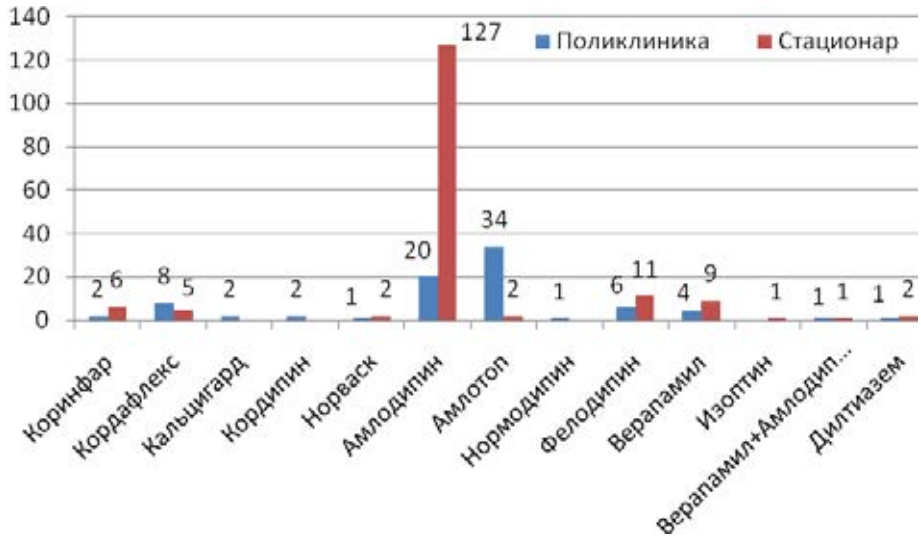


Рисунок 38. Частота применения различных антагонистов кальция у пациентов стационара (Группа 1АГ) и поликлиник (Группа 2АГ).

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 39).

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%.

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.

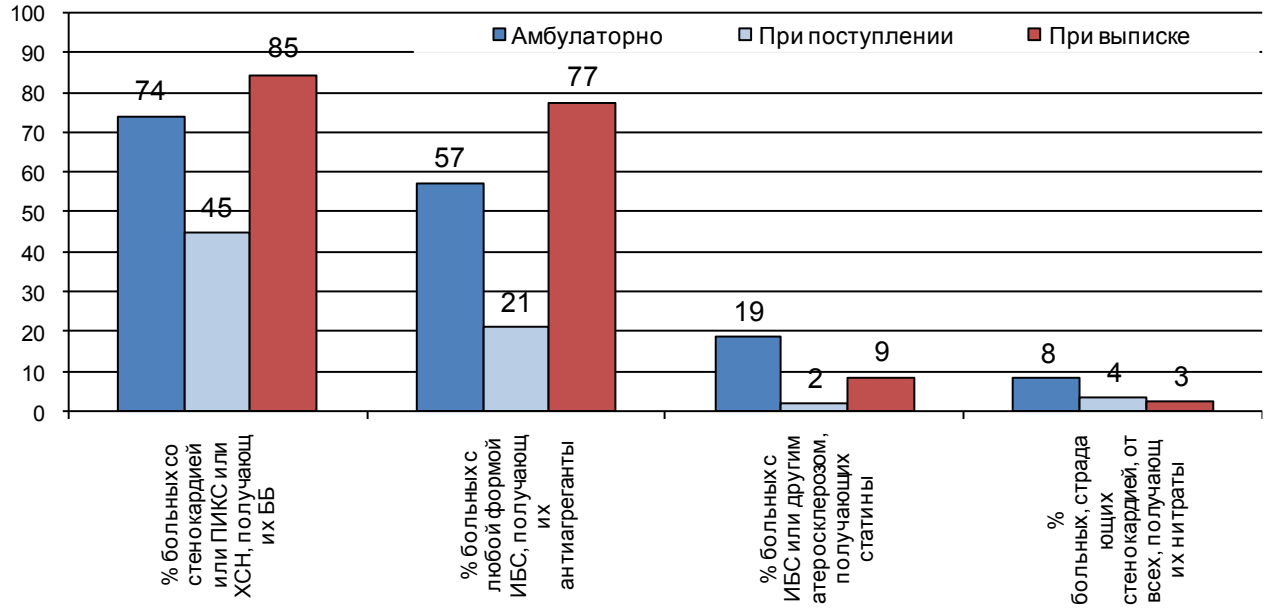


Рисунок 39. Адекватность фармакотерапии у больных стационара (Группа 1АГ, до и во время госпитализации) и поликлиник (Группа 2АГ).

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

Надо отметить, что в проанализированных нами амбулаторных картах и историях болезни мы не обнаружили записей о проведенных немедикаментозных мероприятиях по борьбе с АГ: помощи больным в отказе от курения, модификации диеты (сокращение потребления поваренной соли, калорийности пищи), увеличении физической активности.

4.1.4. Больные регистра АГ с гипертоническими кризами

Пациенты стационара (Группа 1АГ) в 52,4% случаев были экстренно госпитализированы СМП (время доставки в приемное отделение 1,5 (1,0-1,8) часа (n=356), 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 144, т.е. 24,3% от всех госпитализированных. 15 человек госпитализированы с нормальными значениями АД на догоспитальном этапе (из них 6 по СМП). У 215 пациентов (36,3% от всех госпитализированных) при измерении АД врачом приемного отделения были зафиксированы нормальные значения АД (из них 102 были госпитализированы по СМП).

На Рисунке 40 приведены данные о динамике АД у пациентов Группы 1АГ на догоспитальном этапе (СМП, медиана и интерквартильный размах для САД и ДАД соответственно 200 (180-215) и 100 (100-120) мм рт.ст.), в приемном отделении (пр.отд., 160 (140-170) и 90 (80-100) мм рт.ст.), в первый день лечения в стационаре (1-й день, 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.).

Как видно из Рисунка 40, в стационаре также наблюдается достаточно быстрое и высоко статистически значимое снижение и систолического и диастолического АД: уже на первый день пребывания целевые цифры АД описаны у 368 пациентов (62,2%), за три дня до выписки – у 491 больных (82,9%). Лишь 35 пациентов (5,9% от госпитализированных) 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.

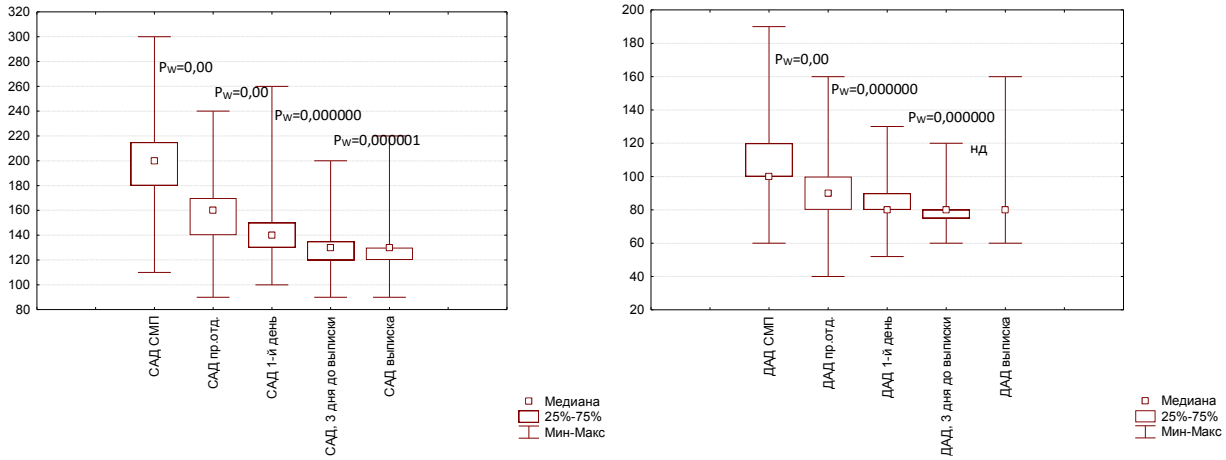


Рисунок 40. Динамика артериального давления (А – систолического, Б – диастолического) у пациентов Группы 1АГ

190 пациентов Группы 1АГ (32,1%) фактически были госпитализированы для назначения гипотензивной терапии (из них 109 – по каналу СМП), еще 384 (64,9%) – для коррекции лечения, назначенного амбулаторно (из них по СМП 191 пациент).

4.2. 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 ГКБ №12 с геморрагическим инсультом, осложнившимгипертонический криз (Группа 3АГ). Их возраст составил 61 (52-72) лет, 51,2% женщин.

Таблица 24. 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)

По принципам, описанным в разделе 2.2.2, пациенты были рандомизированы в Подгруппы, не отличавшиеся статистически значимо по

возрасту, полу, исходнымзначениям САД, ДАД, ЧСС, объему гематомы и выраженности неврологической симптоматики (Таблица 24).

На Рисунке 41 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 ($САД_{20}$) 147(145-153) мм рт. ст.). В этой Подгруппе отмечалось стойкое достижение значений САД, связанных с наилучшим прогнозом.

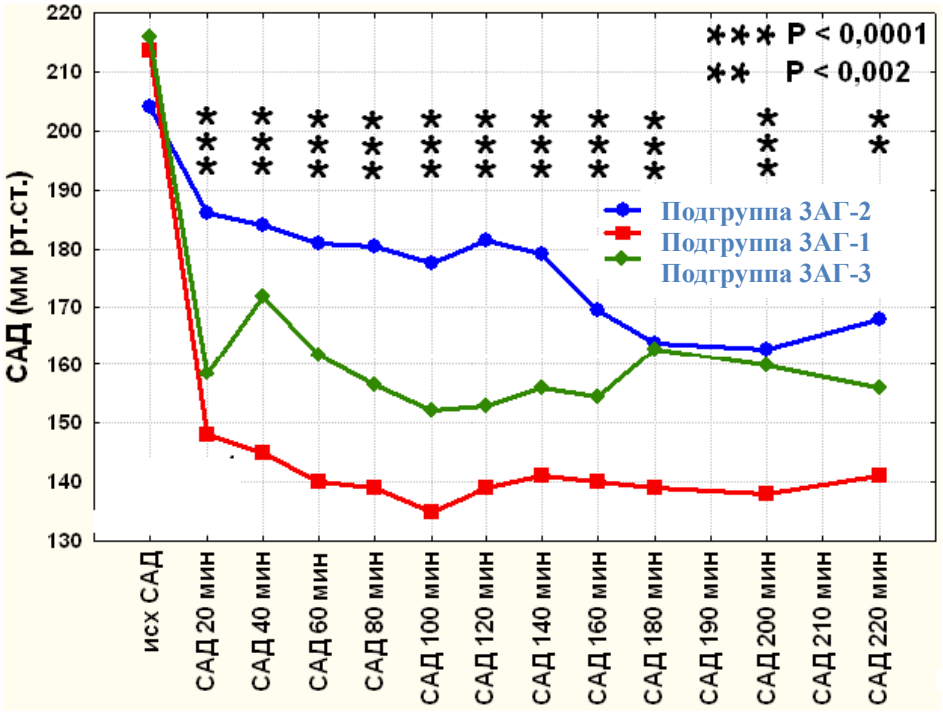


Рисунок 41. Изменение САД в Подгруппах с различными способами гипотензивной терапии.

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 ($САД_{20}$ = 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 ($САД_{20}$=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 41).

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.

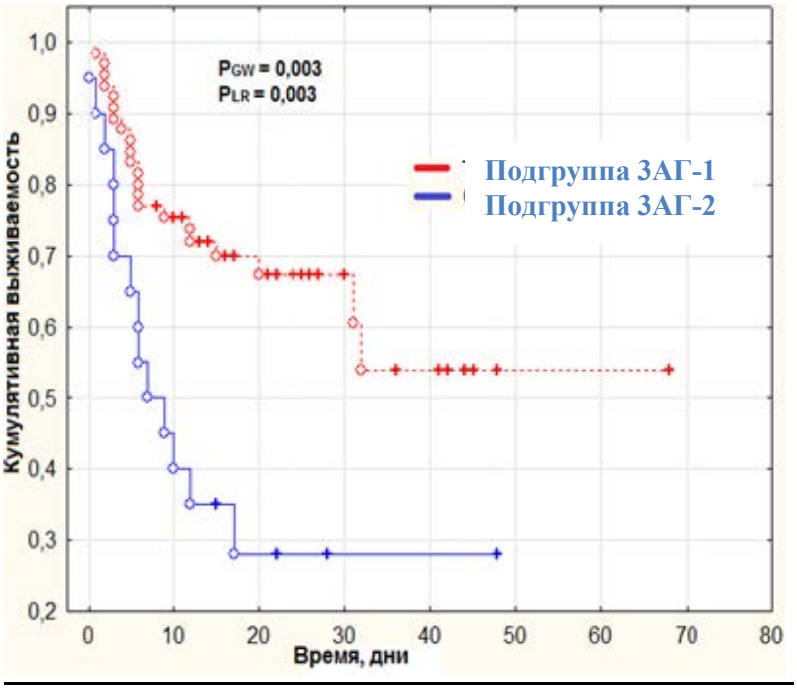


Рисунок 42. Выживаемость пациентов Подгруппы 3АГ-1 (интенсивное снижение АД исследователем) и Подгруппы 3АГ-2 (стандартная гипотензивная терапия).

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 42).

При этом прогноз больных не зависел от исходного АД. Пациенты были разделены поквартилям исходныхзначений 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 полученоне было.

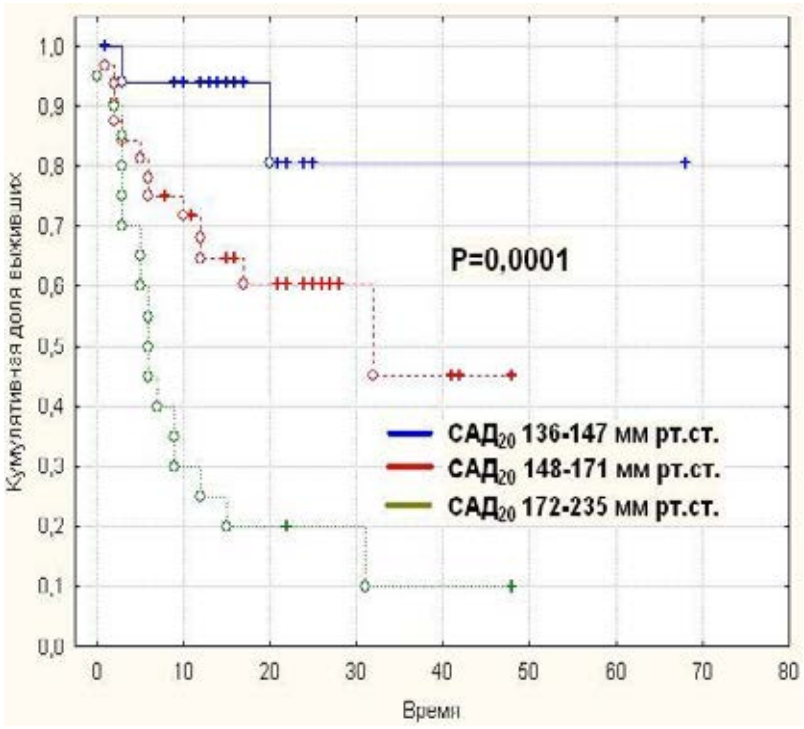
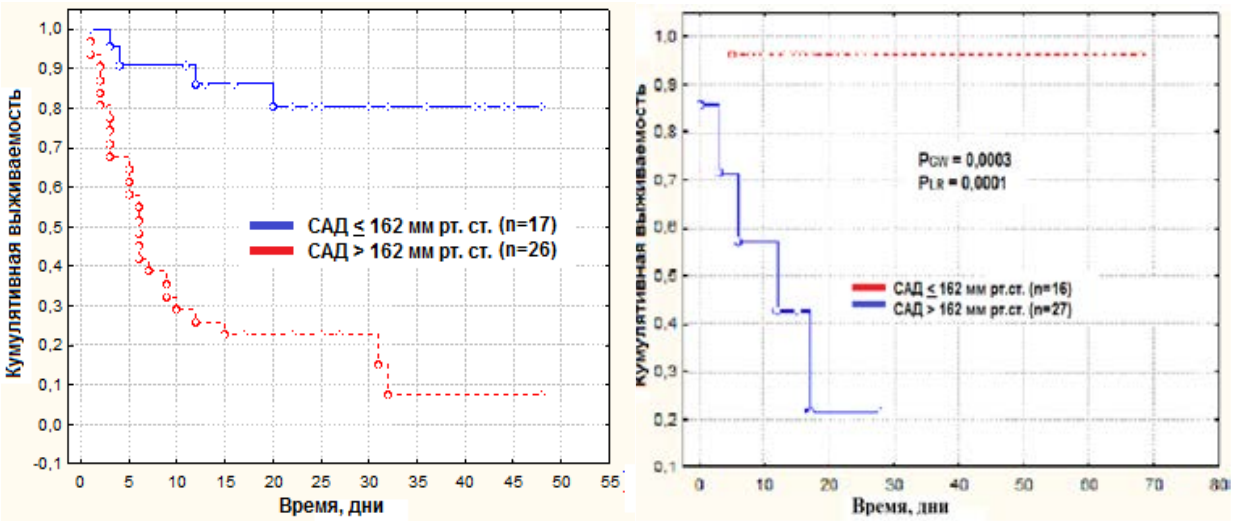


Рисунок 43. Выживаемость пациентов, разделенных на терцили по уровню САД, достигнутого к 20-й минуте (n=86).

Улучшающим прогноз фактором оказалась скорость снижения АД в условиях отделения нейрореанимации. При разделении больных по медианеСАД$_{20}$ (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 43).



А **Б**

Рисунок 44. Выживаемость больных с более легкой (А) и более тяжелой (Б) неврологической симптоматикой, разделенных по медиане САД на 20-й минуте лечения.

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), также имели 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)

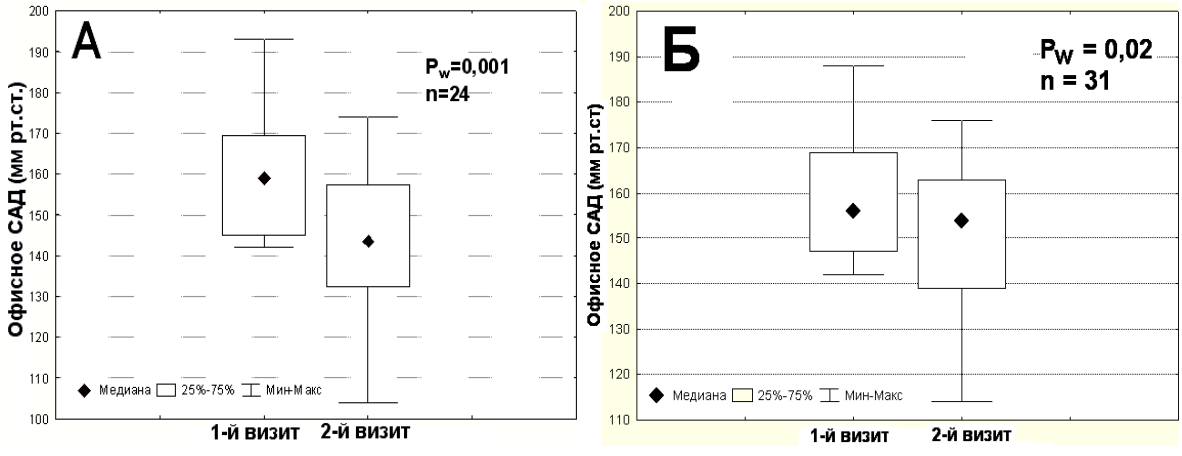
неврологическим дефицитом. Степень снижения САД к 20-й минуте от начала лечения определяла выживаемость в обоих случаях (Рисунок 44).

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.

4.3. 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 участвовали в образовательной программе и составили подгруппу сравнения.

Возраст, половой состави исходные значения офисного САД у 24участников образовательной программы и 31 пациентов 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 значений156,0 (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 45).

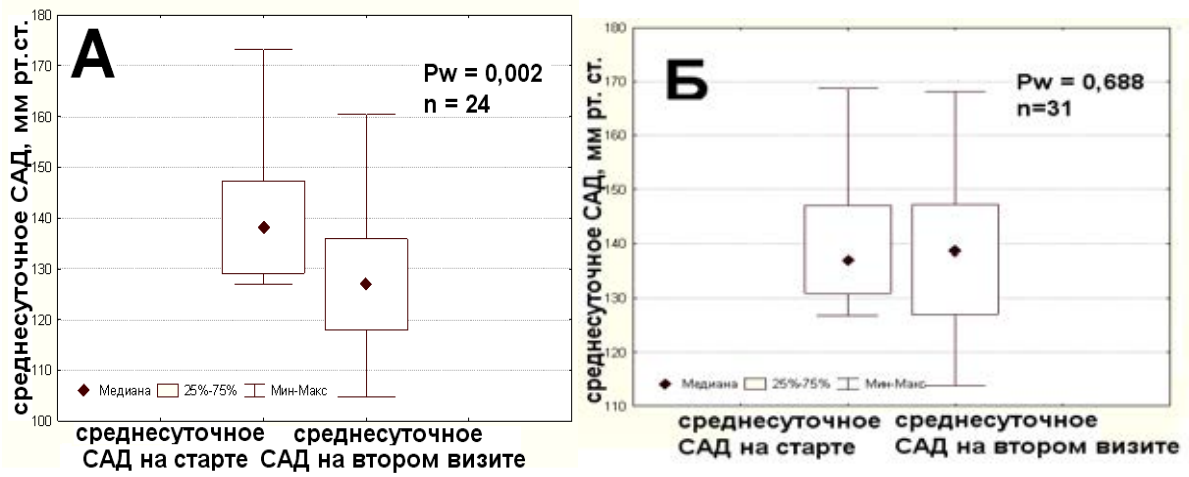


А –участники образовательной программы Б - подгруппа сравнения

Рисунок 45. Офисное САД при исходном обследовании и на втором визите

Хотя офисное САД снизилось статистически значимов обеих подгруппах, более выраженным это снижение было у участников образовательной программы.

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., pw=0,688 (Рисунок 46). Межгрупповые различия среднесуточного САД на втором визите были высоко статистически значимыми (p_{MW} = 0,007).



А –участники образовательной программы Б - подгруппа сравнения

Рисунок 46. 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%).

Важно также и то, что 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 (Рисунок 47).

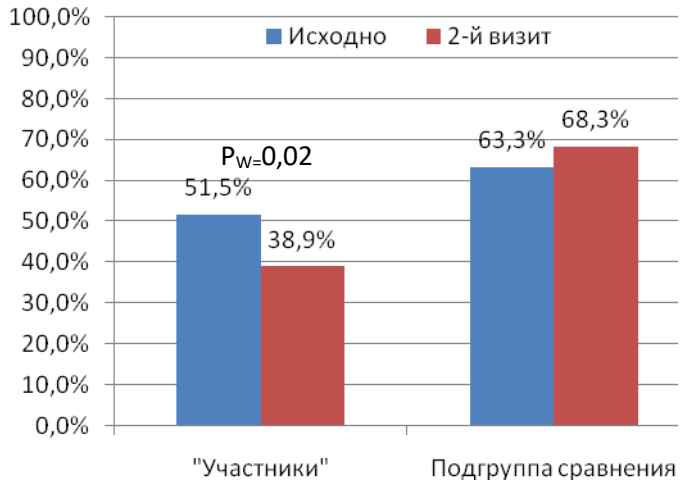


Рисунок 47. Изменения суточной гипербарической нагрузки по данным СМАД за время наблюдения за пациентами Группы 4АГ.

При оценке приверженности больных к лечению, оцениваемой в нашем исследовании по сумме баллов, полученных с помощью анкет 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. Можно утверждать, что даже проведенная однократно образовательная программа значительно увеличила приверженность больных с АГ к лечению.

4.4. Заключение

Таким образом, ретроспективная оценка данных регистра АГ позволила проанализировать распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и инсульта, поражений органов-мишеней; адекватность гипотензивной и гиполипидемической терапии; тактику ведения пациентов с гипертоническим кризом. Было выявлено, что большая частота достижения целевых значений АД в стационаре сопровождается более частым использованием комбинированной терапии и оригинальных препаратов, чем у амбулаторных больных.

В ходе проспективного наблюдения продемонстрировано положительное влияние простой образовательной программы для пациентов с АГ на течение заболевания за счет увеличения их приверженности к лечению.

Показано, что агрессивная гипотензивная терапия у больных с гипертоническими кризами, осложненными геморрагическим инсультом, позволяет улучшить прогноз таких больных; отработана тактика снижения АД в остром периоде.

Глава 5. Обсуждение

5.1. Сравнение данных, полученных при изучении регистра ФП, с результатами отечественных и зарубежных исследований

Для составления регистра сбор данных о больных с ФП проводился в нескольких амбулаторных и стационарных учреждениях г. Москвы, из реальной медицинской документации, что позволило получить достаточно объективное представление о состоянии помощи таким пациентам на всех этапах. Безусловно, эти данные нельзя напрямую экстраполировать на все отечественное здравоохранение: данные получены в границах одного города, значительно отличающегося по многим параметрам от других регионов РФ. Отсутствие критериев исключения дало возможность включить в регистр пациентов, которые нередко обделены вниманием рандомизированных клинических исследований. Количество пациентов, данные которых были проанализированы в ходе работы, позволяет говорить о создании наиболее крупного из подобных исследований в РФ.

При сопоставлении наших данных и данных зарубежных и отечественных наблюдательных исследований больных с ФП (Таблицы 4 и 5 из Приложений 1 и 2, здесь и далее сравнение собственных результатов проводится с усредненными показателями из этих таблиц) обращает на себя внимание больший возраст пациентов в составленном нами регистре: 73,0 (64,0-79,0) против 70 (68,9-71,4) и 69 (67,8-71,6) лет соответственно. Распространенность женщин также выше в нашем регистре: 61,4%, в то время как в зарубежных исследованиях медиана и интерквартильный размах этого показателя составили 44,4 (41,7-45,7)%, а в отечественных - 56 (45,9-62,7)%. Половозрастные характеристики больных, вошедших в регистр, вполне соответствуют представлению об особенностях самой патологии и демографической ситуации в РФ. Преимущественно ФП страдают люди второй половины жизни (причем в дебюте заболевания оно может протекать мало- или бессимптомно, что обуславливает позднюю обращаемость и

диагностику), а в нашей стране, с огромным межполовым различием в продолжительности жизни, пожилая популяция преимущественно женская (этим же объясняется и статистически значимо больший возраст женщин, включенных в регистр).

Отмеченная связь продолжительности существования ФП с возрастом и снижением трудоспособности хорошо известна и, скорее всего, должна объясняться большей коморбидностью и длительностью течения основного заболевания у более пожилых пациентов [76,243].

Формы ФП у больных нашего регистра распределились схожим образом с пациентами, изученными в отечественных и зарубежных регистрах (Рисунок 48).

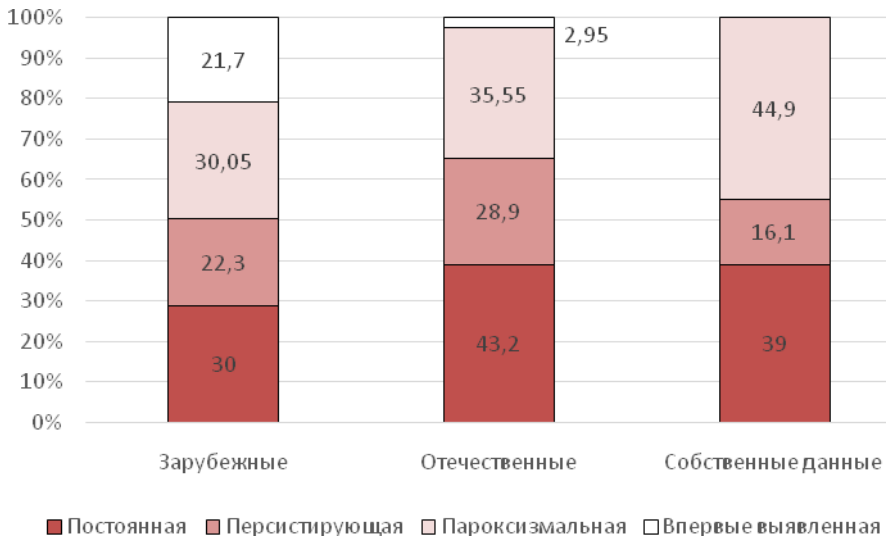


Рисунок 48. Распределение больных по формам ФП: сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных наблюдательных исследований.

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. Сложности, иногда возникающие при интерпретации формы ФП у больного как

персистирующей или пароксизмальной, описаны и в методологии зарубежных регистров [136]. Для устранения возможной неоднозначности трактовок при проведении статистической обработки данных нами проведено разделение популяции регистра на больных с постоянной и неустойчивыми формами ФП. Такой подход встречается в медицинской литературе [211], хотя в некоторых работах разделение происходит на пароксизмальную и устойчивые формы [365].

Низкая частота постоянной формы ФП у больных Группы 3ФП связана с административными особенностями: в этот стационар в основном госпитализировались пациенты с ФП для проведения кардиоверсии, т.е. у них исходно подозревалась меньшая устойчивость ФП.

Пациенты с постоянной формой ФП оказались старше, чем больные с менее устойчивыми формами (75,0 (66,0-81,0) и 71,1 (62,8-78,0) лет соответсвенно). Больные с постоянной формой ФП имели больший риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений, чем больные с менее устойчивыми формами (суммы баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc составили 5,4 и 4,1, а по HAS-BLED - 2,8 и 2,3 соотвественно).Это связано и с большей коморбидностью у пожилых больных, и с тем, что возраст входит в обе эти системы оценки рисков. Подобная взаимосвязь была также выявлена в регистрах EORP-AF и GLORIA-AF [136,217].

Менее устойчивые формы ФП не только ассоциируются с меньшим *расчетным* риском инсульта, но и, судя по данным многочисленных зарубежных проспективных наблюдений, связаны с лучшим реально наблюдаемым прогнозом, в т.ч. в отношении вероятности развития инсульта и тяжести его течения [115,161,162,179,223,247,292,345,357,365,372]. Некоторые авторы считают постоянную форму ФП самостоятельным фактором риска инсульта и предлагают учитывать это при оценке риска инсульта, т.е. фактически уточнить шкалу CHA_2DS_2Vasc [357].

Кроме того, в наблюдательном исследовании было показано, что у пациентов с более устойчивыми формами ФП выше общая смертность [136].

Риск тромбоэмболических событий при годичном наблюдении за включенными в регистр больными был низким (0,6-1%) и у пациентов с разными формами ФП статистически значимо не отличался. Это объясняют достаточно высокой частотой назначения АК (варфарин был назначен 69,8% больных с пароксизмальной формой ФП и 74,9% больных с более устойчивыми формами, p=0,0086; НОАК назначали одинаково редко – 7,6 и 7,7% соответственно) [136].

Дизайн нашего исследования не предполагал оценки прогноза, однако нами установлено (раздел 3.1.3), что в прошлом больные с постоянной формой ФП статистически значимо чаще переносили инсульты, в т.ч. повторные (30,5% и 11,9% соответственно), чем пациенты с пароксизмальной или персистирующей формами ФП (суммарно 16,6% и 5,2%), причем это не было связано с длительностью существования ФП. Эти закономерности прослеживались и при сокращении анализируемой популяции только до когорты больных с верифицированными НМК.

Эти сведения могут быть полезными для определения показаний к назначению АК в неопределенных ситуациях, например, у больных, набравших только 1 балл по шкале CHA_2DS_2Vasc. Постоянная форма, должна рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор и как еще один аргумент в пользу назначения АК.

Хотя статистически значимых отличий в длительности существования ФП у больных с разными ее формами не было выявлено, нами показано, что более выраженные эхокардиографические показатели гипертрофии миокарда ЛЖ, и больший размер ЛП обнаружены у пациентов с большим “стажем” ФП, чем у больных с длительностью ФП менее медианы значений (ММЛЖ 211,2 (177,3-250,8) и 190,6 (160,7-238,1) г, $p_{МУ}$=0,003; ЛП 43 (39-46) и 42 (38-45) мм, $p_{МУ}$=0,009 соответственно).

Кроме того, у пациентов с постоянной формой ФП в сравнении с больными с менее устойчивыми формами оказались статистически значимо более высокие показатели выраженности гипертрофии миокарда (ММЛЖ

252,7 (212,5-302,7) и 202,3 (170,1-238,1) г; ИММЛЖ 141,3 (128,3-165,2) и 107,2 (92,4-125,2) г/м^2), размеры аорты (34,5 (32-36) и 32 (30-33) мм), ЛП (47 (44-52) и 42 (38-44) мм), КДО (115 (90-148) и 102 (89-123) мл) и КСО ЛЖ (68 (45-80) и 46 (36-57) мл); меньше $ФИ_{ЛЖ}$ (55 (42,5-60) и 60 (55-64)%) и больше выраженность митральной и трикуспидальной регургитации.

Выявленная ассоциация не позволяет судить о причинно-следственных взаимоотношениях и позволяет двоякое толкование. С одной стороны, более тяжелое течение основного заболевания (прежде всего, артериальной гипертензии), 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, можно представить, что более длительное существование ФП, ее переход в постоянную форму, само по себе способно негативно влиять на анатомию и функцию ЛЖ.

Такие же размышления возникают и при сопоставлении отличий эхокардиографических параметрову больных с НМК в анамнезе с таковыми у пациентов, не переносивших инсульт: Тзс (12 (11-13) и 11 (10-13) мм соответственно) и Тмжп (12 (11-14) и 12 (10-13) мм) у них оказались больше, а ФИ– меньше (57 (50-63) и 59 (52-64)%). У больных, перенесших инсульт, такжеоказались 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, $p_{МУ}<0,05$.Особенно заметными отличия становились при выделении трех групп больных: без НМК в анамнезе, перенесших один и несколько НМК.

Интересно, что единственный доступный нам параметр, характеризующий состояние ЛП – его размер (объем ЛП или его ФИ редко исследовались в стандартной 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. Например, можно представить, что 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.

Некоторые авторы считают, что именно более выраженные нарушения анатомии и функции ЛП могут быть ответственны за больший риск развития инсульта при ФП у женщин [388]. В нашем исследовании размер ЛП оказался у женщин статистически значимо меньше, чем у мужчин (42 (39-46) и 44 (40-50) мм соответственно, $p_{МУ}$=0,000001).

В одной из работ была обнаружена корреляция объема ЛП с женским полом, площадью поверхности тела, наличием сахарного диабета, выраженностью почечной дисфункции, концентрацией NT-proBNP, но не с возрастом и не с наличием артериальной гипертензии [137]. В нашем исследовании (корреляция Спирмена) статистически значимая связь размера ЛП прослеживалась (в порядке уменьшения коэффициента корреляции от 0,5 до 0,18) с наличием сахарного диабета, формой ФП, функциональным классом ХСН, площадью поверхности тела и мужским полом (вероятно из-за большего веса среди мужчин - 98,5 (81-172) кг против 90 (72-159) кг у женщин, рМУ=0,0002).

На Рисунке 49 представлено распределение 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 (CHA_2DS_2-Vasci HAS-BLED). Хорошо видны индивидуальные отличия нашего регистра (высокая частота перенесенного ранее инсульта), а также отличия отечественных и зарубежных популяций

наблюдательных исследований (большая частота АГ, ИБС и ХСН в отечественных работах).

Необычно высокая частота перенесенных ранее НМК у пациентов нашего регистра (29,7%) связана с тем, что набор данных происходил в т.ч. и в неврологическом отделении для больных, перенесших НМК (там набрано 21,7% больных Регистра ФП). Вероятно, именно это позволило выявить отличия в частоте перенесенных НМК у пациентов с различными формами ФП.



Рисунок 49. Частота выявления основных сердечно-сосудистых факторов риска у больных с ФП. Сопоставление собственных данных (указана частота по регистру) с результатами отечественных и зарубежных наблюдательных исследований (столбик отражает интерквартильный размах, цифрами подписана медиана значений частоты фактора по данным разных работ).

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. Нередко, боли в груди интерпретируются как проявления ИБС не только без ангиографического, но и без электрокардиографического подтверждения. Возможно, с этим связаны столь выраженные отличия в оценке частоты ИБС, как этиологического фактора ФП, отечественными (87,7-93,8% [10,69]) и зарубежными (17-34% [256,296]) исследователями. Наши данные вполне соответствуют результатам работы, в которой на данных 712 историй болезни больных с ФП было показано, что при достаточно строгом подходе к диагностике ИБС, ее частота с исходных 90,8% должна быть снижена до 47,1% [80]. Показательно, что в другой отечественной работе достоверные подтверждения ИБС (перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда или реваскуляризация миокарда, стеноз коронарных артерий по данным ангиографии) были отмечены у 40,8% пациентов с ФП[5]. Среди больных нашего Регистра ФП при учете только пациентов с доказанным сосудистым поражением распространенность этого фактора риска сокращалась с 82,8 до 36,2%.

Хотя из Рисунка 49 видно, что частота АГ у больных нашего регистра была выше, чем в зарубежных исследованиях (что можно связать с большей распространенностью АГ в РФ) и ниже, чем в других отечественных работах (возможно, более формально оценивавших наличие АГ), данные, представленные в разделе 3.1.4 подтверждают недооценку практическими врачами роли АГ в возникновении и прогрессии ФП, также отмеченную в процитированной работе А.С.Суслова [80]. По нашим данным, АГ в основном диагнозе встречалась лишь у 15,9% больных регистра, в то время, как с учетом АГ, вынесенной с сопутствующие состояния, это значение

возрастает до 82,5%. Кроме того, на пациентах Группы 3ФП показано, что у 30,5% из них с известными данными о динамике АД было описано повышение систолического САД>140 мм рт.ст. на догоспитальном этапе; у 18,6% - в момент прибытия в приемное отделение; у 5,4% - в первый день пребывания в стационаре.

Большие сложности возникают при интерпретации одышки и слабости, которые могут быть проявлением и ФП самой по себе, и ХСН [289,296]. Как мы убедились, у подавляющего большинства больных с вынесенной в диагноз ХСН не удавалось обнаружить данных эхокардиографии, свидетельствовавших о дисфункции ЛЖ. Более того, нами показана более тесная корреляция ФК ХСН с выраженностью симптоматики ФП по EHRA, нежели с выраженностью эхокардиографических признаков дисфункции ЛЖ. Как видно на Рисунке 50, частота диагностики ХСН у больных с ФП, включенных в различные российские наблюдательные исследования, обладает наибольшим разбросом из всех проанализированных состояний. По-видимому, это обусловлено широко распространенной среди практических врачей неуверенностью в интерпретации клинической симптоматики и разной строгостью подхода к верификации этого состояния. У больных регистра ФП, судя по медицинской документации, ХСН диагностировали в 2-3 раза чаще, чем в зарубежных наблюдательных исследованиях (Рисунок 50). Из рисунка также видно, что практические врачи значительно чаще оценивали выраженность ХСН как II, реже III ФК.

Три вышеперечисленных фактора чрезвычайно важны, поскольку у больных с ФП наличие АГ, поражения 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.

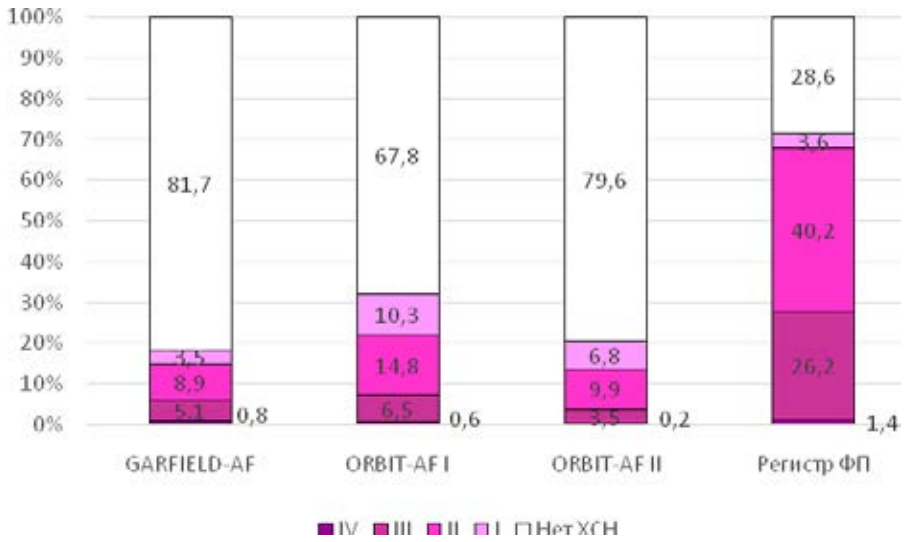


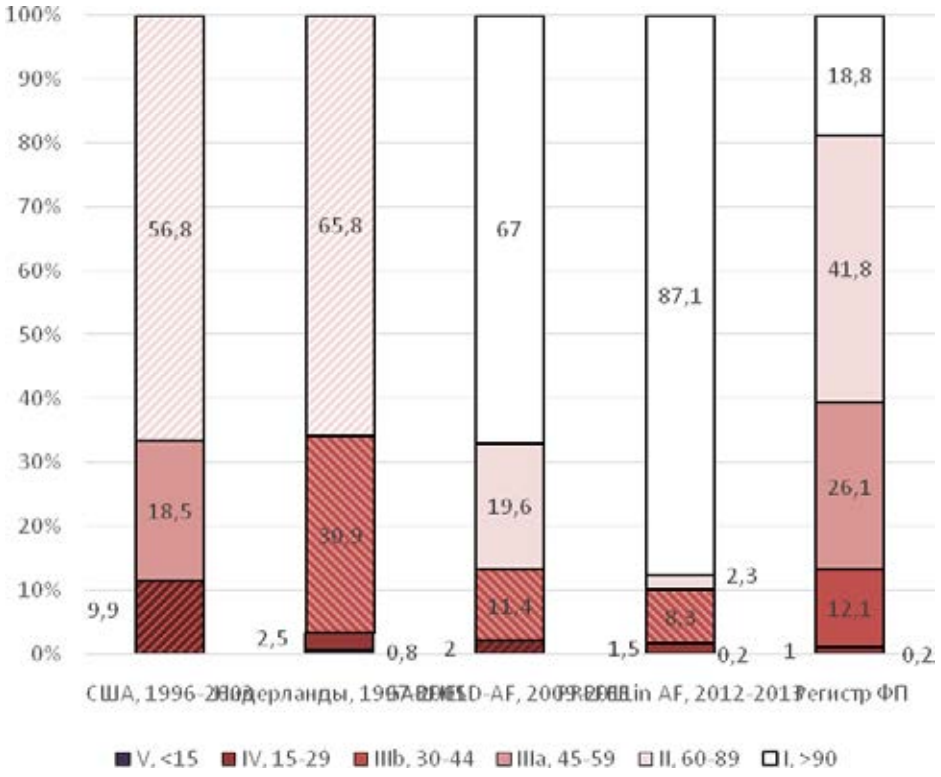
Рисунок 50. Распределение больных с ФП по ФК ХСН: сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных наблюдательных исследований.

Пациентов со снижением СКФ от умеренного (СКФ< 60 мл/мин/1,73 м2; С3а стадия ХБП) в нашей выборке оказалось 39,4%, что говорит о высокой частоте коморбидности ФП и снижения почечной функции.Распределение больных регистрав соответствии со степенью снижения СКФ, соответствующим стадиям ХБП, представлено на Рисунке 51 в сопоставлении с данными из зарубежных работ.

Как видно, оно вполне соответствует более ранним зарубежным (европейским и американским) данным. В более поздних регистрах количество больных со снижением СКФ, соответствующим С3а стадии ХБП и более выраженным, оказалось практически в два раза меньше, что можно объяснить более строгим подходом к диагностике именно *хронической* болезни почек.

Надо отметить, что на основе данных регистра GARFIELD-AF была разработана прогностическая модель, более точно оценивавшая вероятность смерти, инсульта и геморрагических осложнений, чем имеющиеся в

настоящее время. В ней, в частности, учитывается информация о почечной дисфункции [173].



США. Пациенты с ФП и известными значениями СКФ. n=11527, 57% мужчин, средний возраст 71,6 [183].

Нидерланды. Пациенты с ФП и известными значениями СКФ. n=5039, 59% мужчин, возраст 69,9±12,4 [248].

GARFIELD-AF, когорта 1. n=10614, 56,8% мужчин, средний возраст 70,2. Все регионы мира [233].

PREFERinAF. n=7243, 60,1% мужчин, возраст 71,5±11. 7 европейских стран[240,310]

Рисунок 51. Распределение больных с ФП по стадиям ХБП. Сопоставление собственных и зарубежных данных.

Одним из механизмов патофизиологической связи ФП и ХБП являются изменения внутрисердечной гемодинамики, оцениваемым по эхокардиографическим (ЭХО-КГ) параметрам, прежде всего тем, которые характеризуют анатомию и функцию левого предсердия. На нашей кафедре ранее было проведеноизучение взаимосвязи ФП и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, исследованы ЭХО-КГ параметры этих больных [16]. На данных Регистра ФП нам удалось показать, что пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^{2}в сравнении с больными с более высокими показателями имели статистически значимо большие размеры КСО ЛЖ (49,5 (38-58) и 41,5 (35-55) мл соотвественно) и КДР ЛЖ (4,8 (4,6-

5,2) и 4,6 (4,5-5,0) мл), ЛП (4,2 (3,8-4,4) и 4,1 (3,7-4,4) см), большие значения ИММ ЛЖ (113,8 (96,4-134,4) и 105,3 (91,2-122,3) г/м^2) и меньшую ФИ ЛЖ (58,5 (52-61,5) и 60 (56-64)%), для всех сравнений $p<0,05$. Это говорит о большей перегрузке левых камер сердца объемом и давлением у больных с нарушением почечной функции, например, вследствие более тяжелой и длительной артериальной гипертензии. Другие обычно изучаемые ЭХО-КГ параметры в этих подгруппах статистически значимо не отличались, а разделение пациентов по медиане размера ЛП не разделяло достоверно значения СКФ в получившихся подгруппах.

Наши данные соответствуют результатам исследования эхокардиографических параметров у 358 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [293]. При наличии у них ХБП (таких оказалось 19%) были хуже, чем при сохранной функции почек ЭХО-КГ параметры, характеризующие резервуарную функцию ЛП (индексированный минимальный объем ЛП составил 13,6±5,5 против 12,0±4,6 мл/м^2 соотвественно, $p=0,01$; а фракция опорожнения ЛП – 42,7±11,4 против 47,8±11,5%, $p=0,001$), выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и его диастолическую функцию. Пациенты с ХБП в этом исследовании также были старше, чаще страдали АГ и принимали гипотензивные препараты. Множественный регрессионный анализ обнаружил, что связь СКФ с фракцией опорожнения ЛП была независима от возраста, ИММЛЖ и показателей диастолической функции.

Среднеезначение суммы баллов по шкале CHA_2DS_2Vasc в нашем регистре оказалось равным 4,6 (4,0 в отечественных и 3,4 в зарубежных наблюдательных исследованиях). Более высокая вероятность инсульта у пациентов с ФП, данные которых были нами проанализированы, можно связывать как с гипердиагностикой некоторых состояний, являющихся факторами риска, так и с объективно большим средним возрастом популяции, большей долей женщин и значительно более высокой частотой ранее перенесенных НМК.

Видимо по этим же причинам средняя сумма баллов по шкале HAS-BLED в нашем регистре также оказалась несколько выше, чем в других подобных исследованиях, как отечественных, так и в зарубежных (2,5; 2,3; 1,8 соответственно). Тем не менее, риск геморрагических осложнений не был высоким, а поскольку никакие значения суммы баллов шкалы HAS-BLED не являются абсолютными противопоказаниями к назначению АК, низкую частоту их применения при ретроспективной оценке данных регистра особенно трудно оправдать.

Таким образом, при формальном принятии за истину фактов существования факторов риска инсульта, описанных в медицинской документации, 99,1% больных нуждался в проведении антикоагулянтной профилактики. Можно сказать, что применение шкалы CHA_2DS_2Vasc практическим врачом необходимо, скорее, для поиска тех редких больных с ФП, которым антикоагулянтная профилактика не показана, поскольку она необходима почти каждому больному с ФП, попавшему в поле зрения врача. Необходимость тщательной верификации каждого фактора при оценке риска инсульта в таком контексте становится особенно актуальной.

Суммируя данные, полученные из обзора отечественных и зарубежных регистров (Таблицы 4 и 5), и результаты собственных наблюдений, мы получили графики, отражающие динамику применения варфарина, НОАК и антиагрегантов с начала XXI века (Рисунок 52). За последние несколько лет наблюдается значительное увеличение частоты применения оральных антикоагулянтов у больных с ФП в условиях реальной клинической практики, как в рубежных, так и в отечественных исследованиях. Увеличение частоты применения антикоагулянтов сопровождается значительным сокращением использования АА.

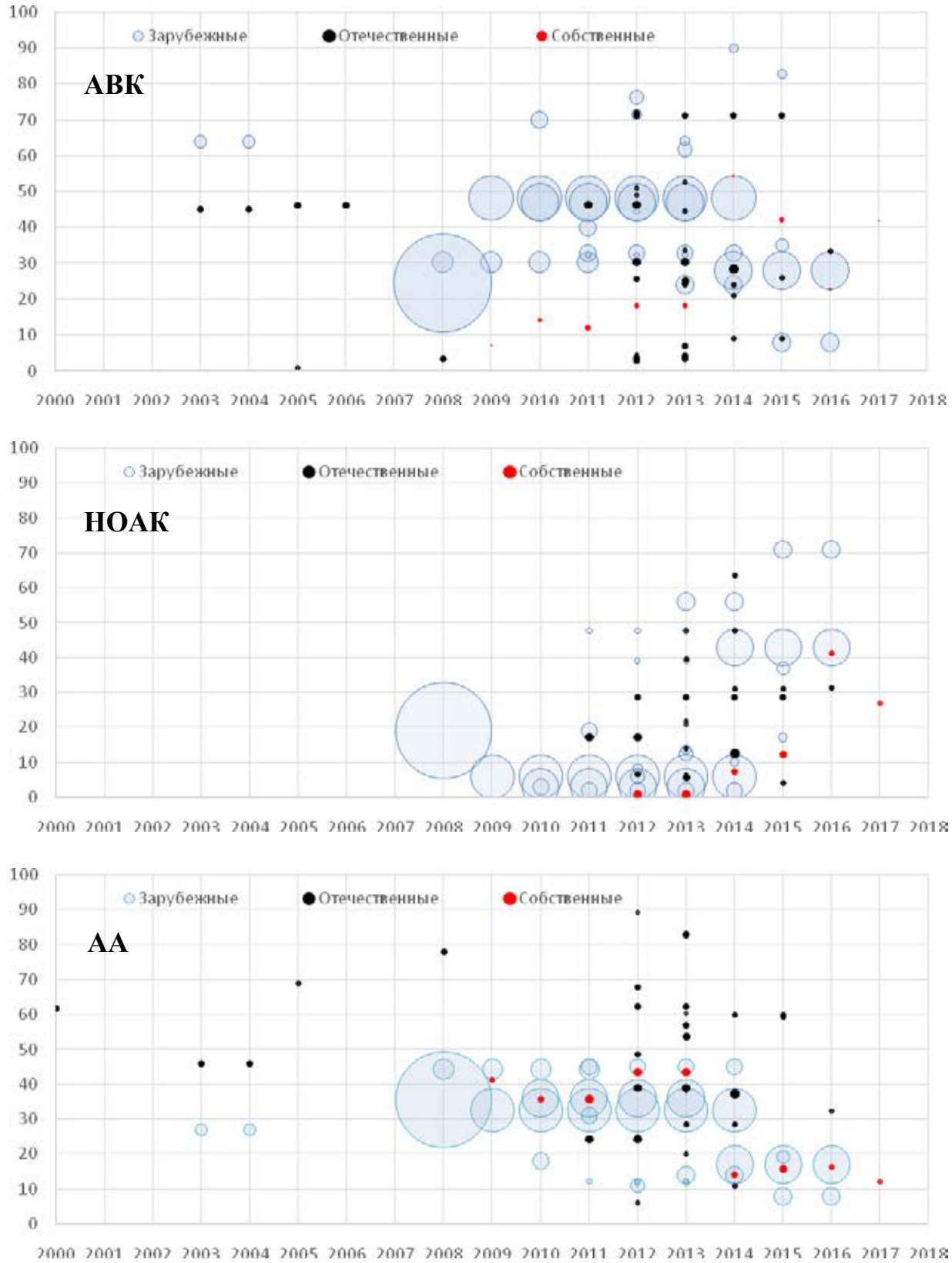


Рисунок 52. Частота применения (%) антитромботических препаратов с целью профилактики инсульта у больных с ФП по данным зарубежных, отечественных исследований и собственных наблюдений. Площадь круга отражает размер когорты, на которой получены данные (усреднены из Таблиц 4 и 5).

Нельзя не отметить существенно более высокую, чем в нашем регистре, частоту использования АВК у пациентов с ФП. Так, в регистре GARFIELD-AF, несмотря на ее небольшое снижение в последние годы (с 55,5 до 41,9%) за счет применения НОАК, она практически вдвое выше, чем в нашей популяции. Растет популярность НОАК: в регистре GARFIELD-AF частота их использования увеличилась с 2,2 до 14,4%, в нашем наблюдении она достигла 32,3%. Доли больных, принимавших антиагреганты и не получавших антитромботических препаратов, оказались сопоставимой: в регистре GARFIELD-AF в эти подгруппы вошло 21,7-22,7% и 8,7-10,4% больных соответственно [362].

Данные другого европейского регистра (PREFER in AF), охватывающего период 2012-2013 гг говорят о еще более частом применении АВК – 66,3% в виде монотерапии и 9,9% больных получают их в сочетании с АА [240]. НОАК оказались доступны только 6,1% пациентов. При этом доли больных, получающих только АА или не получающих антитромботической терапии вообще, существенно ниже, чем в нашей когорте – 11,2% и 6,5% соответственно.

У больных с ФП и CHA_2DS_2-Vasc>2 в популяциях регистров GARFIELD и обоих ORBIT частота применения ОАК в различных регионах мира колебалась в интервале 31-93%. В регистре GARFIELD учитывались и Российские данные: по частоте применения ОАК у таких больных наша страна заняла 5 с конца место (56%), опередив лишь Мексику, Украину, Индию и Китай. Лидирующие позиции заняли страны первого мира – Швейцария, наиболее богатые члены Евросоюза, США [356].

В рамках проспективного наблюдения амбулаторных пациентов в ведущих медицинских учреждениях РФ применения варфарина удавалось добиться в 71,4% случаев, а частоту использования НОАК увеличить до 63,7%. Передовые стационары добиваются применения варфарина у 86,7% больных с ФП, а НОАК – в 31,3%. Следует отметить неуклонный рост частоты применения варфарина и НОАК для профилактики

тромбоэмболических осложнений ФП за последнее десятилетие. Однако в реальной клинической практике частота адекватной профилактики инсульта при мерцательной аритмии (даже по данным публикаций из ведущих стационаров и амбулаторных учреждений) остается крайне низкой.

На данных нашего регистра также заметно увеличение доли НОАК, как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Амбулаторное применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений мерцательной аритмии началось в 2012-2013 гг, а в 2016-2017 гг до четверти пациентов получали НОАК. В условиях стационара можно отметить постоянный (но небольшой) рост частоты использования варфарина с 2009 г, а НОАК начали применять только с 2014 г и частота их применения возрастает.

Складывается ощущение, что пик использования НОАК достигнут, их дальнейшее распространение будет лимитировано высокой стоимостью при ожидаемом снижении доходов населения. По всей видимости, варфарин еще долгое время будет оставаться востребованным. Доля пациентов, получающих варфарин, по данным зарубежных регистров существенно выше, чем в отечественных реалиях.

Впечатляют несопоставимые масштабы проводимых наблюдательных исследований в РФ и за рубежом. Огромные размеры зарубежных регистров отражают интерес, который вызывает проблема. Прослеживается обратная зависимость между размерами выборки и частотой использования АК. По-видимому, при всей многочисленности отечественных наблюдений, их небольшие размеры не позволяют сложить из них единую картину. Для такой огромной и неоднородной страны, как РФ, необходимо создание единого регистра больных с ФП.

Применение антикоагулянтов с целью профилактики инсульта, несмотря на некоторую положительную динамику, наметившуюся в последние годы, остается по-прежнему далеким от рекомендованного экспертами. Сходные тенденции в зарубежной медицине не могут примирять с такой ситуацией.

Например, на популяции регистра ORBIT-AF было показано, что в 2014 г лечение, соответствующее всем имевшимся рекомендациям экспертов, получали лишь 62,5% больных с ФП. Интересно, что большее соответствие лечения руководствам не было связано с лучшим прогнозом больных при наблюдении в течение 30 месяцев. Напротив, это приводило к статистически значимо более частым госпитализациям из-за кровотечений [131].

В нашем регистре ФП значительное количество пациентов получало АА, в т.ч. вместе с ОАК, за последние годы популярность такого подхода снижается. Подобные тренды отмечены и за рубежом: среди 51270 больных с ФП, наблюдавшихся в 2010-2016 гг в исследовании GARFIELD-AF 20,7% в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений получали монотерапию АА, а 14,1% - сочетание АА и ОАК. Факторами, связанными с монотерапией АА оказались принадлежность к китайской когорте исследования, персистирующая форма ФП, наличие ИБС или другого сосудистого поражения, кровотечений в анамнезе или деменции. Вероятность монотерапии АА с увеличением возраста у больных старше 75 лет увеличивалась, а у больных 55-75 лет – снижалась [374].

В регистре ORBIT-AF у больных с ФП, получающих ОАК, было отмечено неоправданно высокая частота одновременного применения АСК (35%), в т.ч. у тех, кто не имел сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (наличие атеросклеротического поражения какого-либо артериального бассейна не описано у 39% таких больных). У этих пациентов статистически значимо чаще наблюдались большие кровотечения и госпитализации, связанные с геморрагическими осложнениями [359].

Нами выявлена обратная зависимость между вероятностью адекватного проведения профилактики антикоагулянтами и риском инсульта: реже получали и варфарин и НОАК пациенты с большей суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc (Рисунок 19), с постоянной формой ФП (Таблица 10), перенесшие НМК, особенно повторные (Таблица 13).

Сходные данные были получены в регистре GLORIA-AF: больные с постоянной формой (они также были старше и имели больший риск инсульта, чем пациенты с менее устойчивыми формами ФП) реже получали АВК и НОАК [217].

Более сложную ситуацию со вторичной профилактикой инсульта, разумеется, можно связать со сложностями, связанными с когнитивным снижением, обездвиженностью таких больных, и снижением доступности медицинской помощи после перенесенного инсульта. Однако именно эти пациенты особенно остро нуждаются в таком лечении и, возможно, его экономический эффект можно было бы ощутить именно на этой популяции.

Как видно из зарубежных наблюдательных программ, повышение качества профилактики инсульта при ФП с помощью антикоагулянтов возможно [136]. Например, в когортном исследовании Шведского национального регистра качества лечения инсульта, было выяснено, что из 4538 больных с ФП, госпитализированных с инсультом, к моменту его развития 11,0% получали ОАК для первичной профилактики. Факторами, увеличивающими вероятность их применения, стали более молодой возраст, мужской пол и сахарный диабет. К моменту выписки из стационара в качестве вторичной профилактики ОАК были назначены 33,5% больных. Мощными предикторами назначения ОАК в этот момент помимо более молодого возраста и мужского пола стало независимость от помощи в ежедневной жизни до развития инсульта, выписка домой, отсутствие расстройств сознания при поступлении и региональные особенности [181].

В одномоментном исследовании больных с ФП из национального датского регистра больных с инсультом (Danish Stroke Registry), проведенном в 2003-2011, было выявлено, что 41,5% пациентов, перенесших НМК и страдавших ФП, получали ОАК. При сокращении когорты до пациентов, у которых в медицинской документации не было описано противопоказаний к их применению, это значение возрастало до 73 [227].

В США за период с 2009 до 2014 г отмечено почти двукратное возрастание количества офисных визитов больных с ФП (880-1724 тысяч визитов в квартал). При этом нарастала доля визитов, связанных с необходимостью приема ОАК, с 51,9 до 66,9%. За это время частота визитов пациентов, принимавших НОАК увеличилась с 0 до 43%, а принимавших варфарин, напротив, сократилась со 100 до 57% (хотя и осталась большей, чем для НОАК, что связано с необходимостью регулярного контроля МНО) [129].

Вероятно, наши дальнейшие усилия должны быть направлены не столько на перевод пациентов с ФП с варфарина на НОАК, сколько на увеличение количества больных, которым проводится адекватная профилактика тромбоэмболических осложнений. Необходима грамотная организация контроля за лечением (улучшение доступности лабораторных исследований, и врачебных консультаций по их результатам, использование портативных коагулометров врачами), реализация образовательных программ для врачей и пациентов. Тогда варфарин может закрыть существенную часть потребностей в антитромботических препаратах, при одновременном снижении затрат на лечение. Наибольшие усилия требуются для исправления ситуации в амбулаторном звене здравоохранения, поскольку в обычной клинической практике именно на этом этапе (наиболее важном с точки зрения количества и длительности наблюдения больных) использование антикоагулянтов ниже.

За рубежом международной группой экспертов по ФП и клиническим регистрам в 2016 г было организовано партнерство для координации проведения и анализа наблюдательных исследований больных с ФП (International Collaborative Partnership for the Study of Atrial Fibrillation, INTERAF) [213]. Совместная работа в рамках международного консорциума позволит более точно оценить особенности ведения больных с ФП по всему миру для его оптимизации.

Основными задачами этой работы стали:

1. Выявление наиболее значимых вопросов, связанных с заботой о больных с ФП и их прогнозом.

2. Гармонизация имеющиеся и будущих регистров больных с ФП для возможности сравнения данных (например, между странами) с целью поиска и устранения глобальных и локальных недостатков.

3. Придание приоритета исследовательским проектам, сфокусированным на улучшении качества медицинской помощи больным с ФП по всему миру.

4. Разработка дорожной карты образовательных инициатив, направленных на улучшение качества лечения больных с ФП, основанных на доказательных данных.

Участниками программы стали США, страны Евросоюза, Китай, Бразилия, Южная Корея, Тайвань, Сингапур, Япония, Балканские страны.

Для упрощения интеграции данных отечественных регистров, направленных на изучение ситуации с профилактикой тромбоэмболических осложнений ФП, в будущем стоит рекомендовать в публикациях четко указывать размер, средний возраст и половой состав изученной популяции; включала ли она больных с клапанной ФП; распределение больных по формам ФП с указанием частоты впервые выявленной; суммы баллов по шкалам CHA_2DS_2Vasc и HAS-BLED и распределение частоты конкретных факторов риска с указанием способа их верификации;за какой срок и в каких условиях (амбулаторных или в стационаре) собрана информация о частоте применения различных антитромботических препаратов; частоту и обоснованность применения АА (как изолированно, так и вместе с АК), частоту и обоснованность применения редуцированных доз НОАК; каким образом оценивалось качество терапии АВК. При проспективном наблюдении необходимо указывать, проводилось ли вмешательство исследователей в лечение пациентов.

Главной цели подобных регистров является улучшение медицинской помощи больным с ФП и профилактика инсульта, для достижения которой возможности, по-видимому, есть. Учитывая большое количество пациентов с ФП, которым нужно проводить эффективную антитромботическую профилактику для предотвращения одного эпизода тромбоэмболии, необходимо приложить все усилия для возможно более широкого и адекватного применения АК.

Только в этом случае мы можем ожидать, что частота инсультов в отечественной популяции снизится. Для достижения этой цели требуется весь арсенал антитромботических средств - и НОАК, и АВК (варфарин), поскольку это разнообразие позволяет индивидуализированно подойти к каждому пациенту. Это требует от каждого врача четких знаний клинических рекомендаций по ведению больных с ФП, которые в большинстве реальных клинических ситуаций могут быть сведены к достаточно небольшому количеству простых правил.

Доказательства необходимости более интенсивного амбулаторного контроля получены нами при сопоставлении антитромботической профилактики у больных, наблюдавшихся в различных городских амбулаторных учреждениях (Группа 3ФП) и активно, нами в антикоагулянтном кабинете (Группа 4ФП). Группы оказались сопоставимы по возрасту, риску тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В группе обычного наблюдения доля женщин была статистически значимо меньшей, чем в группе, наблюдавшейся в антикоагулянтном кабинете (35,8% и 73,3%, p_{X2}=0,0001).

Группы 3ФП и 4ФП не отличались по частоте применения на догоспитальном этапе АА (26,0 и 29,4% соответственно), варфарин применялся шире у больных Группы 3 (14,7 и 7,6 %, p=0,04), а использование НОАК было статистически значимо большим среди больных, наблюдавшихся в дальнейшем в антикоагулянтном кабинете (11,9 и 21,9 %, p=0,06). К моменту выписки у них 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.

Более интенсивное амбулаторное наблюдение позволило значительно увеличить частоту применения АК и сократить применение АА. К моменту последнего амбулаторного визита частота применения НОАК была статистически значимо более высокой у больных, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете, имелась тенденция к увеличению частоты применения варфарина. Статистически значимо меньшая доля больных вернулась к менее эффективной профилактике с помощью АА.

Немаловажно, что наш подход к амбулаторному наблюдению, хотя и на относительно коротком временном отрезке, у больных, получавших варфарин, позволил добиться значений TTR 64,6 (29,9-76,9) %. 31% таких пациентов имели значения TTR>70%. Корреляция между этим параметром и продолжительностью наблюдения вполне ожидаемо оказалась статистически значимой ($r=0,38$, $p<0,05$).

Полученные нами в условиях антикоагулянтного кабинета значения TTR превышают результаты не только отечественных, но и некоторых зарубежных наблюдательных исследований. Так, на популяции регистра GARFIELD-AF при анализе 136082 измерений МНО у 9934 больных, получавших различные АВК (преимущественно – варфарин) в течение года, были получены значения TTR = 55,0%[194]. При этом у 41,1% больных TTR оказалось ≥ 65% (16,7% в Азии и 49,4% в Европе). Эти больные имели статистически значимо меньший риск инсульта (в 2,6 раз), больших кровотечений (в 1,5 раза), и смерти по любой причине (в 2,4 раза) по сравнению с больными, у которых TTR оказалось <65%.

Похожие результаты получены в США при исследовании 138319 пациентов с ФП и значениями МНО > 1,2, зарегистрированными за 2 месяца и более (всего 2683674 исследований МНО). Средние значения МНО

составили 53,7%, этот показатель (также, как и в нашем исследовании) возрастал по мере увеличения срока наблюдения [166].

Положительное влияние наблюдения в антикоагулянтной клинике было показано и в более раннем исследовании ISAM (International study of anticoagulation management), после получения результатов которого был поставлен вопрос о прогностической роли более интенсивного амбулаторного наблюдения. Также в этом исследовании была показана корреляция с TTR особого показателя – "время до следующего исследования МНО после получения значения вне целевого диапазона" [120]. Как показывает наш опыт, в реальной практике этот временной интервал нередко превышает разумные значения, что значительно снижает качество лечения. В условиях антикоагулянтного кабинета это время можно значительно сократить.

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, что также могло снизить результирующее значение. Показателем хорошего качества профилактики мы также считаем отсутствие больших кровотечений за время наблюдения.

Для прогнозирования качества терапии варфарином в западных странах используется шкала SAMe-TT_2R_2. Однако в нашей работе получить существенного разброса этого параметра не удалось, поскольку в ней превалировали немолодые женщины, а пациенты не-европеоидной расы в отечественной практике довольно редки. Поэтому на любом этапе наблюдения связи этого параметра с видом выбранного препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений или с TTR у больных, принимавших варфарин, обнаружить не удалось. В связи с этим мы не

считаем данную шкалу удобным для отечественной популяции инструментом для выбора антитромботического препарата.

У больных с нарушенной функцией почек при применении варфарина нередко затруднено достижение оптимальной антикоагуляции. В нашем исследовании TTR у больныхс СКФ больше и меньше 60 мл/мин/1,73 м^{2}статистически значимо не отличалось, в то время как в больших наблюденияхпродемонстрирована прямая корреляцияTTRс выраженностью почечной дисфункции [386]. У пациентов нашего регистра ФП частота применения варфарина на всех этапах наблюдения была ниже у больных с более низкими значениями СКФ (Рисунок 30). Это говорит о том, что в реальной клинической практике состояние функции почек может влиять на принятие решения о выборе препарата для тромбопрофилактики при ФП. Однако, учитывая то, что более низкие значения СКФ, обычно наблюдаются у более пожилых и тяжелых больных, у которых применение варфарина ограничено техническими сложностями, возможно, СКФ в этом контексте являлась просто интегральным отражением тяжести пациентов.

Видимо, применение антитромботических средств у больных с ФП и ХБП имеет и другие аспекты. Неожиданные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании особенностей прогноза у пожилых больных с ХБП и ФП. В группе из 6544 пациентов с ХБП (СКФ 45 мл/мин/1,73 м^2, стадии ХБП 3б-5) старше 66 лет антикоагулянты были назначены 1475 из них. Использовались все группы антикоагулянтов – прямые, варфарин, НОАК. Оказалось, что их применение не снижало риск ишемического инсульта, повышало риск кровотечений, но при этом снижало общую смертность. Отсутствие влияния приема антикоагулянтов на частоту инсульта авторы объясняют тем, что в исследование вошли больные, не изучавшиеся ранее в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, в т.ч. с низким риском тромбоэмболических осложнений. В этой работе не исследовалась приверженность к приему лекарств и качество достигнутой антикоагуляции. Снижение смертности авторы связывают с

профилактикой венозного тромбоэмболизма при приеме антикоагулянтов [237].

В момент создания нашего антикоагулянтного кабинета основной целью его работы мы считали улучшение качества терапии варфарином за счет более качественного мониторинга МНО. Однако в ходе наблюдения выяснилось, что на фоне существенного увеличения частоты использования НОАК не менее важными задачами являются помощь больным в выборе антикоагулянта, поддержание мотивации к его длительному приему, исправление неправильных режимов приема НОАК, консультативная поддержка при проведении хирургических вмешательств.

Таким образом, в изменившихся обстоятельствах, в эру широкого распространения НОАК, ключевыми направлениями в деятельности антикоагулянтных кабинетов, помимо тщательного мониторинга МНО у больных, получающих варфарин, могут стать:

1. Помощь пациентам в выборе наиболее подходящего антикоагулянта (АВК или НОАК) на основании индивидуальных предпочтений и возможностей, при необходимости - своевременный и безопасный перевод больных с одного класса ОАК на другой.

2. Нормализация режима приема НОАК при его нарушениях, коррекция их дозы при снижении почечной функции.

3. Поддержание приверженности к лечению антикоагулянтами, как варфарином, так и НОАК за счет увеличения информированности пациентов о своем заболевании и применяемых методах лечения.

4. Консультирование пациентов, которым планируется проведение хирургического вмешательства, в отношении периоперационного применения ОАК.

5. Коррекция терапии ОАК при возникновении кровотечений или других нежелательных явлений; приеме препаратов, способных вступать в межлекарственные взаимодействия с антикоагулянтами.

6. Оценка качества антиаритмической и гиполипидемической терапии, ее коррекция при необходимости. Снижение риска геморрагических осложнений за счет нормализации гипотензивной терапии.

Такой подход способен значительно улучшить качество лечения, а значит, снизить вероятность тромбоэмболических геморрагических осложнений. Однако, вопросы, связанные с финансированием антикоагулянтных кабинетов, остаются открытыми.

5.2. Результаты анализа регистра АГ (Группы 1 АГ и 2АГ) в сопоставлении с отечественными наблюдательными исследованиями

Половозрастные характеристики больных регистра АГ 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), что стоит объяснить тем, что АГ является мощным этиологическим фактором ФП, а для развития последней обычно требуется определенное время, в течение которого АД будет повышенным. Больные стационара оказались старше амбулаторных, что также можно связывать с более длительным течением АГ, за время которого накапливаются более тяжелые поражения органов-мишеней.

У пациентов регистра в 6,7% случаев была диагностирована вторичная АГ, что, по-видимому, 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. Экспертные оценки распространенности вторичной АГ в отечественной популяции составляют 5-10% [97], или 5-25% [96], однако из цитируемых источников не вполне ясно, на каких данных эти оценки основаны.

Низкое качество ведения медицинской документации, которая послужила основой для нашего регистра, значительно затрудняла исследование распространенности и значения факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней.

При анализе факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных регистра АГ обращало на себя внимание низкая распространенность курения (9,6%), 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 указывался в медицинской документации менее, чем у половины больных, крайне редко был указан рост (т.е. ИМТ также можно было рассчитать крайне редко), что затрудняет оценку распространенности этого фактора риска. Поскольку медиана ИМТ составила 32,5кг/см^2, 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/см^2. В результате распространенность ожирения составила 40,5% [85]. При этом в исследовании АРГУС-II она была оценена в 65,9% [28].

Параметры липидного спектра были известны менее, чем у половины больных регистра АГ. По имеющимся данным можно оценить распространенность дислипидемии в 58,5%, что значительно меньше, чем в других отечественных наблюдениях (75,3% [28] и 84,1% [85]).

Чрезвычайно редкое использование статинов у больных регистра АГ (8,5% всех пациентов; 14,5% от пациентов с дислипидемией; 19% больных с

сопутствующим диагнозом ИБС в амбулаторной практикеи 9% в стационаре) привело к парадоксальному распределению пациентов, получавших и не получавших препараты этой группы 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 можно объяснить 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, а не в стационаре можно объяснить тем, что врачи стационара не считают эту долгосрочную профилактическую стратегию приоритетом своей деятельности.

Антиагрегантная профилактика у пациентов с абсолютными показаниями к ней (в диагноз была вынесена ИБС) также была недостаточна: ее получали лишь 57% таких больных в амбулаторной практике и 77 % таких больных в стационаре.

Во время набора материала в эту часть работы понятие “хроническая болезнь почек” и, соответственно, необходимость расчета СКФ, еще не была так широко принята терапевтами и кардиологами, поэтому данные о СКФ были доступны только для 42,9% больных регистра АГ. По этим данным существенного влияния поражение почек не оказывало, СКФ составила 78,2 (56,8-100,3) мл/мин/1,73м^2. При этом ее значения были статистически значимо ниже у больных с АГ и ФП (65,6 (47,1-89,3) мл/мин/1,73м^2 против 78,6 (57,6-100,9) мл/мин/1,73м^2 у больных с АГ и синусовым ритмом, $p_{МУ}$=0,023), что соответствует особенностям взаимодействия ХБП и ФП, выявленным в нашей работе, и известным по данным медицинской литературы.

Полученные нами данные, безусловно, не дают представления о качестве оформления медицинской документации в РФ в целом, поскольку имеются работы, в которых получены существенно более оптимистичные

данные. Так, в диссертационной работе А.С.Мильто, в частности, исследована полнота и качество оценки факторов риска АГ у больных, госпитализированных в ГКБ №64. Отмечено, что в 2000, 2001 и 2007 гг расчёт ИМТ был проведен в 0, 49 и 85% случаев соответственно; СКФ – у 0, 8, 62% больных; сведения о курении указаны у 92, 96 и 100% пациентов; значения общего холестерина были известны для 61,94 и 100% больных; ЛПНП – для 2,15,90% больных [55].

Тесная взаимосвязь АГ и ФП подчеркивается тем, что среди пациентов регистра АГ 10,6% 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 КДР ЛЖ – меньше, чем у пациентов, не имевших ФП. Интересно и то, что больные с ФП реже достигали целевых значений АД (82,6%).

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. Это еще раз подтверждает недостаточно аккуратный подходк диагностике ХСН у больных с ФП, симптоматика которойможет приниматься за признаки ХСН.

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

На Рисунке 53 представлено сопоставление собственных данных с результатами других отечественных наблюдательных исследований больных с АГ, которые обобщены в Таблице 6. Доля больных, достигших целевого АД, обозначена кругами, размер которых отражает количество больных, включенных в исследование. Также представлены доли больных, получавших оригинальные препараты, монотерапию. Собственные данные

выделены красным контуром. Линиями соответствующих цветов обозначены линейные тренды этих трех параметров.

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. Ближайший к нашему результат – 81% больных, достигших целевых значений АД, также зафиксирован в условиях стационара [55].

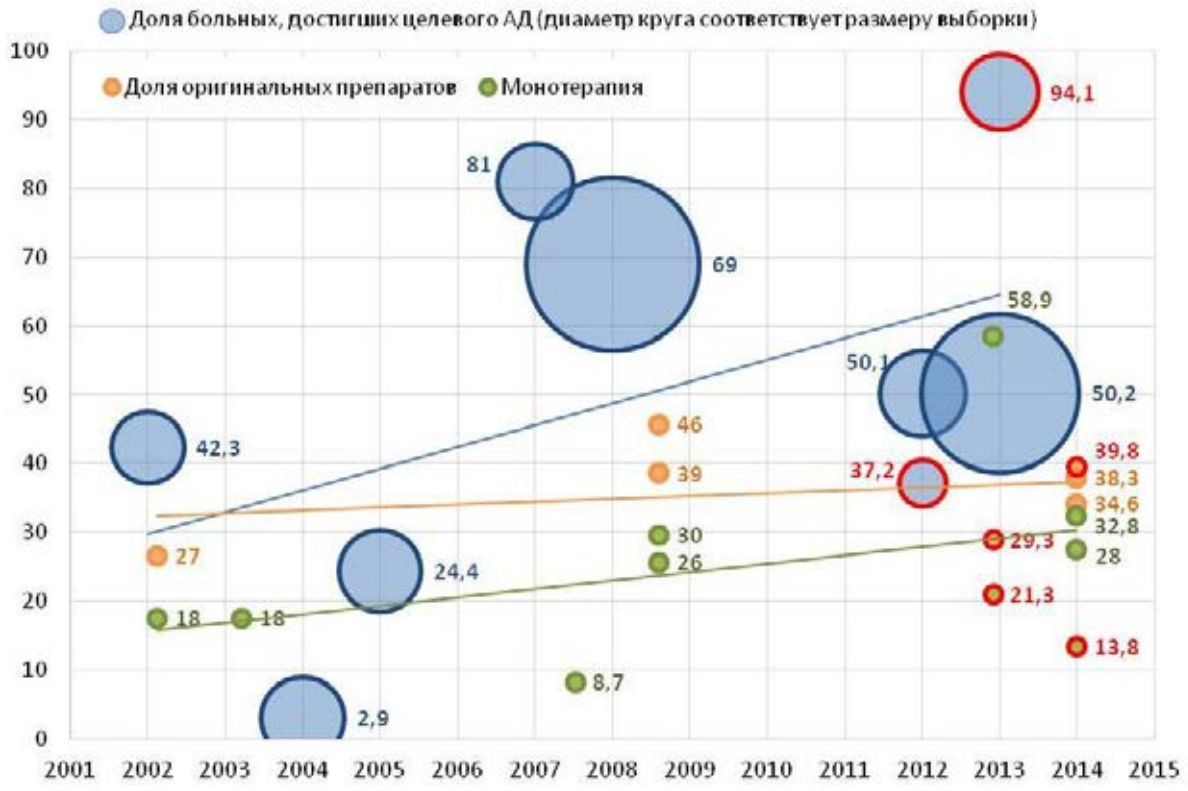


Рисунок 53. Сопоставление некоторых наблюдений из отечественных регистров больных с АГ с собственными данными. Объяснения в тексте.

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.

Понятно, что результаты опросов, как врачей, так и пациентов (на которых базируются данные исследований ПИФАГОР), не дают объективного представления о картине. Однако наметившаяся в последние годы положительная тенденция в частоте достижения целевых значений АД, говорит о более широком принятии практическими врачами значимости этой идеи и, по крайней мере, более частом указании целевых значений в медицинской документации.

Анализ трендов на Рисунке 53 позволяет сказать, что за последние годы существенного изменения частоты использования оригинальных и генерических препаратов не произошло. Можно отметить некоторое нарастание частоты применения монотерапии, что связано с ее очень высокой частотой, зафиксированной в исследовании МЕРИДИАН-РО (58,9%). Это сопровождалось довольно низким уровнем контроля над АГ:частота достижения целевых значений АД в этом исследовании составила лишь 50,1%.

Анализ особенностей и адекватности фармакотерапии у больных нашего регистра интересен в сопоставлении с данными, полученными в ходе нескольких отечественных наблюдательных исследований, проведенных в последние годы на больных с АГ (Рисунок 54). В отличие от Рисунка 1, здесь сравнение проводится с исследованиями амбулаторных [28] и стационарных [55] пациентов, в которых была исследована абсолютная частота применения каждой из групп гипотензивных препаратов с учетом возможности одновременного использования нескольких лекарств. Важным отличием этих работ и нашего анализа от исследований серии ПИФАГОР является источник получения данных: в нашем регистре информацию извлекали из реальной

медицинской документации, а в исследованиях ПИФАГОР изучали мнения врачей и пациентов, полученные в ходе опросов.

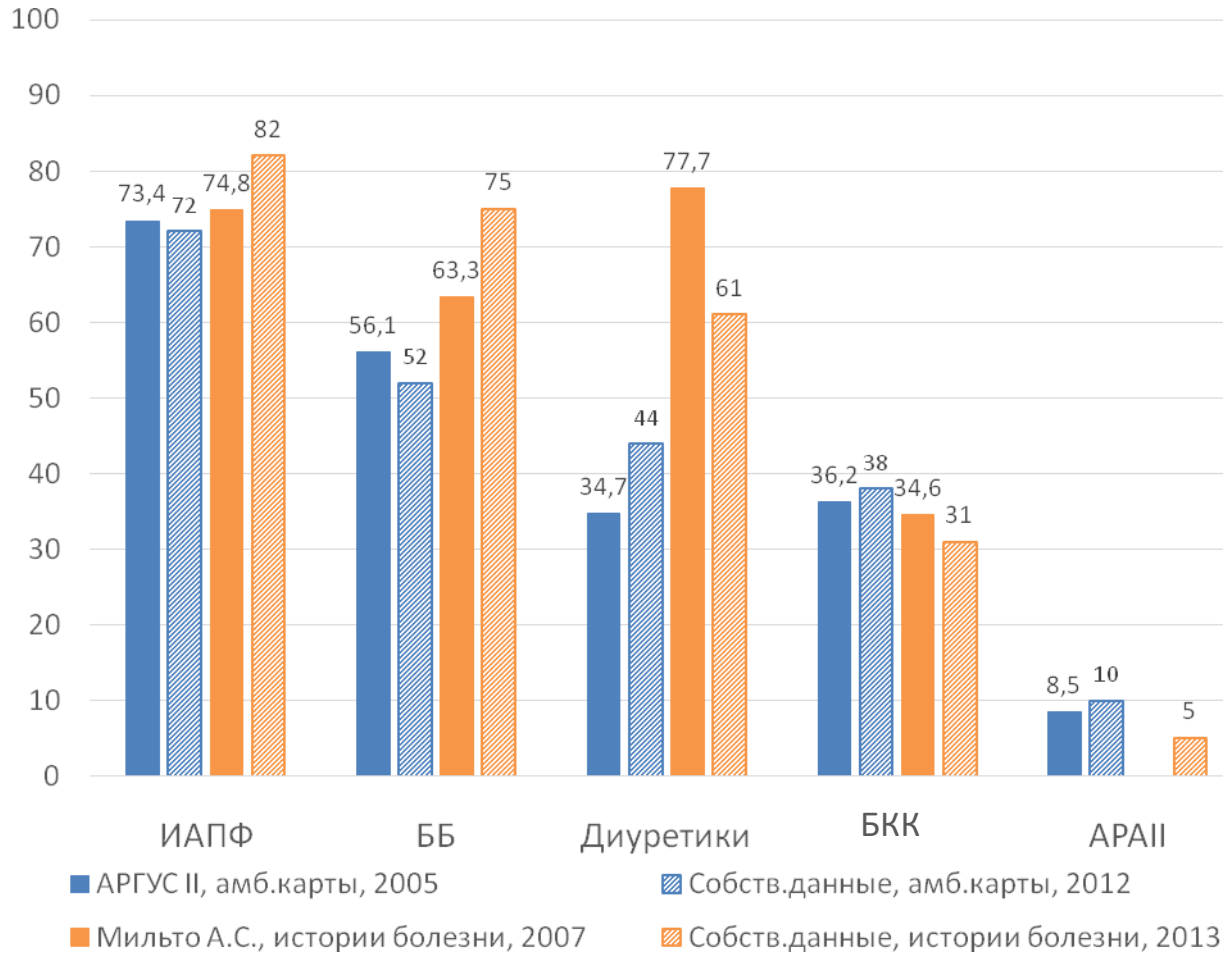


Рисунок 54. Сопоставление частоты применения антигипертензивных препаратов различных групп в отечественных наблюдательных исследованиях и в нашем регистре АГ.

Частота применения ИАПФ и БКК среди как амбулаторных, так и стационарных пациентов нашего регистра (72 и 82%; 38 и 31% соответственно) мало отличается от наблюдавшейся в других отечественных наблюдательных исследованиях. Лидирующая позиция ИАПФ хорошо объяснима, поскольку препараты этой группы обладают мощным протективным эффектом в отношении повреждающего воздействия АГ на все органы-мишени. Самостоятельными показаниями к применению ИАПФ являются стабильная ИБС, ХСН, СД, ХБП, являющиеся частой

коморбидностью у больных с АГ. Блокаторы кальциевых каналов заняли лишь четвертое по популярности место, что в столь пожилой популяции, скорее всего, не вполне правильно. Например, в британских рекомендациях по ведению больных с АГ для пациентов старше 5 лет БКК являются гипотензивным препаратом первого ряда [221].

Обращает на себя внимание резкая диспропорция в частоте применения мочегонных препаратов. В нашем исследовании диуретики получали 44 % амбулаторных и 61% стационарных больных. Более широкое (77%) применение мочегонных препаратов (как тиазидных, так и петлевых, в т.ч. в составе фиксированных комбинаций), в исследовании А.С.Мильто в 2007 г было зафиксировано при выписке больных из стационара. Этот показатель и исходно был очень велик – 68,5%. Авторы связывают этот момент с большей эффективностью терапии: больные, достигшие целевого АД, статистически значимо чаще получали тиазидные диуретики, чем не добившиеся эффективного контроля над АГ. За время наблюдения количество больных, которые получали тиазидные диуретики, достоверно увеличилось в группе пациентов, достигших целевых значений АД[55].

Также обращает на себя внимание существенно большая частота применения бета-блокаторов у стационарных пациентов нашего регистра АГ (75%), что можно связать со значительной коморбидностью: у этих пациентов была высока распространенность сопутствующей ИБС и ХСН, являющихся самостоятельными показаниями к применению препаратов этих групп. Однако среди пациентов Группы 1АГ, имевших абсолютные показания к применению ББ, в момент госпитализации их получали только 45%. В стационаре ситуация исправлялась: этот показатель увеличивалсядо 85% к моменту выписки. У амбулаторных пациентов Группы 2АГ этот показатель составил 74%.

Большая частота достижения целевых значений АД у больных стационара объясняется, в частности и большей, чем в амбулаторных условиях, частотой использования комбинированной терапии, большим

количеством лекарственных препаратов, назначавшихся пациентам стационара и более широким применением оригинальных лекарственных средств.

Одной из особенностей, выявленных в нашем регистре АГ, стало неоправданно частое использование нитратов, вероятно, ошибочно применяемых как средство снижения АД. Среди всех пациентов, получавших нитраты, стенокардия напряжения (единственное показание для их назначения) была указана в диагнозе только у 3% в стационаре и 8% амбулаторно.

52,4% пациентов нашего регистра были госпитализированы по экстренным показаниям. В работе А.С.Мильто таких оказалось только 36,3% [55]. При сопоставлении данных этой работы с нашими, обращает на себя внимание более частая госпитализация больных с направительным диагнозом “гипертонический криз” в нашем случае: 33% и 61,5% соответственно. Надо отметить, что в наших условиях на этапе приемного отделения этот диагноз был оставлен только 44,3% госпитализированных пациентов (у части из них и на этом этапе обоснования диагноза “гипертонический криз” в документации не обнаружено). В то же время, в сравниваемой работе47,3% больных были госпитализированы с диагнозом «обострение гипертонической болезни» [55].

Интересно сопоставить наблюдения за динамикой АД во время госпитализации, полученные в этой работе и нашем регистре. Судя по врачебным записям, медианы значений САД/ДАД у пациентов нашего регистра в первый день лечения в стационаре, за 3 дня до выписки и в момент выписки составили соответственно 140/80; 130/80; 130/80мм рт.ст. В работе А.С.Мильтосредние значения САД/ДАД, полученные при врачебных измерениях в 1,3,5,7,10 дни госпитализации и в день выписки составили соответственно 177,1/102,9; 158/94,6; 150,4/89,2; 140,4/82,8; 134,6/81,3; 133,1/80,4 мм рт.ст. Возникает соблазн объяснить достижение целевого АДу пациентов нашего регистра уже к первому дню пребывания в стационаре (в

сравниваемой работе – только к 7 дню) лучшим качеством лечения. Однако возможны несколько более прозаических объяснений: преувеличение тяжести течения АГ врачами СМП, желание врачей стационара выдать желаемое АД за действительное вследствие административных причин. Кроме того, врачебные измерения АД не всегда полностью отражают тяжесть течения АГ. Автор сравниваемой работы отмечает, что при самостоятельном контроле АД в дневное и вечернее время пациенты получали более низкие значения АД уже к 3 дню пребывания в стационаре [55].

5.3. Тактика гипотензивной терапии у больных с гипертоническими кризами, осложненными геморрагическим инсультом (Группа 3 АГ)

На пациентах Группы 3АГ нам удалось отработать оптимальную тактику антигипертензивной терапии у больных с геморрагическим инсультом, осложнившим течение гипертонического криза, верифицированным с помощью нейровизуализации. Мы показали статистически значимо лучшую выживаемость больных, у которых к 20-й минуте от начала лечения САД снижали до 136-147 мм рт.ст. со скоростью более 2,5 мм рт.ст. в минуту, и этот уровень АД поддерживалсяв дальнейшем. В этой подгруппе интенсивное и длительное снижение АД достигалось с помощью внутривенного введения альфа-блокатора урапидила, доза которого титровалась.

Пациентам группы сравнения, получавшим обычное лечение, в большинстве случаев не удавалось достигнуть столь выраженного снижения АД, что, как мы считаем, негативно сказалось на их выживаемости.

Сходные результаты были получены в 2005 г при проспективном исследовании связи уровня АД в остром периоде геморрагического инсульта с функциональным статусом пациентов через месяц наблюдения. Было продемонстрировано, что более хороший функциональный исход связан с

болееранним снижением АД (в первые 6 часов по сравнению с 6-24 часами) и удержанием его в пределах менее 160/90 мм рт.ст. [302].

В 2008 г положительное влияние снижения АД у пациентов с геморрагическим инсультом и АГ в течение первых 24 часов на неврологический статус было подтверждено в ретроспективном исследовании [364].

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 [123, 142,322].

В отличие от этих иследований, нам удалось определить оптимальные цифры АД и скорость его снижения у пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Таким образом впервые была продемонстрирована положительная прогностическая роль более агрессивной тактики гипотензивного лечения.

Лучшая выживаемость могла бы быть отчасти объяснена свойствами применявшегося препарата – урапидила. Для лечения гипертонических кризов, осложненных развитием инсульта, чрезвычайно важно учитывать возможное влияние лекарственных препаратов на внутричерепное давление, поскольку при его повышении повышается риск вклинения ствола мозга и снижается перфузионное давление в его сосудах. Как было показано в ранее проведенных исследованиях, внутричерепное давление в первые 10 минут введения этого препаратапрактически не увеличивается, а в дальнейшем - даже несколько снижается [352]. Урапидил в условиях ишемии мозга

способствует нормализации перфузии, что особенно важно у пациентов с АГ и атеросклерозом церебральных сосудов или ишемическим инсультом [203].

Однако, после прекращения рандомизации пациентов, в Подгруппе 3АГ-3, в которой препарат применялся практическими врачами и были достигнуты промежуточные результаты снижения АД, мы также наблюдали более хороший прогноз. Таким образом, именно интенсивное снижение АД как таковое (а не конкретное лекарственное средство) стоит считать фактором, улучшающим прогноз пациентов с гипертоническим кризом, осложненным геморрагическим инсультом. Это вполне соответствует идеям, изложенным в отечественных и зарубежных экспертных руководствах по ведению больных с АГ, в отношении плановой антигипертензивной терапии и ее роли в профилактике сердечно-сосудистых осложнений: важна нормализация АД, а не способ, которым это будет сделано.

5.4. Роль образовательной программы для больных с АГ на течение заболевания (Группа 4 АГ)

Нам удалось продемонстрировать, что реализация разработанной нами простой образовательной программы для пациентов с АГ позволяет, даже без вмешательства в фармакотерапию, улучшить течение заболевания. Для этого мы выявили амбулаторных больных, у которых, несмотря на назначенное лечение, не достигались целевые значения офисного САД (Группа 4АГ). Они были разделены на подгруппы, в одной из которых была реализована образовательная программа (n=24), а вторая составилаподгруппу сравнения(n=31). Подгруппы были сопоставимы по возрасту, половому составу, исходным значениям офисного и среднесуточного САД, приверженности к лечению.

Несмотря на то, что по окончании периода наблюдения у участников образовательной программыснижение офисного САДбыло более выраженным, чем в группе сравнения, статистической значимости

межгрупповых отличий этой динамики мы не выявили (отличия медиан значений этих параметров составили -15,5 и -2 мм рт.ст. соответственно).При этом существенно более важные параметры, выявляемые при СМАД, которые более полно характеризуют тяжесть течения АГ,существенно улучшались у пациентов, прошедших образовательную программу. Вподгруппе сравнения статистически значимой динамики этих параметров не произошло, напротив, имелась тенденцию к их ухудшению.Отличия медиан значений среднесуточного САД,средненочного САДи гипербарической нагрузки в этих подгруппах составили соответственно -11 и +1,7 мм рт.ст.;-6,6 и 0 мм рт.ст.; -12,6% и +5%.

Информированность больных АГ о своем заболевании, его опасностях, возможностях и необходимости самоконтроля и медикаментозного лечения невысока во всем мире [245,192]. Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность обучения больных АГ в “Школах пациента”. Однако в большинстве таких исследований критериями эффективности считали повышение уровня знаний больных, приверженность к лечению, реже – частоту достижения целевых значений АД [2,31,158,157,390]. Лишь в некоторых работах удалось продемонстрировать положительное влияние программ обучения на динамику офисных значений АД [192]. При оценке эффективности в нашей работе мы ориентировались на более информативные показатели СМАД.

Учитывая статистически значимое увеличение показателя приверженности больных к лечению у участников образовательной программыпри отсутствии его изменений в подгруппе сравнения, мы считаем основным механизмом положительного влияния нашей образовательной программы именно улучшение комплаентности больных. Низкая исходная приверженность больных к лечению, зафиксированная нами с помощью опросника Мориски-Грина, описана и в других работах. Их авторы объясняют это тем, что подобные исследования в основном проводятся на неработающих пациентах с тяжелой АГ и коморбидностью [104]. Надо

отметить, что в нашем исследовании доля неработающих участников образовательной программы была довольно низкой (18,1%).

Известно, что одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих комплаентность пациентов, является мотивация к лечению [377]. Создание этой мотивации с помощью специальных программ обучения в развитых странах позволяет увеличить удержание на терапии в течение года с обычных 50% [169] до 78% [143]. Именно поэтому главным условием успешной работы Школ гипертоника авторы многочисленных работ, посвященных этим вопросам, считают создание активных мотивационных программ, повышающих заинтересованность пациента в процессе обучения с учетом его индивидуальных особенностей, реальных условий функционирования конкретного медицинского учреждения [2,4,25,30].

Необходимость проведения подобных мероприятий подчеркивается и тем, что в проанализированных нами амбулаторных картах и историях болезни пациентов регистра АГ (Группы 1АГ и 2АГ) мы не обнаружили записей о проведенных врачами беседах, направленных на убеждение больных изменить образ жизни и реализовать все возможности немедикаментозной коррекции АГ (отказ от курения, модификация диеты, увеличении физической активности).

В отечественных методических рекомендациях по созданию Школ здоровья для пациентов с АГ говорится о том, что основной их целью является улучшение прогноза больных, хотя пока экспериментальных подтверждений такой возможности не получено [98,103]. Некоторые позиции в этих рекомендациях кажутся нам спорными. Так, вызывает сомнение необходимость информирования больных об эпидемиологии, классификации гипертонической болезни, гипертонических кризов, фармакологических особенностях различных классов гипотензивных препаратов. Нам кажется, что эта информация находится в зоне компетенции врачей и лишь перегружает больных. В разговоре с больными стоит сконцентрироваться на вопросах, входящих в их зону ответственности: необходимость и способы

изменения образа жизни; важность регулярного приема лекарств, назначенных врачом; самоконтроля АД; правилах измерения АД.

В этих рекомендациях, как и в большинстве проанализированных нами работ образовательные программы были организованы как цикл из нескольких занятий, что значительно усложняет их организацию. Упоминания об этих организационных сложностях встречаются в нескольких публикациях [4,31]. По нашему мнению, существенно проще организовать однократную лекцию для пациентов. Вполне понятно, что цикл повторяющихся мероприятий способствует более длительному поддержанию хорошего комплаенса, однако его гораздо сложнее организовать, особенно для пациентов, продолжающих работать. Нам удалось показать эффективность такого подхода на когорте больных, среди которых был довольно высокий процент работающих.

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 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) 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 (CHA_2DS_2Vasc=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 увеличенияприверженности 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 мониторирования 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 свидетельствует о том, что возможности для организационной работы имеются.

Список публикаций материалов 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.

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., Storojhakov G., Guschina V., Melekhov A., Uskova O., Volinkina V., Baranich I., Tursheva M. // Nephrology Dialysis Transplantation. - Vol 3 Suppl 3, ii62. -VII ERA-EDTA Congress – II DGfN Congress. - June 25-28. – 2010. - Munich, Germany.

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.

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. Фонякина. –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. // 23nd European Meeting on Hyperteision and Cardiovascular Protection. - Milan, Italy. -2013.

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.

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.

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

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.

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.

44. Мелехов, А.В. Лечение пациентов с артериальной гипертензией в реальной амбулаторной практике / АндрееваО.Ю., МелеховА.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. //**Российский медицинский журнал. – 2018. - Том 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.**

Приложение 1.

Таблица 4. Зарубежные наблюдательные исследования пациентов с фибрилляцией предсердий.

Название, место и время проведения исследования	Характеристики исследования	Возраст, лет; % женщин	Формы ФП: % больных с пароксизмальной; персистирующей; постоянной.	Риск тромботических и геморрагических осложнений	Факторы риска инсульта, % больных	Частота назначения АВК; НОАК; АА, % *	Адекватность гипокоагуляции на варфарине
Euro Heart Survey on AF 2003-2004 n=5333 [296,297]	Регистр амбулаторных и стационарных пациентов с ФП (181 центр в 35 европейских странах, включая РФ)	66,5; 42	28; 22; 29,0 %. Впервыедиагн. - 18%	$CHADS_2$: 0 – 18%, 1 – 33%, $\geq$2 – 49%	АГ 65; СД 18; НМК 10; ХСН 32; ХРБС6	64; -; 27	ОАК были назначены 67% больных с показаниями и 49% - без показаний
RE-LYAF 2008-2011 n=15400 [303]	Проспективный регистр больных с ФП из 9 регионов мира (164 центра в 46 странах)	65,9±14,8; 47,2	26,9; 22,6; 50,5 %	$CHADS_2$=1,8±1,4	АГ 62; СД 21,8; НМК 13,8; ХСН 34,7; ХРБС 11,6	30,4; -; 44,3	TTR48,6%
NCDR, PINNACLE США, 2008-2014 [236]	Одномоментныйанализданныхпроспективныхрегистровамбулаторныхбольных (NationalCardiovascularDataRegistryиPracticeInnovationandClinicalExcellence). Были отобраны 346068 больных с неклапанной ФП и низким и промежуточным риском тромбоэмболических осложнений ($CHADS_2$=0 или 1)	65,1±12,1; 39,1	66,2; 10,1; - % Впервыедиагн. - 23,6%	CHA_2DS_2Vasc: 0 – 9,7%, 1 – 25,8%, $\geq$2 – 64,5%	АГ 48,5; ИБС 32,5; СД 2,4; НМК 15; ХСН 4,7	АВК 24,6%, НОАК 19,1%, АА – 35,6%	
[214]	и 71316 больных с высокимриском тромбоэмболических осложнений ($CHADS_2\geq2$)	75,9±10,4; 46,9	78,4; 21,6; - %		АГ 93,2;ИБС 62,4;СД 32,3; НМК 23,9;ХСН 44,8	АВК 48,2%, НОАК 5,9%, АА – 32,6%	
SPRINT-AF Канада, 2012-2013 n=936 [193]	Многоцентровое ретроспективное одномоментное исследование больных с неклапанной ФП	75,7 (67,5-82,6);44,7	Непароксизмальная ФП 70,3%	CHA_2DS_2Vasc: $\geq$2 – 86,9% HAS-BLED: 0 – 8,8%, 1-2 – 78,1%,$\geq$3 – 13%	АГ 73,6; ИБС 25,1; СД 29,7; НМК 15; ХСН 18,8	АВК 44,4%, НОАК 39,1%, АА – 11,8%	
GLORIA-AF 2011-2014, n=10000 [217]	Поперечное исследование амбулаторных и стационарных пациентов с неклапанной ФП, диагностированной в течение 3-х месяцев до рандомизации, и $CHA_2DS_2Vasc>0$ Европа (27,4%), Китай (67,1%), Ближний Восток (5,6%)	70 (61–77); 45,7	62,6; 33,8; 3,7%	CHA_2DS_2Vasc: 0 – 0%,1–21,3%,$\geq$2 – 78,7% HAS-BLED: <3-80,9%,$\geq$3-1,4%	АГ 74,8; ИБС 24,1; СД 22,6; ХСН 24,1;НМК 10,3	32,8; 1,9; 45	
2011-2013, n=1063[218]	Азия (18,3%), Европа (44,1%), Сев.Америка (32,0%), Латинская Америка (4,5%), Африка/Ближний Восток (1,2%),	71 (64-78); 45,5	54,5; 34,9; 10,6%	CHA_2DS_2Vasc 0 – 0%,1–14,5%,$\geq$2 – 85,5% HAS-BLED <3–79%,$\geq$3-8,5%	АГ 74,9; ИБС 20,6; СД 23,0; ХСН 23,7;НМК 10,3	32,3; 47,7; 12,3	

ORBIT-AFI США, 2010-2011, n=10132 [156,315,358]	Проспективное 2-х летнее наблюдение заамбулаторными больными с ФПне из-за обратимой причины	73,5 (73,2-73,7); 42,4	48,5; 17,5; 30%. Впервыедиагн. - 4%	CHA_2DS_2Vasc: 0 – 2,2%,1 – 7,0%, ≥2 – 90,8% HAS-BLED: 0–6,6%,1-2 –69,1%, ≥3 – 24,3%	АГ83; ИБС36; СД 29,4; ХСН32,5;НМК 15,1	2010-2011: АВК 70-40%, НОАК 3-19%, АА – 18-31%	TTR68 (53-79)% [318]
ORBIT-AFII США, 2013-2016, n=11602[355,361]	Проспективное 2-х летнее наблюдение за пациентами с недавно (<6 мес) начавшейся ФП или недавно (<3 мес) назначенными НОАК	70,3 (70,1-70,5); 41,6		CHA_2DS_2Vasc: 0 – 4,1%,1 – 10,9%,≥2 – 85% HAS-BLED: 0 – 14,4%, 1-2– 70,6%,≥3–15%	АГ79,6; ИБС26,6;СД 26,2; ХСН21;НМК 10,8	2013-2016: АВК 24-8%, НОАК 56-71%, АА – 14-8%	
GARFIELD-AF 50 стран, включая РФ, 2010-2016, n=51270 [232,260,301]	Наблюдательное исследование больных с неклапанной ФП давностью не более 6 недель и как минимум 1 фактором риска инсульта (в т.ч. не учитываемый шкалой CHA_2DS_2Vasc). Когорта 1 - ретроспективная оценка в 2009 г с дальнейшим проспективным наблюдением), n=10594. Когорта 2 – проспективное наблюдение с 2009 г, n=11667. Продолжительность наблюдения 2-7 лет для разных когорт	69,7 (69,6-69,8); 44,2	ДляКогорты 1: 27,5; 17,9; 24,9%. Впервые диагн. - 29,7%	CHA_2DS_2Vasc: 0 – 2,8%, 1 – 12,2%, ≥2 – 85% HAS-BLED: 0 – 14,6%, 1-2– 74,2%,≥3–11,3%	АГ 76,3; ИБС 19,4; СД 22,1; НМК 11,4; ХСН 20	Когорта 1: 67,5; 2,2; 21,7. Когорта 2: 52,5; 14,4; 22,7. Динамика 2010-2016 [309]: АВК 47-28%, НОАК 3-43%, АА – 36-17%	TTR 55,0%; 41,1% больных с TTR≥65% (в Азии 16,7%, в Европе 49,4%)[194]
PREFER-AF 7 европейских стран, 2012-2013, n=7243 [240,325]	Регистр больных с ФП (4,2% больных с клапанной). Проспективное наблюдение в течение года.	71,5±11; 39,9	30;31,2; 38,8	CHA_2DS_2Vasc: 3,4; HAS-BLED: 2,0	АГ 72,0; ИБС 23,4; СД 22,4; НМК 8,4; ХСН 21,3	Исходно: 76,2; 6,1; 11,2 Черезгод 61,8; 12,6, х	
EORP-AF 9 европейских стран, 2012-2013 n=3109[263,264, 265,267,321]	Наблюдательное проспективное многоцентровое исследование больных с ФП. Продолжительность наблюдения 2 года (продолжается).	68,8; 40,4	26; 25,2; 16,9. Впервые диагн. - 29,7%	CHA2DS2Vasc: 3,24±1,8; HAS-BLED: 1,37±1,1	АГ 70,9; ИБС 36,4; СД 20,6; НМК 13,1; ХСН 47,5	Исходно: 71,6; 8,4; х Через 2 года наблюдения: 64,2; 13,7; х	
BALKAN-AF 7 балканских стран, 2014-2015, n=2712 [319]	Проспективное многоцентровое 14-недельное наблюдение больных с ФП.	69,1±10,9; 44,6%	30,1; х ; 44%. Впервые диагн. - 21,7%	CHA_2DS_2Vasc: 3,49±1,72, ≥2 – 86,9%; HAS-BLED: 2,02±1,25 ≥3 – 32,3%	АГ 81,8; ИБС 29; СД 24,9; НМК 14,5; ХСН 44,6	Исходно: 89,9; 10,1; х После коррекции терапии: 82,8; 17,2; х	TTRрассчитано на 18,7% больных, принимавших варфарин. Больных с TTR≥65% 70,5%
RAMSES Турция, 2015, n=6273 [132]	Национальный многоцентровый регистр больных с неклапанной ФП	70 (63-77); 56%	Парокс. – 14%; персист.+пост. – 81%. Впервые диагн. –5%	CHA_2DS_2Vasc: 3,3±1,6; HAS-BLED: 1,6±1,1	АГ 69; ИБС 29; СД 22; НМК 13,5; ХСН 22	35; 37; 19	

* Больные, получавшие АА вместе с варфарином или НОАК, отнесены в группы варфарина и НОАК соответственно.

Сокращения: АГ - артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НМК – нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, АА – антиагреганты, АВК – антагонисты витамина К, НОАК – новые оральные антикоагулянты

Приложение 2.

Таблица 5. Отечественные наблюдательные исследования пациентов с ФП: антитромботическая профилактика.

Название	Популяция	Возраст, лет; % женщин	Формы ФП: % больных с пароксизмальной; персистирующей; постоянной.	Суммы баллов по шкалам CHA_2DS_2Vasc; HAS-BLED	Факторы риска инсульта, % больных	Частота назначения АВК; НОАК; АА, % *	Адекватность гипокоагуляции на варфарине
Саратов, 2000-2001, n=266	Ретроспективное исследование историй болезни пациентов, последовательно поступавших в отделения плановой и неотложной кардиологии двух многопрофильных стационаров по поводу неклапанной ФП.	62,8; 37,9	44,7; 0; 55,3	$CHADS_2$: $\geq$2 – 100%	НМК 18,5 (при парокс. форме ФП)	Амбулаторно 0; 0; 61,7 В стационаре 0; 0; 87,4	В стационаре 39,5% больных в целевом диапазоне МНО
2008-2009, n=308 [17]		65,2; 42,2	62,6; 0; 37,3	$CHADS_2$: 0 – 4,6%, 1 – 17,9%, $\geq$2 – 77,6%	АГ 98,9; ИБС 89,0; СД 20,2; НМК 9,4	Амбулаторно 3,4; 0; 77,9 В стационаре 26,3;0;72,4	
Москва, 2003-2006 [57]	Регистр 377 больных с ФП, госпитализированных в Клинику кардиологии и отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники им.В.Н.Виноградова ММА им. И.М.Сеченова.	67,4±9,53; 59,5	26,7; 34,2; 39,1	Среднее $CHADS_2$: 1,95	АГ 81,2; ХСН 52,5; СД 16,2; НМК 12,2	В стационаре 45,1; 0; 46,0	
	Проспективное наблюдение за 76 пациентами в течение 1-3,5 лет.	Возраст сопоставим; 71,1	Нет данных	Сумма баллов сопоставима	Частота факторов риска сопоставима	46,1; 0; x Варфарин был назначен без показаний в 28,6% случаев	61,05% целевых значений среднего МНО
Смоленск, 2005 [33]	Ретроспективный анализ 100 амбулаторных карт пациентов с ФП.		0; 0; 100			1; 0; 69	
Люберецкий район Московской области, ЛИС-2, 2009-2011[50]	Регистр 960 пациентов, госпитализированных в Люберецкую районную больницу №2 с инсультом или ТИА. Из них 252 – с ФП/ТП.	71,1±9,8; 62,5 (данные по регистру в целом)	19; 1,2; 74,2			Амбулаторно 0,6; 0; 5,7 (данные по регистру в целом)	
Москва, RAFAC, 2011-2012 [77]	Ретроспективное одномоментное поперечное исследование 677 пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в УКБ №1 Первого МГМУ им И.М. Сеченова.	68±11,8; 70,5	Нет данных	Средние значения 3,9; 1,45	АГ 86,7; ИБС 46,4; ХСН 7,7; СД 18,5; НМК 14,9	46,3; 17,1; 24,2	В стационаре TTR$\geq$60% у 21,7% больных
2012-2015 [73]	Проспективное когортное наблюдение (34+8,6 месяцев) за 325 пациентами с неклапанной ФП, получающими терапию АВК и НОАК.	68,7; 64	Нет данных	Средние значения 3,8; 1,2	АГ 93,1; ИБС 45; ХСН 21,3;СД 13,3; НМК 16,9	71,4; 28,6; 0	В условиях антикоагулянтного кабинета TTR$\geq$60% в течение 2-х лет у 41% больных, в течение 3-х – у 30%
Москва, 2012 [106]	Одномоментное поперечное исследование историй болезни 102 больных с ФП, госпитализированных в отделения терапевтического и хирургического профиля ГКБ.	72,1±10,6; 56,9	x; x; 43	Среднее CHA2DS2Vasc 3,86	АГ 94,1; ХСН 55,9; СД 14,7; НМК 5,9	49; 0; 89,2	14% больных в целевом диапазоне МНО

Москва, 2012 [14]	Ретроспективный анализ 84 амбулаторных карт в одной городской поликлинике.		0; 0; 100			51; x; x	16,3% больных в целевом диапазоне МНО
Волгоград, 2012 [63]	Ретроспективное одномоментное фармакоэпидемиологическое исследование 263 историй болезни пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара.	70,2±9,5	0; 0; 100	Средние значения, ст.откл. 4+1,7; 3,4+0,4	АГ 95; ИБС 97,5; СД 17; НМК 9%	71,9; 0; 24,7	72% больных в целевом диапазоне МНО
Рязань, 2012 [62]	Регистр 243 пациентов с ФП и ИБС, обратившихся за амбулаторной помощью.	73,4 (65,2-80,2); 69,1	27,2; 33,3; 37,4	4 (3-5); 3 (2-4)	АГ 98,4; ИБС 100; ХСН 95,9; СД 20,2; НМК 14,4	2,9;0; 67,9	28,6% больных в целевом диапазоне МНО
Москва, Краснодар, Брянск, 2012-2013 [47]	567 амбулаторных карт пациентов с неклапанной ФП, абсолютными показаниями и отсутствием противопоказаний к терапии антикоагулянтами из 10 медицинских учреждений.	67,5±9,6; 53,6	31; 58; 11	Средние значения $CHA_2DS_2Vasc3,6 \pm 0,8$	ИБС 100	25,2; 5,7; 53,6	TTR≥60% у 44% больных, сдававших МНО не менее 5 раз за год и у 12,6% от всех, получавших варфарин
РЕКВАЗА Рязань, 2012-2013 [48]	Регистр 530 пациентов с ФП, обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник.	72,3±10,1; 67	26,4;24,7; 43,2	Средние значения 4,62±1,57; 2,99±1,02	АГ 98,3; ИБС 97,2; ХСН 96,8; СД 21,1; НМК 14,9	3,6; 0,3; 62,3	
Ярославль, 2013 [107]	Регистр 215 пациентов с ФП, обратившихся за медицинской помощью в одну поликлинику.	70,3±12,8; 63,3	26; 4,2; 65,6 Впервые возникшая 4,2%		**ХРБС** 13; АГ 96,7; ИБС 91,2; ХСН 91,6; СД 21,1; НМК 25,1		
Нижний Новгород, 2012-2013 [20]	Регистр 114 пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных с ишемическим инсультом или ТИА в отделение для больных ОНМК Регионального сосудистого центра.				НМК 100	Амбулаторно 4,4; 0; 6,1 В стационаре 44,7; 14; x Через 3 месяца 34,2; 14; x Через 6 месяцев 25,4;13,2; x	Амбулаторно 20% больных в целевом диапазоне МНО. В стационаре 13,7%
Москва, ПРОФИЛЬ 2012-2014 [51,53]	Регистр 161 больных с ФП, обращавшихся в ОПФ ГНИЦ ПМ с целью консультации. Одномоментный ретроспективный анализ медицинской документации 91 больного с ФП	69,7±9,2; 46,2	64,8; 0; 35,2	4,0±1,5; 1,8±0,9	АГ 79,1; сосудистые заболевания 72,5; ХСН 45,0; СД 19,8; НМК 15,4	2012: 25,6; 6,7; 48,6 2014 до РВ: 24,2; 39,6; 28,6 2014 после РВ: 20,9; 63,7; 11,0	
2013-2014 [52]	Проспективное наблюдение (3(1-8) лет) за 111 пациентами	69(66-76); 44,1	62,2; 0; 37,8	4,0 (3,0-5,0); 2,0 (1,0-2,0)		По итогам наблюдения 23,9; 47,7; 28,4 (АА или ничего)	

Архангельск, Северодвинск, 2012-2013 2014- 2015 [70]	Ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с неклапанной ФП из нескольких поликлиник. n=634 n=163	<64 лет 26,5% больных, 65-74 лет 34,9%, ≥75 лет 38,6%;59,5 56% женщин	40,1; 9,6; 50,3 66; 34; 0	CHA_2DS_2Vasc: 0 – 0,1%, 1 – 0,8%, ≥2 – 99%; HAS-BLED: ≥3 – 57,6%, HAS-BLED: ≥3 – 46%	АГ 96,1; ХСН 56,1; СД 19,9; НМК 17,7	30,3; 0; 39 9; 31; 60 (АА или ничего)	TTR =34,8% TTR =41,7%
Москва, РОК-ФП, 2013 [15]	58 пациентов с ФП, госпитализированных в отделение общей кардиологии ФГБУ ОБП УД Президента РФ.	72,7; 39,7	63,8; 0; 36,2	Средние значения 4,0; 2,5		24,1; 20,7; 60,3	
Москва, 2013 [13]	Ретроспективный анализ аутопсий и амбулаторных карт 323 умерших пациентов с ФП			Средние значения 4,5; 2,4	АГ 87,9; СД 13,9; НМК 28,8	7; 0; 57	
Санкт-Петербург, 2013 [6]	Ретроспективное исследование 125 историй болезни пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение кафедры факультетской терапии I Санкт-Петербургского ГМУ им.И.П. Павлова МЗ РФ.	68±2; 48,8		Средние значения CHA_2DS_2Vasc 3,9+1,0		Амбулаторно 33,6; 6,4;38,4 В стационаре 52,8; 21,6; 20	Амбулаторно 26,8% больных в целевом диапазоне МНО. В стационаре 48,5%
Омск, 2013 [32]	Регистр 474 больных с ФП, госпитализированных по СМП в терапевтическое отделение стационара. Сплошная выборка.	73±6,2; 60,3	17,9; 28,9; 51,5. Впервые выявленная 1,7%,	Средние значения 4,4; 1,8	**ХРБС** 5,9; АГ 97; ИБС 94,1; СД 12; НМК 9,7	4,3; 0; 82,9	30% больных в целевом диапазоне МНО
Тюмень, 2014 [68]	1264 историй болезни пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в Тюменский кардиологический центр.	64,5±10,9; 44,9	53,2; 7,6; 39,2	CHA_2DS_2Vasc Средние значения 3,1±1,8	АГ 89,6; ХСН 33,5; СД 19.3; НМК 12,3	Амбулаторно 28,3; 12,6; 37,3	Амбулаторно 30,8% больных в целевом диапазоне МНО
Смоленск, 2015-2016 [90]	96 пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в отделении неотложной кардиологии №1 КБ СМП и в отделении кардиологии КБ №1.	68,4±10,5; 55,2	6,25; 31,25; 62,5	Средние значения 4,36; 2,26	АГ 97,6 ИБС 97,9 ХСН 98,9 СД 23,9 НМК 33,3	Амбулаторно 26; 4,2; 59,4 В стационаре 33,3; 31,3; 32,3	Амбулаторно 36% больных в целевом диапазоне МНО. В стационаре 90,6

* Больные, получавшие АА вместе с варфарином или НОАК, отнесены в группы варфарина и НОАК соответственно.

Сокращения: АГ - артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НМК – нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца, АА – антиагреганты, АВК – антагонисты витамина К, НОАК – новые оральные антикоагулянты

Приложение 3. Памятка пациенту

Уважаемый пациент,

В нашей больнице проводится наблюдательная программа для больных с мерцательной аритмией, цель которой – улучшить качество лечения после выписки из стационара. Для того, чтобы Вы лучше ориентировались в своем заболевании, мы составили эту памятку.

Мерцательная аритмия (синоним - фибрилляция предсердий) – самое частое нарушение ритма сердца, к которому приводят различные заболевания, например:

- повышение артериального давления (гипертоническая болезнь или артериальная гипертензия)
- атеросклероз сосудов сердца (ишемическая болезнь сердца)
- пороки сердца
- кардиомиопатии, миокардит
- заболевания легких
- анемия

Другими словами, это не отдельное заболевание, а скорее состояние, нарушение работы сердца которое может осложнить течение самых разных болезней. Обычно фибрилляция предсердий появляется в виде приступов (пароксизмов), продолжительностью от нескольких секунд до недель. Иногда приступы проходят самостоятельно, или после приема специальных лекарств; иногда требуется их внутривенное введение или восстановление нормального (синусового) ритма с помощью электрического разряда (электроимпульсная терапия). Со временем частота приступов нарастает и в какой-то момент устанавливается постоянная форма фибрилляции предсердий, которая может сохраняться десятилетиями.

Проявления мерцательной аритмии неодинаковы: у одних пациентов ее появление не сопровождается неприятными ощущениями, а у других, помимо неритмичного, часто учащенного, сердцебиения появляется

слабость, чувство нехватки воздуха, одышка, боли в груди. Интенсивность этих симптомов также может быть разной, точный диагноз устанавливается после проведения электрокардиограммы или суточного мониторирования ЭКГ.

К настоящему моменту врачи имеют довольно внушительный арсенал средств для помощи пациенту с любым вариантом течения мерцательной аритмии. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента, врач может предложить два принципиальных направления лечения:

1. Купировать пароксизм с помощью лекарств или электроимпульсной терапии, а в последующем подобрать таблетки для постоянного приема, которые будут поддерживать нормальную работу сердца (синусовый ритм). Надо понимать, что лекарства полностью не гарантируют, что новый приступ не случится, а лишь снижают вероятность его развития, увеличивают время между пароксизмами. Подбор такого лечения непрост, нередко требуется неоднократно менять антиаритмический препарат, что может занять несколько месяцев. К сожалению, большинство таких лекарств имеют побочные действия, которые могут затруднять подбор. Все вышесказанное не обозначает, что ситуация безнадежна, но для ее решения могут потребоваться определенные усилия, как со стороны врача, так и со стороны пациента.

2. При выраженных изменениях в сердце, длительном существовании мерцательной аритмии, приемлемой переносимости ее симптомов, нескольких неудачных попыток подобрать лекарства, удерживающие синусовый ритм, от дальнейших попыток его восстановления отказываются. Врачи говорят о “переводе” фибрилляции предсердий в постоянную форму. В этой ситуации подбирают лекарства, которые, несмотря на сохраняющуюся мерцательную аритмию, позволяют уменьшить выраженность ее симптомов, нормализовать частоту сердечных сокращений так, чтобы самочувствие пациента оставалось хорошим, и обычная активность не страдала.

Оба варианта совершенно равноценны с точки зрения прогноза, т.е., при выполнении определенных рекомендаций позволяют одинаково минимизировать влияние болезни на продолжительность и качество жизни.

В некоторых случаях требуется помощь кардиохирурга. Иногда уменьшить частоту приступов или полностью их прекратить помогает проведение процедуры, называющейся “радиочастотная аблация”, при которой катетером, введенным в сердце через сосуд, разрушают причину возникновения мерцательной аритмии. Эти процедуры связаны с определенным риском, и, также как и лекарства, не дают 100% гарантии успеха. Больным с очень редким сердцебиением, короткими остановками сердечных сокращений, требуется установка электрокардиостимулятора. Хирургические процедуры редко полностью излечивают заболевание, поэтому прием лекарств у многих пациентов продолжается и после операции.

Образ жизни.

Очень важным, вне зависимости от того, какая стратегия выбрана, становится соблюдение нескольких правил. Увеличить вероятность “срыва ритма” или ухудшить течение постоянной формы мерцательной аритмии могут повышение артериального давления, избыточный вес, курение, прием алкоголя, нарушение работы щитовидной железы, сахарный диабет, инфекции.

Поэтому требуется тщательно следить за **артериальным давлением** и частотой пульса, измеряя их несколько раз в день и записывая в дневник. Это необходимо делать в спокойной обстановке (через 10-15 минут отдыха в положении сидя, предварительно опорожните мочевой пузырь), сидя. При измерении давления расслабленная рука должна свободно лежать на столе. Следите за тем, чтобы ноги в момент измерения свободно опирались на пол, не были скрещены. Не разговаривайте.

При изменениях в самочувствии также нужно провести внеочередное измерение. Предпочтительно измерение обычным (неавтоматическим) тонометром, выслушивая тоны в локтевом сгибе стетоскопом, что обычно

требует посторонней помощи. Широко распространенные автоматические тонометры удобны, но, к сожалению, при мерцательной аритмии могут давать большую погрешность в измерениях. Если вы пользуетесь автоматическим тонометром, выбирайте модели с манжеткой, накладываемой на плечо, а не на предплечье, они обычно точнее.

При мерцательной аритмии измерение пульса на артерии запястья не всегда дает точный результат. Лучше посчитать количество ударов сердца за минуту, положив руку на грудь в области сердца.

Необходимо с помощью врача подобрать лекарства, которые будут поддерживать артериальное давление в пределах 140/90 мм рт.ст. Это также может занять несколько недель, нередко требуется смена нескольких разных препаратов. Ваша задача – регулярный прием лекарств, контроль за давлением и пульсом, обсуждение с врачом результатов лечения и возможные изменения его плана.

Чрезвычайно важно соблюдение **диеты**, направленное на нормализацию веса. Результаты взвешивания нужно также заносить в дневник. Больным с сердечной недостаточностью, принимающим мочегонные, это необходимо делать ежедневно, после утреннего туалета, до завтрака, в одной и той же одежде, на одних и тех же весах.

Можно грубо рассчитать свой идеальный вес по формулам:

Идеальный вес для мужчин = (рост в сантиметрах – 100) · 1,15.

Идеальный вес для женщин = (рост в сантиметрах – 110) · 1,15.

Снижение веса возможно только за счет диеты и увеличения физической активности, безопасных в кардиологическом отношении лекарств для снижения веса пока не существует. Ниже перечислены основные принципы здорового питания:

•Здоровая сбалансированная диета основывается на разнообразных продуктах преимущественно растительного, а не животного происхождения. Бобовые (чечевицу, фасоль), орехи и цельные злаки (например,

непереработанную кукурузу, просо, овес, пшеницу, нешлифованный рис) следует есть несколько раз в день, при каждом приеме пищи.

•Разнообразные овощи и фрукты (за исключение картофеля и бананов) нужно употреблять несколько раз в день (более чем 400 граммов или 5 порций), предпочтительно свежие, сырые.

•Молоко и молочные продукты с низким содержанием жира и соли (кефир, кислое молоко, сыр, йогурт) необходимы в ежедневном рационе.

•Замените мясо и мясные продукты с высоким содержанием жира на бобовые, рыбу, птицу, яйца или постные сорта мяса. Порции мяса, рыбы или птицы должны быть небольшими.

•Ограничьте потребление «видимого» жира в кашах и на бутербродах, выбирайте низкожировые сорта мясомолочных продуктов. Ненасыщенные жиры (содержащиеся в рыбе, авокадо, орехах, подсолнечном, оливковом маслах) предпочтительнее насыщенных жиров (содержащихся в жирном мясе, сливочном масле, пальмовом и кокосовом масле, сливках, сыре и свином сале).

•Переработанные пищевые продукты, еда быстрого приготовления, закусочные пищевые продукты, жареная еда, замороженные пицца, пироги, печенье, маргарин и бутербродные смеси не входят в состав здорового рациона.

•Ограничьте потребление сахара: сладостей (включая мед, фруктовые соки), кондитерских изделий, десертов.

•Отдавайте предпочтение приготовлению продуктов на пару или в микроволновой печи, путем отваривания, запекания, а не с помощью жарки или фритюра. Уменьшите добавление жиров, масел, сахара в процессе приготовления пищи.

•Требование, особенно важное для кардиологических пациентов, нередко имеющих повышенное давление или сердечную недостаточность: общее потребление **соли**, с учетом соли, содержащейся в хлебе,

консервированных и других продуктах, не должно превышать одной чайной ложки (5 граммов) в день. Рекомендуется использовать йодированную соль.

Люди часто не представляют, сколько соли в день они потребляют. Во многих странах бóльшая часть соли поступает в обработанных пищевых продуктах (например, в готовых блюдах, переработанных мясных продуктах, например, беконе, ветчине и колбасе, сосисках, сыре и соленых закусочных продуктах, консервах) или в пищевых продуктах, потребляемых в больших количествах (например, хлебе). Соль также добавляют в пищу при ее приготовлении (например, в бульон, бульонные кубики) или на столе (например, в виде столовой соли, соевого соуса).

Потребление соли можно сократить:

- не добавляя соль, соевый соус во время приготовления пищи;
- не выставляя соль на стол;
- ограничивая потребление соленых закусочных продуктов;
- выбирая продукты с более низким содержанием натрия.

Некоторые производители пищевых продуктов вносят изменения в рецептуру, чтобы сократить содержание соли в своих продуктах, и рекомендуется читать этикетки на пищевых продуктах, чтобы проверить, сколько в них содержится натрия.

Очень важно полностью отказаться от **алкоголя**. Этиловый спирт – мощнейший фактор, провоцирующий развитие приступов мерцательной аритмии. Индивидуальное количество спирта, которое может вызвать пароксизм, практически невозможно предсказать, поэтому мы считаем, что безопасных количеств (и напитков) нет, это строгое ограничение.

Необходим полный отказ от **курения**. Стратегии постепенного снижения количества выкуриваемых сигарет, замены их на никотиновый пластырь или таблетки малоэффективны и в кардиологическом отношении не менее опасны, чем курение. Вероятность не возобновить курение в течение года существенно выше при одномоментном отказе.

Необходимо поддерживать адекватный уровень **физической активности**. Рекомендуется не менее получаса в день посвящать динамическим нагрузкам (ходьба, плавание, велосипед). Нужно подойти к этому вопросу серьезно, постепенно увеличивая длительность и интенсивность нагрузок. Оптимально начать тренировки с ходьбы в среднем темпе, наращивая продолжительность ежедневных прогулок с 20-25 минут. Нагрузка должна приводить к умеренному приросту частоты пульса, дыхания, но при появлении неприятных симптомов следует остановиться.

Пациентам с **сахарным диабетом** нет необходимости объяснять важность контроля за уровнем глюкозы крови с помощью глюкометра. Также заносите эти данные в свой дневник, не забывайте о приеме назначенных лекарств. Многих больных направляют на ультразвуковое исследование **щитовидной железы** и, что более важно, определение уровня ее гормонов в крови. Предоставьте кардиологу данные о дате этих обследований и их результатах, сообщите о заключении эндокринолога и лечении, которое он назначил.

Дневник, о котором уже много сказано выше, может представлять собой просто лист бумаги с записями ежедневных измерений артериального давления, частоты сердцебиения, веса, уровня сахара. На обороте листка запишите все принимаемые Вами препараты, указав название, дозу (лучше выразить ее не в таблетках, а в милиграммах), режим приема (сколько раз в день, в какое время). Так подробно мы обсуждаем ведение дневника не потому, что это сложное и хлопотное занятие, а, наоборот, чтобы Вы смогли хорошо разобраться в том, как и зачем это делать. Тогда это превратиться в еще одно из мелких ежедневных дел, с которыми мы так легко справляемся. Часто время общения с врачом ограничено, такие записи позволяют существенно упростить доктору работу и сэкономить время для более важных вопросов.

Одно из наиболее неприятных осложнений, к которым может привести мерцательная аритмия, даже при бессимптомном течении – инсульт, часто приводящий к тяжелой инвалидизации. Риск его развития значительно снижается, если принимать **антикоагулянты** (препараты, “разжижающие кровь”), поэтому большинство пациентов с мерцательной аритмией абсолютно показан прием одного из препаратов этой группы. Препараты ацетилсалициловой кислоты (аспирин, кардиомагнил, тромбо-асс) или клопидогрель, тиклопидин, часто применяемые при других кардиологических заболеваниях, при мерцательной аритмии недостаточно эффективно снижают риск инсульта, и поэтому в этой ситуации их применяют только в особых случаях, вместе с антикоагулянтами. Если вы принимаете (или собираетесь принимать) такие лекарства, обязательно обсудите это с вашим врачом.

Принципиально есть две равноэффективных способа антикоагулянтной профилактики, и Вам необходимо ознакомиться с ними, чтобы вместе с врачом осознанно выбрать подходящий именно Вам способ. Это прием Варфарина (существенно более дешевого, но требующего контроля за анализом крови) или одного из так называемых “новых антикоагулянтов” (более дорогие, но нет необходимости в регулярной сдаче анализов).

Время действия Варфарина - около суток, его нужно принимать ежедневно, в одно и то же время, вечером (в 19-21 часов), не зависимо от еды. Доза варфарина индивидуальна и зависит от чувствительности Вашего организма к этому препарату. Каждому пациенту врач подбирает дозу Варфарина индивидуально, ориентируясь на особый показатель анализа крови – МНО (международное нормализованное отношение). Прием начинают обычно с 2-х таблеток по 2,5 мг (т.е. 5 мг).

Значение МНО отражает эффект варфарина. Его определяют, взяв на анализ кровь из вены (в лаборатории или поликлинике), или из пальца (при определении портативным прибором). Анализ выполняется в утренние часы (8:00-10:00). Необходимо, чтобы между последним приемом варфарина и

анализом МНО всегда проходило одно и то же время, поэтому обычно варфарин рекомендуют принимать в вечернее время, около 20:00. У здоровых людей, не принимающих варфарин МНО, составляет 1,0-1,5. Доза варфарина, обеспечивающая наилучшую защиту от инсульта, приводят к увеличению МНО до 2,0-3,0. Именно в этих пределах должно находиться Ваше значение МНО. При повышении МНО более 3,0 возрастает риск кровотечения, при снижении менее 2,0 – риск тромбозов и инсульта. Во время подбора дозы Варфарина МНО исследуют раз в несколько дней. Когда нужная Вам доза Варфарина будет определена, анализ можно делать раз в месяц. При изменении самочувствия, сопутствующего лечения, появлении признаков кровотечения обязательно свяжитесь с врачом и обсудите, насколько необходима внеочередная проверка МНО.

Такой контроль может показаться сложным для понимания, хлопотным делом, однако многие пациенты без проблем справляются с этой задачей, особенно при хорошем взаимодействии с врачом.

В больницах и поликлинике по месту жительства анализ на МНО делают бесплатно. Однако не всех устраивает доступность и скорость, с которой можно получить результат. Обычно более комфортно и быстро этот анализ делают в коммерческих медицинских центрах и лабораториях, уже не бесплатно. Облегчить контроль за лечением можно с помощью портативных анализаторов, определяющих, подобно глюкометрам, которыми пользуются диабетики, по капле крови из пальца этот параметр свертываемости крови – МНО. Сейчас свободно продаются по крайней мере два вида таких приборов – немецкий Coagucheck XS и несколько более дешевый китайский qLabs ElectroMeter. Принцип работы и точность приборов сопоставимы. Обычно не составляет труда освоить методику забора крови и проведения анализа. Если пациент не может сделать это самостоятельно, любой родственник или ухаживающий легко сможет ему помочь. При расчете затрат следует учитывать не только довольно высокую стоимость самого прибора, но и цену

расходных материалов – тест-полосок, с помощью которых проводится анализ.

Варфарин влияет на витамин К, необходимый для образования тромбов. Витамин К содержится, например, в зеленых растениях, овощах, фруктах, растительных маслах, зеленом чае. Эффект Варфарина (оцениваемый с помощью МНО) зависит от того, сколько этих продуктов вы съедаете. Это не означает, что Вам нужно ограничивать себя в овощах и зелени, просто диета должна быть достаточно однообразной, монотонной в этом отношении. Чтобы эффект препарата был стабильным, старайтесь всегда употреблять одинаковое количество такой пищи. Не меняйте пищевые привычки после начала подбора МНО, если питание изменилось – стоит чаще контролировать этот показатель.

Если Вы забыли принять Варфарин, не удваивайте его дозу, чтобы “наверстать упущенное”. На следующий день примите свою обычную дозу, отметив в дневнике пропущенный день.

Для удобства контроля за лечением, пожалуйста, ведите дневник. Ежедневно отмечайте, какую дозу Варфарина Вы приняли, каким было МНО (если оно исследовалось в этот день) и не было ли кровотечений. Нужно отметить, не изменилось ли количество съеденной зелени (больше или меньше относительно обычных количеств, знаком + или -), принимали ли вы алкоголь, аспирин, противовоспалительные или обезболивающие препараты (нужно указать название препарата и дозу). Сделайте правилом ежедневное заполнение дневника – сразу после приема Варфарина, перед ужином. Это поможет не забывать о приеме препарата.

“Новые антикоагулянты” – дабигатран (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис) – также эффективны для профилактики инсульта при мерцательной аритмии, и безопасны с точки зрения вероятности кровотечений, как и Варфарин. Они существенно дороже варфарина, но имеют важное для многих пациентов преимущество – при их использовании нет необходимости в контроле за какими-либо анализами, в

т.ч. МНО. Это также безопасно, как, например, длительный прием низких доз аспирина при некоторых кардиологических заболеваниях – при этом также никакие анализы регулярно проводить не нужно. Обычно Ксарелто назначают в дозе 20 мг один раз в день, Прадаксу по 150 мг два раза в день, а Эликвис – по 5 мг два раза в день. В некоторых случаях используются меньшие дозы – это необходимо индивидуально обсудить с врачом.

Цены на антикоагулянты (данные сайта aptekamos.ru на октябрь 2016 г), приведена стоимость месячного лечения рекомендованной дозой.

Название препарата, доза, фасовка	*Диапазон цен*
Варфарин, 2,5 мг, 100 шт	142-199 р
Ксарелто (ривароксабан), 20 мг, 28 шт	2644-3184 р
Прадакса (дабигатран) 150 мг, 60 шт	2792-3593 р
Эликвис (апиксабан) 5 мг, 60 шт	2330-2784 р

Возможные дополнительные затраты при лечении варфарином.

Название препарата, доза, фасовка	*Диапазон цен*
Один анализ крови на МНО в коммерческих лабораториях	170-370 р +около 200 р за забор крови из вены
Портативный анализатор МНО	28 000 – 29 500 р
Цена одной тест-полоски для однократного определения МНО при покупке упаковки из 24 шт	221-263 р

Любые антикоагулянты, ”разжижая кровь”, повышают риск кровотечения. Чтобы этого не случилось нужно соблюдать несколько простых правил. Необходимо внимательно следить за появлением признаков

кровотечения. Ими могут быть легко образующиеся синяки, десневое кровотечение при чистке зубов, носовое кровотечение, кровь в кале, кровотечение из половых путей у женщин. При появлении всех вышеуказанных симптомов безотлагательно обращайтесь к врачу.

Оценить свертываемость крови визуально, по цвету, густоте и особенностям вытекания крови после прокола невозможно. Если это понадобится, врач направит Вас на точный анализ свертываемости крови – коагулограмму.

Прием алкоголя при лечении антикоагулянтами значительно увеличивает риск побочных эффектов, прежде всего – кровотечения. Обсудите с врачом, можно ли Вам принимать одновременно с антикоагулянтами аспирин (Аспирин-Кардио, Тромбо-Асс, Кардиомагнил), противовоспалительные и обезболивающие средства (Кеторол, Диклофенак, Вольтарен, Индометацин, Ибупрофен, Колдрекс, Фервекс), а также другие лекарства и витамины.

Соблюдение этих правил, хоть и кажется непростым делом, обычно не вызывает особых затруднений у пациентов, в том числе пожилых, ослабленных, даже перенесших инсульт. Вы можете продолжать работать, или быть активным во всех отношениях человеком, несмотря на мерцательную аритмию. Конечно, некоторые виды интенсивной физической работы или спорта могут стать недоступными, но обычные бытовые нагрузки, секс, путешествия, поездки за город не ограничиваются. Во время путешествий не забывайте взять с собой запас необходимых лекарств, тонометр и дневник, обсудите с врачом, как будете проводить контроль МНО. Определенный риск появления нового приступа мерцательной аритмии, или ухудшение самочувствия при постоянной форме, конечно, есть даже при наиболее правильном лечении, но он не должен управлять Вашей жизнью, также, как Вы не позволяете влиять на нее другим тревожным мыслям.

Приложение 4. Клинические примеры.

1. Больная Ф., 83 года. Госпитализирована в ГКБ № 24 с пароксизмом ФП, купированным на догоспитальном этапе после внутривенного введения кордарона. Известно, что длительное время страдает тяжелой артериальной гипертензией. Сахарный диабет, ОНМК отрицает. В течение нескольких лет – пароксизмальная форма ФП. Амбулаторно принимала бисопролол 2,5 мг, периндоприл 2,5 мг, кардиомагнил 75 мг, изосорбида динитрат (несмотря на отсутствие ангинозных болей, перенесенных инфарктов миокарда выставляли диагноз ИБС: стенокардия напряжения II ФК). Пароксизмы ФП протекают с высокой частотой желудочкового ответа (около 130 в минуту), плохой переносимостью (сердцебиение, одышка, слабость на уровне III класса по EHRA). После купирования пароксизма симптоматика полностью исчезла, одышки при обычной для больной нагрузке нет.

В стационаре обследована, при ЭХО-КГ выявлена умеренная дилатация ЛП (3,8 см, 60 мл), концентрическое ремоделирование ЛЖ с его диастолической дисфункцией I типа. ИММЛЖ 96 г/м^2. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено, ФВ 60% (по Simpson). Кальциноз аорты, аортального и митрального клапанов без формирования стенозов.

На фоне проводимой в отделении кардиологии терапии (метопролол 50 мг утром, 25 мг вечером, эналаприл 10 мг 2 р/д, гидрохлортиазид 25 мг утром) при СМАД среднее АД 135/81 мм РТ.ст., ЧСС 69 ударов в минуту; АД максимальное 181/110 мм РТ.ст. (15.00); АД минимальное 118/64 мм РТ.ст. (04.30); гипербарическая нагрузка по САД 14%, по ДАД 14%. Гипотензивная терапия усилена (метопролол 50 мг 2 р/д, эналаприл 15 мг утром, 10 мг вечером, гидрохлортиазид 25 мг утром).

Выявлено нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия (общий холестерин 8,3 ммоль/л, триглицериды 0,91 ммоль/л). К терапии добавлен аторвастатин 20 мг. Креатинин сыворотки 91 ммоль/л, СКФ (CKD-EPI) 50

мл/мин/1,73 м^2. Общий анализ крови, мочи, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки – без особенностей.

Таким образом, больная имела 4 балла по шкале CHA_2DS_2-Vasc (возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия и женский пол) и 2 балла по шкале HAS-BLED (артериальная гипертензия и пожилой возраст). С целью профилактики тромбоэмболических осложнений больной начат подбор дозы варфарина. Выписана через 5 дней. Целевые значения МНО не достигнуты, был рекомендован прием НОАК как альтернатива варфарину.

Через 15 дней была вызвана для консультации в антикоагулянтном кабинете. На фоне рекомендованного лечения сохраняется синусовый ритм, однако отмечает частые подъемы АД. Выяснилось, что использует генерик эналаприла (в эффективности которого были сомнения), начала прием ривароксабана в дозе 15 мг. Рекомендована замена эналаприла на оригинальный, увеличение дозы ривароксабана до рекомендованной – 20 мг.

В дальнейшем обращалась неоднократно для коррекции гипотензивной терапии, итоговая схема – метопролол 75 мг утром, эналаприл 15 мг утром, 20 мг вечером, аторвастатин 20 мг, ривароксабан 20 мг. На этом фоне цифры АД целевые, достигнут уровень общего холестерина 3,8 ммоль/л, ЛПНП 1,3 ммоль/л.

Через 9 месяцев развился очередной пароксизм ФП, была госпитализирована в дневной стационар для отработки тактики “таблетка в кармане”. На фоне последовательного приема четырех таблеток пропафенона (по 150 мг каждые 1,5 часа) синусовый ритм восстановлен, ЧСС 78 ударов в минуту, АД 135/85 мм РТ.ст., нарушений проводимости на ЭКГ нет, самочувствие хорошее. Терапия признана безопасной и эффективной. В дальнейшем неоднократно купировала развивающиеся пароксизмы ФП дома самостоятельно, не вызывая скорую медицинскую помощь.

Профилактику ривароксабаном переносила хорошо, за 20 месяцев наблюдения кровотечений, эмболических событий не было. Наблюдение продолжается.

Данный пример хорошо иллюстрирует необходимость интенсивного амбулаторного наблюдения даже для пациентов, принимающих НОАК, поскольку случаи их применения в неправильных дозах или неправильных режимах нередки. Помимо собственно антикоагулянтной профилактики тесное сотрудничество с больным позволяет тонко изменять гипотензивное лечение в зависимости от меняющихся обстоятельств жизни больного, добиваться модификации других факторов риска (гиперлипидемия), поддерживать комплаенс больного на высоком уровне. Работа кабинета на базе дневного стационара позволяет отработать удобную для пациента тактику “таблетка в кармане”, позволяющую значительно уменьшить нагрузку на систему здравоохранения.

2. Больной С., 66 лет. Около 15 лет страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом АД до 180/100 мм РТ.ст. В течение 9 лет пароксизмы ФП, с частотой приблизительно раз в 6 месяцев, протекают с умеренной симптоматикой (слабость, сердцебиение, перебои в работе сердца на уровне II класса по EHRA). Регулярно принимает бисопролол 2,5 мг утром, варфарин 3,75 мг (1½ т по 2,5 мг). МНО контролирует по месту жительства, последнее значение за 2 недели до поступления 2,1. Амбулаторно диагностирован субклинический гипотиреоз, лекарственные препараты по этому поводу не принимает.

Госпитализирован в ГКБ 24 в связи с развитием очередного пароксизма ФП на фоне повышения АД. Внутривенное введение амиодарона на догоспитальном этапе привело к уменьшению частоты желудочкового ответа со 126 до 96, однако синусовый ритм не восстановлен. Проведена успешная электрическая кардиоверсия с полным исчезновением симптомов.

Обследован. Проведен нагрузочный тест, признаков недостаточности коронарного кровообращения не выявлено. При ЭХО-КГ небольшая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ 130 г/м^2), нарушений локальной сократимости нет, ФВ 64%. ЛП 3,6 см. Общий анализ крови, мочи, ЭКГ (после

восстановления синусового ритма), рентгенограмма органов грудной клетки – без патологии. Общий холестерин 6,9 ммоль/л, ЛПНП 4,9 ммоль/л.

Подобрана терапия (рамиприл 2,5 мг 2 р/д, бисопролол 5 мг утром, симвастатин 10 мг), на фоне которой сохранялся синусовый ритм, целевые значения АД.

Больной имел 2 балла по шкале CHA_2DS_2-Vasc (возраст старше 65 лет и артериальная гипертензия) и 1 балл по шкале HAS-BLED (возраст > 65 лет), продолжен прием варфарина. Поскольку при поступлении МНО оказалось 1,8, дозу было рекомендовано увеличить до 5 мг.

В течение 4-х месяцев наблюдался в антикоагулянтном кабинете с ежемесячным контролем МНО. Однако в связи с отдаленностью места жительства, визиты были для больного неудобны. Был обучен навыкам пользования портативным коагулометром, который приобрел и в дальнейшем измерял МНО самостоятельно, дома, сообщая результаты и получая консультации по электронной почте. За время наблюдения (29 месяцев) удалось достичь TTR 78% при исследовании МНО 2-3 раза в месяц. Доза варфарина колебалась в диапазоне 5-10 мг в различные периоды. Больной успешно прошел эндоскопическую полипэктомию из толстой кишки на фоне перевода на низкомолекулярный гепарин и обратно, экстракцию зуба, курс лечения хондропротекторами (на фоне которых дозу варфарина пришлось увеличить). Кровотечений, требующих врачебной помощи, тромбоэмболических событий не было.

На фоне приема симвастатина нормализованы параметры липидного спектра. Больной тщательно контролирует АД, на фоне приема рамиприла стойкая нормализация АД. За время наблюдения зафиксировано 4 приступа ФП, неоднократно проводилась смена антиаритмической терапии (амиодарон, аллапинин, соталол). Прием итоговой схемы (рамиприл 2,5 мг 2 р/д, соталол 40 мг 2 р/д, симвастатин 10 мг) позволил удерживать синусовый ритм в течение 7 последних месяцев наблюдения.

Случай демонстрирует возможность длительного поддержания оптимальной гипокоагуляции с помощью варфарина у пациента, достаточно обеспеченного для приобретения и способного к использованию индивидуального коагулометра. В таких обстоятельствах роль врача антикоагулянтного кабинета – помочь больному с выбором наиболее подходящего больному типа антикоагулянта и способа контроля за адекватностью терапии, обеспечить удаленные консультации, мониторировать лечение антиаритмическими, липидснижающими и гипотензивными препаратами.

Список литературы

1. Агаев, А.А.О. Изучение состояния информированности населения по вопросам профилактики артериальной гипертензии / Агаев А.А.О. // Казанский медицинский журнал. -2014. - Том 95. - № 4. – С. 562-566.
2. Андреев, А.Н. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией: итоги работы в условиях районной поликлиники / Андреев А.Н., Изможерова Н.В., Колотова Г.Б., Махлина С.Н., Попов А.А., Акимова А.В.,Стрюкова О.Ю., ТагильцеваН.В., ФоминыхМ.И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - № 5 (3). - С. 15-21.
3. Бакшеев, В.И. Обучение пациентов с артериальной гипертензией, состояние проблемы, реальность и перспективы / Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Данилов Ю.А. // Клиническая медицина. – 2004. – 2. – С.55-62.
4. Балкаров, И.М. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертонией (опыт «школы пациента с артериальной гипертонией») / Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Козлова В.Г. и др. // Тер.архив. – 2000. – 1. – С. 47-51.
5. Баллюзек, М.Ф. Частота и особенности течения ишемической болезни сердца, ассоциированной с развитием фибрилляции предсердий / Баллюзек М.Ф. Александрова М.Ф. // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. - 2012. - Серия 11. - Выпуск 2. - С. 3-9.
6. Баранова, Е.И. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике / Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., Ионин В.А., Чубенко Е.А., Кацап А.А., Яцук Д.И. // Атеротромбоз. – 2015. - № 1. – С. 16-23.
7. Белоусов, Ю.Б. Мониторинг медико-социальных аспектов эффективности лечения больных с артериальной гипертонией в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) /Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Д.Ю. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2009. - № 7-8. - С. 3-12.
8. Бойцов, С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать» /Бойцов С.А. // Профилактическая медицина. – 2012. - 2. – С.3-10.
9. Бокерия, Л.А. Единый регистр пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости (обзор литературы, практические рекомендации по вводу данных). / Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ревишвили А.Ш., Ступаков И.Н., Можаев В.Е., Смирнов И.С., Глушко Л.А., Росс В.С., Густова И.А. // Анн. аритм. - 2011. – Том 8. -№1. – С. 5-15.
10. Буланова, Н.А. Распространенность ФП у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники / Буланова Н.А., Стажадзе Л.Л. // Кардиология. – 2011. - № 12. - С. 29-35.
11. Верещагин, Н.В. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы / Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я.

//Журнал неврологии и психиатрии. Приложение «Инсульт». - 2001. - Вып. 1. - С. 34-40.

12. Верещагин, Н.В.Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Верещагин Н.В., Моргунов В.С., Гулевская Т.С. // М., 1997. 228 с.

13. Вёрткин, А.Л. Вся правда о фибрилляции предсердий / Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Носова А.В., Ховасова Н.О, Алгиян Е.А. //Архивъ внутренней медицины. – 2013. - №4 (12). – С. 30-40.

14. Гаврисюк, Е.В. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях /Гаврисюк Е.В., Сычёв Д.А., Игнатьев И.В., Выдрина Н.Д., Чикало А.О., Маринин В.Ф. // Вестник Росздравнадзора. - 2012. - №1. – 28-33.

15. Гайсенок, О.В. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования / Гайсенок О.В., Леонов А.С. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. - 12(4). – С. 376-379.

16. Гендлин, Г.Е. 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. - №4(12). –С. 254-261.

17. Грайфер, И.В. Риск тромбоэмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., Решетько О.В., Фурман Н.В. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. - №5. – С. 675-680.

18. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. // Журнал неврологии и психиатрии им .С .С .Корсакова . Прил.: Инсульт. – 2003. – 8. – С. 4-9.

19. Дерюгин, М.В. Клиническая оценка влияния наследственных и ненаследственных факторов на индивидуальную дозу варфарина у принимающих его пациентов / Дерюгин М.В., Задворьев С.Ф. // Вестник СПбГУ. – 2015. - Серия 11. Медицина. - №3. - С.24-35.

20. Дроздова, Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста / Дроздова Е.А. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – том 10. - №2. – С.179-183.

21. Емельянов, И.В. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии / Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. // Проблема врачебной инертности. Артериальная гипертензия. – 2012. - Том 18. - № 3. – С. 1-8.

22. Задионченко, В.С. Гипертонические кризы / Задионченко В.С., Горбачева Е.В. // РМЖ. - 2001. - № 9. – С. 628-630.

23. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова // М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.

24. Информационный бюллетень ВОЗ N°310, Январь 2017 г.

25. Калинина, А.М. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией / Калинина А.М. //Качество жизни. – 2003. – 2. – С. 78-82.

26. Карпов, Ю.А. Исследование ASCOT и его значение в формировании новой стратегии в лечении артериальной гипертонии /Карпов Ю.А. // ConsiliumMedicum. – 2011. – 10. – С.16-22

27. Кобалава, Ж.Д. Гипертонические кризы: существуют ли реальные противоречия в классификации и лечении? / Кобалава Ж.Д, Гудков К.М. // Сердце. – 2003. - №2 (3). – С.116-127

28. Кобалава, Ж.Д. Терапевтическая инертность как причина неконтролируемой артериальной гипертонии в амбулаторной практике: результаты исследования АРГУС-2 / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., Дроздецкий С.И., Богачев Р.С. // Артериальная гипертензия. – 2007. - №2. – С. 149-155.

29. Колбин, А.С. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации / Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. - 19 (4). – С. 17-22.

30. Конради, А.О. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции / Конради А.О., Полуничева Е.В. //Артериальная Гипертензия. – 2004. – Том 10. - №3. – С.137-143.

31. Конради, А.О. Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? / Конради А.О., Соболева А.В., Максимова Т.А., Полуничева Е.В., Бродская И.С., Шляхто Е.В.//Артериальная гипертензия. – 2002. – Том 8. - № 6. – С.12-20.

32. Кореннова, О.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра /Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. // Трудный пациент. – 2015. – Том 13. - № 4. – С. 8-11.

33. Корнева, Е.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией в амбулаторной практике г. Смоленска / Корнева Е.В., Рачина С.А., Милягин В.А. //Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 121-122.

34. Кропачева, Е.С. Фармакогенетика варфарина / Кропачева Е.С.// Атеротромбоз. – 2015. - №1. – С.107-111.

35. Кушхова, Р.Р. Резистентная артериальная гипертензия: осведомленность врачей и эффективность комбинированной терапии / Кушхова Р.Р., Автандилов А.Г., Пухаева А.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Том 12. - № 2. – С. 176-179.

36. Лебедева, Ю.И. Вклад фибрилляции предсердий в формирование кардиоренальных взаимоотношений у больных гипертонией / Лебедева Ю.И. // Пермский медицинский журнал. - 2016. – Том 33. - №2. – С. 13-16.

37. Лебедева, Ю.И. Предикторы хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий / Лебедева Ю.И., Некрутенко Л.А., Туев А.В. // Пермский медицинский журнал. - 2017. – Том 34. - №2. – С. 45-50.

38. Леонова, М.В. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии / Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР// Качественная клин. практика. – 2002. - №3. – С. 47–53.

39. Леонова, М.В. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) / Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР // Фарматека. – 2009. - №12. – С. 98–103.

40. Леонова, М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III / Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Ю.Б. // Системные гипертензии. - 2010. - № 1. - С. 8-15.

41. Леонова, М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией) / Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Алимова Э.Э., Смирнова Е.П., Белоусов Д.Ю., Фоминых С.Г. // Системные гипертензии. - 2015. - Том 12. - № 3. - С. 11-18.

42. Леонова, М.В. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) / Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Д.Ю. // Российский кардиологический журнал. – 2011. - № 2(88). - С.9-16.

43. Леонова, М.В. Особенности лечения больных артериальной гипертонией в России (по результатам исследования ПИФАГОР III) / Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Д.Ю. // Артериальная гипертензия. - 2010. - Т. 16. - № 5. - С. 449-456.

44. Леонова, М.В. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV) / Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., Белявская Д.В., Выдрина О.И., Пастернак Е.Ю., Белоусов Д.Ю., Фоминых С.Г. и группа исследователей// Системные гипертензии. – 2015. - №01. С. 19-25.

45. Леонова, М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР) / Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. // Кардиология. – 2003. - Том 43. - №11. – С. 23-26.

46. Леонова, М.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР) / Леонова

М.В., Белоусов Д.Ю. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. - № 4. - С.12-20.

47. Линчак, Р.М. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? / Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсова И.А. // Кардиология. – 2015. - № 6. – С.34-39.

48. Лукьянов, М.М. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВАскулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА) / Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. - №10 (4). – С.366–77.

49. Марцевич, С.Ю. Возможно ли предупредить мозговой инсульт у больных артериальной гипертонией? / Марцевич С.Ю. // Справочник поликлинического врача. – 2006. - № 1. - С. 34-37.

50. Марцевич, С.Ю. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) / Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Бойцов С.А., от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - №11(1). –С.18-24.

51. Марцевич, С.Ю. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В., Киселева Н.В. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - Т. 13. - № 2. – С.35-39.

52. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В., от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. - 10 (6). – С. 625-630.

53. Марцевич, С.Ю. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Лерман О.В., Дмитриева Н.А. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. - Т. 14. - № 1. – С. 35-40.

54. Машин, В.В. Региональный научно-практический центр "Инсульт и артериальная гипертония": форма сотрудничества кафедры вуза и академического института / Машин В.В. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. - Том 1. - № 1. – С.56-59.

55. Мильто, А.С. Проблема артериальной гипертонии в многопрофильном скоропомощном стационаре: пути оптимизации ведения

пациентов и взаимодействия с амбулаторным звеном здравоохранения / Мильто А.С. // Автореф.дис.докт.мед.наук, Москва, 2009.

56. Неврология. Национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт // М: ГЭОТАР-Медиа 2009. 1049 с.

57. Новикова, Н.А. Влияние гендерных факторов на характер антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / Новикова Н.А., Сорокина Е.Г, Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. //Вестник Аритмологии. – 2009. - №58. – С.21-4.

58. Новикова, Я.В. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами. Современное решение проблемы / Новикова Я.В., Шевела А.И., Морозов В.В., Серяпина Ю.В.// Флебология. – 2012. - № 6 (3). С. 40–45.

59. Оганов, Р.Г. Артериальная гипертензия в России: распространенность и эффективность лечения / Оганов Р.Г. и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - 10 (1). - С. 8-12.

60. Орлова, Е. В. Школа здоровья «Артериальная гипертония» / Орлова Е. В., Тишкина Н. В. // Вестник Здоровье и образование в XXI веке. - 2009. - №1. – С. 46-48.

61. Панченко, Е.П. Новые пероральные антикоагулянты у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Панченко Е.П. // Атеротромбоз. – 2015. - № 2. - С. 51-57.

62. Переверзева, К.Г. Анализ тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в реальной поликлинической практике / Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А. //Наука молодых – EruditioJuvenium. – 2015. - №1. – С.48-55.

63. Петров, В.И. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) / Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. - 10(2). – С.174—177.

64. Полосьянц, О.Б. Лечение осложненного гипертонического криза на догоспитальном этапе / Полосьянц О.Б., Верткин А.Л. // Артериальная гипертензия. - 2004. - №2. - С.122-126.

65. Посненкова, О.М. Качество медикаментозной терапии у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. Данные регистра артериальной гипертонии / Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. - №7(6). – С.725-732.

66. Потешкина, Н.Г. Дифференцированный подход к терапии гипертонических кризов / ПотешкинаН.Г.// Медицинскийсовет. – 2013. - №4. - С. 48-54.

67. Рогозина, А.С. Сравнение фармакогенетического и стандартного подходов дозирования непрямых антикоагулянтов у пациентов г. Архангельск / Рогозина А.С., Воробьева Н.А. // Мед. акад. журн. – 2012. - Прил. 3. – С.131–132.

68. Рычков, А.Ю. Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Минулина А.В. //Медицинский совет. – 2016. - №13. –С. 85-88.

69. Сердечная, Е.В. Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России / Сердечная Е.В., Юрьева С.В., Татарский Б.А. //Кардиосоматика. – 2012. - № 3. - С. 45-51.

70. Сердечная, Е.В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача / Сердечная Е.В., Юрьева С.В. // Кардиология. – 2015. - № 12. – С. 36-41.

71. Скворцова, В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / Скворцова В.И. // Качество жизни. Медицина. - 2004. - № 4 (7). - С. 2-6.

72. Смирнов, А.В. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. // Национальные рекомендации. СПБ, 2012. ISBN 978-5-93356-129-3.

73. Соколова, А.А. Наблюдение за пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: длительное эффективное и безопасное применение антикоагулянтов / Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. //Фарматека. - 2016. - №6 (319). – С. 45-51.

74. Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / Стародубцева О.С., Бегичева С.В. //Фундаментальные исследования. – 2012. - № 8-2. - С. 424-427.

75. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) / Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В.//Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. - №5. - С. 4-10.

76. Сулимов, В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С. // Российский кардиологический журнал. – 2013. - №4(102). - Приложение 3. – 100 с.

77. Сулимов, В.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования / Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В., Аникина О.С.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - №11(1). – С.116-123.

78. Суслина, З.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А.// Consilium Medicum. – 2001. - Том 3. - № 5. – С.218-221.

79. Суслина, З.А. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики / Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В.// Атмосфера. Кардиология. - 2001. - № 1. - С. 5–7.

80. Суслов, А.С. Оценка нозологической принадлежности фибрилляции предсердий в реальной клинической практике / Суслов А.С. // Практическая Медицина. – 2014. - №6 (82). – С. 7-12.

81. Сычев, Д.А. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования / Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В. и др. // Кардиология. – 2010. - №5. – С. 42–46.

82. Терещенко, С.Н. Гипертонические кризы / Терещенко С.Н., Плавунов Н.Ф. // М.: МЕДпресс-информ. 2013. - 12 с.

83. Терещенко, С.Н. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в Москве за 2005-2009 гг / Терещенко С.Н., Плавунов Н.Ф., Комиссаренко И.А., Бараташвили В.Л., Гапонова Н.И., Подкопаев Д.В., Абдрахманов В.Р. // Кардиология. - 2011. - № 2. -С.40-44.

84. Федин, А.И. Профилактика инсульта / Федин А.И. // Нервные болезни. - 2004. - №2. - С.2-12.

85. Филиппов, Е.В. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертонией с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) / Филиппов Е.В., Якушин С.С. // Медицинский Совет. – 2013. - №9. – С.65-69.

86. Фомин, В.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий / Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. // Клиническая нефрология. – 2010. - №6. -С. 34-37.

87. Фонякин, А.В. Артериальная гипертония и оптимизация медикаментозной профилактики ишемического инсульта / Фонякин А.В., Гераскина Л.А. // Кардиология. - 2016. - Т. 56. - № 2. - С.73-78.

88. Фонякин, А.В. Лечение и профилактика сосудистых когнитивных расстройств при артериальной гипертензии / Фонякин А.В., Гераскина Л.А. // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2016. - № 1. - С.28-32.

89. Фонякин, А.В. Профилактика инсульта. Рекомендации по антигипертензивной терапии / Фонякин А.В., Гераскина Л.А. // Нервные болезни. - 2016. - № 3. - С. 7-13.

90. Хохлова, Ю.А. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике / Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудоладова Ю.И. //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. - Т. 15. - № 3. – С.24-30.

91. Хруслов, М.В. Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином /

Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. - №1(57). - С. 36-40.

92. Хруслов, М.В. Современный подход к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты / Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И., Синицын А.А., Бобровская Е.А. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). - 2016. - Том 6. - № 8. – С.1460-1461.

93. Чазов, Е.И. Лечение гипертонической болезни как основа профилактики инсульта / Чазов Е.И. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. Прил.: Инсульт. – 2003. - №9. – С.79-80.

94. Чазова, И.Е. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента к лечению / Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. и др. // Системные гипертензии. – 2014. - №3. – С.7-11.

95. Чазова, И.Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг / Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. - №2. – С. 4–11.

96. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации диагностика и лечение артериальной гипертонии / Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. // Кардиологический вестник. – 2015. - Том X. - №1. - С.3-30.

97. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) / Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. // Журнал «Системные гипертензии». – 2010. - №3. – С. 5–26.

98. Чукаева, И.И. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Чукаева И.И.,Орлова Н.В., Кисляк О.А., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соловьева М.В, Евзерихина А.В., Колесникова Е.А. // Учебное пособие. Москва, ГОУ ВПО РГМУ. - 2011. - 149 с.

99. Шевченко, О.П. Артериальная гипертония и церебральный инсульт / Шевченко О.П., Праскурничий, Е.А., Яхно, Н.Н., Парфенов, В.А.// М.:Реафарм. - 2001. - 192 с.

100. Широков, Е.А. Идеология современной системы профилактики инсульта / Широков Е.А. // Клиническая медицина. – 2014. - №3. – С. 5-10.

101. Шишкова, В.Н. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: возможность применения антикоагулянтов / Шишкова В.Н. // Трудный пациент. – 2015. - Том 13. - №7. – С.42-47.

102. Шишкова, В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий / Шишкова В.Н. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. - №2. – С. 196-201.

103. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией: информационно-методическое пособие для врачей /Под ред. Р.Г. Оганова // М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2002. - 112 с.

104. Шутемова, Е.А. Информированность пожилых пациентов о принципах вторичной профилактики артериальной гипертонии и готовность к участию в лечении / Шутемова Е.А., Ушакова С.Е., Концевая А.В. и др. // Кардиваскулярная терапия и профилактика. – 2003. - №2. – С.9-13.

105. Шутов, А.М. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью /Шутов А.М., Серов В.А., Курзина Е.В., Серова Д.В., Гердт А.М.// Терапевтический архив. - 2009. - №12. - С.23-26.

106. Эрлих, А.Д. Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и антикоагулянтная терапия при ней в московской городской больнице. Однодневный скрининг / Эрлих А.Д., Давыденко М.Н., Маслова Е.С., Саляхова Т.Ю. //http://www.athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm.

107. Якусевич, В.В. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль / Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.Вл., Симонов В.А., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Бойцов С.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - № 11(2). – С.149-152.

108. Adams HP. Guidelines for the early Management of Adults with ischaemic stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group /Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. //Stroke. - 2007. - №38. - P.1655-1711

109. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation /AFFIRM Investigators. // N Engl J Med - 2002; - 347. – P. 1825–1833.

110. Aggarvial M. Hypertension crisis: hypertensive emergencies and urgencies /Aggarvial M, Khan LA // Cardiol Clin. – 2006. – №24. – P.135-46

111. AHA Scientific Statement. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. – 1999. - №30(4). - P.905-915

112. Ahrens I. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease /Ahrens I, Lip GY, Peter K. // Thromb Haemost. – 2010. - №104. – P.49–60.

113. Alam M. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry /Alam M, Bandeali SJ, Shahzad SA, Lakkis N. // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2012 Mar. - №10(3). - P.283-91. doi: 10.1586/erc.12.8.

114. Albertsen IE. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis /Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. //Stroke. – 2013. - №44. -P.1329–1336.

115. Al-Khatib SM. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial /Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, et al. // Eur Heart J. – 2013. - №34. – P.2464–2471. doi: 10.1093/eurheartj/eht135.

116. Allen V. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and acros primary and secondary care /Allen V, Banerjee A, Shah AD, Patel, R, Denaxas S, Casas J-P, Hemingway H. // Heart. – 2017. - №103(3). – P.210-218 http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309910.

117. Andò G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis /Andò G, Capranzano P. // Int J Cardiol. – 2017. - №15(231). – P. 162-169. pii: S0167-5273(16)32808-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.303.

118. Andrade AA. Clinical Benefit of American College of Chest Physicians versus European Society of Cardiology Guidelines for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation /Andrade AA, Li J, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. // J Gen Intern Med. - 2015 - №30(10). – P.1405.

119. Andrade J. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms /Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S // Circ Res. – 2014. - №114. – P.1453–1468.

120. Ansell J. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM)/Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. // J Thromb Thrombolysis. – 2007. - №23(2). – P.83-91.

121. Apostolakis S. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score /Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. // Chest. – 2013. - №144. – P.1555–1563.

122. Arboix A. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis /Arboix A, Alió J.// Curr Cardiol Rev. 2010. - № 6. – P.150–161. doi: 10.2174/157340310791658730.

123. Arima H. Earlier blood pressure-lowering and greater attenuation of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT pilot phase /Arima H, Huang Y, Wang JG, Heeley E, Delcourt C, Parsons M, Li Q, Neal B, Chalmers J, Anderson C. INTERACT 1 Investigators. // Stroke. – 2012. - №43(8). – P.2236-2238.

124. Baber U. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study /Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al.// Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2011. - №4. – P. 26–32

125. Bajaj NS. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies /Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL,

Garg A, Tuzcu EM, Kapadia SR. // JACC Cardiovasc Interv. – 2014. - №7. – P.296–304.

126. Banerjee A. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project /Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al. // Int J Cardiol. – 2013. - №167. –P.2682–2687. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.118.

127. Bangalore S. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study /Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. - Vol. 64. - P. 784–793.

128. Barber PA. INTERACT 2: a reason for optimism with spontaneous intracerebral hemorrhage? /Barber PA, Kleinig TJ. // Int J Stroke. – 2014. - №9(1), - P. 59-60.

129. Barnes G. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use /Barnes G., Lucas E., Alexander G. et al // Am. J. Med. – 2015. - № 128(12). – P. 1300-5.e2. pii: S0002-9343(15)00550-1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044.

130. Barnes GD. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants /Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB// Circ Cardiovasc Qual Outcomes. - 2016. - №9(2). – P. 182-5. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002366.

131. Barnett AS. Treatment of Atrial Fibrillation and Concordance With the American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society Guidelines /Barnett AS, Kim S, Fonarow GC, Thomas LE, Reiffel JA, Allen LA, Freeman JV, Naccarelli G, Mahaffey KW, Go AS, Kowey PR, Ansell JE, Gersh BJ, Hylek EM, Peterson ED, Piccini JP// Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2017. - №10. – P.e005051.

132. Başaran Ö. ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke prevention strategies in non-valvular atrial fibrillation (RAMSES study) /Başaran Ö, Beton O, Doğan V, Tekinalp M, Aykan AÇ, Kalaycıoğlu E, Bolat İ, Taşar O, Şafak Ö, Kalçık M, Yaman M, Altun İ, Soylu MÖ, Kırma C, Biteker M; and Collaborators // Anatol J Cardiol. – 2016. - №16(10). - P.734-741.

133. Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry/Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Forster K, Gelbricht V, Michalski F, Kohler C et al. // Thromb Haemost. – 2015. - №113. – P.1247–57.

134. Beyer-Westendorf J. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients-results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry /Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M et al. // Europace. – 2015. - №17. – P. 530–8.

135. Bonde AN. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study /Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB // J Am Coll Cardiol. – 2014. - №64. – P.2471–2482.

136. Boriani G. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Pilot Registry /Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Dan GA, Kalarus Z, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY // Europace. – 2016. - №18(5). – P.648-57. doi: 10.1093/europace/euv390.

137. Bossard M. Determinants of Left Atrial Volume in Patients with Atrial Fibrillation /Bossard M, Kreuzmann R, Hochgruber T, Krisai P, Zimmermann AJ, Aeschbacher S, Pumpol K, Kessel-Schaefer A, Stephan FP, Handschin N, Sticherling C, Osswald S, Kaufmann BA, Paré G, Kühne M, Conen D // PLoS One. – 2016. - №4. – P.11(10):e0164145.

138. Bress AP. Generalizability of results from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) to the US adult population /Bress AP, Tanner RM, Hess R et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2016. - № 67 (5). – P.463-72. doi: 10.1016/j. jacc.2015.10.037.

139. Broderick J. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working group /Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M // Stroke. – 2007. - №38. - P.2001–2002

140. Camm AJ. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation /Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, Cools F, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, MantovaniLG, Misselwitz F, Oh S, Turpie AG, Verheugt FW, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators// Heart. – 2017. - № 103(4). – P.307-314.

141. Camm AJ. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) /Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey JY, Merioua I, Pedrazzini L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub W // J Am Coll Cardiol. – 2011. -№ 58(5). – P.493-501. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.034.

142. Carcel C. Degree and Timing of Intensive Blood Pressure Lowering on Hematoma Growth in Intracerebral Hemorrhage: Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial-2 Results /Carcel C, Wang X, Sato S, Stapf C, Sandset EC, Delcourt C, Arima H, Robinson T, Lavados P, Chalmers J, Anderson CS; INTERACT2 Investigators // Stroke. – 2016. - №47(6). – P.1651-1653.

143. Caro JJ. Stepped care for hypertension: are the assumption valid? /Caro JJ // J Hypertens. – 1997. - № 15 (Suppl. 7). – P. 35–9.

144. Castillo J. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome /Castillo J, Leira R, Garcia MM et al. // Stroke. - 2004. - №35. - P. 520-527

145. Chaikriangkrai K. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation /Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, Alchalabi S, Graviss EA, Nabi F, Mahmarian J, Chang SM // Am J Cardiol. - 2015. - №116(8). – P.1219-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.041.

146. Chan KE. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis /Chan KE, Edelman ER,Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW //Circulation. – 2015. - №131. – P.972–979.

147. Chao TF. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? /Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al.// J Am Coll Cardiol. - 2015. - V. 65. - P.635–642.

148. Chen YL. Mortality prediction using CHADS2/CHA2DS2-VASc/R2CHADS2 scores in systolic heart failure patients with or without atrial fibrillation /Chen YL, Cheng CL, Huang JL, Yang NI, Chang HC, Chang KC, Sung SH, Shyu KG, Wang CC, Yin WH, Lin JL, Chen SM; TSOC-HFrEF Registry investigators and committee //Medicine (Baltimore). – 2017. -96(43). - e8338. doi: 10.1097/MD.0000000000008338.

149. Chobanian AV. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure /Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. // Hypertension. – 2003. - №42. – P. 1206–1252.

150. Chronic kidney disease in adults: assessment and management / NICE Clinical guideline, 2014. nice.org.uk/guidance/cg182

151. Connolly SJ. Apixaban in patients with atrial fibrillation /Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators // N Engl J Med. – 2011. - №364. – P.806–817.

152. Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation /Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. // N Engl J Med. – 2009. - №361. – P.1139–1151.

153. Connolly SJ. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial /Connolly SJ, Pogue J, Hart R, et al. // Lancet. – 2006. – 367. – P.1903–1912.

154. Cooper LA. A randomized trial to improve patient-centered care and hypertension control in underserved primary care patients /Cooper LA, Roter DL, Carson KA et al. //J Gen Intern Med. – 2011. - № 26 (11). –P.1297–1304.

155. Cowan C. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England /Cowan C, Healicon R,Robson I, Long WR, Barrett J, Fay M, Tyndall K, Gale CP //Heart. – 2013. - №99(16). – P.1166–1172.

156. Cullen MW. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry /Cullen MW, Kim S, Piccini JP Sr, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, Singer DE, Mahaffey KW, Kowey PR, Thomas L, Go AS, Lopes RD, Chang P, Peterson ED, Gersh BJ; ORBIT-AF Investigators // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2013. - №6(4). – P. 461-469. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.

157. Cuspidi C. To better know hypertension: educational meetings for hypertensive patients /Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al.// Blood Pressure. – 2000. - №9. – P.255–259.

158. Cuspidi C. Improvement of patients' knowledge by a single educational meeting on hypertension /Cuspidi C, Sampieri L, Macca G et al. // J Hum Hypertens. – 2001. - №15 (1). – P.57–61.

159. Cutler TW. A retrospective descriptive analysis of patient adherence to dabigatran at a large academic medical center /Cutler TW, Chuang A, Huynh TD, Witt RG, Branch J, Pon T et al. // J Manag Care Spec Pharm. – 2014. - № 20. – P.1028–1034.

160. Dahal K. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies /Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J//Chest. – 2016. - №149(4). – P.951-959. doi: 10.1378/chest.15-1719.

161. Deguchi I. Clinical outcomes of persistent and paroxysmal atrial fibrillation in patients with stroke /Deguchi I, Fukuoka T, Hayashi T, Maruyama H, Sehara Y, Kato Y, Horiuchi Y, Nagamine Y, Sano H, Tanahashi N // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2014. - №23(10). – P.2840-2844. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.010.

162. Deguchi I. Japan Standard Stroke Registry Study Group. Features of cardioembolic stroke with persistent and paroxysmal atrial fibrillation - a study with the Japan Stroke Registry /Deguchi I, Hayashi T, Fukuoka T, Kobayashi S, Tanahashi N // Eur J Neurol. – 2015. - №22. – P.1215–1219. doi: 10.1111/ene.12728.

163. Del-Carpio Munoz F. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation /Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA //Am J Cardiol. – 2016. - №117. – P.69–75.

164. Desteghe L. The Health Buddies App as a Novel Tool to Improve Adherence and Knowledge in Atrial Fibrillation Patients: A Pilot Study /Desteghe L, Kluts K, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H // JMIR Mhealth Uhealth. – 2017. - №5(7). – P.e98. doi: 10.2196/mhealth.7420.

165. Disertori M. Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fibrillation: data from the GISSI-AF trial /Disertori M, Franzosi MG, Barlera S, Cosmi F, Quintarelli S, Favero C, et al; GISSI-AF Investigators //BMC Cardiovasc Disord. – 2013. - №13. – P.28. doi: 10.1186/1471-2261-13-28.

166. Dlott JS. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation /Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, Hylek EM // Circulation. – 2014. - №129(13). – P.1407-14.

167. Du X. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study /Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A // Eur Heart J. – 2009. - №30. – P.1128–1135.

168. Eikelboom JW. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves / Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van deWerf F, RE-ALIGN Investigators // N Engl J Med. – 2013. - №369. – P.1206–1214.

169. Eraker SA. Understanding and improving patient's compliance /Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH // Ann Int Med. – 1984. - №100. – P. 258–68.

170. Esler M. SPRINT, or false start, towards a lower universal treated blood pressure target in hypertension /Esler M // Hypertension. –2016. - №67(2). – P.266-7. pii: HYPERTENSIONAHA.115.06735.

171. European Stroke organization / Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack // - 2008. - P. 104.

172. Fatemi O. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study) /Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, CushmanW, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V // Am J Cardiol. – 2014. - №114. – P.1217–1222.

173. Fox KAA. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation /Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS for the GARFIELD-AF Investigators, et al // BMJ Open. – 2017. - №7. – P.e017157.

174. Friberg L. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study /Friberg L, Benson L, Lip GY //Eur Heart J. – 2014. - №36. – P.297–306.

175. Friberg L. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study /Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY // BMJ. – 2012. - №344. – P. e3522.

176. Friberg L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation /Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M // Eur Heart J. – 2010. - №31. – P.967–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehn599.

177. Friberg L. Evaluation of risk stratification schemes for is-chaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study /Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY // Eur Heart J. – 2012. - № 33. – P. 1500–1510.

178. Friberg L. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1 /Friberg L, Skeppholm M, Terént A // J Am Coll Cardiol. – 2015. - №65(3). P.225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.052.

179. Gaita F. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function /Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M // J Am Coll Cardiol. – 2013. - №62(21). – P.1990-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074.

180. Gallego P. SAMe-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation /Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Lip GY // Am J Med. – 2014. - №127. – p.1083–1088.

181. Glader EL. Large variations in the use of oral anticoagulants in stroke patients with atrial fibrillation: a Swedish national perspective /Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, Terént A, Hulter-Asberg K, Wester PO, Asplund K; Riks-Stroke Collaboration // J Intern Med. – 2004. -№ 255(1). – P.22-32.

182. Glynn LG. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension /Glynn LG, Murphy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T // Cochrane Database Syst Rev. - 2010. - №17;(3). P.CD005182.

183. Go AS. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study /Go AS, Fang MC, Udaltsova N et al.// Circulation. - 2009. - Vol. 119 (10). - P. 1363–1369

184. Go AS. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study /Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. // JAMA. – 2001. - №285. – P.2370–2375.

185. Goette A. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles /Goette A, Bukowska A, Dobrev D, et al. // Eur Heart J. – 2009. - №30. - P. 1411–1420.

186. González Pacheco H. Patients with hypertensive crises who are admitted to a coronary care unit: clinical characteristics and outcomes /González Pacheco H, Morales Victorino N, Núñez Urquiza JP, Altamirano Castillo A, Juárez Herrera U, Arias Mendoza A, Azar Manzur F, Briseño de la Cruz JL, Martínez Sánchez C //J Clin Hypertens (Greenwich). - 2013. - №15(3). - P. 210-214.

187. Goodfellow JA. Management of blood pressure in acute stroke /Goodfellow JA, Dawson J, Quinn TJ // Expert Rev Neurother. – 2013. - №13(8). - P. 911-923.

188. Gorst-Rasmussen A. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study /Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA // J Thromb Haemost. – 2015. - №13. P.495–504.

189. Gradman AH. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? /Gradman AH // J AmColl Cardiol. - 2014. - Vol. 64. - P.794–796.

190. Graham DJ. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation /Graham DJ, Reichman ME,Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M et al. // Circulation. – 2015. - №131. P.157–64.

191. Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation /Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators // N Engl J Med. – 2011. -№ 365. – P. 981-992.

192. Gruesser M. Structured patient education for out-patients with hypertension in general practice: a model project in Germany/Gruesser M, Hartmann P, Schlottmann N, Lohmann FW, Sawicki PT, Joergens V// J Hum Hypertens. – 1997. - № 11 (8). P. 501–6.

193. Ha AC. Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Canadian Practice: Stroke Prevention and Rhythm Interventions in Atrial Fibrillation (SPRINT-AF) Registry /Ha AC, Singh N, Cox JL, Mancini GB, Dorian P, Fournier C, Gladstone DJ, Lockwood E, Shuaib A, Kajil M, Tsigoulis M, Gupta MK // Can J Cardiol. – 2016. - №32(2). P.204-10.

194. Haas S. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry / Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, Corbalan R, Darius H, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Jacobson B, Kayani G, Mantovani LG, Misselwitz F, Pieper K, Schellong SM, Stepinska J, Turpie AG, van Eickels M, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators // PLoS One. – 2016. - №11(10). P.e0164076.

195. Hackman DG. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study /Hackman DG, Spence JD // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P.1881–1885.

196. Harel Z. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis /Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, Saposnik G, Sood MM, Molnar AO, Perl J, Wald RM, Silver S, Wald R //Can J Cardiol. – 2017. - №33(6). – P.737-746. doi:10.1016/j.cjca.2017.02.004.

197. Hart RG. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease /Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ // Can J Cardiol. – 2013. - №29. – P.S71–78.

198. Hart RG. Which Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Should Receive Anticoagulation-And With Which Anticoagulant? /Hart RG, Ingram AJ, Eikelboom JW // Can J Cardiol. – 2017. - №33(2). – P. 211-213. doi:10.1016/j.cjca.2016.10.007.

199. Hart RG. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation /Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI // Ann Intern Med – 2007. - №147. P.590–592.

200. Hart RG. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation /Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI // Ann Intern Med. – 2007. - № 146. P. 857–867.

201. Hart RG. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease /Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. - №6. P.2599–2604.

202. Hart RG. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators /Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL // J Am Coll Cardiol. – 2000. - №35. – P.183–187. http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00489-1.

203. Hartmann A. Poster publication from 24 Abeitstagund fur Neurologische intensive und nothallmedizin /Hartmann A. et al // Chemnitz, 2007.

204. Healey JS. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis/Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ // J Am Coll Cardiol. – 2005. - №45. – P.1832–1839.

205. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study /Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A,et al // Eur Heart J. – 2006. - № 27. –P. 949–953.

206. Heidbuchel H. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation /Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P // Europace. – 2015. - №17(10). – P.1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.

207. Hewson MG. Patient education through teaching for conceptual change /Hewson MG// J Gen Intern Med. – 1993. -№8. – P.393–8.

208. Hijazi Z. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy /Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, Reilly PA, Vinereanu D, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L // Circulation. – 2012. - №125. – P.1605–1616.

209. Hijazi Z. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) /Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ,

Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB // J Am Coll Cardiol. – 2013. - №61. – P.2274–2284.

210. Hohnloser SH. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial /Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J // Lancet. – 2000. - № 356. –P. 1789–1794.

211. Hohnloser SH. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy /Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al; ACTIVE W Investigators // J Am Coll Cardiol. – 2007. - №50. – P.2156–2161. DOI:10.1016/j.jacc.2007.07.076

212. Holmes DR Jr. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial /Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY // J Am Coll Cardiol. – 2014. - №64. - P.1–12.

213. Hsu JC. International Collaborative Partnership for the Study of Atrial Fibrillation (INTERAF): Rationale, Design, and Initial Descriptives /Hsu JC, Akao M, Abe M, Anderson KL, Avezum A, Glusenkamp N, Kohsaka S, Lane DA, Lip GY, Ma CS, Masoudi FA, Potpara TS, Siong TW, Turakhia MP, Tse HF, Rumsfeld JS, Maddox TM // J Am Heart Assoc. – 2016. - № 5(11). pii: e004037.

214. Hsu JC. Differences in anticoagulant therapy prescription in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation /Hsu JC, Chan PS, Tang F, Maddox TM, Marcus GM // Am J Med. – 2015. - №128(6). P.654.e1-654.e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.035.

215. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#

216. Hughes M. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data /Hughes M, Lip GY // Thromb Haemost. – 2008. - № 99. – P. 295–304.

217. Huisman MV. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II /Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma C, Zint K, Elsaesser A, Bartels DB, Lip GY; GLORIA-AF Investigators // Am J Med. – 2015. - №128(12). – P. 1306-13.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.013.

218. Huisman MV. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2 /Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Bartels DB, Lip GY; GLORIA-AF Investigators // J Am Coll Cardiol. – 2017. - №69(7). – P. 777-785. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.061.

219. Huxley RR. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study /Huxley RR, Misialek

JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2014. - №7. – P.620–625.

220. Hylek EM. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation /Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al.// N Engl J Med. – 2003. - №349. – P. 1019–1026.

221. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults / Clinical guidelines // CG127 - Issued: August 2011). NICE.

222. Iguchi Y. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate /Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K et al. // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 102 (8). - P. 1056–1059.

223. Inoue H. Thromboembolic events in paroxysmal vs. permanent non-valvular atrial fibrillation. Subanalysis of the J-RHYTHM Registry /Inoue H, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H. // Circ J. – 2014. - №78. – P.2388–2393. http://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0507.

224. Jahangir A. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study /Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ // Circulation. – 2007. - №115. – P.3050–3056.

225. Jamerson K. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients /Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators // NEJM. – 2008. - № 359. – P. 2417–28.

226. Jennifer A. Blood pressure in intracerebral hemorrhage – How Low Shold We Go? /Jennifer A, Frontera MD // NEJM/ - 2013/ - №368/ - P. 2426-2427.

227. Jespersen SF. Use of oral anticoagulation therapy in atrial fibrillation after stroke: results from a nationwide registry /Jespersen SF, Christensen LM, Christensen A, Christensen H // Thrombosis. – 2013. - №2013. – P.601450

228. Jibrini MB. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis /Jibrini MB, Molnar J, Arora RR // Am J Ther. – 2008. - №15. – P.36–43.

229. Jun M. Warfarin Initiation, Atrial Fibrillation, and Kidney Function: Comparative Effectiveness and Safety of Warfarin in Older Adults With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation /Jun M, James MT, Ma Z, Zhang J, Tonelli M, McAlister FA, Manns BJ, Ravani P, Quinn RR, Wiebe N, Perkovic V, Wilton SB, Winkelmayer WC, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network //Am J Kidney Dis. – 2017. - №69(6). – P.734-743. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.018.

230. Jun M. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study /Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Perkovic V, Winkelmayer WC, Ma Z, Hemmelgarn BR //BMJ. – 2015. - №350. – P.h246.

231. Jüttler E. Treatment and prevention of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison of EUSI and AHA/ASA recommendations /Jüttler E, Steiner T // Expert Rev Neurother. – 2007. - №7(10). - P. 1401-1416.

232. Kakkar AK. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) / Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. // Am Heart J. – 2012. - №163(1). – P. 13-19.e1.

233. Kakkar AK. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry /Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. // PLOS One. - 2013. - №8. – P.e63479.

234. Kaplan NM. Clinical Hypertension /Kaplan NM // Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.

235. Karason K. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss /Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L // Am J Cardiol. – 1999. - № 83. – P.1242–1247.

236. Katz DF. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS2to the CHA2DS2-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment /Katz DF, Maddox TM, Turakhia M, Gehi A, O'Brien EC, Lubitz SA, Turchin A, Doros G, Lei L, Varosy P, Marzec L, Hsu JS // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2017. - №10. – P.e003476

237. Keskar V. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation /Keskar V, McArthur E, Wald R, Harel Z, Zimmerman D, Molnar AO, Garg AX, Lam NN, McCallum MK, Bota SE, Perl J, Sood MM //Kidney Int. - 2017. - №91(4). – P.928-936.

238. Kharlamov AN. Cardiovascular burden and percutaneous interventions in Russian Federation: systematic epidemiological update /Kharlamov AN // Cardiovasc Diagn Ther. – 2017. - №7(1). – P.60-84. doi: 10.21037/cdt.2016.08.10.

239. KimmelSE. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing /KimmelSE, FrenchB, KasnerSE, JohnsonJA, AndersonJL, GageBF, RosenbergYD, EbyCS, MadiganRA, McBaneRB, Abdel-RahmanSZ, StevensSM, YaleS, MohlerER 3rd, FangMC, ShahV, HorensteinRB, LimdiNA, MuldowneyJA 3rd, GujralJ, DelafontaineP, DesnickRJ, OrtelTL, BillettHH, PendletonRC, GellerNL, HalperinJL, GoldhaberSZ, CaldwellMD, CaliffRM, EllenbergJH; COAGInvestigators // New Engl J Med. – 2013. - №369(24). – P.2283-93.

240. Kirchhof P. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboemolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) /Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL // Europace. - 2014. - №16. – P.6–14.

241. Kirchhof P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European

Heart Rhythm Association (EHRA) /Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G// Eur Heart J. – 2007. - №28. – P.2803–2817.

242. Kirchhof P. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF' /Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. // Eur Heart J. – 2009. - №30. –P. p2969–2977c.

243. Kirchhof P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) /Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; Authors/Task Force Members.; Document Reviewers // Eur Heart J. – 2016. - №37(38). – P.2893-2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210

244. Kirley K. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007–2011 /Kirley K, Qato DM, Kornfield R, Stafford RS, Alexander GC // Circulation Cardiovascular quality and outcomes. – 2012. - №5(5). – P.615-621. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967299.

245. Kjellgren KI. Hypertensive patients' knowledge of high blood pressure /Kjellgren KI, Svensson S, Ahlner J, Saljo R // Scand J Prim Health Care. – 1997. -№ 15 (4). – P. 188–92.

246. Knecht S. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy /Knecht S, Oelschlager C, Duning T, et al. // Eur Heart J. – 2008. - №29. – P.2125–2132.

247. Koga M. Higher Risk of Ischemic Events in Secondary Prevention for Patients With Persistent Than Those With Paroxysmal Atrial Fibrillation /Koga M, Yoshimura S, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Matsuoka H, Takamatsu K, Nishiyama K, Todo K, Kimura K, Furui E, Terasaki T, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Kameda T, Nagakane Y, Yagita Y, Kario K, Shiozawa M, Sato S, Yamagami H, Arihiro S, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators// Stroke. – 2016. - №47(10). – P.2582-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013746.

248. Kooiman J. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs /Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJ, Huisman MV // J Thromb Haemost. – 2011. - №9. – P.1652-3.

249. Kornej J. Comparison of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry /Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, et al. //Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2014. - №7. – P.281–7.

250. Kotecha D. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes /Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY // Int J Cardiol. – 2016. - №203. – P.660–666.

251. Kotecha D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? /Kotecha D, Piccini JP // Eur Heart J. – 2015. - №36. – P.3250–3257.

252. Lane DA. Best practice for atrial fibrillation patient education /Lane DA, Barker RV, Lip GY // Curr Pharm Des. – 2015. - №21. – P.533–43.

253. Lara-Vaca S. The Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFa) /Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E, Iturralde-Torres P // Gac Med Mex. – 2014. - №150 Suppl 1. – P.48-59.

254. Larsen TB. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study /Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, Due KM, Callreus T, Rosenzweig M et al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. - №61. – P.2264–73.

255. Leonardi-Bee J. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial /Leonardi-BeeJ, Bath PMW, Phillips, SJ et al. //Stroke. - 2002. - №33. - P. 1315-1320.

256. Lévy S. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study /Lévy S, Maarek M, Coumel P et al. //Circulation. – 1999. - № 99. - P. 3028-3035.

257. Liard F. Atrial fibrillation and anticoagulation: general practitioner, cardiologist and patient's points of view /Liard F, Le Heuzey J, Aliot E et al. // Presse Med. – 2013. - №42(7–8). – P. 259–70.

258. Lindgren P. Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost effective compared with an atenolol-based regimen /Lindgren P, Buxton M, Kahan T et al. on behalf of the ASCOT trial investigators // Heart. – 2008. - №94 (2). – P. e4.

259. Lindgren P. Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy /Lindgren P, Kahan T, Poulter N et al., on behalf of the ASCOT investigators // Eur J Health Econ. – 2007. - №8 (1). – P. 25–30.

260. Lip G. Inappropriate utilization of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: the global anticoagulant registry in the field (GARFIELD) registry /Lip G, Bassand J-P, Fitzmaurice D, Goldhaber S, Goto S, Verheugt S, Turpie A, Mueller I, Rushton-Smith S, Kakkar A // J Am Coll Cardiol. – 2012. - №59(13s1). – P.E670—E670.

261. Lip GY. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? /Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, Cosio MD, Camm AJ // J Am Heart Assoc. – 2014. - №3(4). doi: 10.1161/JAHA.114.001179.

262. Lip GY. Relationship of the SAMe-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation /Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L // Chest. – 2014. - №146. –P.719–726.

263. Lip GY. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry /Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJGM, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP // Europace. – 2014. - №16 (3). – P. 308-319

264. Lip GY. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry) /Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G // Eur Heart J. – 2014. - №35. – P.3365–3376.

265. Lip GY. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry /Lip GY, Laroche C, Popesru MI, Rasmussen LH, et al. // Europace. - 2015. - №17(12). – P.1777-86 doi:10.1093/eurpoace/euv269.

266. Lip GY. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation /Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. // Chest. – 2010. - № 137. – P. 263–272.

267. Lip GY. 'Real-world' antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey /Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Ioachim PM,TicaO,Boriani G,Cimaglia P,DiembergerI,Hellum CF,Mortensen B, Maggioni AP // Am J Med. – 2014. - №127(6). – P.519-29.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.022.

268. Lloyd-Jones DM. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study /Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. // Circulation. - 2004. - №110. – P. 1042–1046.

269. Luger S. Prescription frequency and predictors for the use of novel direct oral anticoagulants for secondary stroke prevention in the first year after their marketing in Europe--a multicentric evaluation /Luger S, Hohmann C, Kraft P, Halmer R, Gunreben I, Neumann-Haefelin T, Kleinschnitz C, Walter S, Haripyan V, Steinmetz H, Foerch C, Pfeilschifter W // Int J Stroke. – 2014/ - №9(5). – P.569-75. doi: 10.1111/ijs.12289.

270. Mamas MA. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure /Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L // Eur J Heart Fail. – 2009. - №11. – P.676–683.

271. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the

European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al.; Task Force Members // J Hypertens. – 2013. - №31(7). – P.1281–357.

272. Manolis AJ. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension /Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G // J Hypertens. – 2012. - №30. – P.239–252.

273. Mant J. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial /Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC) // Lancet. – 2007. - №370(9586). – P.493-503.

274. Marinigh R. Severe renal impairment and stroke prevention in atrialfibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk /Marinigh R, Lane DA, Lip GY // JACC. – 2011. - №57. – P.1339–1348.

275. Maron BJ. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention /Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. // Circulation. – 2006. - №113. – P.1807–1816.

276. Marott SC. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study /Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG // Eur Heart J. – 2014. - №35. – P.1205–1214.

277. Martinez C. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study /Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB // Thromb Haemost. – 2016. - №115. – P.31-39.

278. McKinnon M. Hypertension In The Emergency Department: Treat Now, Later, Or Not At All /McKinnon M, O'Neill JM // Emergency Medicine Practice. - 2010. - Vol. 12(6).

279. Mendelow AD. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH): a randomize trial /Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM. STICH investigators // Lancet. - 2005. - №365. - P. 387-397.

280. Meschia JF. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association /Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical

Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension // Stroke. – 2014. - №45. – P.3754–3832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.

281. Min Li. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation /Min Li, Tong Liu, Di Luo, Guangping Li // Cardiol J. – 2014. - №21(1). – P.89-95. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0116

282. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000,and implications on the projections for future prevalence /Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al.// Circulation. – 2006. - №114. – P. 119–125.

283. Morgado M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence /Morgado M, Rolo S, Macedo AF et al. //J Cardiovasc Dis Res. – 2010. - №1(4). – P. 196–202.

284. Morgan CL. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control /Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM // Thromb Res. – 2009. - № 124 (1). – P. 37–41. http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.09.016.

285. Morrissey EC. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence and blood pressure control in hypertension: A systematic review and meta-analysis /Morrissey EC, Durand H, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes RB, Walsh JC, Molloy GJ // Psychol Health. – 2017. -№ 32(10). – P.1195-1232.

286. Motloch LJ. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm /Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B, Granitz C, Lichtenauer M, Wolny M, Hoppe UC // Hellenic J Cardiol. – 2017. - Mar 11. doi:10.1016/j.hjc.2017.03.001.

287. Mozaffarian D. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association / Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN,Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee.; Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. – 2016. - №133(4). – P. e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

288. Mullen MT. Blood Pressure management in acute and recurrent stroke /Mullen MT, McKinney JS, Kasner SE // Stroke. - 2009. - №40. - P. 2251-2256.

289. Nabauer M. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management /Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. // Europace. – 2009. - №11. – P.423–434.

290. Nabauer M. Registry and studies of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET) /Nabauer M, Gerth A, Kirchhof P, Goette A, Limbourg T, Sprenger C, Hoffmann B, Willems S, Doll N, Schuchert A, Oeff M, Ravens U, Meinertz T, Steinbeck G, Breithardt G // Herzschrittmacherther Elektrophysiol. – 2010. - №21(3). – P.153-9. doi: 10.1007/s00399-010-0097-7.

291. Naccarelli GV. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States /Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL // Am J Cardiol. – 2009. - №104. – P.1534–1539.

292. Naess H. Persistent atrial fibrillation is associated with worse prognosis than paroxysmal atrial fibrillation in acute cerebral infarction /Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L // ISRN Cardiol. – 2012. - 650915. doi: 10.5402/2012/650915.

293. Nakanishi K. Association of chronic kidney disease with impaired left atrial reservoir function: A community-based cohort study /Nakanishi K, Jin Z, Russo C, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Tugcu A, Sacco RL, Di Tullio MR // Eur J PrevCardiol. – 2017. - № 24(4). – P.392-398. DOI: 10.1177/2047487316679903.

294. Neal B. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration /Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // Lancet. – 2000. - № 9;356(9246). – P. 1955-64.

295. Nielsen PB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study /Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB // BMJ. – 2017. - № 10;356. – P. j510. doi: 10.1136/bmj.j510.

296. Nieuwlaat R. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation /Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. // Eur Heart J. – 2005. - №26. – P.2422-2434.

297. Nieuwlaat R. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation /Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al. // Eur Heart J. – 2006. - №27. – P.3018-3026.

298. Nieuwlaat R. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? /Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, et al; Euro Heart Survey Investigators // Eur Heart J. – 2008. - №29. – P.915–922. DOI:10.1093/eurheartj/ehn101.

299. NuciforaG. Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation /NuciforaG, SchuijfJD, TopsLF, vanWerkhoven JM, Kajander S, Jukema JW, Schreur JH, Heijenbrok MW, Trines SA, Gaemperli O, Turta O, Kaufmann PA, Knuuti J, Schalij MJ, Bax JJ // Circ

Cardiovasc Imaging. – 2009. - № 2(2). - P. 100-6. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.795328.

300. O'Brien EC. Clinical Characteristics, Oral Anticoagulation Patterns, and Outcomes of Medicaid Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF I) Registry /O'Brien EC, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Piccini JP, Peterson ED // J Am Heart Assoc. – 2016. - № 4;5(5). doi:10.1161/JAHA.115.002721.

301. Oh S. Vitamin K antagonist control in patients with atrial fibrillation in Asia compared with other regions of the world: Real-world data from the GARFIELD-AF registry /Oh S, Goto S, Accetta G, Angchaisuksiri P, Camm AJ, Cools F, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Lim TW, Misselwitz F, van Eickels M, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators // Int J Cardiol. – 2016. - № 223. – P. 543-547. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.236.

302. Okumura K. Effects of blood pressurelevelsoncasefatalityafteracute stroke /Okumura K, Ohya Y, Maehara A, Wakugami K, Iseki K//J Hypertens. – 2005. - №23(6). - P.1217-1223.

303. Oldgren J. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry /Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. // Circulation. – 2014. - №129. – P. 1568–76.

304. Olesen JB. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project /Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, et al. // Chest. – 2012. – 141. – P. 147–153.

305. Olesen JB. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study /Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. // BMJ. - 2011. - № 342. - P. d124.

306. Olesen JB. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease /Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C // N Engl J Med. – 2012. - №367. – P.625–635.

307. Olesen JB. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study /Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G // Thromb Haemost. – 2012. -№ 107. – P. 1172–1179.

308. Olsson LG. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program /Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA // J Am Coll Cardiol. – 2006. - №47. – P.1997–2004.

309. Overvad TF. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation /Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB // Am J Med. – 2013. - №126. – P.640.e649–617.

310. Overvad TF. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study /Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB // Stroke. – 2015. - №46. – P.2168–2174.

311. Pan X. Discontinuation among early users of apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin among atrial fibrillation patients newly initiated on anticoagulation therapy: tale of first 200 days /Pan X, Kachroo S, Liu X, Kawabata H, Phatak H // Eur Heart J. – 2014. - №35(Abstract Supplement). – P. 897.

312. Patel MR. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvularatrial fibrillation /Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET-AF Investigators // N Engl J Med. – 2011. - № 365. – P. 883-891.

313. Peacock E. Adherence to Antihypertensive Therapy /Peacock E, Krousel-Wood M // Med Clin North Am. – 2017. - № 101(1). – P.229-245.

314. Perkovic V. Redefining blood-pressure targets – SPRINT starts the marathon /Perkovic V, Rodgers A // N. Engl. J. Med. – 2015. - V. 373. - P. 2175–2178.

315. Piccini JP. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF /Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Kong MH, Lopes RD, Mills RM, Peterson ED // Am Heart J. – 2011. - № 162(4). – P.606-612.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.001.

316. Piccini JP. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts /Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators // Circulation. – 2013. - №127. – P.224–32.

317. Pisters R. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey /Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. // Chest. – 2010. - № 138. – P.1093–1100.

318. Pokorney SD. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry /Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, Singer DE,Ansell J, Blanco RG, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek EM, Go AS, Piccini JP, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators// Am Heart J. – 2015. - №170(1). – P.141-8, 148.e1.

319. Potpara TS. The Patterns of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) Use in Patients with Atrial Fibrillation in Seven Balkan

Countries: a Report from the BALKAN-AF Survey /Potpara TS, Trendafilova E, Dan GA, Goda A, Kusljugic Z, Manola S, Music L,Gjini V, Pojskic B, Popescu MI, Georgescu CA, Dimitrova ES, Kamenova D, Ekmeciu U, Mrsic D, Nenezic A, Brusich S, Milanov S, Zeljkovic I, Lip GYH; BALKAN-AF Investigators// Adv Ther. - 2017. - №34(8). – P.2043-2057.

320. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. Lancet Neurol. – 2009. - №8(1). - P.48-56.

321. Proietti M. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase /Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GY; AF Gen Pilot Investigators // Europace. – 2016. - May 18. – P. pii: euw112.

322. Qureshi AI. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage /Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JI, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network // N Engl J Med. – 2016. - №375(11). – P.1033-43.

323. Rash A. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO) /Rash A, Downes T, Portner R, et al. // Age Ageing. – 2007. - №36. – P. 151–156.

324. Reddy VY. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial /Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D // Circulation. – 2013. - №127. – P.720–729.

325. Renda G. Antithrombotic management of atrial fibrillation: follow-up data from the PREFER in AF registry /Renda G, Schilling R, Le Heuzey JY, Darius H, Zamorano JL, Schmitt J, De Caterina R, Kirchhof P // European Heart Journal. – 2016. - № 37 (Abstract Supplement). – P. 494-495.

326. Rizzo M. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes /Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G // J Diabetes Complications. – 2015. - №29. – P.88–92.

327. Robson J. Improving anticoagulation in atrial fibrillation: observational study in three primary care trusts /Robson J, Dostal I, Mathur R, et al. // The British Journal of General Practice. – 2014. - №64(622). – P.e275-e281.

328. Rodriguez MA. Hypertensive crisis /Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M // Cardiol Rev. - 2010. - №18(2). - P. 102-107.

329. Roldan V. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding) /Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, Vicente V, Lip GY // Am J Cardiol. – 2013. - №111. – P.1159–1164.

330. Rose AJ. Results of a Regional Effort to Improve Warfarin Management /Rose AJ, Park A, Gillespie C, Van Deusen Lukas C, Ozonoff A, Petrakis BA, Reisman JI, Borzecki AM, Benedict AJ, Lukesh WN, Schmoke TJ, Jones EA, Morreale AP, Ourth HL, Schlosser JE, Mayo-Smith MF, Allen AL, Witt DM, Helfrich CD,McCullough MB// Ann Pharmacother. – 2017. - №51(5). – P.373-379. doi: 10.1177/1060028016681030.

331. Rosendaal FR. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy/Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E // Thromb Haemost. – 1993. - №69(3). – P.236-9.

332. Rudd KM. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care /Rudd KM, Dier JG // Pharmacotherapy. – 2010. -№ 30. – P.330–8.

333. Ruddox V. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis /Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE // Eur J Prev Cardiol. – 2017. - №24(14). – P.1555-1566. doi: 10.1177/2047487317715769.

334. Ruff CT. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials /Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM // Lancet. – 2014. - №383. – P. 955–962.

335. Russo C. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort /Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR // J Am Coll Cardiol. – 2011. - №57. – P. 1368–1374.

336. Sacco RL. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study /Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE // Neurol. - 1994. - Vol. 44. - P. 626–634.

337. Saguner AM. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study /Saguner AM, Dür S, Perrig M, Schiemann U, Stuck AE, Bürgi U, Erne P, Schoenenberger AW. // Am J Hypertens. - 2010. - № 23(7). - P.775-780.

338. Sanchez PL. Structural heart disease: a new chapter in cardiovascular disease /Sanchez PL, Fernandez-Aviles F // ESC Monographic issue: Structural Heart Disease. Ed. Ruiz C.E. Eur Heart J. – 2010. - №12 (suppl. E). – P. e1.

339. Sato H. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial /Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. // Stroke. – 2006. - № 37. – P. 447–451.

340. Schneider MP. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis /Schneider MP, Hua TA, Bohm M,Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE // J Am Coll Cardiol. – 2010. - №55. – P.2299–2307.

341. Schoen T. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women /Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D // J Am Coll Cardiol. – 2012. - №60. – P. 1421–1428.

342. Schroeder K. How Can We Improve Adherence to Blood Pressure – Lowering Medication in Ambulatory Care? Systematic Review of Randomized Controlled Trials /Schroeder K, Ebrahim Sh// Arch Intern Med. – 2004. - № 164. – P. 722–32.

343. Schroeder K. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings /Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. - №2. – P. CD004804.

344. Semplicini A. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? /Semplicini A, Maresca A, Boscolo G et al. // Arch Intern Med. - 2003. - №6. - P.163-211.

345. Senoo K. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of atrial fibrillation: AMADEUS Trial /Senoo K, Lip GY, Lane DA, Buller HR, Kotecha D // Stroke. – 2015. - №46. – P.2523–2528. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009487.

346. Sever PS. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial /Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. for the ASCOT Investigators // Lancet. – 2005. - № 366. – P. 895–906.

347. Shah M. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis /Shah M, AvgilTsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behlouli H, Guo H, Pilote L // Circulation. – 2014. - №129. – P.1196–1203.

348. Shin HK. Mild Included Hypertension Improves Blood Flow and oxygen metabolism in transient focal ischemia /Shin HK, Nishimura M, Jones PB // Stroke. - 2008. - №39. - P. 1548-1555.

349. Shore S. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence /Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, Longo L, Jackevicius C, Rose A, Turakhia MP // JAMA. – 2015. -№ 313. – P.1443–50.

350. Siebert J. Hemodynamic findings in patients with brain stroke /Siebert J, Gutknecht P, Molisz A, Trzeciak B, Nyka W // Arch Med Sci. – 2012. - №2. - P. 372-374.

351. Simons LA. Medium- to long-term persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Australian experience /Simons LA, Ortiz M, Freedman B, Waterhouse BJ, Colquhoun D // Curr Med Res Opin. – 2017. - №33(7). – P. 1337-1341. doi: 10.1080/03007995.2017.1321535.

352. Spah F. Potential beneficial effects of urapidil in primary and secondary prevention of stroke /Spah F, Walsemann SO // Blood pressure. – 1995. - №4, Suppl. 3. – P. 62-7.

353. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control /SPRINT Research Group. // N. Engl. J. Med. - 2015, - V. 373. - P. 2103–2116.

354. Steg PG. RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry /Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO// Heart. – 2012. - № 98. – P.195–201.

355. Steinberg BA. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: rationale and design of the ORBIT-AF II registry /Steinberg BA, Blanco RG, Ollis D, et al. // Am Heart J. – 2014. - №168. – P.160-167.

356. Steinberg BA. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries /Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A,Peterson ED, Fox KAA; GARFIELD-AF; ORBIT-AF Investigators// Am Heart J. – 2017. - №194. – P.132-140.

357. Steinberg BA. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial /Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, et al; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators //Eur Heart J. – 2015. - № 36. – P.288–296. doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.

358. Steinberg BA. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation /Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP, Ansell J, Chang P, Fonarow GC, Gersh B, Mahaffey KW, Kowey PR, Ezekowitz MD, Singer DE, Thomas L, Peterson ED, Hylek EM // J Am Heart Assoc. – 2013. - № 2(6). – P.e000535. doi: 10.1161/JAHA.113.000535.

359. Steinberg BA. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry /Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, Ezekowitz MD,Ansell J, Kowey P, Singer DE, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek E, Go AS, Chang P,Peterson ED; ORBIT-AF Investigators and Patients // Circulation. – 2013. - №128(7). – P.721-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927.

360. Steinberg BA. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry /Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2016. - №68. – P.2597-2604.

361. Steinberg BA. ORBIT AF II: Association of Inappropriate Dosing of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants and Risk of Adverse Events: Results from the ORBIT AF II Registry /Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. // ESC Scientific Session.

362. Stępińska J. Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry /Stępińska J, Kremis E, Konopka A, Wożakowska-Kapłon B, Ruszkowski P, Kukla P, Kayani G // Kardiol Pol. – 2016. - №74(4). – P.362-71.

363. Stewart S. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study / Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ // Heart. – 2001. - № 86. – P. 516–521.

364. Suri MF. Effect of treatment of elevated blood pressure on neurological deterioration in patients with acute intracerebral hemorrhage /Suri MF, Suarez JI, Rodrigue TC, Zaidat OO, Vazquez G, Wensel A, Selman WR // Neurocrit Care. – 2008. - №9(2). - P.177-182.

365. Takabayashi K. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry /Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M // Stroke. - 2015. - №46(12). – P.3354-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010947.

366. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT) /The ALLHAT Officers and Coordinators // JAMA. – 2002. - № 288. – P. 2981–97.

367. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee / Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack // Cerebrovasc. Dis. - 2008. - №25. - P. 457-507.

368. Thrall G. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review /Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY // Am J Med. – 2006. - №119. – P. 448.e1–19.

369. Tikhonoff V. Blood Pressure as a prognostic factor acute stroke /Tikhonoff V, Zhang H, Richart T et al. //Lancet Neurol. - 2009. - №8. - P. 938-948.

370. Turk UO. Evaluation of the impact of warfarin time in therapeutic range on outcomes of patients with atrial fibrillation in Turkey: perspectives from the observational, prospective WATER Registry /Turk UO, Tuncer E, Alioglu E, Yuksel K, Pekel N, Ozpelit E, Vuran O, Tengiz I // Cardiol J. – 2015. - №22(5). – P.567-75.

371. Van Der Meersch H. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-

analysis /Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS // Am Heart J. – 2017. - №184. – P.37-46. doi:10.1016/j.ahj.2016.09.016.

372. Vanassche T. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES/Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al.// Eur Heart J. – 2015. - №36. – P.281–287a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu307.

373. Vemmos KN. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke /Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K // J. Intern. Med. – 2004. - №255. - P. 257-265.

374. Verheugt FWA. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry /Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, Bassand JP, Camm AJ, Cools F, Eikelboom J, Kayani G, Lim TW, Misselwitz F, Pieper KS, van Eickels M, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators// Eur Heart J. – 2018. - №39(6). – P. 464-473.

375. Visser M. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults /Visser M, Bouter LM, McQuillan GM,Wener MH, Harris TB // JAMA. – 1999. - №282. – P.2131–2135.

376. Wachtell K. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study /Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB // J Am Coll Cardiol. – 2005. - №45. – P.712–719.

377. Waeber B, Brunner HR, Metry JM. Compliance with antihypertensive treatment: implication to practice /Waeber B, Brunner HR, Metry JM // Blood Pressure. – 1997. -№ 6. –P. 326–31.

378. Wanahita N. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis /Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS // Am Heart J. – 2008. -№155. –P.310–315.

379. Wang TJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation /Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ // JAMA. – 2004. - №292. – P.2471–2477.

380. Watanabe H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study /Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S et al. //Am. Heart J. - 2009. - № 158 (4). - P. 629–636.

381. Weijs B. Patients originally diagnosed with idiopathic atrial fibrillation more often suffer from insidious coronary artery disease compared to healthy sinus rhythm controls /Weijs B, Pisters R, Haest RJ, Kragten JA, Joosen IA, Versteylen M, Timmermans CC, Pison L, Blaauw Y, Hofstra L, Nieuwlaat R, Wildberger J, Crijns HJ // Heart Rhythm. – 2012. - №9(12). – P. 1923-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.08.013.

382. Whelton PK. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline forthe Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults /Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison, Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P,Ovbiagele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, WilliamsonJD, Wright Jr JT // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. - №71(19). – P. e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

383. WHO / Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 // Geneva: World Health Organization, 2013.

384. Wieloch M. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA /Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ // Eur Heart J. – 2011. - №32(18). – P.2282-9.

385. Witt DM. Non-vitamin K anticoagulant dose selection: it's best to read and follow the directions /Witt DM, Hansen AL // J Am Coll Cardiol. – 2016. - №68. – P. 2605-2607.

386. Yang F. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease /Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, Hoang DD, Winkelmayer WC, Schmitt S, Frayne SM, Phibbs CS, Turakhia MP //Heart. – 2017. - №103(11). – P.818-826. doi:10.1136/heartjnl-2016-309266.

387. Yao X. Non–vitamin k antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction /Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al. // J Am Coll Cardiol. – 2017. - № 69. – P.2779-2790.

388. Yoshida K. Effect of Sex Differences on the Association Between Stroke Risk and Left Atrial Anatomy or Mechanics in Patients With Atrial Fibrillation /Yoshida K, Obokata M, Kurosawa K, Sorimachi H, Kurabayashi M, Negishi K // Circ Cardiovasc Imaging. – 2016. - №9(10). 10.1161/CIRCIMAGING.116.004999

389. Zampaglione B. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation /Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M// Hypertension. – 1996. - №27. – P.144–47.

390. Zernike W.Evaluating the effectiveness of two teaching strategies for patients diagnosed with hypertension /Zernike W, Henderson A // J Clin Nurs. – 1998. - №7 (1). – P. 37–44.

Список таблиц

Таблица 1. Частота встречаемости и некоторые особенности основных подтипов ишемического инсульта.	20
Таблица 2. Шкалы CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED, используемые для оценки риска тромбоэмболических (инсульта) и геморрагических осложнений у больных с ФП.	38
Таблица 3. Шкала SAMe-TT_2R_2.	43
Таблица 4. Зарубежные наблюдательные исследования пациентов с фибрилляцией предсердий (Приложение 1)	215
Таблица 5. Отечественные наблюдательные исследования пациентов с ФП: антитромботическая профилактика (Приложение 2)	217
Таблица 6. Сопоставление данных отечественных наблюдательных исследований пациентов с АГ с собственными результатами.	65
Таблица 7. Динамика набора пациентов в регистр ФП.	84
Таблица 8. Возраст, риск тромбоэмболических событий и кровотечений у больных с различными формами ФП.	94
Таблица 9. Эхокардиографические параметры у пациентов с различными формами ФП.	95
Таблица 10. Доля больных, получавших различные варианты антикоагулянтной профилактики, среди пациентов с разными формами ФП.	96
Таблица 11. Распределение больных с преходящими и постоянной формами ФП в зависимости от количества перенесенных НМК.	98
Таблица 12. Эхокардиографические параметры у пациентов с ФП, не перенесших НМК, перенесших одно и повторные НМК.	100
Таблица 13. Доля больных, получавших различные варианты антикоагулянтной профилактики, среди не переносивших НМК, перенесших одно и несколько НМК.	101
Таблица 14. Эхокардиографические параметры и возраст у больных Регистра ФП со сниженными и нормальными значениями СКФ.	114
Таблица 15. Назначение варфарина и продолжительность госпитализации у пациентов Групп 1 и 3 регистра ФП.	121
Таблица 16. Частота встречаемости различных симптомов в момент госпитализации у больных Группы 3ФП.	123
Таблица 17. Эхокардиографические параметры у больных Группы 3ФП, которым синусовый ритм был восстановлен на догоспитальном этапе, в стационаре, или не был восстановлен.	124
Таблица 18. Частота сердечных сокращений у больных Группы 3ФП.	126
Таблица 19. Применение антитромботических препаратов на догоспитальном этапе, в стационаре и по итогам наблюдения у больных Групп 3 ФП и 4 ФП.	135

Таблица 20. Параметры липидного спектра у пациентов регистра АГ, получавших и не получавших статины.	143
Таблица 21. Эхокардиографические параметры у больных регистра АГ с и без мерцательной аритмии.	144
Таблица 22. Варианты моно- и комбинированной гипотензивной терапии у пациентов Групп 1АГ и 2 АГ.	147
Таблица 23. Отличия в частоте применения различных комбинаций гипотензивных препаратов в условиях стационара и поликлиник.	147
Таблица 24. Основные параметры пациентов Группы 3 АГ, разделенных по способу снижения АД.	155

Список иллюстраций

Рисунок 1. Сопоставление частоты применения гипотензивных препаратов различных групп у больных с АГ в отечественных наблюдательных исследованиях.	66
Рисунок 2. Количество пациентов (обозначено цифрами) в трех Группах регистра ФП.	84
Рисунок 3. Структура исследования.	89
Рисунок 4. Распределение больных с ФП по возрасту и полу.	91
Рисунок 5. Распределение пациентов с различными формами ФП в трех Группах регистра.	93
Рисунок 6. Распределение типов перенесенного нарушения мозгового кровообращения у больных с различными формами ФП.	97
Рисунок 7. Распределение пациентов регистра по нозологиям.	102
Рисунок 8. ГБ и ИБС у пациентов регистра.	103
Рисунок 9. Клинические проявления ИБС в диагнозах пациентов регистра.	103
Рисунок 10. Динамика САД и ДАД у больных Группы 3ФП.	105
Рисунок 11. Риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов регистра ФП.	108
Рисунок 12. Частота встречаемости факторов риска инсульта, входящих в шкалу CHA2DS2-VASc, у пациентов регистра ФП.	109
Рисунок 13. Функциональные классы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ФП.	111
Рисунок 14. Формы ФП у больных с различными ФК ХСН и с различной выраженностью симптомов ФП.	112
Рисунок 15. СКФ у пациентов Регистра ФП.	113
Рисунок 16. СКФ у пациентов с различными формами ФП.	115
Рисунок 17. Антитромботическая профилактика у пациентов регистра ФП в амбулаторной практике.	116
Рисунок 18. Антитромботическая профилактика у пациентов стационара к моменту выписки.	117
Рисунок 19. Антитромботическая профилактика у пациентов с различным риском тромбоэмболических осложнений, рассчитанным по шкале CHA_2DS_2-Vasc.	119
Рисунок 20. Антитромботическая профилактика у пациентов с различным риском геморрагических осложнений, рассчитанным по шкале HAS-BLED.	119
Рисунок 21. Динамика продолжительности лечения больных с ФП в 2009-2015 гг	120
Рисунок 22. Койко-день у пациентов регистра ФП, получавших варфарин при выписке из стационара, с различными значениями МНО.	122
Рисунок 23. Антиаритмические препараты, использовавшиеся для восстановления синусового ритма у больных Группы 3ФП.	124

Рисунок 24. Динамика частоты сердечных сокращений у больных Группы 3ФП.	125
Рисунок 25. Антитромботическая профилактика у пациентов Группы 3ФП до, во время, и после лечения в стационаре.	128
Рисунок 26. Достигнутая степень гипокоагуляции у пациентов Группы 3ФП, получавших варфарин до и во время стационарного лечения.	128
Рисунок 27. Частота рецидивов ФП и способы их купирования у 187 больных Группы 3ФП, с которыми удалось вступить в телефонный контакт.	131
Рисунок 28. Использование антитромботических препаратов у больных Группы 4ФП до и после госпитализации при проспективном наблюдении.	132
Рисунок 29. Частота применения различных антитромботических препаратов у больных Группы 3ФП и Группы 4ФП.	136
Рисунок 30. Антитромботическая профилактика у больных с ФП на догоспитальном этапе, в момент выписки из стационара и по итогам проспективного наблюдения при разделении пациентов по уровню СКФ.	137
Рисунок 31. Динамика частоты назначения препаратов различных групп с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП в 2009-2017 гг.	138
Рисунок 32. Распределение больных с АГ по возрасту и полу.	141
Рисунок 33. Функциональные классы ХСН у больных регистра АГ.	145
Рисунок 34. Частота назначения гипотензивных препаратов различных классов больным стационара и поликлиник.	146
Рисунок 35. Частота применения различных ИАПФ у пациентов стационара и поликлиник.	148
Рисунок 36. Частота применения различных бета-адреноблокаторов у пациентов стационара и поликлиник.	149
Рисунок 37. Частота применения различных диуретиков у пациентов стационара и поликлиник.	150
Рисунок 38. Частота применения различных антагонистов кальция у пациентов стационара и поликлиник.	151
Рисунок 39. Адекватность фармакотерапии у больных стационара и поликлиник.	152
Рисунок 40. Динамика артериального давления у пациентов Группы 1АГ	154
Рисунок 41. Изменение САД в Подгруппах с различными способами гипотензивной терапии.	156
Рисунок 42. Выживаемость пациентов Подгруппы 3АГ-1 и Подгруппы 3АГ-2.	157
Рисунок 43. Выживаемость пациентов, разделенных на терцили по уровню САД, достигнутого к 20-й минуте.	158

Рисунок 44. Выживаемость больных с более легкой и более тяжелой неврологической симптоматикой, разделенных по медиане САД на 20-й минуте лечения.	159
Рисунок 45. Офисное САД при исходном обследовании и на втором визите.	161
Рисунок 46. Динамика среднесуточного САД при исходном СМАД и на втором визите.	162
Рисунок 47. Изменения суточной гипербарической нагрузки по данным СМАД за время наблюдения за пациентами Группы 4АГ.	163
Рисунок 48. Распределение больных по формам ФП: сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных наблюдательных исследований.	166
Рисунок 49. Частота выявления основных сердечно-сосудистых факторов риска у больных с ФП. Сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных наблюдательных исследований.	171
Рисунок 50. Распределение больных с ФП по ФК ХСН: сопоставление собственных данных с результатами отечественных и зарубежных наблюдательных исследований.	174
Рисунок 51. Распределение больных с ФП по стадиям ХБП. Сопоставление собственных и зарубежных данных.	175
Рисунок 52. Частота применения антитромботических препаратов с целью профилактики инсульта у больных с ФП по данным зарубежных, отечественных исследований и собственных наблюдений.	178
Рисунок 53. Сопоставление некоторых наблюдений из отечественных регистров больных с АГ с собственными данными.	194
Рисунок 54. Сопоставление частоты применения антигипертензивных препаратов различных групп в отечественных наблюдательных исследованиях и в нашем регистре АГ.	196

Список сокращений

АА - антиагреганты
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДср – среднее артериальное давление
АВК – антагонисты витамина К
АИР – агонисты имидазолиновых рецепторов
АК – антикоагулянты
Ао - аорта
АРА2 - антагонисты рецепторов к ангиотензину 2
АСК - ацетилсалициловая кислота
ББ - бета-блокаторы
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ГБ – гипертоническая болезнь
Д – диуретики
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДИ - доверительный интервал
ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИИ - ишемический инсульт
ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
КДО - конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КСО - конечный систолический объем
ЛЖ – левый желудочек сердца
ЛП - левое предсердие
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МА – мерцательная аритмия
МК - митральный клапан
ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка
МНО - международное нормализованное отношение
МР – митральная регургитация
МРТ - магнитно-резонансная томография
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
НОАК – новые оральные антикоагулянты
НМК - нарушение мозгового кровообращения
НСПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОАК - оральные антикоагулянты

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОР - отношение рисков

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РФ – Российская Федерация

САД - систолическое артериальное давление

$САД_{20}$ - САД на 20-й минуте от начала исследования

СД - сахарный диабет

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

СМП – скорая медицинская помощь

СССУ - синдром слабости синусового узла

ТИА - транзиторная ишемическая атака

Тзс – толщина задней стенки левого желудочка сердца

Тмжп – толщина межжелудочковой перегородки

ТП - трепетание предсердий

ТР – трикуспидальная регургитация

ФИ - фракция изгнания

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП - хроническая болезнь почек

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЮАО – Южный административный округ

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EHRA–European Heart Rhythm Association, Европейская Ассоциация по Сердечному Ритму

FDA – Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study

NNT– number need to treat, количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события

TTR – time in therapeutic range, время нахождения в целевом диапазоне значений МНО