

ЕФИМОВА ОКСАНА ИГОРЕВНА

**СТРАТЕГИЯ АМБУЛАТОРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ
КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Павлова Татьяна Валентиновна**

Официальные оппоненты:

Вавилова Татьяна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Андреев Денис Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва.

Защита диссертации состоится «15» октября 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,**
доктор медицинских наук,
профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма, поражающим около 2-4% взрослого населения. Прогнозируется увеличение числа случаев ФП в будущем, что обусловлено старением населения и совершенствованием методов диагностики, позволяющих выявлять бессимптомные формы аритмии [Hindricks G. et al., 2021]. ФП значительно повышает риск развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [Wolf P.A. et al., 1991; Conen D. et al., 2011]. Второе место среди причин смертности от сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое также является основной причиной инвалидизации населения во всем мире [Benjamin E. J. et al., 2017]. Наряду с этим, частота повторных инсультов составляет 0,79 случая на 1000 населения, из которых 87,5% занимают ишемические инсульты. При этом распространенность повторных инсультов среди всех ОНМК достигает 25,5% [Стаховская Л. В. и др., 2016].

В соответствии с современными статистическими данными, на долю кардиоэмболических инсультов (КЭИ) приходится 38% всех случаев ОНМК ишемического генеза [Urbinielli R. et al., 2001]. Патогенез КЭИ связан с закупоркой мозговых артерий тромбами, которые образуются в полостях сердца. Для снижения риска ТЭО у пациентов с ФП ключевую роль играет длительная терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) [Hindricks G. et al., 2021; Steffel J. et al., 2018]. Важно подчеркнуть, что для пациентов, перенесших КЭИ, важную роль играет не только прием ОАК, но и целый комплекс других препаратов, необходимых для лечения основного заболевания и сопутствующей патологии. По окончании лечения в специализированных неврологических отделениях больные, перенесшие ОНМК, продолжают наблюдаться и получать терапию в амбулаторных условиях.

Ключевыми задачами амбулаторного этапа является продолжение мероприятий, направленных на оптимизацию реабилитации, а также проведение профилактических мер с целью снижения рисков развития повторных ТЭО и вторичных осложнений инсульта. Известно, что эффективность профилактики ОНМК у пациентов с ФП зависит от назначения оптимальной медикаментозной терапии лечащими врачами, а также высокой приверженности пациентов к лечению. При этом, несмотря на наличие большого количества клинических рекомендаций, регулирующих долгосрочную терапию пациентов с ФП, в реальной клинической практике к настоящему моменту отсутствуют четко разработанные программы амбулаторного ведения больных после перенесенного КЭИ [Золотовская, И. А. и др., 2016]. В следствии чего, по данным литературы, и рецидив КЭИ возникает достаточно часто – от 1 до 22% [Arboix, A. et al., 2010].

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день подходы к лечению ФП детально регламентированы клиническими рекомендациями [Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых: клинические рекомендации, 2020]. Кроме того, тактика терапии КЭИ также хорошо изучена и внедрена в практику [Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации, 2024; Steffel J. et al., 2021; Kleindorfer D. O. et al., 2021; Ruff C. T. et al., 2014; Kamel, H. et al., 2017]. Тем не менее, несмотря на целый ряд клинических рекомендаций, основная проблема по ведению пациентов с ФП, заключается в пробелах амбулаторного этапа. Основные сложности связаны с оптимизацией медикаментозной терапии, низкой приверженностью лечению как со стороны врачей, так и пациентов. В научной литературе описаны успешные модели антикоагулянтных клиник, где обеспечивается тщательный контроль за пациентами на фоне приема ОАК

[Вавилова Т. В. и др., 2020; Tripodi A. et al., 2023], однако отсутствуют данные о результатах комплексного ведения пациентов с ФП, перенесших КЭИ, на амбулаторном этапе. Наша работа позволила сформулировать четкие рекомендации по ведению больных данного профиля и разработать персонифицированные алгоритмы.

Цель исследования. Улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, путем создания комплексной системы амбулаторного мониторинга.

Задачи исследования:

1. Оценить исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов с КЭИ, развившимся на фоне ФП.
2. Разработать комплексную систему амбулаторного мониторинга пациентов с ФП, перенесших КЭИ.
3. Сравнить частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, при предлагаемой комплексной системе амбулаторного мониторинга и при существующей системе амбулаторного наблюдения по месту жительства.
4. Оценить приверженность к антикоагулянтной терапии (АКТ) в зависимости от системы мониторинга и ее влияние на прогноз у пациентов с ФП, перенесших КЭИ.

Научная новизна

Впервые была создана комплексная система амбулаторного мониторинга пациентов с ФП, перенесших КЭИ, доказавшая преимущество по влиянию на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности в сравнении с существующей системой амбулаторного мониторингирования в рамках специально спланированного проспективного исследования.

Впервые был разработан алгоритм оптимального персонифицированного ведения пациентов с ФП, перенесших КЭИ, на амбулаторном этапе.

Впервые разработана программа для электронно-вычислительной машины (ЭВМ), включающая алгоритм выбора ОАК у пациента с ФП с учетом его индивидуальных особенностей (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619796).

Теоретическая и практическая значимость. Разработанная и запатентованная компьютерная программа предназначена для внедрения в рутинную клиническую практику с целью оптимизации ведения пациентов. Ее применение рекомендовано врачам общей практики, кардиологам, терапевтам лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) здравоохранения с целью выбора наиболее эффективного и безопасного ОАК с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Созданный алгоритм комплексного подхода к ведению пациентов с ФП, перенесших КЭИ, способствует повышению эффективности работы амбулаторных служб. Он стандартизирует процесс принятия клинических решений. Внедрение такого алгоритма сокращает нагрузку на врачей первичного звена за счет автоматизации рутинных задач, минимизирует ошибки и обеспечивает преемственность между этапами лечения.

Результаты исследования подтверждают необходимость организации в регионах Российской Федерации (РФ) специализированных кабинетов вторичной профилактики для пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Такие кабинеты позволят повысить безопасность терапии, усилить эффективность профилактики, а также увеличить приверженность пациентов к лечению. Внедрение таких структур обеспечит преемственность между стационаром и амбулаторным звеном.

Результаты исследования обладают значимым образовательным потенциалом и могут быть внедрены в учебные программы медицинских вузов, в систему повышения квалификации врачей кардиологов и терапевтов, неврологов, а также врачей общей практики.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по ведению пациентов с ФП, перенесших КЭИ, а также на основании оценки степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с ФП, перенесшие КЭИ и получившие лечение по поводу ОНМК в соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций. В процессе исследования использованы клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования, методы статистического анализа. Математическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM, США), пакеты прикладных программ Statistica 10.0.228.8, Excel-2013, Access-2010, Word-2010 (MicrosoftCorp., США).

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие КЭИ у пациентов с ФП обусловлено отсутствием своевременной диагностики данной аритмии, а в случае установленного диагноза ФП – неадекватным лечением и отсутствием контроля факторов риска.
2. Внедрение комплексной системы амбулаторного мониторинга обеспечивает статистически значимое снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и повышает выживаемость пациентов с ФП, перенесших КЭИ.
3. Отсутствие приема антикоагулянтов более, чем в семь раз повышает риск наступления летального исхода у пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Использование комплексной системы амбулаторного мониторинга позволяет обеспечить максимальную приверженность пациентов к АКТ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале. В проспективное исследование было включено 139 пациентов. В работе использовались современные высокоспецифичные и чувствительные диагностические методы, а также была проведена статистическая обработка данных с применением принципов научно-обоснованной медицинской практики. Основные математические вычисления статистических показателей и корреляций осуществлялись с помощью программ IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM, США), пакеты прикладных программ Statistica 10.0.228.8, Excel-2013, Access-2010, Word-2010 (MicrosoftCorp., США).

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием (Казань, 2020, Санкт-Петербург, 2021), международном конгрессе ESC Heart and Stroke (Barcelona, 2020), Всероссийской конференции с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020), Форуме молодых кардиологов (Самара, 2021, Москва, 2022, Самара 2025), научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Самара, 2022), XV Межрегиональной научно-практической конференции Тольяттинская осень (Тольятти, 2022), Форуме антикоагулянтной терапии (Москва, 2022), X Санкт – Петербургской школе аритмологии с международным участием (Санкт – Петербург, 2022), II Международном Евроазиатском Форуме врачей внутренней

медицины (Уфа, 2023), научно-практической конференции «Современные вопросы неврологии» (Самара, май 2024, ноябрь 2024), V Санкт – Петербургском аритмологическом форуме с международным участием (Санкт – Петербург, 2024), XII Санкт – Петербургской школе аритмологии с международным участием (Санкт – Петербург, 2024), IV Евразийском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (Уфа, 2024), XI Всероссийском съезде аритмологов (Красноярск, 2025).

Апробация работы состоялась 13.11.2024г. на совместном заседании профессорско-преподавательского состава кафедр пропедевтической терапии с курсом кардиологии, кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, кафедры внутренних болезней, кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации» (ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава РФ»).

Внедрение результатов исследования. Разработанные в диссертации персонифицированные подходы внедрены в практическую деятельность государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) «Самарской областной клинической больницы им В. Д. Середавина» (СОКБ им. В. Д. Середавина).

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава РФ».

Личный вклад автора. Автором на основе собственных клинических наблюдений, анализа современной отечественной и зарубежной научной литературы под руководством научного руководителя сформулирована тема диссертационного исследования, определены цель и задачи, разработан план работы. Диссертант принимал участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных с ФП, перенесших КЭИ, ведении их на этапе реабилитации в течение 12 месяцев, проведении статистической обработки полученных результатов, разработке алгоритма для компьютерной программы. Автором проведен подробный анализ полученных результатов с последующей статистической обработкой данных, сформулированы обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Диссертационная работа соответствует инициативному плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной теме кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Номер государственного учета НИОКТР: АААА-А20-120060890050-7. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности: направление подготовки: 31.06.01 – Клиническая медицина, специальность: 3.1.20. – Кардиология.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций, из них 2 статьи, входящих в международную базу цитирования Scopus. Разработана программа для ЭВМ, включающая алгоритм выбора ОАК у пациента с ФП с учетом его индивидуальных особенностей (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619796).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, главы материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертация изложена на 120 страницах. В работе представлено 13 рисунков, 22 таблицы и 2 клинических примера. В списке литературы содержится 113 источников литературы, из которых 26 - отечественных и 87 - иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект и дизайн исследования. Исследование выполнено на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава РФ», на базе ГБУЗ «СОКБ им.В.Д.Серedaвина», в период с 2017 по 2019 годы. Исследование было проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ). По дизайну диссертационное исследование было открытым проспективным одноцентровым рандомизированным, и включало три этапа (рис.1).

Выборка пациентов была сформирована в соответствии с заявленной целью и задачами, основываясь на рекомендациях Центра доказательной медицины ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава РФ» в период с 01.01.2017 по 31.12.2019 [Котельников, Г. П. и др., 2000].

I этап исследования. Всего за указанный период в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ СОКБ им. В.Д.Серedaвина было пролечено 3 042 пациента с ишемическим инсультом, из которых КЭИ был диагностирован у 575 человек, что составило 18,90% от общего числа ОНМК. Из них 139 человек имели все критерии включения в исследование и не имели ни одного критерия не включения.

Критерии включения в исследование:

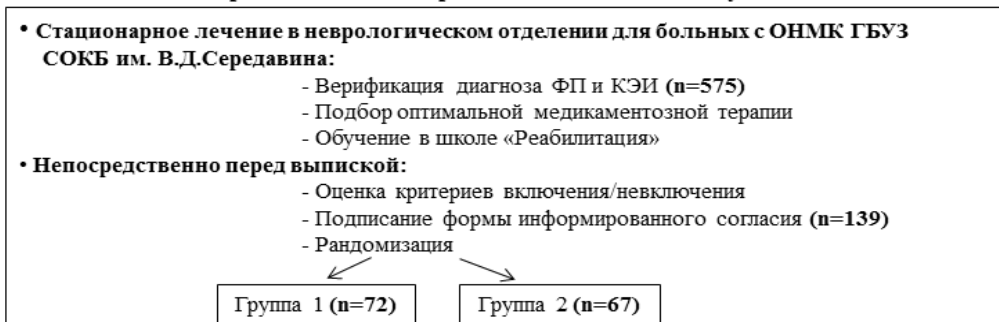
1. наличие подписанной формы добровольного информированного согласия пациентов (ФИС) на участие в исследовании;
2. наличие подтвержденной ФП по данным электрокардиограммы или суточного мониторирования электрокардиограммы на момент включения или в анамнезе;
3. госпитализация в неврологическое отделение для больных с ОНМК в остром периоде КЭИ, развившимся вследствие ФП;
4. Возраст 60-90 лет.

Критерии не включения в исследование:

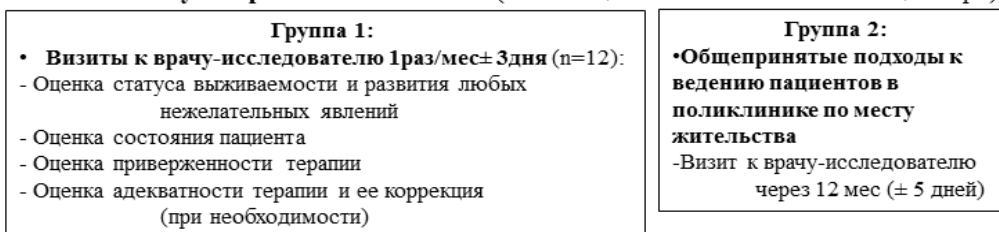
1. предполагаемая продолжительность жизни пациента менее 12 месяцев;
2. невозможность контакта с пациентом;
3. наличие противопоказаний к проведению АКТ;
4. возраст < 60 лет или > 90 лет;
5. тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III, функциональный класс IV New York Heart Association (NYHA));
6. заболевания щитовидной железы;
7. стеноз сосудов брахиоцефального ствола > 50%;
8. протезирование клапанов сердца механическими протезами, митральный стеноз средней и тяжелой степени;
9. Клиренс креатинина < 25 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта;
10. декомпенсированный сахарный диабет (СД);
11. заболевания крови.

Наиболее часто встречались следующие критерии не включения: предполагаемая продолжительность жизни пациента менее 12 месяцев, отказ от участия в исследовании пациентов или их родственников, стеноз сосудов брахиоцефального ствола >50%.

I этап: Формирование группы пациентов с фибрилляцией предсердий и развившимся кардиоэмболическим инсультом



II этап: Амбулаторный этап лечения (12 месяцев после выписки из стационара)



III этап: Сравнительная оценка исходов амбулаторного этапа лечения

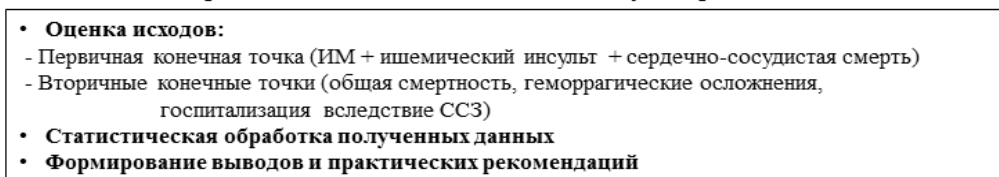


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Диагноз КЭИ (код по МКБ-10 I63.4) у всех пациентов был верифицирован на основании:

- ✓ наличия кардиального источника эмболии высокого риска;
- ✓ по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии – повреждение коры головного мозга, мозжечка или субкортикальный полушарный инфаркт более 1,5 см в диаметре.

Все больные с ФП и развившимся КЭИ получили комплексное лечение в полном объеме в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [Алферова В.В. и др., 2017], регламентирующими порядок ведения данной категории больных. В ходе стационарного лечения все пациенты прошли обучение в школе «Реабилитация», программа которой включала занятия, посвященные просвещению пациентов и их родственников. К моменту выписки из стационара всем пациентам была подобрана оптимальная медикаментозная терапия, включавшая препараты для вторичной профилактики (оральные антикоагулянты, препараты для контроля артериального давления, липидного профиля), коррекцию сопутствующей патологии (гипогликемическая, антиаритмическая терапия), а также проведена коррекция ХСН, почечной и печеночной функции. В рамках нашего диссертационного исследования был разработан компьютерный алгоритм по выбору наиболее эффективного и безопасного орального антикоагулянта для конкретного пациента с целью улучшения результатов оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе (<http://wordslan.ru/med/med.php>). Данная

программа была создана на основании актуальных версий клинических рекомендаций и инструкций по применению оральных антикоагулянтов (<https://www.rlsnet.ru>) и суммирует всю доступную научно доказанную информацию о назначении этих лекарственных средств у пациентов с ФП. Программа реализована в виде интерактивного интерфейса с последовательно открывающимися окнами для ввода данных пациента, включая анамнез, клинические показатели, результаты обследований, а также параметры оценки тромбоэмболических и геморрагических рисков. После заполнения всех полей система автоматически рассчитывает баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc, анализирует факторы риска кровотечений, предлагает к выбору определенный оральный антикоагулянт с учетом индивидуальных особенностей больного, а также дает дополнительные рекомендации по дальнейшей тактике ведения пациента. Разработанная программа является системой поддержки принятия решений для практических врачей о персонифицированном назначении орального антикоагулянта пациентам с ФП. Программа апробирована в рамках нашего диссертационного исследования и нами получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа выбора орального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий» № 2020619796 от 25.08.2020г.

Все пациенты получили индивидуальные рекомендации по модификации образа жизни и повышению приверженности терапии, включая методы самоконтроля, а с их родственниками проведены разъяснительные беседы о важности соблюдения врачебных назначений и создании поддерживающей среды.

При выписке из стационара пациенты с ФП и КЭИ были оценены на наличие критериев включения в исследование и отсутствия критериев не включения. В итоге, всем заявленным параметрам соответствовали 139 человек, которые и составили популяцию исследования.

В рамках диссертационной работы у всех пациентов, включенных в исследование, мы провели тщательный анализ клинических и анамнестических данных, факторов риска развития КЭИ, частоты назначения и спектра сопутствующей медикаментозной терапии на момент возникновения инсульта, что позволило нам описать «портрет пациента» с ФП, у которого развился КЭИ.

После подписания ФИС пациенты были рандомизированы на две группы с помощью генератора случайных чисел:

- 1 группа – 72 пациента,
- 2 группа – 67 пациентов.

II этап исследования заключался в наблюдении за пациентами, включенными в диссертационную работу, в течение 12 месяцев с момента выписки из стационара. При этом пациенты, рандомизированные в 1 группу, проходили амбулаторный этап лечения в соответствии с разработанной нами *комплексной системой амбулаторного мониторинга*, которая представляет собой программу контроля состояния пациентов и проводимой терапии, созданную специально для больных с ФП, перенесших КЭИ. Контрольные визиты к врачу-исследователю осуществлялись 1 раз в месяц (± 3 суток), в течение 12 месяцев в соответствии с разработанным нами алгоритмом «Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий». Данный алгоритм был создан на основе имеющихся клинических рекомендаций.

На ежемесячном визите врач - специалист оценивал в динамике следующие показатели: жалобы, клиническое состояние, функциональный статус, риск развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, частоту развития любых нежелательных явлений и конечных

точек, адекватность проводимой терапии, соотношение риска/пользы проводимого лечения, приверженность терапии.

В случае необходимости проводилась коррекция медикаментозной терапии. Кроме того, выявлялись и по возможности корректировались модифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска развития кровотечений. В качестве мер по повышению приверженности проводилось мотивационное консультирование пациента и его родственников, информирование о вспомогательных средствах для улучшения комплаентности (специальные коробочки, приложения для смартфонов). Пациент был проинформирован о вероятности возникновения на фоне приема антикоагулянтов «досаждающих кровотечений» (носовые, десневые, небольшие кровоподтеки) и предупрежден о запрете пропуска любой дозы препарата без предварительной консультации с врачом. В случае отсутствия у больного возможности прибыть на визит лично, выполнялся телефонный контакт.

Пациенты, рандомизированные в группу 2 (*стандартная модель ведения*), наблюдались врачом терапевтом или врачом общей практики в поликлинике по месту жительства в соответствии с общепринятыми подходами к реабилитации пациентов данного профиля (приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»). При подписании ФИС пациенты группы 2 были уведомлены о возможности получения консультации специалиста профильного ЛПУ по инициативе врача (по направлению ЛПУ по месту жительства) или пациента (по договору об оказании платных услуг). Контрольный визит для пациентов группы 2 проводился через 12 месяцев (± 5 суток) после выписки из стационара, и по перечню проводимых мероприятий соответствовал ежемесячным визитам, запланированным в группе 1.

III этап исследования заключался в проведении сравнительного анализа частоты исходов среди пациентов 1 и 2 групп:

- первичная комбинированная конечная точка – кумулятивная частота инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти (ССС);
- вторичные конечные точки: общая смертность, геморрагические осложнения, госпитализация по поводу ССЗ.

Кроме того, оценивались приверженность к терапии, анализировалась взаимосвязь развития исходов с терапией, принимаемой пациентом.

Ограничения исследования:

- В исследование не включались пациенты, с которыми было невозможно установить контакт вследствие сенсорно-моторной афазии, выраженных психических и когнитивных нарушений при отсутствии у них родственников или законных представителей;
- Возраст, включенных в наше исследование пациентов был ограничен диапазоном 60-90 лет, что было обусловлено эпидемиологическими данными о максимальной распространенности изучаемых событий именно в этой возрастной группе [Philip, A. W. et al., 1991] и позволило обеспечить ее однородность;
- По дизайну наше исследование было одноцентровым.

Методы исследования. Стационарный этап лечения. Клиническое обследование включало в себя: сбор жалоб, сбор анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол индекс массы тела, наличие вредных привычек), фоновые заболевания: артериальная гипертензия, осложненные формы ишемической болезни сердца, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП), СД, перенесенные ранее инсульт/транзиторная ишемическая атака, геморрагические осложнения в анамнезе, наследственность), физикальный осмотр, оценку степени риска

развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Кроме этого, всем пациентам был проведен расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта для определения дозы ОАК и скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ для верификации стадии ХБП.

Лабораторные исследования выполнялись на базе клинико-диагностической лаборатории СОКБ им.В.Д.Середавина. У всех пациентов при поступлении и через 7 дней был взят клинический анализ крови с определением количества лейкоцитов эритроцитов и их характеристик, тромбоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита на геманализаторе Mindray BC-6800 (Китай). Определение биохимических показателей (креатинина, мочевины, глюкозы, альбуминов, общего холестерина, триглицеридов, калия, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбинового индекса, протромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени, D-димера, фибриногена) проводили по общепризнанным методикам на аппарате BeckmanCoulterAU 680.

Инструментальные исследования были выполнены на базе отделения функциональной диагностики и отделения лучевой диагностики СОКБ им.В.Д.Середавина.

Всем пациентам была выполнена электрокардиография в стандартных 12 отведениях на аппарате ЭК 12Т – 01 – «Р-Д»/141, производство Россия, эхокардиография на аппарате «Vivid 7 DIMENSION». Для уточнения наличия ишемического очага проводились компьютерная томография (аппарат Philips, IncisiveCT 128) или магнитно-резонансная томография (аппарат PHILIPS 1,5T) головного мозга. Для диагностики атеросклероза всем пациентам выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на аппарате «Vivid 7 DIMENSION». С целью выявления латентно протекающей пароксизмальной формы ФП проводили суточное мониторирование электрокардиограммы на аппарате Кардиотехника-07, Инкарт, Санкт - Петербург. При наличии показаний пациенту выполнялась фиброгастроуденоскопия на аппарате OLYMPUS GIF – E3, Япония. При необходимости пациенты осматривались психологом и логопедом.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерных программ IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM, США), пакеты прикладных программ Statistica 10.0.228.8, Excel-2013, Access-2010, Word-2010 (MicrosoftCorp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, на момент поступления в стационар. В исследование было включено 139 пациентов, среди которых 59 мужчин (42,45%) и 80 женщин (57,55%). Медиана среднего возраста наблюдаемых пациентов составила 73,00 (67,00;77,00). По формам ФП распределение было следующим: пациентов с пароксизмальной ФП – 13 (9%) человек, с персистирующей ФП – 39 (28%) человек, а с постоянной ФП – 87 (63%) человек.

Пациенты, страдающие ФП и поступившие в отделение для оказания медицинской помощи больным с инсультом, были коморбидными. Среди сопутствующих заболеваний преобладала артериальная гипертензия – ключевой модифицируемый фактор риска как ФП, так и цереброваскулярных событий. Также с высокой частотой выявлялись ХБП, ишемическая болезнь сердца и ХСН.

Клиническая характеристика пациентов с ФП и КЭИ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ФП и КЭИ

Характеристика	Пациенты, включенные в исследование	
	Число пациентов	%
Общее количество	139	100
Мужчины	59	42,45
Артериальная гипертензия	138	99,28
СД	27	19,42
Курение	13	9,35
Ишемическая болезнь сердца	37	26,62
ИМ в анамнезе	34	24,46
Имплантированный кардиостимулятор	8	5,75
Радиочастотная абляция в анамнезе	5	3,59
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	5	3,59
Аорто – коронарное шунтирование в анамнезе	4	2,88
ХСН I	32	23
ХСН IIА	106	76
ХСН IIБ	0	0
ХСН III	0	0
Функциональный класс I по NYHA	2	1
Функциональный класс II по NYHA	133	96
Функциональный класс III по NYHA	3	2
Функциональный класс IV по NYHA	0	0
Отсутствие ХСН	1	1
ХБП I стадия (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м ² по СКД - EPI)	3	2
ХБП II стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ² по СКД - EPI)	20	14
ХБП III а стадия (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ² по СКД - EPI)	44	32
ХБП III б стадия (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ² по СКД - EPI)	7	5
ХБП IV стадия (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² по СКД - EPI)	1	1
ХБП V стадия (СКФ <15 -29 мл/мин/1,73 м ² по СКД - EPI)	0	0
Отсутствие ХБП	64	46

Сокращения: СД –сахарный диабет, ИМ –инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NYHA - New York Heart Association

Анализ амбулаторных карт и опрос пациентов показал, что на момент развития КЭИ только 66,2% больных (92 человека) получали гипотензивную терапию, причем в 37% случаев (34 пациента) она ограничивалась монотерапией. В структуре применяемых гипотензивных средств доминировали бета-адреноблокаторы, а именно – бисопролол (47 человек, что составляет 51,09% от всех пациентов, принимающих гипотензивную терапию) и метопролол (18 человек, что составляет 19,56%).

Вторыми по частоте использования гипотензивными препаратами являлись представители группы ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - 59 пациентов (64,13% от

общего числа пациентов, принимающих гипотензивную терапию), а именно - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (45 пациентов (48,91%)) и сартаны (14 больных (15,22%)). Наиболее распространенными представителями данной группы препаратов были периндоприл, эналаприл, лозартан и валсартан.

На момент поступления диуретическую терапию получали 24 пациента (17,27%), причем у 6 из них (25% от принимавших диуретики) применялась комбинация петлевого и тиазидного диуретиков в связи с клинически выраженной ХСН. Основными назначенными препаратами были торасемид, индапамид и гидрохлоротиазид. При этом антагонисты минералокортикоидных рецепторов были включены в терапию 16 пациентам (11,51% от общего числа больных). В основном – это верошпирон, и лишь один пациент принимал эплеренон. Стоит отметить, что во время госпитализации все пациенты получили лечение согласно действующим рекомендациям.

Согласно современным рекомендациям, стратификацию риска ТЭО до развития индексного КЭИ мы проводили по шкале CHA₂DS₂-VASc. Распределение факторов риска развития ТЭО в исследуемой группе пациентов было следующим: 0 и 1 баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc не было ни у одного больного, в то время как 3 (2,16%) пациента имели 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, 14 (10,07%) больных – 3 балла, 40 (28,78%) пациентов – 4 балла, 32 (23,02%) больных – 5 баллов, 29 (20,86%) пациентов – 6 баллов, 15 (10,79%) – 7 баллов, 5 (3,60%) больных – 8 баллов и 1 (0,72%) пациент имел по шкале CHA₂DS₂-VASc 9 баллов.

Согласно представленным данным, у всей исследуемой когорты пациентов зафиксирован высокий тромбоэмболический риск (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc до развития индексного инсульта составил 5,01(1,4)), и, в соответствии с современными рекомендациями по лечению пациентов данного профиля, все 139 пациентов нуждались в назначении АКТ, причем 93 (66,91%) из них знали о наличии у них ФП. Учитывая различия алгоритма инициации АКТ в зависимости от пола, мы оценили риск ТЭО у мужчин и женщин отдельно, и он тоже был высоким (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc у мужчин составил 4,58(1,2), а у женщин - 5,32(1,5)). Однако при проведении анализа амбулаторных карт, а также при общении с пациентами и их родственниками, было установлено отсутствие приема адекватной АКТ у большинства больных.

Анализ режимов АКТ на момент развития КЭИ представлен на таблице 2.

Таблица 2. Анализ приема антикоагулянтной терапии на момент развития КЭИ

Характеристика	Пациенты, включенные в исследование	
	Число пациентов	%
Общее количество	139	100
Знали о наличии ФП	93	66,91
Отсутствие приема антикоагулянтов	74	79,57
Ривароксабан 20мг 1 раз в день	2	2,15
Ривароксабан 15мг 1 раз в день	1	1,07
Апиксабан 5мг 2 раза в день	1	1,07
Прием варфарина	15	16,13
Контроль МНО регулярный	2	2,15
Сложности контроля МНО	13	13,98

Сокращения: МНО – международное нормализованное отношение

Следует также указать на неадекватный прием варфарина пациентами с ФП – только у двух пациентов из 15, принимавших данный ОАК, показатель МНО находился в границах терапевтического диапазона (2,0-3,0). Таким образом, из 19 лиц, принимавших антикоагулянты,

адекватной такой вид терапии можно считать только у 6 человек, что составляет 6,45% от общего числа больных, знавших на момент госпитализации о наличии у них ФП, и 4,32% от всех пациентов, включенных в исследование. Полученные данные демонстрируют неудовлетворительное качество АКТ у пациентов с ФП. До развития КЭИ геморрагические осложнения среди пациентов, включенных в исследование, встречались в анамнезе со следующей частотой: мелкие кровотечения наблюдались у 5 пациентов (3,59%), средней степени тяжести – у 4 (2,88%), тяжелых кровотечений ни у кого в анамнезе не было. При этом желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 3 пациентов (2,16%), 2 (1,44%) из которых было из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а 1 (0,72%) – из нижних. Заболевания ЖКТ в анамнезе отмечались у 9 (6,47%) пациентов. Геморрагического инсульта ни у одного пациента в анамнезе не было. Следовательно, на момент развития КЭИ ни у одного из исследуемых пациентов с ФП не было противопоказаний к АКТ.

Таким образом, типичный пациент с ФП, у которого возник КЭИ – это пожилой человек, имеющий несколько сопутствующих заболеваний, а также высокий риск развития ТЭО. Кроме того, характерным является отсутствие адекватной АКТ, при отсутствии противопоказаний к ней, коррекции основных факторов риска развития КЭИ.

Сравнительный анализ групп 1 и 2 по основным клиническим характеристикам. В соответствии с дизайном исследования, в момент выписки была проведена рандомизация пациентов на две группы по принципу дальнейшего ведения на амбулаторном этапе лечения: 1 группа – пациенты находившиеся под наблюдением врача – исследователя (72 человека), 2 группа – пациенты, наблюдавшиеся на уровне первичного звена в соответствии с общепринятой схемой ведения пациентов данного профиля (67 человек). Группы были сопоставимы по антропометрическим данным. Средние показатели представлены в виде медианы, первого и третьего квартиля (таблица 3).

Таблица 3. Антропометрические данные пациентов 1 и 2 групп

Показатель	1 группа Me (Q ₁ ; Q ₃)	2 группа Me (Q ₁ ; Q ₃)	p уровень
Рост, см	168,00 (161,50; 173,00)	168,00 (160,00; 175,00)	0,808
Вес, кг	81,00 (74,50; 90,00)	80,00 (72,00; 90,00)	0,742
Индекс массы тела, кг/м ²	28,00 (26,00; 31,00)	29,00 (25,00; 31,00)	0,958

Сокращения: Me – медиана. Данные указаны в Me (Q₁; Q₃), если не указано иное

Исследуемые группы были сопоставимы между собой по наличию в анамнезе геморрагических осложнений, а также по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии, формам ФП. Соответствующие данные представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Геморрагические осложнения в анамнезе у пациентов 1 и 2 групп

Показатель	1 группа n (%)	2 группа n (%)	p уровень
Анамнез любых кровотечений	3 (4,17 %)	6 (8,96 %)	0,626
Мелкие кровотечения	3 (4,17 %)	2 (2,99 %)	0,904
Средние кровотечения	0 (0,00 %)	4 (5,97 %)	0,544
Тяжелые кровотечения	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1,000
ЖК кровотечения	0 (0,00 %)	3 (4,48 %)	0,649
Из верхних отделов ЖКТ	0 (0,00 %)	2 (2,99 %)	0,762
Из нижних отделов ЖКТ	0 (0,00 %)	1 (1,49 %)	0,879

Сокращения: ЖК – желудочно-кишечный, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Таблица 5. Сопутствующие заболевания у пациентов 1 и 2 групп

Показатель	1 группа		2 группа		р уровень
Пол	жен	муж	жен	муж	0,647
	43 (59,72%)	29 (40,28%)	37 (55,22%)	30 (44,78%)	
Возраст, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	72,50 (67,00; 76,00)		73,00 (69,00; 77,00)		0,158
СД	14 (19,44 %)		13 (19,40 %)		0,997
Артериальная гипертензия	72 (100,00 %)		66 (98,61 %)		0,879
Курение	7 (9,72 %)		6 (8,96 %)		0,938
ИМ в анамнезе	16 (22,22%)		18 (26,87 %)		0,637
Импантированный ЭКС	5 (6,94 %)		3 (4,48 %)		0,802
РЧА в анамнезе	3 (4,17 %)		2 (2,99 %)		0,904
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	4 (5,56 %)		1 (1,49%)		0,680
АКШ в анамнезе	3 (4,17 %)		1 (1,49%)		0,786
Заболевания ЖКТ	7 (9,72 %)		2 (2,99 %)		0,493
ФП					
Фибрилляция предсердий постоянная	39 (54,17 %)		48 (71,64 %)		0,076
Фибрилляция предсердий персистирующая	23 (31,94 %)		16 (23,88 %)		0,412
Фибрилляция предсердий пароксизмальная	10 (13,89%)		3 (4,48 %)		0,339

Данные указаны в п (%), если не указано иное

Сокращения: СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ЭКС – имплантированный кардиостимулятор, РЧА – радиочастотная абляция, АКШ – аорто – коронарное шунтирование, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ФП– фибрилляция предсердий, Ме – медиана

Статистически значимых различий между 1 и 2 группами наблюдения по основным показателям клинического анализа крови, коагулограммы не получено.

Нами были оценены биохимические показатели при поступлении в стационар в группах наблюдаемых пациентов. В целом, по большинству показателей различий выявлено не было, за исключением уровня общего холестерина и триглицеридов. Учитывая, что генез инсульта у наших больных был кардиоэмболический, а не атеротромботический, эти различия не могли оказывать влияние на результаты работы. Но, учитывая стандарты терапии по вторичной профилактике, гиполипидемическая терапия была назначена всем пациентам. При сравнении наблюдаемых пациентов 1 и 2 группы по стадиям ХСН и ХБП не было выявлено статистически значимых различий. Сравнительный анализ групп пациентов по шкалам CHA₂DS₂-VASc (тромбоэмболический риск) и HAS-BLED (риск кровотечений) не выявил статистически значимых различий между изучаемыми когортами, что свидетельствует о сопоставимом профиле рисков в сравниваемых группах. Все пациенты на момент выписки получили оптимальную медикаментозную терапию. Спектр препаратов на момент выписки из стационара представлен на таблице 6.

Таблица 6. Спектр препаратов на момент выписки из стационара

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=67)	р уровень
Бета блокаторы	69 (95,83%)	66 (98,51%)	0,621
Ингибиторы АПФ	61 (84,72%)	54 (50,60%)	0,520

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=67)	p уровень
Антагонисты кальция	12 (16,67%)	22 (32,83%)	0,027
Сартаны	7 (9,72%)	7 (10,45%)	0,887
Диуретики	17 (23,61%)	15 (22,39%)	0,864
Антагонисты альдостерона	58 (80,55%)	59 (88,06%)	0,226
Гиполипидемические препараты	72 (100%)	67 (100%)	1,0
Сахароснижающие препараты	15 (20,83%)	14 (20,90%)	0,993
Антиагреганты	0	0	1,0
Антикоагулянты	72 (100,00%)	67 (100%)	1,0
Варфарин	17 (23,61%)	14 (20,90%)	0,701
Антиаритмик (Амиодарон)	6 (8,31%)	5 (7,46%)	0,849

Сокращения: n – число пациентов, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Таким образом, на момент выписки из стационара рандомизированные группы пациентов продемонстрировали полную сопоставимость по ключевым клиничко-демографическим параметрам, включая профиль тромбозмболических и геморрагических рисков, а также состав получаемой медикаментозной терапии. Данная однородность групп исключает влияние исходных различий на конечные результаты исследования, что подтверждает валидность проведенного сравнительного анализа.

Анализ результатов годового наблюдения пациентов по комплексной системе амбулаторного мониторинга и стандартной модели ведения. Через 12 месяцев удалось связаться со всеми 139 пациентами или их родственниками, включенными в исследование.

По результатам 12-месячного наблюдения проведен сравнительный анализ между группами 1 и 2 по достижению запланированных конечных точек (таблицы 7-9).

Таблица 7. Нежелательные явления, развившиеся у пациентов в течение 12 месяцев амбулаторного лечения

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=67)	p уровень
СД	1 (1,39%)	1 (1,49%)	0,992
ИМ	1 (1,39%)	1 (1,49%)	0,992
КЭИ	1 (1,39%)	13 (19,40%)	0,067
Стентирование коронарных артерий	1 (1,39%)	1 (1,49%)	0,992
Госпитализация вследствие ССЗ	3 (4,17%)	18 (26,87%)	0,021
Декомпенсация ХСН	0 (0,00%)	13 (19,40%)	0,049
Летальный исход вследствие любой причины	3 (4,17%)	18 (26,87%)	0,021
Летальный исход вследствие ССС	1 (1,39%)	18 (26,87%)	<0,0001
Летальный исход из-за онкологии	2 (2,78%)	0 (0,00%)	0,778
Геморрагический инсульт	0 (0,00%)	1 (1,49%)	0,878
кровотечения было	2 (2,78%)	5 (7,46%)	0,634
Тип 1 по BARC	1 (1,39%)	4 (5,97%)	0,641
Тип 2 по BARC	1 (1,39%)	0 (0,00%)	0,888
Тип 3a по BARC	0 (0,00%)	1 (1,49%)	0,879
Желудочно-кишечные кровотечения	1 (1,39 %)	1 (1,49 %)	0,992
Заболевания ЖКТ	8 (11,11 %)	4 (5,97 %)	0,601

Сокращения: СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, КЭИ – кардиоэмболический инсульт, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССС – сердечно-сосудистая смерть, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, BARC – Bleeding Academic Research Consortium, n- число пациентов

Таблица 8. Частота возникновения первичной комбинированной конечной точки (ИМ+Ишемический инсульт+смерть от ССЗ) в зависимости от принципа мониторинга

Показатель	1 группа	2 группа	р уровень
Первичная комбинированная конечная точка	2 (2,78 %)	23 (34,33 %)	0,001

Таблица 9. Частота возникновения вторичной конечной точки в зависимости от принципа мониторинга

Показатель	1 группа	2 группа	р уровень
Общая смертность	3 (4,17%)	18 (26,87%)	0,021
Геморрагические осложнения	2 (2,78%)	5 (7,46%)	0,634
Госпитализация вследствие ССЗ	3 (4,17%)	18 (26,87%)	0,021

Таким образом, через 12 месяцев амбулаторного этапа наблюдения пациентов было выявлено статистически значимое различие между группами по частоте достижения следующих событий:

- первичная комбинированная конечная точка эффективности (ИМ+Ишемический инсульт+ССС);
- вторичные точки эффективности (общая смертность и госпитализация по поводу ССЗ).

Эти конечные точки у пациентов в группе 1 наблюдались реже.

Интервалы времени до возникновения общей и ССС были рассчитаны с использованием метода Каплана – Мейера. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Интервалы времени до возникновения общей и ССС

Показатель	Среднее время выживания М (95% ДИ)		р уровень
	1 группа	2 группа	
Общая смертность	356 (345-367) сут	315 (290-341) сут	< 0,001
ССС	357 (346-367) сут	319 (294-343) сут	< 0,001

Сокращения: ССС – сердечно-сосудистая смерть, ДИ – доверительный интервал

Общая свобода от наступления летального исхода от общих причин в период наблюдения согласно кривой Каплана – Мейера составила 95,8% и 73,1% в группе 1 и 2 соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

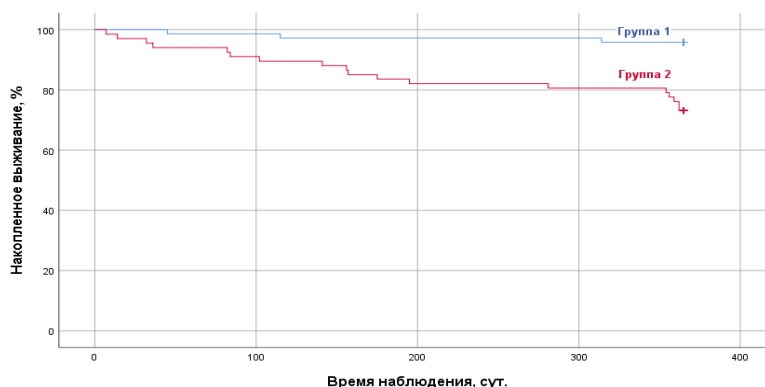


Рисунок 2. График функции свободы от наступления летального исхода от общих причин

Общая свобода от наступления летального исхода от сердечно – сосудистых причин в период наблюдения согласно кривой Каплана – Мейера составила 97,2% и 74,4% в группе 1 и 2 соответственно ($p<0,001$) (рис. 3).

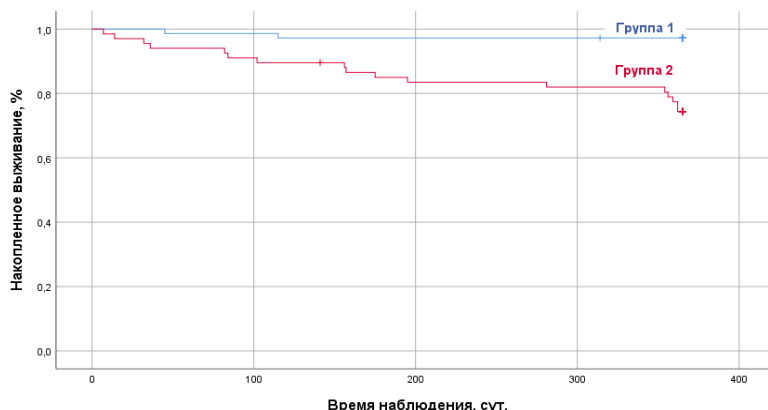


Рисунок 3. График функции свободы от наступления летального исхода от сердечно – сосудистых причин

Таким образом, выживаемость как по общей, так и ССС, была статистически значимо выше в группе 1. Через 12 месяцев после выписки из стационара был проведен анализ принимаемых медикаментозных препаратов в группах 1 и 2 (таблица 11).

Таблица 11. Спектр принимаемых медикаментозных препаратов через 12 месяцев амбулаторного этапа лечения

Показатель	1 группа (n=69)	2 группа (n=49)	p уровень
Бета блокаторы	67 (97,10%)	41 (83,67%)	0,010
Ингибиторы АПФ	58 (84,06%)	27 (55,10%)	0,001
Антагонисты кальция	11 (15,94%)	10 (20,41%)	0,532
Сартаны	7 (10,14%)	7 (14,28%)	0,493
Диуретики	16 (23,19%)	11 (22,45%)	0,925
Антагонисты альдостерона	55 (79,71%)	26 (53,06%)	0,002
Гиполипидемические препараты	69 (100,00%)	28 (57,14%)	<0,001
Сахароснижающие препараты	15 (21,74%)	11 (22,45%)	0,927
Антиагреганты	1 (1,45%)	21 (42,86%)	<0,001
Антикоагулянты	69 (100,00%)	24 (48,98%)	<0,001
Варфарин	11 (15,94%)	6 (12,24%)	0,573
Антиаритмики (Амиодарон)	6 (8,70%)	3 (6,12%)	0,734

Сокращения: n – число пациентов, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

В группе 1 в течение годового амбулаторного наблюдения у большинства пациентов возникла необходимость коррекции первоначально назначенной медикаментозной терапии. Модификации лечения включали изменение дозировок, замену препаратов или добавление новых лекарственных средств с иным механизмом действия для усиления эффекта. Таким образом, 47,2% пациентов (34 человека) потребовалась коррекция гипотензивной терапии, 18,06% (13 человек) – проведена коррекция АКТ, а одному больному был добавлен к лечению клопидогрел после перенесенного ИМ и стентирования коронарных артерий. Наибольшая частота коррекции доз отмечалась среди пациентов, получавших варфарин (8 из 11 человек), что было связано с лабильностью показателей МНО. Несмотря на это, благодаря системному мониторингу и индивидуальному подходу, в 1 группе удалось достичь 100% приверженности как антикоагулянтной (включая варфарин), так и гипотензивной терапии на протяжении всего года наблюдения. Коррекция терапии ХСН потребовалась 33,3% пациентов (24 человека),

однако благодаря своевременной оптимизации лечения ни один случай у пациентов 1 группы не привел к госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, что подтверждает эффективность применяемого подхода к динамическому наблюдению.

По результатам заключительного визита в группе 2 гипотензивную терапию получали 53 пациента (79,1%), тогда как адекватное лечение ХСН было назначено лишь 13 больным (19,4%), а АКТ – 24 пациентам (48,98%), что, вероятнее всего, повлияло на частоту развития запланированных конечных точек, несмотря на то, что при выписке всем была подобрана оптимальная медикаментозная терапия. При этом, со слов пациентов и их родственников, за 12 месяцев в поликлинику они обращались в среднем 1,35 раза, мотивируя это малой доступностью, необходимостью сидеть в очередях, «отсутствием смысла», малым количеством времени на прием.

В группе 2 обнаружена статистически значимая связь между отсутствием приема АКТ и летальным исходом ($\chi^2=7,95$, уровень достоверности $p=0,005$, χ^2 с поправкой Йетса 6,43, $p=0,011$, точный критерий Фишера 0,005). Результаты ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа подтвердили наличие связи между прекращением приема ОАК и развитием смертельного исхода, при этом качество регрессии соответствовало хорошему (площадь под кривой (Area Under Curve (AUC)) составила 0,77 (95% Доверительный интервал (ДИ): 0,677-0,862, $p=0,000$) с чувствительностью 94,74% и специфичностью 59,17%) (рис.4). Шансы развития летального исхода в отсутствие приема ОАК возрастают более чем в 7 раз (Отношение шансов 7,68; 95% ДИ: 1,59-37,03; $p=0,01$).

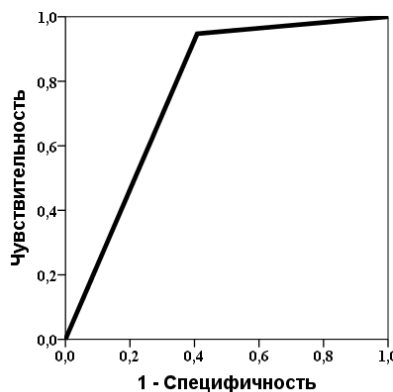


Рисунок 4. Летальность за 1 гол

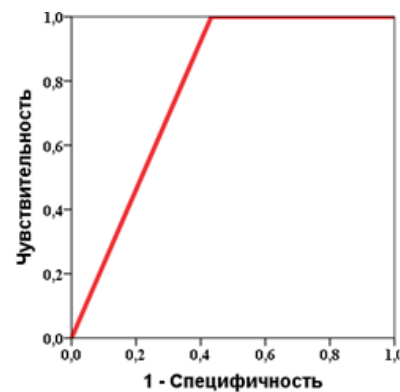


Рисунок 5. Декомпенсация ХСН за 12 месяцев наблюдения в группе 2

В ходе исследования выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием декомпенсации ХСН и отсутствием диуретической терапии в группе 2 ($\chi^2=7,38$, уровень достоверности $p=0,007$, χ^2 с поправкой Йетса 5,41, $p=0,020$, точный критерий Фишера 0,014). Логистический регрессионный анализ выявил статистически значимую прогностическую ценность диуретической терапии в предотвращении декомпенсации ХСН, при этом качество регрессии соответствовало хорошему (площадь под кривой AUC — 0,783 (95% ДИ: 0,612-0,828, $p=0,001$) с чувствительностью 80,6% и специфичностью 42,86%) (рис.5). По результатам ведения пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в течение 12 месяцев, нами был разработан алгоритм «Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий» для оптимизации ведения этих пациентов в реальной клинической практике (рис.6 и 7). Данный алгоритм был опубликован в чате российских кардиологов и был с большим интересом встречен врачами специалистами.

Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Ежемесячные визиты, включающие в себя:

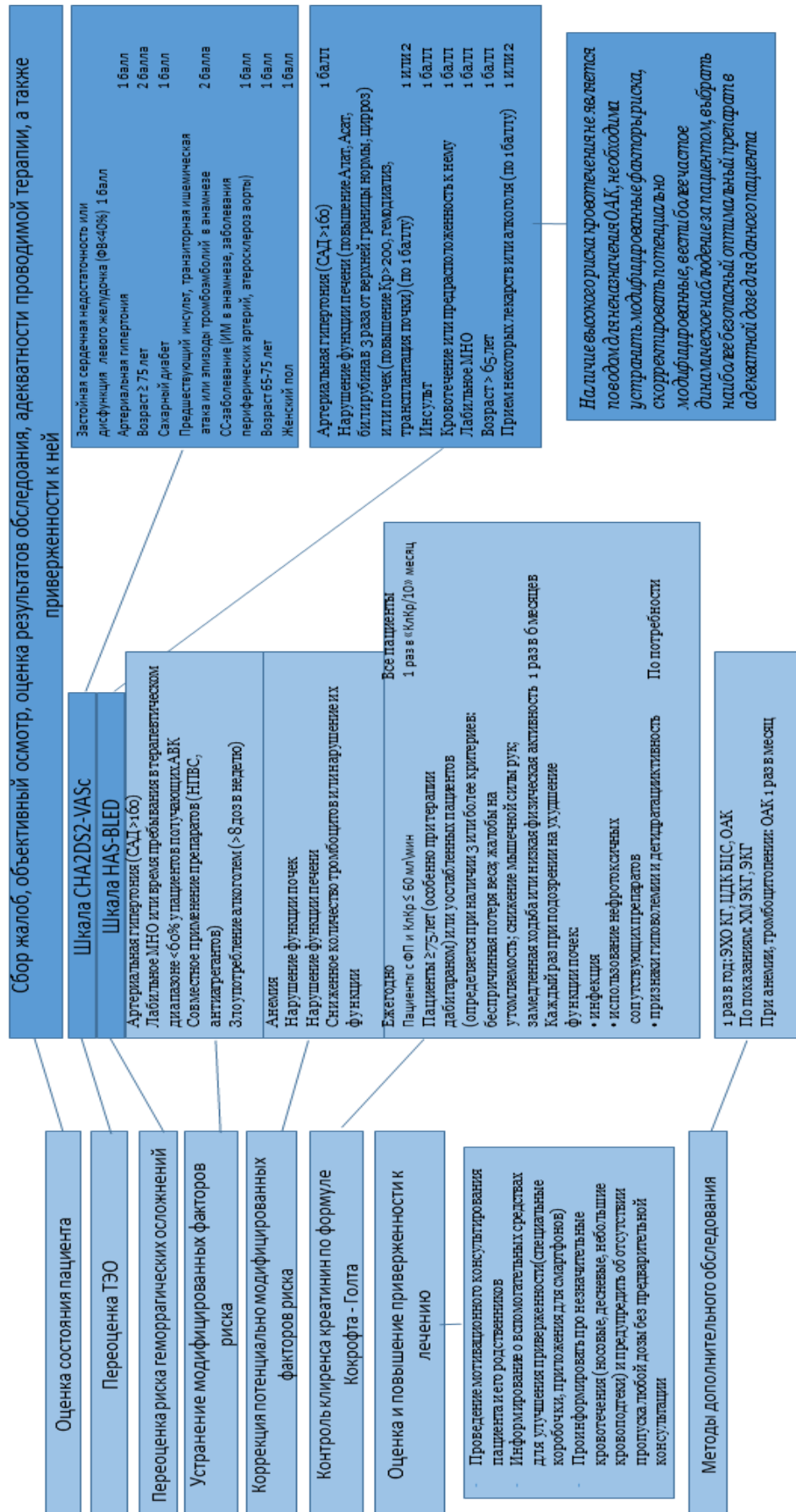


Рисунок 6. Алгоритм «Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий». Ежемесячные визиты

Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Переоценка лекарственной терапии

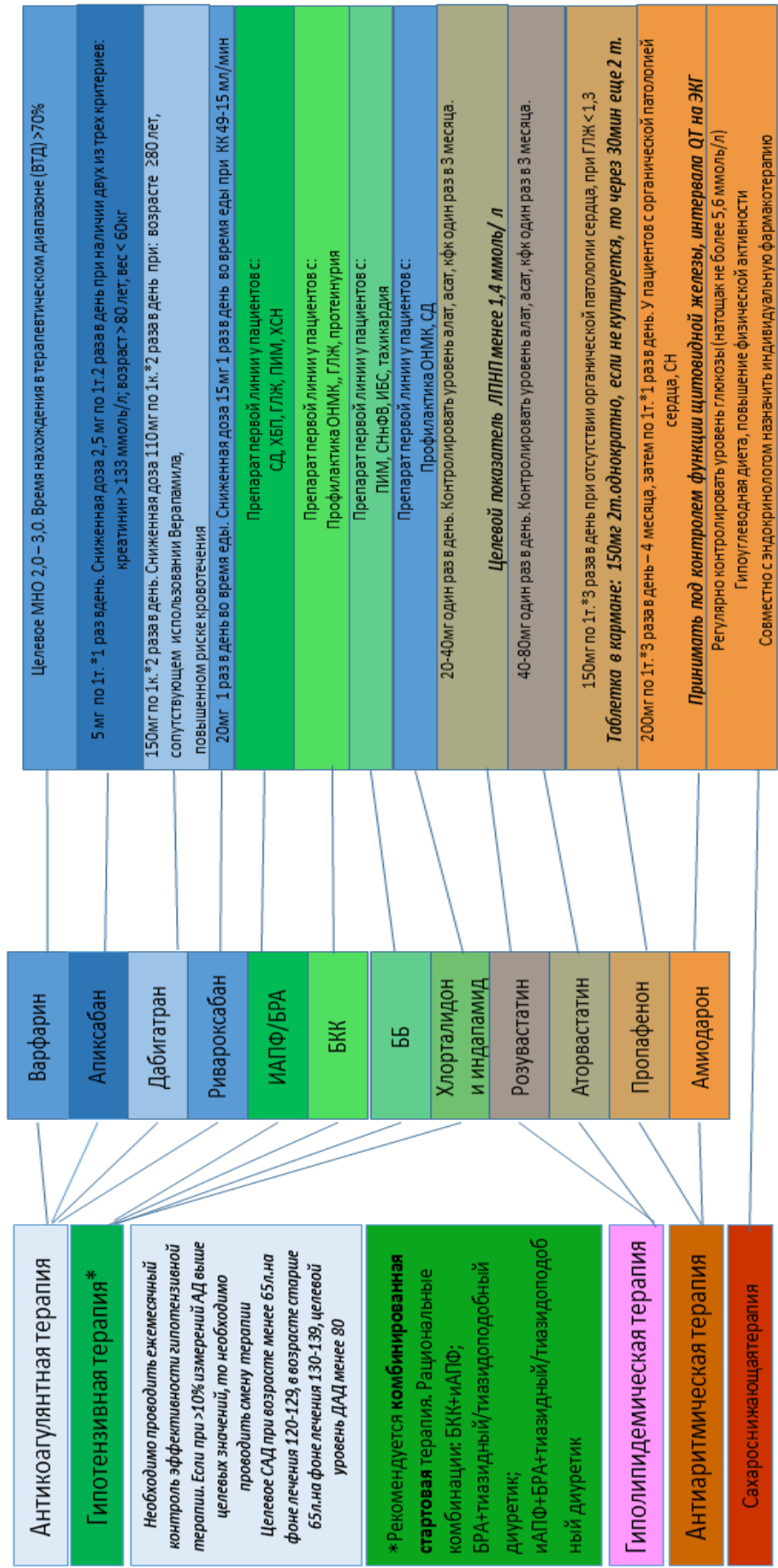


Рисунок 7. Алгоритм «Вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий». Переоценка лекарственной терапии

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с ФП на момент развития КЭИ характеризовались высоким риском развития ТЭО (CHA₂DS₂-VASc>5 баллов), однако подавляющему числу пациентов (95,68%) адекватная профилактика тромбообразования на амбулаторно-поликлиническом этапе не проводилась, лечение сопутствующей патологии не соответствовало современным клиническим рекомендациям.
2. Разработанная комплексная система амбулаторного мониторинга привела к статистически значимому снижению частоты возникновения первичной комбинированной конечной точки (ИМ+Ишемический инсульт+смерть от ССЗ) (2,78% против 34,33 %, p=0,001).
3. Внедрение комплексной системы амбулаторного мониторинга привело к статистически значимому снижению общей смертности (4,17% против 26,87% , p=0,021), декомпенсации ХСН (0,0% против 19,4%, p=0,049), госпитализации вследствие ССЗ (4,17% против 26,87% , p=0,021).
4. Приверженность к АКТ пациентов с ФП, перенесших КЭИ, в группе комплексной системы амбулаторного мониторинга через 12 месяцев составила 100%, в то время как в группе, наблюдавшейся на уровне первичного звена, – 42,86%; p<0,001. Отсутствие приема антикоагулянтной терапии являлось предиктором летального исхода (Относительный риск 4,41, 95%-ДИ 1,16 - 16,80; p=0,0297; Отношение шансов 7,68; 95%-ДИ 1,59 - 37,03; p=0,0111).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В повседневной работе кардиологов, терапевтов, врачей общей практики ЛПУ здравоохранения целесообразно использовать разработанную и запатентованную компьютерную программу (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619796) с целью выбора наиболее эффективного и безопасного ОАК для конкретного пациента.
2. Кардиологам, терапевтам, врачам общей практики ЛПУ здравоохранения для оптимизации подбора комбинированной медикаментозной терапии пациентом с ФП, перенесшим КЭИ, целесообразно применять разработанный алгоритм вторичной профилактики.
3. Для повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ, а также увеличения приверженности к лечению целесообразно создание в регионах РФ кабинетов вторичной профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ефимова, О.И. Анализ клинических параметров пациентов с фибрилляцией предсердий и кардиоэмболическим инсультом [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова // Сибирское медицинское обозрение. – 2022 - №6. – С. 64-70 (ВАК, Scopus).
2. Ефимова, О.И. Оценка эффективности комплексной системы амбулаторного мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова, Л.В. Пышева, С.М. Хохлунов // Российский кардиологический журнал. – 2021 - №26(S1): 4402 (ВАК, Scopus).

3. **Ефимова, О.И.** Пациент с кардиоэмболическим инсультом. Характерные черты и особенности [Текст] / О.И. Ефимова, М.А. Сергеева, Т.В. Павлова, С.В. Гарькина, С.М. Хохлунов, Д.С. Лебедев // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020 - №5(2). – С. 30-38 (ВАК).
4. **Ефимова, О.И.** Выбор прямых оральных антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова // *Трансляционная медицина*. – 2018 – Т5. №6. – С. 10-22 (ВАК).
5. **Ефимова, О.И.** Влияние комплексной системы амбулаторного мониторинга на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов // Тезисы 9-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - 2020. С.51.
6. **Ефимова, О.И.** Оценка приверженности к терапии при вторичной профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков, С.В. Гарькина, Д.С. Лебедев, Р.Б. Татарский // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов*. - 2020. С. 104.
7. **Ефимова, О.И.** Оценка исходов лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт в зависимости от стратегии амбулаторного мониторинга [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова, С.М. Хохлунов // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов*. - 2021. С. 461.
8. **Ефимова, О.И.** Влияние стратегии амбулаторного мониторинга на исход пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова, С.М. Хохлунов // *Сборник тезисов VIII Международного образовательного форума «Российские дни сердца»*. - 2021. С. 117.
9. Павлова, Т.В. Исходы пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, в зависимости от стратегии амбулаторного мониторинга [Текст] / Т.В. Павлова, **Ефимова, О.И.**, С.М. Хохлунов // *Материалы XV Межрегиональной научно-практической конференции «Тольяттинская осень»*. - 2022. С. 69.
10. **Ефимова, О.И.** Оптимизация ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт [Текст] / О.И. Ефимова, Т.В. Павлова, Т.Н. Кузина, Д.В. Дупляков // *Сборник тезисов 12-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»*. - 2023. С.5.
11. Garkina, S. Stroke prevention in cancer patients with atrial fibrillation: taking a fresh look [Text] / S. Garkina, D. Lebedev, R. Tatarskiy, **O. Efimova**, T. Pavlova, D. Duplyakov // *The International Conference of the ESC Council on Stroke. Abstract Book*. - 2020. – P47F; P.41.

Патенты

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619796 от 25.08.2020 г. «Программа выбора орального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий». Автор: Ефимова О.И., Т.В. Павлова, С.М. Хохлунов, Д.В. Дупляков

Список сокращений

АКТ – антикоагулянтная терапия

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМ – инфаркт миокарда

КЭИ – кардиоэмболический инсульт

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

МНО – международное нормализованное отношение

ОАК – оральные антикоагулянты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СОКБ им.В.Д.Середавина – Самарская областная клиническая больница им В.Д.Середавина

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая смерть

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава РФ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации»

ФИС – форма информированного согласия

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭВМ – электронно – вычислительная машина

AUC – Area Under ROC Curve

NYHA – New York Heart Association

ROC – Receiver Operator Characteristic