

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

Дё Валерия Анатольевна

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Остроумова Ольга Дмитриевна,
доктор медицинских наук, доцент
Мирзаев Карин Бадавиевич

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Риски повторных сердечно-сосудистых событий и кровотечений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром	17
1.2 Коморбидность ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий и подходы к антитромботической терапии при данном фенотипе полиморбидности.....	19
1.3 Приверженность к лечению и деэскалация антитромбоцитарной терапии.....	21
1.4 Шкалы для оценки риска кровотечений.....	23
1.5 Фармакокинетика и фармакодинамика клопидогрела.....	26
1.6 Фармакогенетика клопидогрела и риск кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца	27
1.7 Полиморбидность и полипрагмазия и геморрагический риск.....	42
1.8 Когнитивные нарушения в структуре полиморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца и их клиническая и прогностическая значимость	43
1.8.1 Когнитивные нарушения: классификация, эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы.....	43
1.8.2 Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе после острого коронарного синдрома.....	44
1.8.3 Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром.....	52
1.8.4 Когнитивные нарушения как фактор риска кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом	53
1.9 Структурно-функциональные изменения сердца по данным эхокардиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированные с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1 Дизайн исследования	61
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования	62
2.3 Общая характеристика обследованных пациентов	64
2.4 Методы исследования	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	80
3.1 Анализ структуры сопутствующих заболеваний у пациентов старше 65 лет..... с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе	80
3.2 Анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе	81
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	889

4.1 Результаты эхокардиографического исследования с применением методики speckle tracking у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.....	889
4.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.....	101
4.2.1 Результаты оценки когнитивного статуса пациентов, включенных в исследование на 2 этапе	101
4.2.2 Результаты оценки психического статуса пациентов, включенных в исследование на 2 этапе	105
4.2.3 Результаты оценки качества жизни пациентов, включенных в исследование на 2 этапе	106
4.3 Оценка кровотечений при приеме комбинированной антитромботической терапии (клопидогрел + АСК и клопидогрел + ривароксабан / апиксабан) у пациентов с ишемической болезнью сердца	107
4.3.1 Ретроспективный анализ	107
4.3.2 Проспективное наблюдение.....	115
4.4 Параметры ЭхоКГ у пациентов с ИБС ± ФП в зависимости от наличия кровотечений ...	123
4.4.1 Ретроспективный анализ	123
4.4.2 Проспективное наблюдение.....	127
4.5 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и качества жизни у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений	131
4.5.1 Ретроспективный анализ	131
4.5.2 Проспективный наблюдение	134
4.6 Фармакогенетическое тестирование и особенности фармакокинетики клопидогрела у обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий	138
4.6.1 Фармакогенетическое тестирование	138
4.6.2 Оценка фармакокинетики клопидогрела.....	143
4.7 Взаимосвязь фенотипического статуса пациента	
по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 и наличия кровотечений.....	146
4.8 Оценка возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и факторами риска их развития: результаты логистического регрессионного анализа	149
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	151
5.1 Обсуждение результатов 1 этапа исследования.....	151
5.2 Обсуждение результатов 2 этапа исследования.....	164
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	184
ВЫВОДЫ.....	193
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	195
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	196
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	200
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	238

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространённым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1] как в развитых, так и в развивающихся странах и остаётся главной причиной смертности по всему миру, в том числе в Российской Федерации (РФ) [2, 3]. Следует отметить, что порядка 42% от умерших в результате ИБС лиц – люди трудоспособного возраста [4]. ИБС представляет собой типичное возраст-ассоциированное заболевание: её распространённость среди популяции 45 лет - 64 года составляет 5-7% у женщин, 4-7% у мужчин и достигает 10-12% у женщин, 12-14% у мужчин в возрасте 65 лет - 84 года [5].

Аналогичным образом фибрилляция предсердий (ФП) в структуре нарушений ритма сердца служит самой часто встречающейся аритмией [6]. ФП страдает 2% популяции, при этом распространённость её выше в старшей возрастной группе и достигает 4% среди пациентов 60-70 лет и 14% - среди пациентов старше 80 лет [6].

Имея известные общие факторы риска (в частности, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, курение и прочее) и относясь к категории возраст-ассоциированных заболеваний, ИБС и ФП, часто сосуществуют, формируя определённый фенотип полиморбидности [6, 7]. Распространённость ИБС среди пациентов с ФП варьирует от 17 до 46,5% [8, 9]. Приблизительно от 5 до 8,3% пациентов с ИБС, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), имеют сопутствующую ФП [10-13]. В исследовании Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) распространённость ФП у пациентов с ИБС составила 12,5% и была ассоциирована со значимым повышением сердечно-сосудистой смертности [14]. С другой стороны, примерно от 5 до 10% пациентов с ФП переносят ЧКВ в связи с наличием выраженного атеросклероза коронарных артерий (КА) [15].

После ЧКВ со стентированием, в том числе по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), пациентам требуется назначение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), а при наличии сопутствующей ФП – комбинированной антитромботической терапии, в том числе двойной в виде сочетания клопидогрела с антикоагулянтом (преимущественно прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) при неклапанном варианте аритмии) в среднем на срок до одного года [16-20]. Подобный алгоритм терапии помимо снижения риска ишемических событий сопровождается закономерным повышением риска геморрагических осложнений и диктует необходимость совершенствования подходов к данному варианту фармакотерапии [16]. Так, имеются данные, что при монотерапии антиагрегантом риск жизнеугрожающего или значимого кровотечения составляет 1,21-2%, тогда как при сочетании «антиагрегант+антикоагулянт» риск возрастает до 3,6% [6, 21]. Таким образом, пациенты с сочетанием ИБС и ФП в большей степени подвержены риску развития геморрагических событий.

На сегодняшний день для мониторинга безопасности применения лекарственных средств (ЛС) используют различные методы, в том числе инструментальные и лабораторные. Однако, даже у здоровых людей активность ферментов, метаболизирующих ЛС, может широко варьировать. Одним из способов повышения безопасности фармакотерапии является использование фармакогенетики [20]. В настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние изменений в различных генах (*CYP2C19*, *CYP3A4*, *CES1*, *CYP1A2*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность концентрации клопидогрела [22, 23]. И, соответственно, аллели данных генов могут быть детерминантой для развития нежелательных реакций (НР), таких как, например, кровотечения. Применение фармакогенетических методов будет способствовать раннему выявлению лиц, находящихся в группе риска, а также профилактике НР и определению оптимальной схемы фармакотерапии. Следовательно, назначение клопидогрела с учетом анализа фармакокинетических и фармакогенетических характеристик могло бы позволить улучшить профиль безопасности применения антитромботической терапии, в том числе двойной.

Одной из проблем современного здравоохранения и отчасти следствием повышения продолжительности жизни и старения населения являются когнитивные нарушения (КН) [24]. Среди факторов риска КН важнейшими по значимости, помимо возраста, являются ССЗ, такие как АГ, ФП и ИБС, а также СД и хроническая болезнь почек (ХБП) [24]. Следует отметить, что проблема КН может быть актуальна и в аспекте рисков геморрагических событий у пациентов, получающих антитромботическую терапию, включая её комбинированные варианты, поскольку сохранность когнитивных функций (КФ) чрезвычайно важна для соблюдения правильной схемы приема ЛС, что, в свою очередь, обеспечивает достижение эффективности медикаментозной терапии и минимизирует риск развития НР, к которым относятся и кровотечения [24]. Наличие у пациентов КН приводит к снижению приверженности пациентов к лечению [24] и, потенциально, может обуславливать повышение риска развития НР, в том числе кровотечений [24].

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнений актуальность поиска новых подходов к совершенствованию профиля безопасности комбинированных стратегий антитромботической терапии, включая вариант назначения клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или оральными антикоагулянтами (ОАК). В этом аспекте перспективным направлением служит изучение потенциала фармакогенетики как «инструмента» персонализации терапии и учёта индивидуальных особенностей метаболизма антиагреганта в организме пациента. В дополнение к этому, значимость в снижении риска кровотечений может иметь изучение и последующий учёт особенностей когнитивного статуса пациента и активная коррекция выявленных КН, поскольку от них может зависеть соблюдение пациентом

предписанного режима терапии, которое неразрывным образом связано с профилем безопасности фармакотерапии.

Степень разработанности проблемы

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют констатировать, что ИБС по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре причин смертности в РФ [25], причём в 50% случаев это лица трудоспособного возраста [18]. В дополнение к этому, пациенты, перенёсшие острые коронарные события, имеют повышенный риск развития повторного ОКС / инфаркта миокарда (ИМ) [26], причём с течением времени происходит повышение подобного риска – в частности, для мужчин кумулятивный риск возникновения повторного ИМ составляет 5,6% через 1 год после перенесённого ИМ, 11,1% - через 4 года и 13,9% - через 7 лет [27]. Имеются отдельные данные, свидетельствующие о взаимосвязи аспектов ДАТ с ухудшением прогноза у пациентов, перенёсших ИМ: с одной стороны, преждевременная отмена ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов характеризовалась наивысшим риском фатального исхода на фоне развития повторного ИМ [28], с другой стороны, ДАТ увеличивает риски кровотечений и, как следствие, смертность, что требует регулярной оценки или даже пересмотра соотношения «польза-риск» [29].

Особую группу пациентов в отношении мониторинга безопасности антитромботической терапии составляют пациенты, имеющие помимо ИБС сопутствующую ФП и перенесшие ОКС в течение предшествующего года, поскольку в таких условиях возникают показания для реализации стратегии двойной антитромботической терапии (ДАТТ) – наиболее часто в варианте сочетания клопидогрела и ПОАК, что, в свою очередь, сопровождается закономерным ростом риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих или клинически значимых [6, 17-21].

На сегодняшний день в клинической практике отсутствуют унифицированные надёжные инструменты стратификации риска кровотечений как в целом у пациентов с ИБС, так и у больных, получающих ДАТТ (для последней категории пациентов шкалы риска кровотечений отсутствуют в принципе). Эта проблема имеет комплексный характер: с одной стороны, не все шкалы возможно использовать для пациентов, ведение которых в рамках острого коронарного события проводилось только согласно консервативной тактике [30]. С другой стороны, в имеющихся шкалах требует уточнения/пересмотра комплекс анализируемых факторов риска, а также их удельная предиктивная значимость в отношении кровотечений [31] в силу того, что в таких алгоритмах нередко анализируются параметры, сходные с таковыми в шкалах, предназначенных для определения риска ишемических событий (застойная сердечная недостаточность, АГ, возраст, СД, предшествующий инсульт, сосудистые заболевания, половая принадлежность) [32-34]. Более того, предлагаемые для клинического применения шкалы

стратификации геморрагических событий не адаптированы потребностям активно развивающегося в настоящее время персонифицированного подхода к терапии заболеваний, обеспечивающего оптимальный баланс «польза-риск» лечебных интервенций [20].

В аспекте возможностей персонификации антитромботической терапии клопидогрелом, как наиболее часто применяемого представителя группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, особое место занимает изучение особенностей цитохрома P450 (*англ.*: cytochrome P450, CYP) 2C19 с позиций фармакогенетики, поскольку данный цитохром играет центральную роль в метаболизме препарата в организме [20, 35]. В настоящее время в литературе имеется большое количество исследований и ряд метаанализов [36-94], рассматривающих вопросы эффективности и безопасности применения клопидогрела с позиций фармакогенетики, однако их результаты имеют неоднозначный характер, сами работы характеризуются различным дизайном, в них используются различные шкалы для оценки кровотечений, а сами анализируемые геморрагические события в подавляющем большинстве случаев представлены большими кровотечениями. Отдельно следует подчеркнуть, что практически полностью отсутствуют исследования (за исключением единичной работы, которую удалось найти в доступной литературе [78]) по изучению роли генетически детерминированных особенностей метаболизма клопидогрела в клинических исходах в условиях его сочетанного применения с ПОАК.

Известно, что риск геморрагических осложнений может повышать феномен полиморбидности, включая КН как его составной компонент и полипрагмазию как закономерное следствие наличия у пациента одновременно нескольких сопутствующих заболеваний [95-97]. КН очень часто встречаются как в целом в условиях полиморбидности [98, 99], так и в условиях ОКС / ИМ, в частности [100-102]. Когнитивное снижение может вести к снижению приверженности пациентов к назначенной терапии и, таким образом, потенциально повышать риск развития геморрагических событий [96]. На сегодняшний день остаются малоизученными детальные взаимосвязи полиморбидности и полипрагмазии с риском геморрагических событий у пациентов в условиях ДАТТ, а возможная взаимосвязь между состоянием КФ и возникновением кровотечений на фоне ДАТ и ДАТТ практически не изучена.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют исследования, где изучалась бы возможная взаимосвязь с риском кровотечений в условиях различных режимов антитромботической терапии (ДАТ и ДАТТ) особенностей структурно-функционального ремоделирования сердца. Данный вопрос представляет интерес в связи с тем, что имеющиеся литературные данные указывают на определенные различия в характере изменений в миокарде левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с сочетанием ИБС и ФП в сравнении с больными с ИБС без сопутствующей ФП [103-106]. Нельзя исключить, что такие данные могли бы стать дополнительными предикторами, позволяющими повысить достоверность

современных шкал, используемых в стратификации риска геморрагических событий в условиях использования антитромботической терапии у пациентов с ИБС.

Цель исследования

Повышение безопасности антитромботической терапии путём персонализации применения клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий, на основе клинических параметров и фармакогенетических биомаркёров.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру сопутствующих заболеваний и назначенных лекарственных средств у пациентов старше 65 лет с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий.

2. Определить влияние клинических параметров на появление геморрагических осложнений при приеме клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и при приёме комбинированной антитромботической терапии (клопидогрел + ривароксабан / апиксабан) у пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий.

3. Рассмотреть структурно-функциональные особенности левых отделов сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий и их возможную взаимосвязь с развитием геморрагических осложнений, возникших на фоне двойной антитромботической терапии на основе клопидогрела.

4. Уточнить состояние когнитивных и психических функций и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий и их возможную взаимосвязь с возникновением кровотечений, ассоциированных с приемом клопидогрела в составе двойной антитромботической терапии.

5. Оценить влияние носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* на уровень остаточной равновесной концентрации клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий.

6. Изучить взаимосвязь фармакокинетических и фармакогенетических параметров с наличием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий, получающих клопидогрел.

Научная новизна исследования

У пациентов с сочетанием ИБС и ФП изучена структура сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений. Установлено, что в данной группе пациентов наиболее часто

встречаются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК), АГ, анемия, инсульт в анамнезе, ожирение I–III степени и СД. У пациентов с сочетанием ИБС и ФП обнаружено выраженное бремя полиморбидности и полипрагмазии и частое использование нерациональных стратегий антитромботической фармакотерапии. Продемонстрировано, что у пациентов с сочетанием ИБС и ФП очень часто (в 70% случаев) имеет место отсутствие назначения показанной антикоагулянтной терапии.

Подробно изучена структура геморрагических осложнений у пациентов с ИБС, в том числе с сопутствующей ФП. Обнаружено, что наиболее частым типом геморрагических событий являлись носовые кровотечения и синяки. Выполнен анализ возможной роли факторов, ассоциированных с развитием кровотечений при применении двойной антитромботической терапии на основе клопидогрела. Установлено, что пациенты с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе статистически значимо чаще принимали ингибиторы протонной помпы (ИПП), а пациенты, имевшие геморрагические события при проспективном наблюдении, в сравнении без таковых осложнений, статистически значимо чаще принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Проведен сравнительный анализ структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей ФП и геморрагических событий. Выявлено, что в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без таковых были статистически значимо выше скорость глобального продольного стрейна ЛЖ и статистически значимо больше количество пациентов со значениями стрейна ЛП меньше нормы.

Детализирована роль наличия ФП у пациентов с ИБС в отношении когнитивного статуса. Установлено, что данная аритмия ассоциируется с когнитивным снижением согласно тестированию по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС – *англ.* Mini-mental State Examination, MMSE), в том числе после поправки на возраст.

Впервые проанализирована возможная взаимосвязь между КН и наличием кровотечений у пациентов с ИБС, в том числе с наличием сопутствующей ФП. Показано, что среди пациентов с наличием кровотечений как в анамнезе, так и при проспективном наблюдении имеет место лучший уровень когнитивного функционирования по сравнению с больными без геморрагических событий согласно результатам тестирования в части А теста последовательных соединений – *англ.* Trial Making Test, part A (для ретроспективного анализа), и результатам тестирования по КШОПС и количеству названных слов при непосредственном воспроизведении в тесте Word-List Recall (для проспективного анализа). Обнаружено, что при наличии кровотечений за период наблюдения имеет место больший балл по шкале депрессии и худшее качество жизни.

Выполнено фармакокинетическое исследование и фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам гена *CYP2C19*, у пациентов с ИБС, получавших ДАТ (клопидогрел + АСК) или ДАТТ (клопидогрел + ривароксабан или апиксабан). Установлено, что у пациентов с ИБС, получавших ДАТТ (клопидогрел + АСК или клопидогрел + ривароксабан или апиксабан), кровотечения возникали чаще у носителей аллеля Т (генотипы *TT* и *CT*) по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (фенотипы «сверхбыстрые» и «быстрые» метаболизаторы). Установлено, что носительство генотипа *TT* («сверхбыстрые» метаболизаторы) или аллеля Т (генотипов *TT* и *CT*) («сверхбыстрые» и «быстрые» метаболизаторы) по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* представляет собой единственный фактор, статистически значимо ассоциированный с развитием кровотечений, в наблюдаемой когорте больных.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в настоящем исследовании результаты актуализируют важность разработки новых и совершенствования имеющихся подходов к ведению пациентов с ИБС в условиях различных фенотипов полиморбидности, а также в ещё большей степени подчёркивают значимость проблемы полипрагмазии и нерациональных лекарственных назначений в клинической практике. Выявленный тренд к более высокой распространённости генотипов *TT* и *CT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* в группе пациентов с ИБС, получавших антитромботическую терапию на основе клопидогрела и имевших кровотечения, формирует основу для более масштабных исследований (в том числе с участием полиморбидных пациентов, находящихся на различных режимах антитромботической терапии, включая тройную) с целью понимания детальной роли фармакогенетики в бремени риска геморрагических событий и дальнейшего внедрения персонализированного подхода к фармакотерапии на уровне системы здравоохранения. Аналогичным образом вызывает интерес место психосоматики в проблеме кровотечений у пациентов с ИБС, находящихся на антитромбоцитарной/антитромботической терапии, что также могло бы стать целью или входить в число задач будущих исследований.

Установлено, что совершенствование профиля безопасности антитромботической терапии на основе клопидогрела у пациентов с ИБС, в том числе в сочетании с неклапанной ФП, может быть реализовано посредством проведения фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, что отражает суть активно развивающегося в настоящее время персонифицированного подхода в клинической медицине.

Подтверждена необходимость регулярного пересмотра назначенных ЛС с целью выявления полипрагмазии, нерациональных стратегий терапии и назначения рекомендуемых, но отсутствующих ЛС.

Показано, что у пациентов с ИБС с наличием малых кровотечений на фоне

анти тромботической терапии следует рассмотреть возможность выполнения оценки психического статуса на предмет наличия депрессии и/или тревожных расстройств и качества жизни. В дополнение к этому, в отдельных случаях может быть целесообразно проведение когнитивного тестирования, поскольку когнитивный статус может влиять на клинические характеристики анти тромботической терапии, и учёт и модификация этого фактора потенциально могут способствовать лучшим исходам у пациентов.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Диссертационная работа включала два этапа. Дизайн первого этапа исследования: ретроспективное, когортное. На первом этапе проведён анализ историй болезней 187 пациентов старше 65 лет с ИБС+ФП, проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы в период с 01 ноября 2018 года по 30 апреля 2019 года (плановый канал госпитализации) с целью оценки структуры сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений (на наличие полипрагмазии, препаратов с антихолинэргической активностью, соответствие STOPP/START-критериям).

Во второй этап исследования было включено 150 пациентов: 77 пациентов с ИБС (без ФП), принимавших клопидогрел и АСК, и 73 пациента с сочетанием ИБС и ФП, принимавших клопидогрел и ривароксабан / апиксабан. Дизайн второго этапа исследования: открытое, проспективное, в параллельных группах. Исследование включало 5 визитов, включая 3 телефонных визита (визиты 2, 3, 4). На визите 1 было подписано информированное согласие, проведены комплексное клиническое обследование, ретроспективная оценка геморрагических осложнений с помощью специальной анкеты кровотечений (за весь период приёма клопидогрела+АСК, клопидогрела+ривароксабана/апиксабана, но не более 12 месяцев), анализ сопутствующих заболеваний с подсчётом индекса коморбидности по Чарлсон, изучение когнитивных и психических функций, оценка лекарственных назначений, проанализированы результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), эхокардиография (ЭхоКГ) с применением методики speckle tracking, производился забор крови для фармакокинетического и фармакогенетического исследований. Визиты 2, 3 и 4 (дистанционные) - проведены с помощью телефонных звонков, соответственно, через 4, 8 и 12 недель после визита 1. Во время телефонных звонков получена информация о кровотечениях с помощью специального опросника и тромбоэмболических событиях. На 5 визите (заключительный, через 16 недель после визита 1) было проведено повторное клиническое обследование, сбор информации о кровотечениях с помощью специального опросника и сбор данных о тромбоэмболических событиях (подтверждение

тромбоэмболических событий происходило путём предоставления пациентом медицинской документации).

Методологической базой исследования послужило комплексное применение различных методов и методик исследования: Монреальская шкала оценки когнитивных функций – *англ.* Montreal Cognitive Assessment, MoCa; КШОПС; тест последовательных соединений часть А, часть В – *англ.* Trial Making Test, part A, B; тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации) – *англ.* verbal fluency test (phonemic and semantic); тест запоминания 10 слов – *англ.* Word-List Recall; тест словесно-цветовой интерференции (син.: тест Струпа) – *англ.* Stroop color-word conflict; индекс коморбидности Чарлсон – *англ.* Charlson Comorbidity index; шкала Гамильтона для оценки депрессии – *англ.* Hamilton Depression Rating Scale, HDRS; шкала тревоги Бека – *англ.* Beck Anxiety Inventory; анкета качества жизни – *англ.* The Short Form-36, SF-36; STOPP/START критерии; шкала антихолинергической нагрузки (АХН) – *англ.* Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB; общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови (в том числе креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)); генотипирование по полиморфным маркерам гена (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) *CYP2C19*, фармакокинетическое исследование (определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела).

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

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №11 от 13.09.2022 г.).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол № 8 от 13.10.2022 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий в возрасте 65 лет и старше наиболее часто в структуре сопутствующих заболеваний встречаются хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального класса, артериальная гипертензия, анемия, инсульт в анамнезе, сахарный диабет 2 типа.

2. Фармакотерапия пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий нуждается в оптимизации: несмотря на наличие полипрагмазии и приема потенциально нерекомендованных лекарственных средств: у большинства пациентов

(70%) отсутствовало назначение антикоагулянтов, причем чем старше были пациенты, тем реже им назначали антикоагулянтную терапию.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием кровотечений на фоне приема антитромботических препаратов наличие кровотечений ассоциировано с большим количеством баллов по шкале депрессии, с худшим качеством жизни и с лучшим когнитивным функционированием.

4. Развитие геморрагических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе с сопутствующей фибрилляцией предсердий, взаимосвязано с увеличением скорости глобального продольного стрейна левого желудочка и снижением стрейна левого предсердия.

5. Использование фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* позволяет прогнозировать возникновение геморрагических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих двойную антитромботическую терапию.

Степень достоверности полученных результатов

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (на первом этапе - 187 историй болезней, на втором этапе - 150 пациентов), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленной цели и поставленным задачам. Методы включали клинические методы обследования пациентов, оценку риска инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED, анализ когнитивного и психического статуса с помощью специальных шкал (MoCA, КШОПС, тест последовательных соединений, тест вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тест запоминания 10 слов, тест словесно-цветовой интерференции, шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Бека), оценку качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36, оценку полиморбидности с помощью определения индекса коморбидности Чарлсон; лабораторные исследования: генотипирование по полиморфным маркерам гена *CYP2C19* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией, инструментальные исследования: Speckle tracking ЭхоКГ; оценку назначенной медикаментозной терапии с помощью STOPP/START критериев (версия 2, 2015 г.) и шкалы АХН (АСВ). Все вышеуказанные методы были тщательно подобраны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Продолжительность периода наблюдения в проспективной части второго этапа исследования составила 16 недель. Методы научного анализа соответствуют целям и задачам диссертации.

Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием

современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 26.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов, включая линейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ).

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам диссертации имеется 10 публикаций - 8 статей в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом также в международной базе данных Scopus, и 2 тезисов в журналах, оба журнала индексируемы в международных базах данных Scopus и Web of Science: **Эффективная фармакотерапия** (ВАК, специальность – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); **Фарматека** (ВАК, специальность – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); коэффициент научной значимости – К2); **Русский медицинский журнал** (ВАК, специальность – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); коэффициент научной значимости – К1); **Лечебное дело** (ВАК, специальности – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); коэффициент научной значимости – К2); **Качественная клиническая практика** (ВАК, специальности – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); коэффициент научной значимости – К2); **Клинический разбор в общей медицине (SCOPUS Q4)**, ВАК, специальность – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); коэффициент научной значимости – К3); **Российский кардиологический журнал** (ВАК, специальность – 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки); коэффициент научной значимости – К1); **European Journal of Case Reports in Internal Medicine (SCOPUS Q3)**.

Результаты работы были представлены в виде 5 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием и международных: 12-я межвузовская конференция молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная профессору И.И. Чукаевой 22.02.2023 (г. Москва, РФ), Межвузовская научно-практическая конференция молодых врачей – исследователей «Терапия и полиморбидная патология в практике врача клинических специальностей (памяти профессора А.А. Кириченко)» 19.09.2023 (г. Москва, РФ, 2023 г.); Юбилейный X форум молодых кардиологов «Движение вверх» 22-23.06.2023 (г. Кемерово, РФ), 12-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 20-21.10.2023 (г.

Самара, РФ), 22nd European Congress of Internal Medicine 06-09.03.2024 (Istanbul, Turkey).

Личный вклад автора

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

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 264 страницах, включает 1 рисунок и 110 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов (две главы) и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и библиографического списка использованной литературы, включающего 416 источников, в том числе 48 отечественных и 368 иностранных (131 работа опубликована в течение последних 5 лет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни: п. 2 - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3 -

совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4 - изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 8 - совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

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

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования этих специальностей.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с 01.09.2024 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 03.12.2024 г.). и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с 01.09.2024 года (Акт внедрения в учебный процесс от 03.12.2024 г.). Основные положения данного исследования внедрены в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и в работу клинического фармаколога ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 06.12.2024 г.) с 09.01.2024 и в деятельность терапевтического, кардиологического отделений и отделения функциональной диагностики ООО «Скандинавский Центр Здоровья» с 09.01.2024 года (Акт внедрения в практику от 07.12.2024 г.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Риски повторных сердечно-сосудистых событий и кровотечений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром

Пациенты с ССЗ подвержены высокому риску повторных сердечно-сосудистых событий, прежде всего повторного ИМ: так, в систематическом обзоре крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [26] повторный ИМ был самой распространенной конечной точкой (45,3%) из всех больших сердечно-сосудистых событий (*англ.* major adverse cardiac events, MACE). У пациентов с ОКС скорректированный 5-летний риск последующих ишемических событий примерно на 20% выше, чем у лиц без ИБС [27]. После острого ИМ (ОИМ) 11% пациентов переносят повторный ИМ, причем в 33% случаев с летальным исходом [27]. У всех пациентов после ОИМ, риск повторного ИМ остается крайне высоким в течение первого года, а в дальнейшем происходит постепенное повышение кумулятивного риска: так, согласно результатам исследования К. Smolina и соавт. [27], для мужчин кумулятивный риск возникновения повторного ИМ составляет 5,6% (95% доверительный интервал (ДИ): 5,5-5,7) через 1 год после перенесенного ИМ, 11,1% (95% ДИ: 10,9-11,2) через 4 года и 13,9% (95% ДИ: 13,7-14,1) через 7 лет; для женщин - 7,2% (95% ДИ: 7,1-7,4), 13,4% (95% ДИ: 13,2-13,6) и 16,2% (95% ДИ: 16,0-16,5) соответственно. Таким образом, после перенесенного ОИМ примерно у каждого седьмого мужчины и каждой шестой женщины, в течение 7 лет происходит повторный ИМ.

Для оценки риска развития ИМ у пациентов после перенесенного ОКС R.D. Lopes и соавт. [107] проанализировали данные РКИ Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS). Выборку составили пациенты в возрасте <75 лет, перенесшие ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) или нестабильную стенокардию (НС) (n=9326, средний возраст 66,0 [59,0; 74,0] лет), которые получали только консервативное лечение в виде АСК (≤ 100 мг/сут) + прасутгрел (нагрузочная доза 30 мг, затем по 10 мг/сут или 5 мг/сут для пациентов ≥ 75 лет или с массой тела менее 60 кг) / клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем по 75 мг/сут) [107]. Первичная комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт через 30 месяцев. Безопасность терапии оценивали по наличию умеренных или тяжёлых / жизнеугрожающих кровотечений согласно критериям Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) и больших кровотечений по критериям Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), не связанных с проведением аортокоронарного шунтирования (АКШ). За 30 месяцев было выявлено 983 случая ИМ, из них в 75% (n=737) случаях ИМ возник впервые, а в 25% (n=246) случаях – повторно. Частота ИМ 1 типа, согласно анализу по Каплану-Мейеру, составила 1,4% через 30 дней, 3,0% -

через 90 дней, 6,2% - через 365 дней и 10,7% - через 30 месяцев [107]. Жизнеугрожающие, фатальные или внутричерепные кровотечения по критериям TIMI возникали нечасто, и их частота была сопоставима в обеих группах исследования - как среди пациентов <75 лет, так и в общей популяции. Среди пациентов <75 лет частота кровотечений, не связанных с ЧКВ, удовлетворяющих критериям GUSTO, была статистически значимо выше в группе принимавших прасугрел - 1,9% против 1,3% среди пациентов, принимавших клопидогрел (относительный риск (ОР) 1,54 (95% ДИ: 1,06-2,23), $p=0,02$) [107].

Относительно небольшую распространенность ИМ после уже перенесенного ОКС описали Т. Dohi и соавт. [28]. У пациентов ($n=8582$), которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, частота ИМ, не связанного с перипроцедурными осложнениями (в течение 48 часов после вмешательства), на протяжении 2 лет составила 3,3% в общей популяции и 4,1% среди 4205 пациентов, ранее перенесших ОКС. Однако, только 30% ИМ относились к ИМ 1-го типа, в то время как большинство случаев (46%) возникли вследствие тромбоза или рестеноза стента. Из них 46,3% произошли спустя >1 года (медиана возникновения ИМ - 318 [129; 503] дней) после ЧКВ. При этом самый высокий риск последующей смерти наблюдался после ИМ вследствие тромбоза стента. Предшествующий ОКС и преждевременная отмена ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов, составляющих ДАТ, в течение 6 месяцев являлись предикторами ИМ в течение 2 лет после успешно проведенного стентирования (для ОКС скорректированное отношение рисков (ОтнР) 1,92 (95% ДИ: 1,47-2,51), $p<0,0001$, для отмены ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов скорректированное ОтнР 1,79 (95% ДИ: 1,15-2,77), $p=0,01$). С другой стороны, длительная ДАТ увеличивает риски кровотечений и, как следствие, смертность, что требует регулярной оценки соотношения потенциальных рисков с клинической пользой [29].

На сегодняшний день в клинической практике выделяют группы пациентов, имеющих особенно высокий риск коронарных событий. К ним относятся пациенты в возрасте ≥ 65 лет или пациенты в возрасте ≥ 50 лет в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: наличие СД, требующего медикаментозного лечения, ≥ 2 перенесенных ИМ, многососудистое поражение коронарного русла, ХБП со СКФ) <60 мл/мин/1,73м² [18, 19]. Для того, чтобы снизить риск развития неблагоприятных коронарных событий у пациентов, перенесших ОКС, вторичная профилактика должна быть начата как можно раньше. Стандартный подход представляет применение ДАТ: блокатор P2Y₁₂-рецепторов + АСК - в течение как минимум одного года после ОКС вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента [18].

1.2 Коморбидность ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий и подходы к анти тромботической терапии при данном фенотипе полиморбидности

ИБС нередко сосуществует с другими заболеваниями, что влияет на выбор применяемой фармакотерапии. Так, примерно у 10% пациентов с ИБС, встречается ФП, а, с другой стороны, у 20-40% пациентов с диагностированной ФП уже имеется или развивается со временем ИБС, в ряде случаев манифестируя ОКС [108]. У пациентов с неклапанной ФП с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у мужчин или ≥ 3 у женщин и ОКС рекомендуется применение ДАТТ в виде сочетания блокатора P2Y₁₂-рецепторов (в частности, клопидогрела) с оральным антикоагулянтом (предпочтительно ПОАК при неклапанной ФП) на срок до 12 месяцев с последующей отменой антиагрегантов [18].

Безопасность ПОАК в сравнении с варфарином при сходной частоте ишемических событий была доказана в ряде проведенных исследований: A Study Exploring Two Strategies of and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) [109], Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (RE-DUAL PCI) [110], An Open-label, 2 × 2 Factorial, Randomized Controlled, Clinical Trial to Evaluate the Safety of Apixaban vs. Vitamin K Antagonist and Aspirin vs. Aspirin Placebo in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention (AUGUSTUS) [111], Edoxaban Treatment vs. Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (ENTRUST-AF PCI) [112], однако риски кровотечений на фоне применения данного класса препаратов, в особенности в сочетании с антиагрегантной терапией, остаются весьма высокими [113].

При назначении конкретной схемы дозирования ПОАК в отдельных случаях могут учитываться дополнительные факторы. Так, апиксабан рекомендуется использовать в дозе 5 мг 2 раза в сутки, а при наличии ≥ 2 факторов — возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в крови ≥ 133 мкмоль/л — снизить дозу до 2,5 мг 2 раза в сутки [18]. Применение ривароксабана рекомендовано в дозе 20 мг 1 раз в сутки (при клиренсе креатинина (КлКр) ≥ 50 мл/мин) или 15 мг 1 раз в сутки (у пациентов с КлКр < 50 мл/мин) [18].

В зависимости от индивидуального риска ишемических событий и кровотечений могут применяться альтернативные схемы лечения: так, у пациентов с высоким риском коронарных событий при низком риске кровотечений и у пациентов с умеренным риском ишемических событий при условии отсутствия кровотечений на фоне приёма ДАТ и ДАТТ, возможно продление ДАТ (блокатор P2Y₁₂-рецепторов+АСК) / ДАТТ (блокатор P2Y₁₂-рецепторов+ПОАК) более, чем на 12 месяцев [18, 19, 29]. Для таких пациентов были разработаны долгосрочные стратегии ДАТ с целью преодоления так называемого остаточного

тромботического риска (*англ.* «residual thrombotic risk») [114]. В исследовании Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) длительная ДАТ с применением тикагрелора в дополнение к АСК обеспечила снижение риска развития неблагоприятных ишемических событий у пациентов после ИМ на 16% [114]. Преимущества длительной ДАТ были особенно выражены у пациентов с «большим атеросклеротическим бременем», например, с сопутствующим заболеванием периферических артерий при условии отсутствия кровотечений на фоне приема ДАТ [114], и наблюдались независимо от предшествующего коронарного стентирования [115].

В настоящее время из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов чаще используют тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза в сутки), учитывая более сильное подавление агрегации тромбоцитов, обратимое действие и независимость клинического эффекта от наличия полиморфных вариантов гена *CYP2C19* [116]. Прасугрел и тикагрелор более эффективны для снижения частоты основных ишемических сердечно-сосудистых событий, чем клопидогрел, но у некоторых пациентов их применение противопоказано [117]. При непереносимости АСК (аллергические реакции, другие жизнеугрожающие / плохо переносимые НР), учитывая результаты проведённых исследований, в которых выполнялся сравнительный анализ профиля эффективности и безопасности АСК и клопидогрела, именно клопидогрел более предпочтителен для применения [118]. Кроме того, терапия тикагрелором / прасугрелом ассоциирована с более высоким риском кровотечений, особенно в составе комбинированной терапии [13, 117, 119, 120].

Клопидогрел также находит своё применение в условиях наличия у пациента с ОКС сопутствующей тромбоцитопенией. Так, у пациентов с тромбоцитопенией, перенёсших ОКС, при количестве тромбоцитов ≥ 50 тыс/мкл и отсутствии кровотечений возможно проведение ЧКВ со стентированием, но применение ДАТ сокращают до 1 месяца с дальнейшим переходом на монотерапию клопидогрелом и параллельно назначают ИПП; при отсутствии показаний к проведению реваскуляризации медикаментозная тактика аналогична – клопидогрел в сочетании с ИПП [121].

У пациентов с ОКС и сопутствующей ФП, принимающих ПОАК или антагонисты витамина К (АВК), в состав комбинированной антитромботической терапии из представителей блокаторов P2Y₁₂-рецепторов рекомендуется применение именно клопидогрела [18]. Поскольку данные об использовании тикагрелора в данной популяции ограничены, его использование не рекомендуется, хотя и может быть рассмотрено у отдельных пациентов после ЧКВ, имеющих очень высокий риск коронарных осложнений и низкий риск кровотечений [18]. Несмотря на то, что и клопидогрел, и тикагрелор рекомендованы для пожилых пациентов с ОКС [18, 19], в данной

подгруппе больных среди ингибиторов P2Y₁₂ предпочтение может быть отдано клопидогрелу, поскольку он имеет более низкий профиль риска кровотечений по сравнению с тикагрелором [122].

1.3 Приверженность к лечению и деэскалация антитромбоцитарной терапии

Одним из ключевых факторов в профилактике повторных сердечно-сосудистых событий после ОКС служит приверженность к медикаментозному лечению, и по данным мировой практики в целом должный её уровень достигается примерно только у двух третей пациентов [123, 124]. В проспективном исследовании Patterns of non-adherence to anti-platelet regimens in stented patients (PARIS) [125] при анализе комплаенса пациентов, находящихся на ДАТ после проведения ЧКВ со стентированием, установлено, что 14,4% пациентов временно прерывали приём ДАТ, а 10,5% пациентов преждевременно прекратили прием ДАТ (период наблюдения - 2 года). Причём преждевременная отмена назначенного лечения лишь в трети случаев была обусловлена кровотечениями, в то время как подавляющее большинство пациентов прекратили прием антиагрегантов ввиду низкого комплаенса.

В российском исследовании С.Н. Толпыгиной и соавт. [126] в результате оценки качества фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС [4], которым была проведена коронароангиография (КАГ), было выявлено, что после назначения ДАТ на 12 месяцев после выписки из стационара рекомендованное лечение принимали только 47% пациентов.

Факторами, способствующими снижению комплаенса, являются, в частности, полипрагмазия, сложность схемы приёма ЛС и развитие НР ЛС [127]. В исследовании М.Р. Winter и соавт. [128] изучили факторы, связанные с преждевременным прекращением или переходом на другой блокатор P2Y₁₂ рецепторов в течение 12 месяцев после ОКС. Пациенты, изначально принимавшие тикагрелор, статистически значимо чаще меняли или прекращали прием ЛС по сравнению с пациентами, получавшими прасугрел (частота перехода на другой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов: 15,9% в группе тикагрелора против 9,2% в группе прасугрела, $p=0,016$; частота отмены ЛС: 8,5% в группе тикагрелора против 3,8% в группе прасугрела, $p=0,035$). Большое кровотечение (по TIMI) привело к отмене / деэскалации ЛС у 4,3% пациентов. Предикторами преждевременного прекращения приёма или перехода на другой блокатор рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) помимо большего риска кровотечения (ОР 59,13 (95% ДИ: 9,68-361,04), $p=0,002$) были хирургические вмешательства с высоким риском кровотечений (ОР 36,37 (95% ДИ: 6,71-197,22), $p<0,001$), необходимость применения ОАК (ОР 64,95 (95% ДИ: 20,28-207,99), $p<0,001$), непереносимость ЛС (ОР 56,18 (95% ДИ: 19,15-165,84), $p<0,001$). В 75% случаев отмена ЛС или переход на другой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов были

проведены по рекомендации лечащего врача, что, возможно, стало причиной отсутствия негативного влияния деэскалации на большие сердечно-сосудистые события ($p=0,936$).

В исследовании the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) [129] у пациентов с ОИМ после ЧКВ также статистически значимо чаще ($p<0,001$) заменяли тикагрелор (всего 28,3% пациентов, из них 87,5% перешли на клопидогрел) или прасугрел (всего 15,4% пациентов, из них 97,3% перешли на клопидогрел) по сравнению с клопидогрелом (3,6%) на другой блокатор P2Y₁₂ рецепторов [129]. За 7 дней, предшествовавших замене на клопидогрел, большое кровотечение по GUSTO возникло у 1 (0,3%) пациента, принимавшего прасугрел. Несмотря на то, что любые кровотечения по GUSTO во всех группах встречались нечасто (0,9% - в группе клопидогрела, 1,3% - в группе прасугрела и 1,6% - в группе тикагрелора) и статистически значимо не отличались между всеми пациентами ($p=0,8861$), развитие кровотечений или появление синяков послужили поводом для деэскалации у 13,1% пациентов, принимавших прасугрел, и у 10,9% пациентов, принимавших тикагрелор [129].

К другой распространенной НР, потенциально ведущей к необходимости перехода на клопидогрел, относится возникновение связанной с приёмом тикагрелора одышки. Так, по данным исследования A Multi-Centre Randomised, Double-Blind, Double-Dummy Parallel Group Study of the Onset and Offset of Antiplatelet Effects of AZD6140 Compared With Clopidogrel and Placebo With Aspirin as Background Therapy in Patients With Stable Coronary Artery Disease (ONSET/OFFSET) [130], одышка статистически значимо чаще появлялась в группе тикагрелора (38,6% пациентов) по сравнению с группой клопидогрела (9,3%) и группой плацебо (8,3%) ($p<0,001$). Одышка, ассоциированная с приёмом тикагрелора, начинается примерно через 2 часа после приема ЛС. Как правило, она сопровождается сильным страхом, паникой и тревогой, появляется внезапно, длится около 1-2 минут и самостоятельно проходит [130]. Интенсивность одышки возрастает до пика, а затем начинает снижаться, напоминая дыхание Чейна-Стокса. Такие эпизоды обычно повторяются многократно в течение нескольких часов или даже нескольких дней, не сопровождаются кашлем и не связаны с положением тела. Нередко одышка проходит спустя некоторое время от начала приема ЛС, однако, при плохой переносимости или ограничении повседневной активности ввиду тяжести одышки, необходимо рассмотреть переход на другой блокатор P2Y₁₂ рецепторов [130].

В исследованиях, включивших пациентов после ОКС (Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO)) [131], PEGASUS-TIMI 54 [114]), одышка на фоне приема тикагрелора возникала у 12,6-18,93% пациентов [131]. Однако, отмена ЛС потребовалась у 0,5% (исследование PLATO) / 6,5% (исследование PEGASUS-TIMI 54) пациентов, принимавших

тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки и у 4,55% (исследование PEGASUS-TIMI 54) – при приёме тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки.

Необходимо отметить, что применение клопидогрела в качестве реализации стратегии деэскалации антитромбоцитарной терапии возможно у пациентов с невысоким ишемическим риском либо при высоком риске развития клинически значимых кровотечений [132]. С целью повышения комплаентности можно также рассмотреть переход с прасутрела / тикагрелора на клопидогрел при небольших рецидивирующих кровотечениях, причину которых невозможно выявить или устранить, отражающихся на приверженности пациентов к лечению; при необходимости уменьшения кратности приема ЛС рекомендуется переход на фиксированную комбинацию (клопидогрел+АСК) [18].

Следует подчеркнуть, что применение нескольких ЛС, влияющие на различные звенья гемостаза, является основной причиной кровотечений при ОКС [133]. Риск смертельных и несмертельных кровотечений пропорционален количеству и типу антитромботических ЛС, применяемых у пациентов с ИМ [134], причем риск примерно в 4 раза выше при тройной антитромботической терапии по сравнению с монотерапией АСК. При этом у пациентов с ОКС наличие кровотечения за период госпитализации значительно увеличивает смертность и частоту ишемических событий [135].

1.4 Шкалы для оценки риска кровотечений

Для оценки риска крупных кровотечений в период госпитализации у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) после проведения КАГ рекомендуется использование шкалы CRUSADE (Can Rapid Risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) [30], которая включает такие факторы риска, как частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического артериального давления (САД), гематокрит, КлКр, СД, сердечная недостаточность (СН), другое сосудистое заболевание (атеросклероз периферических артерий), женский пол. По шкале CRUSADE риск кровотечения варьирует от очень низкого (менее 20 баллов, прогнозируемая частота больших кровотечений 3,1%), низкого (от 21 до 30 баллов, прогнозируемая частота кровотечений 5,5%), умеренного (31-40 баллов, 8,6%) до высокого (41-50 баллов, 11,2%) и очень высокого (более 50 баллов, 19,5%). В исследованиях частота больших кровотечений по CRUSADE была выше среди пациентов, принимавших ≥ 2 антитромботических ЛС, и достигала 9,75% и 9,9% среди тех, кому также проводили КАГ [30, 136]. Балльная оценка риска кровотечений по CRUSADE у пациентов с ОКСбпST после проведения КАГ является наиболее распространенной, но её применение ограничено слабой дискриминационной (предсказательной) способностью, особенно среди пациентов с ОКС без инвазивного лечения, пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной

недостаточностью [137, 138]. Здесь следует упомянуть, что по имеющимся данным, у пациентов с ОКС, которым проводится только медикаментозное лечение (без ЧКВ со стентированием), также выше риск последующих ишемических событий и кровотечений по сравнению с пациентами с ОКС, которым проводится инвазивное лечение, и потребность в стратификации риска геморрагических событий у пациентов, у которых реализуется консервативная тактика лечения, весьма высока [137, 139, 140].

При анализе подгрупп оценка по шкале CRUSADE оказалась более точной у пациентов, которым КАГ проведена с использованием радиального доступа нежели бедренного (коэффициент конкордации [англ. c-index]: $c=0,826$ и $c=0,734$, соответственно); у пациентов с ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ИМпСТ), чем у пациентов с ИМбпСТ ($c=0,791$ и $c=0,760$, соответственно) и у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, по сравнению с неинвазивной тактикой ведения ($c=0,752$ и $c=0,625$, соответственно) [30]. Необходимо отметить, что использование шкал для оценки риска кровотечений у пациентов, не подвергавшихся инвазивному вмешательству, неоднозначно, в связи с тем, что для разработки шкал в исследование включали пациентов после оперативного лечения. Другую проблему представляют полиморбидные пациенты, которые изначально предрасположены к развитию кровотечений даже при сугубо неинвазивной тактике ведения.

У пациентов, принимающих ДАТ после ЧКВ со стентированием, для стратификации риска кровотечений используют шкалу PRECISE-DAPT [18]. В PRECISE-DAPT [31] учитывают возраст, гемоглобин, лейкоциты, КлКр, наличие кровотечений в анамнезе (потребовавших медицинского вмешательства). Данные предикторы риска кровотечений у пациентов с ОКС были избраны на основе исследований, в которых представителей старших возрастных групп было мало [141, 142], что, вероятно, является одной из основных причин низкой достоверности к прогнозированию кровотечений у пожилых пациентов по данной шкале. PRECISE-DAPT была разработана с учётом данных 8 РКИ со средним возрастом пациентов 60-65 лет. В данной шкале возраст является одним из основных предикторов кровотечения [31]. Например, 75 годам соответствует 12 баллов. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов старшего возраста показатели PRECISE-DAPT будут ≥ 25 баллов, что соответствует группе высокого риска кровотечений [31].

При сравнении результатов использования шкал в разных популяциях пациентов возможны отдельные различия в получаемых результатах по стратификации риска кровотечений [143]. При этом одно и то же кровотечение может оцениваться по-разному в разных классификациях. К тому же, необходимо отметить, что не все кровотечения влияют на прогноз. В исследовании М. Valgimigli и соавт. [144] кровотечения 1 типа по BARC (кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий) не

влияти на выживаемость (скорректированное ОНР 0,89 (95% ДИ: 0,61-1,31); $p=0,551$), в то время как кровотечения 2 и 3 типов по BARC ассоциировались со значительным увеличением риска смертности от всех причин, причем риск прогрессивно увеличивался с более тяжёлыми категориями кровотечений. Риск смертности при развитии кровотечений типа 3b по BARC был эквивалентен риску смертности после ИМ, а риск смертности вследствие ИМ и вовсе был ниже риска смертности по поводу кровотечений типа 3с по BARC (относительное снижение рисков 0,25; $p<0,001$) [145].

Ещё одну шкалу - HAS-BLED широко используют для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП, принимающих ОАК, и у пациентов с ФП после ЧКВ [32].

Согласно результатам исследования G.Y.H. Lip и соавт. [146], среди пациентов, принимающих ПОАК, шкалы HAS-BLED, ATRIA и ORBIT-AF имели одинаково умеренную прогностическую ценность (коэффициент конкордации [англ. c-index]: 0,58-0,61). Чувствительность и специфичность HAS-BLED составили 62,8 и 53,5 соответственно [146]. Положительная прогностическая ценность оценки по шкале HAS-BLED в этом исследовании составила 3,0%, что интерпретируется как необходимость в обследовании 100 пациентов для того, чтобы предсказать 3 кровотечения [146].

В другом исследовании [33] использование шкал HAS-BLED, ORBIT-AF и ATRIA показало лишь умеренную предиктивную значимость у пациентов, принимающих дабигатран, апиксабан, ривароксабан или эдоксабан. Более того, шкала тромбоэмболического риска CHA₂DS₂VASc лучше предсказывала кровотечение, чем вышеуказанные шкалы (!) [33]. Это можно объяснить тем, что факторы риска кровотечений нередко одновременно являются и факторами риска ишемических событий (например, артериальное давление (АД), ЧСС, возраст, нарушение функции почек, АГ, СД и пр.). Примечательно, что в некоторых исследованиях для оценки геморрагических рисков использовали шкалы для оценки риска ишемических событий (GRACE, TIMI) [147-150].

В исследовании L. Friberg и соавт. [34] скорректированная чистая клиническая польза (англ. net clinical benefit) (если учесть, что внутримозговое кровоизлияние в целом имеет более катастрофические последствия, чем кардиоэмболический инсульт) была наибольшей у пациентов с 6 баллами по шкале CHA₂DS₂VASc и 4 баллами по шкале HAS-BLED. В этой группе пациентов скорректированная чистая клиническая польза составила >6%/год [34]. Единственной группой пациентов с отсутствием положительного эффекта от применения антикоагулянтов были пациенты с 0-1 баллами по CHA₂DS₂VASc и умеренно повышенным риском кровотечения. Но и согласно действующим рекомендациям, таким пациентам не рекомендовано назначение антикоагулянтов [17]. Безусловно, пациенты высокого риска кровотечений по шкале HAS-BLED чаще страдают от кровотечений [151], однако, при оценке клинической пользы, измеренной в

частоте летальных исходов или госпитализаций по поводу тромбоэмболических событий или кровотечения, значительная польза была отмечена у пациентов с >1 балла по CHA₂DS₂VASc, использовавших варфарин [151].

Необходимо отметить, что значение >3 баллов по шкале HAS-BLED не является показанием к не назначению / отмене антитромботических ЛС, в т.ч. ПОАК [152]. При выявленном высоком риске кровотечений следует более тщательно проводить мониторинг факторов риска развития кровотечений и скорректировать модифицируемые факторы риска кровотечений: неконтролируемое АД, необходимость сочетанного применения НПВП / АСК / клопидогрела, нестабильное международное нормализованное отношение (МНО), отказ от алкоголя и др. (потенциально модифицируемые – анемия, почечная и печеночная недостаточность, тромбоцитопения) [152].

Таким образом, в настоящее время не существует «идеальной» шкалы стратификации риска кровотечений, имеющей клиническое значение. При сравнении шкал рисков кровотечений и ишемических событий обращает на себя внимание тот факт, что в них нередко встречаются сходные параметры (застойная СН, АГ, возраст, СД, предшествующий инсульт, сосудистые заболевания, половая принадлежность) [34]. Например, с увеличением возраста повышаются и риск инсульта, и риск больших кровотечений [153].

Вышеизложенные факты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований для верификации факторов, ассоциированных с повышенным риском развития кровотечений, у пациентов, принимающих комбинированную антитромботическую терапию.

1.5 Фармакокинетика и фармакодинамика клопидогрела

Клопидогрел – антиагрегант из группы тиенопиридинов второго поколения, необратимый блокатор P2Y₁₂-рецепторов [154]. Его антитромбоцитарный эффект обусловлен подавлением агрегации тромбоцитов, индуцируемой АДФ [154]. АДФ высвобождается из тромбоцитов в процессе их активации и взаимодействует с рецепторами P2Y₁₂ и P2Y₁ на поверхности самих же тромбоцитов [154]. Активация данных рецепторов способствует изменениям формы тромбоцитов, активации гликопротеида IIb/IIIa и стимуляции агрегации тромбоцитов. Коллаген и тромбин также подавляют агрегацию тромбоцитов, происходит снижение активности внутрисосудистого тканевого фактора [155]. Дисульфидный мостик, присоединяясь к цистеиновым сульфгидрильным аминокислотным остаткам рецептора P2Y₁₂, необратимо изменяет его конформационную структуру, уменьшая количество мест связывания АДФ [155]. Начало эффекта наблюдается через 2-4 часа [156]. Тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего срока своей жизни (около 7–10 дней) [156]. Равновесная

концентрация достигается через 3-7 дней, подавляя агрегацию тромбоцитов в среднем на 40–60%, а при отмене клопидогрела восстановление нормальной функции тромбоцитов и исходного уровня времени кровотечения происходят в среднем в течение 5 дней [156]. В течение 120 ч после приёма внутрь ^{14}C -меченого клопидогрела около 50% принятой дозы выводится через почки (с мочой) и около 46% - через кишечник (с калом) [156]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) клопидогрела составляет приблизительно 6 ч. [156], $T_{1/2}$ его основного неактивного метаболита - 8 ч. [156].

Клопидогрел является пролекарством и нуждается в ферментативном превращении в свой активный метаболит под действием ряда ферментов CYP450 [157]. После перорального приема около 50% ЛС всасывается из кишечника [156, 158]. На всасывание клопидогрела в клетки влияет клеточный трансмембранный транспортер Р-гликопротеин (*англ.*: P-glycoprotein, P-gp), который кодируется геном *ABCB1* [159]. Затем до 85-90% абсорбированного клопидогрела под действием карбоксилэстеразы 1 (*англ.*: carboxylesterase 1, CES1) превращается в неактивный метаболит SR26334 (производное карбоновой кислоты, *англ.* clopidogrel carboxylic acid metabolite) [160, 161]. Оставшиеся 10-15% ЛС подвергаются двухступенчатой биоактивации с образованием под действием изоферментов P450 тиолового метаболита (*англ.*: thiol metabolite of clopidogrel) 2-оксо-клопидогрела (промежуточный и фармакологически неактивный метаболит) на первом этапе [157]. На втором этапе образуется активный метаболит R-130964 [157]. Основную роль на обоих этапах образования активного метаболита играет изофермент CYP2C19 (44,9% на 1 этапе, 20,6% на 2 этапе), меньший эффект оказывают CYP1A2 (35,8%), CYP2B6 (19,4%) – на первом этапе, CYP2C9 (6,79%), CYP3A4 (39,8%), CYP2B6 (32,9%), CYP3A5 – на втором этапе [157]. Как следствие, только около 2% принятой дозы клопидогрела превращается в активный метаболит и попадает в системный кровоток [156]. Следует отметить, что CES1 также гидролизует 2-оксо-клопидогрел и активный метаболит в неактивные соединения [160, 162].

1.6 Фармакогенетика клопидогрела и риск кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца

Как уже было упомянуто в предыдущем разделе (см. выше), основную роль в образовании активного метаболита клопидогрела играет изофермент CYP2C19 [157], кодируемый одноименным геном *CYP2C19* [157]. В настоящее время описано более 30 аллельных вариантов *CYP2C19* – гена, кодирующего основной фермент биотрансформации клопидогрела [163]. Ассоциация носительства аллельных вариантов гена *CYP2C19*, ответственных за "замедленный" метаболизм клопидогрела, с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и, следовательно, со снижением эффективности клопидогрела, была продемонстрирована во многих

исследованиях [22, 36, 42, 60, 63, 163-165]. Однако, помимо аллельных вариантов, ответственных за ослабление эффекта клопидогрела, был выявлен полиморфный вариант *CYP2C19*17*, наличие которого ассоциировано с повышенным риском кровотечений [75, 77, 83]. Так, было установлено, что как минимум гомозиготные носители данного полиморфного варианта имеют повышенный риск развития кровотечений [83, 89, 166-168], хотя нельзя исключить, однако, что для данного аллельного варианта имеет значение этническая принадлежность [166], и подобная взаимосвязь может отсутствовать у лиц европеоидной расы [42, 167].

Проблема вариабельности эффективности и безопасности клопидогрела вследствие фармакогенетических особенностей является крайне актуальной для современной кардиологии (и не только кардиологии) и активно изучается. Так, в доступной научной литературе за последние годы нами обнаружено несколько публикаций систематических обзоров и метаанализов (Таблица № п1.1 в приложении 1) [36-76] и ряд публикаций отдельных исследований (Таблица № п1.2 в приложении 1) [77-94], посвящённых изучению вопроса о возможной взаимосвязи риска кровотечений с носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, у пациентов, получающих терапию клопидогрелом.

Систематические обзоры и метаанализы. В доступной научной литературе за последние годы имеются 9 публикаций систематических обзоров и метаанализов, в которых оценивалась возможная взаимосвязь риска кровотечений, ассоциированных с антиагрегантной терапией, с носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, у пациентов с различными формами ИБС (Таблица № п1.1 в приложении 1) [36-76], однако только в двух из них изучалась ассоциация между развитием кровотечений и носительством полиморфного варианта *CYP2C19*17* (Таблица № п1.1 в приложении 1) [41, 75].

Так, в 2023 г. J. Lopez и соавт. [41] опубликовали результаты систематического обзора 41 исследования, из которых среди прочих результатов конечную точку в виде кровотечений анализировали в двух статьях, в том числе в одной статье у пациентов, перенёсших ОИМ: субанализ многоцентрового проспективного исследования Translational research investigating underlying disparities in acute myocardial infarction patients' health status (TRIUMPH) [42], в котором приняли участие пациенты, в большинстве - европеоиды (Таблица № п1.1 в приложении 1). Исследование TRIUMPH – это многоцентровое, проспективное, регистровое исследование (n=72732; из них европеоиды – 72062 человек, афроамериканцы – 670 человек) пациентов с ОИМ; КАГ была проведена 92% пациентам, АКШ выполнено у 9% больных. Большинство европеоидов (79%) и афроамериканцев (64,4%) после выписки принимали клопидогрел в дозе 75 мг, а 95% пациентов принимали также АСК (доза в публикации не приведена). Кровотечения оценивали по Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [43]. Период наблюдения в данном исследовании составлял от 3 месяцев до 2 лет [42]. В результате было обнаружено, что у

афроамериканцев носительство *CYP2C19*17* было ассоциировано с развитием кровотечений по сравнению с пациентами без данного полиморфного варианта (для гомозигот: ОтнР 3,820 (95% ДИ: 1,174-12,420), $p=0,027$; для гетерозигот: ОтнР 0,663 (95% ДИ: 0,2850-1,5440), $p=0,342$; общее значение p для эффекта данного полиморфного варианта составляло 0,034) [42]. У носителей *CYP2C19*2* статистически значимых ассоциаций с кровотечениями не выявлено ($p=0,43$). Однако, у пациентов европеоидной расы связи носительства полиморфных вариантов *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2* с развитием кровотечений выявлено не было [42].

Y. Li и соавт. [75] в свой систематический обзор и метаанализ включили 11 клинических исследований (РКИ и когортные исследования), в 8 из которых ($n=17302$) анализировались в том числе НР, ассоциированные с приемом клопидогрела, а в 3 исследованиях ($n=951$) изучалась агрегационная активность тромбоцитов при приёме клопидогрела; продолжительность периода наблюдения в исследованиях, включённых в данный метаанализ, колебалась от 1 месяца до 1 года (Таблица № п1.1 в приложении 1) [75]. В рамках метаанализа также изучалось влияние полиморфного варианта *CYP2C19*17*, ведущего к повышению активности изофермента *CYP2C19*, на эффективность и безопасность антитромботической терапии. Кровотечения оценивали по шкале TIMI (большие и малые кровотечения; в 2 исследованиях), PLATO [76] (большие кровотечения; в 1 исследовании), CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) (большие кровотечения; в 2 исследованиях), GUSTO (в 2 исследованиях) [75]. Всего было зарегистрировано 782 случая кровотечений [75]. У пациентов с ИБС - носителей аллеля *CYP2C19*17* кровотечения возникали на 23% чаще по сравнению с теми, у кого данный полиморфный вариант отсутствовал (8,0% против 6,5%; отношение шансов (ОШ) 1,25 (95% ДИ: 1,07–1,47), $p=0,006$) [75].

В оставшихся 6 систематических обзорах и метаанализах (Таблица № п1.1 в приложении 1) [60, 63, 64, 66, 67, 74] в том числе среди прочего оценивалась возможная взаимосвязь между носительством различных низко- и нефункциональных аллелей (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8*) с развитием кровотечений, ассоциированных с применением клопидогрела, у пациентов с различными формами ИБС: подобная взаимосвязь не была обнаружена ни в одном из них (Таблица № п1.1 в приложении 1) [60, 63, 64, 66, 67, 74].

Так, X.Y. Sheng и соавт. [60] опубликовали результаты метаанализа 12 РКИ с участием 2034 пациентов со стабильной ИБС, которым проведено или планировалось проведение ЧКВ (Таблица № п1.1 в приложении 1). В анализ вошли пациенты-носители полиморфных вариантов гена *CYP2C19* с утратой функции фермента *CYP2C19*; медиана периода наблюдения составила 6 месяцев (от 0,1 до 12 месяцев). Кровотечения возникли у 9,98% пациентов (12 исследований). Статистически значимых различий в риске развития кровотечений между пациентами-

носителями аллелей потери функции фермента *CYP2C19*, принимающими в комбинации с АСК тикагрелор или клопидогрел в высокой дозе, не выявлено (ОШ 0,89 (95% ДИ: 0,53-1,49), $p=0,30$) [60].

М. Biswas и соавт. [63] провели метаанализ с участием пациентов с ОКС после проведения ЧКВ ($n=8802$): из них 3767 пациентов с отсутствием нефункционального аллеля гена *CYP2C19* принимали клопидогрел, 1931 - клопидогрел и ИПП, а носители нефункционального аллеля гена *CYP2C19* ($n=2146$), кодирующего неактивный одноименный фермент, – клопидогрел±ИПП ($n=958$) (Таблица № п1.1 в приложении 1). В результате было выявлено, что у носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* количество кровотечений статистически значимо не отличалось от такового у пациентов, у которых такие аллели отсутствовали (ОтнР 0,99 (95% ДИ: 0,85-1,15), $p=0,87$) [63].

N.L. Pereira и соавт. [64] выполнили метаанализ 6 РКИ с участием пациентов с ИБС (не менее 50% из них претерпели ЧКВ) - носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* ($n=6309$) и 3 РКИ с участием пациентов, не являющихся носителями нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* ($n=9466$) (Таблица № п1.1 в приложении 1). Сравнивали носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* с пациентами, у которых носительство данных аллелей отсутствовало; период наблюдения составлял от одного месяца до полутора лет [64]. Согласно полученным результатам, как у носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, так и у пациентов с отсутствием таковых, статистически значимых различий в риске больших и малых кровотечений при использовании клопидогрела по сравнению с тикагрелором или прасугрелом выявлено не было: частота кровотечений при использовании клопидогрела - 6,8%, прасугрела/тикагрелора - 6,7%, (ОР 0,91 (95% ДИ: 0,64-1,30), $p=0,084$) [64]. У пациентов, у которых отсутствовали полиморфные варианты гена *CYP2C19*, ведущие к утрате функции фермента *CYP2C19*, риск кровотечений также не различался между подгруппами пациентов, получающих клопидогрел и прасугрел/тикагрелор - ОР 0,99 (95% ДИ: 0,86-1,14), $p=0,67$ (Таблица № п1.1 в приложении 1) [64].

М. Biswas и соавт. [66] опубликовали результаты метаанализа 9 исследований (6 наблюдательных исследований и 3 РКИ; $n=16132$; период наблюдения от одного до 18 месяцев), в котором оценивалось влияние на прогноз наличия полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, ведущих к утрате функции изофермента *CYP2C19* (различные полиморфные варианты - *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*8*) (Таблица № п1.1 в приложении 1): различий в риске развития кровотечений между пациентами-носителями полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, ведущих к утрате функции изофермента *CYP2C19*, в группах терапии клопидогрелом и прасугрелом/или тикагрелором обнаружено не было (ОтнР 1,06, (95% ДИ: 0,88-1,28), $p=0,55$) [66].

Х. Wang и соавт. [67] провели систематический обзор и метаанализ 7 РКИ (4859 пациенты с ОКС / после плановой ЧКВ, которые принимали АСК + ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел – нагрузочная доза 300 или 600 мг, с переходом на поддерживающую дозу 75 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки)) (Таблица № п1.1 в приложении 1). Сравнивали две стратегии: стандартная антитромбоцитарная терапия (выбор ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями) или назначение ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов с учётом генотипа пациента (при наличии полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, ведущих к утрате функции изофермента *CYP2C19*, назначался антиагрегант, отличный от клопидогрела) [67]. Период наблюдения в различных исследованиях, включённых в данный метаанализ, очень сильно разнился - от семи дней до двух лет [67]. Согласно полученным результатам (Таблица № п1.1 в приложении 1), статистически значимых различий в риске больших кровотечений между пациентами из группы стандартного лечения и пациентами из группы, в которой назначение ингибитора P2Y₁₂ рецепторов проводилось исходя из генотипа, выявлено не было (ОтнР 0,83 (95% ДИ: 0,60-1,15), $p=0,25$, $I^2 = 0\%$) [67].

В. Kheiri и соавт. [74] выполнили метаанализ 6 РКИ ($n=2371$): 2 многоцентровых исследования (США, Европа), 4 одноцентровых исследования (два исследования в Китае и по одному в Италии и Канаде), в которые вошли пациенты, перенёвшие ЧКВ (Таблица № п1.1 в приложении 1). Фармакогенетическое исследование, направленное на выявление носителей полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, ведущих к утрате функции изофермента *CYP2C19*, было проведено во всех исследованиях на полиморфный вариант *CYP2C19*2*, в некоторых исследованиях - на полиморфный вариант *CYP2C19*3*, а также на полиморфный вариант *CYP2C19*17* (ассоциирован с повышением функции изофермента *CYP2C19*); в некоторых работах также определяли носительство полиморфных вариантов гена *ABCB1*. В конечном счёте в этом метаанализе сравнивалось две стратегии – (1) стандартный подход к назначению ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (согласно клиническим рекомендациям) и (2) подход, базирующийся на результатах фармакогенетического тестирования. Период наблюдения в исследованиях, включённых в данный метаанализ, составлял от одного месяца до двух лет [74]. В результате авторы не обнаружили статистически значимых различий в рисках кровотечений в зависимости от стратегии назначения ингибиторов P2Y₁₂, базирующейся на результатах фармакогенетического тестирования и на клинических рекомендациях - ОтнР 0,68 (95% ДИ: 0,43-1,06), $p=0,09$ (Таблица № п1.1 в приложении 1) [74].

Кроме того, S. Cargnin и соавт. [36] опубликовали результаты метаанализа 8 исследований (из них 7 когортных и 1 *post-hoc* анализ РКИ), посвящённого оценке возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, ведущих к утрате функции

фермента CYP2C19, и показателями эффективности и безопасности антиагрегантной терапии, основанной на клопидогреле, у пациентов с наличием в анамнезе инсульта / транзиторной ишемической атаки (ТИА) (Таблица № п1.1 в приложении 1). Авторы не обнаружили статистически значимых взаимосвязей между носительством полиморфных вариантов гена CYP2C19, ведущих к утрате функции фермента CYP2C19, и риском кровотечений по сравнению с теми пациентами, у кого данные аллели отсутствовали [36].

Результаты отдельных исследований. Возможную взаимосвязь носительства определённых полиморфных вариантов гена CYP2C19, прежде всего полиморфного варианта CYP2C19*17, с повышенной частотой / риском развития кровотечений, ассоциированных с приёмом клопидогреля, оценивали в ряде исследований [77-94] и их результаты противоречивы (Таблица № п1.2 в приложении 1). В некоторых исследованиях подобная взаимосвязь была выявлена (Таблица № п1.2 в приложении 1) [78, 79, 81, 83, 84, 87, 89, 92].

Так, в проспективном когортном исследовании G. Camro и соавт. [79] приняли участие 300 пациентов с ОКС, которые принимали клопидогрел 75 мг (нагрузочная 600 мг) + АСК 100 мг (нагрузочная 300 мг); период наблюдения составил 1 год (Таблица № п1.2 в приложении 1). Кровотечения оценивали по шкалам TIMI (большие и незначительные кровотечения), BleedScore [80] (любые кровотечения) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [79]. У 6,3% пациентов возникли кровотечения, в том числе у 1,3% - большие кровотечения (по шкале TIMI) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [79]. По шкале BleedScore произошло 5 угрожающих, 21 внутреннее и 30 малых (спонтанные внутрикожные кровоизлияния, кровотечения от небольших порезов, петехии, синяки) поверхностных кровотечений (Таблица № п1.2 в приложении 1) [79]. Согласно результатам однофакторного регрессионного анализа, возраст, КлКр, носительство CYP2C19*17 и реактивность тромбоцитов на фоне приёма клопидогреля (как на визите включения, так и через 1 месяц) являлись предикторами повышенного риска возникновения комбинированной конечной точки по кровотечениям [79]. По данным многофакторного регрессионного анализа носительство CYP2C19*17 было статистически значимо ассоциировано с развитием кровотечений (ОтнР 2,3 (95% ДИ: 1,03-5,3), $p=0,03$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [79].

L. Wallentin и соавт. [81] опубликовали результаты *post-hoc* анализа РКИ PLATO [82] (4886 пациентов с ОКС, которые принимали клопидогрел 75 мг или тикагрелор 180 мг в сут; пациентам проведено фармакогенетическое тестирование CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5, CYP2C19*6, CYP2C19*7, CYP2C19*8, CYP2C19*17); период наблюдения - 1 год; оценивали большие кровотечения) (Таблица № п1.2 в приложении 1). Было выявлено, что пациенты-носители аллеля гена CYP2C19 (CYP2C19*17) с усилением функции одноименного изофермента, принимавшие клопидогрел, имели статистически значимо ($p=0,022$) более высокую частоту больших кровотечений (11,9%), чем пациенты без аллелей, связанных с

усилением функции или аллелей, связанных с потерей функции (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8*) изофермента *CYP2C19* (9,5%) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [81].

D. Sibbing и соавт. [83] представили результаты *post-hoc* анализа проспективного когортного исследования (Таблица № п1.2 в приложении 1), в которое были включены пациенты после проведения ЧКВ со стентированием, включая пациентов со стабильной / нестабильной стенокардией, ОКС с подъёмом / без подъёма ST (n=1524) (Таблица № п1.2 в приложении 1). Нагрузочная доза клопидогрела составила 600 мг, а после проведения оперативного лечения пациенты получали клопидогрел по 75 мг в сут + АСК по 100 мг x 2 раза в сутки (Таблица № п1.2 в приложении 1). Первичной конечной точкой клинической безопасности исследования была частота комбинированных больших и малых кровотечений по шкале TIMI, оцененная через 30 дней. При этом 45 случаев кровотечений (88%) произошли в течение первых 24 часов после ЧКВ, а 49 эпизодов кровотечений (96%) - за период госпитализации [83]. Период наблюдения составил 30±7 дней (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83].

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, носительство аллеля *CYP2C19*17* статистически значимо ассоциировалось с повышенным риском кровотечений (суммарно больших и малых по шкале TIMI) (ОтнР 1,80 (95% ДИ: 1,03-3,14)) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83]. Самый высокий риск развития кровотечений наблюдался у гомозигот по *CYP2C19*17* (χ^2 -тест, $p=0,01$, при сравнении вариантов *1/*1 и *17/*17 - ОтнР 3,27 (95% ДИ: 1,33-8,10)) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83]. Поправки проводили на возраст пациентов, пол, индекс массы тела (ИМТ), факт приема ИПП, абциксимаба, функцию почек (уровень креатинина в крови) и разницу временных интервалов приема нагрузочной дозы клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83]. Множественная логистическая регрессия показала, что носительство аллеля *CYP2C19*17* является независимым предиктором развития кровотечений (по шкале TIMI) в течение 30 дней после проведения ЧКВ (ОтнР 1,85 (95% ДИ: 1,19-2,86) для носительства аллеля *CYP2C19*17*; ОтнР 3,41 (95% ДИ: 1,42-8,17) для носителей генотипа *CYP2C19*17/*17* по сравнению с отсутствием носительства аллеля *CYP2C19*17*; $p=0,006$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83].

Частота малых кровотечений у носителей *CYP2C19*1/*1* составила 2,0%, у носителей *CYP2C19*1/*17* - 2,9% и у носителей *CYP2C19*17/*17* - 6,6% (ОтнР для объединенной группы «*CYP2C19*1/*17* + *CYP2C19*17/*17*» по сравнению с *CYP2C19*1/*1* равен 1,72 (95% ДИ: 0,92 - 3,22); ОтнР для *CYP2C19*1/*1* против *CYP2C19*17/*17* - 3,46 (95% ДИ: 1,30 - 9,27); значение p для общего тренда = 0,025) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83].

В случае только больших кровотечений по шкале TIMI частота их встречаемости в зависимости от генотипа *CYP2C19*17* была следующей: 0,6% у пациентов с генотипом

*CYP2C19*1/*1*, 1,1% у пациентов с генотипом *CYP2C19*1/*17* и 1,3% у пациентов с генотипом *CYP2C19*17/*17* (χ^2 тест на тенденцию, $p=0,22$; *CYP2C19*1/*17* и *CYP2C19*17/*17* по сравнению с *CYP2C19*1/*1*: ОтнР 2,04 (95% ДИ: 0,68 - 6,12); *CYP2C19*1/*1* против *CYP2C19*17/*17*: ОтнР 2,39 (95% ДИ: 0,95 - 2,10)) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [83].

А.М. Harmsze и соавт. [87] провели проспективное когортное исследование (820 пациентов, которые после проведения ЧКВ со стентированием принимали клопидогрел 75 мг + АСК 80-100 мг; период наблюдения 1 год (Таблица № п1.2 в приложении 1). Авторы изучали влияние носительства *CYP2C19*2* и *CYP2C19*17* на развитие больших кровотечений (возникновение больших кровотечений после выписки (> 48 ч) по критериям TIMI; информация о возникновении кровотечений была получена с помощью телефонного звонка на 30 день и через 12 месяцев и проверена по документам из медицинских карт), а также на агрегационную способность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Согласно полученным результатам, «быстрые» и «сверхбыстрые» метаболизаторы (*CYP2C19*1/*17*, *CYP2C19*17/*17*) имели более чем в 2,5 раза более высокий риск кровотечений по сравнению с «нормальными» метаболизаторами (ОтнР 2,6 (95% ДИ: 1,0-6,4, $p=0,046$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [87]. После поправки на спутывающие переменные эта связь по-прежнему оставалась статистически значимой (скорректированное ОтнР 2,7 (95% ДИ: 1,1-7,0, $p=0,039$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [87]. После включения данных об агрегационной способности тромбоцитов в качестве потенциального спутывающего фактора эта связь вновь осталась статистически значимой (скорректированное ОтнР 2,8 (95% ДИ: 1,1-7,7, $p=0,038$, для анализа VerifyNow P2Y12 скорректированное ОтнР 2,4 (95% ДИ: 1,0-6,3), $p=0,046$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [87]. Риск развития больших кровотечений у «промежуточных» / «медленных» метаболизаторов (*CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*2/*17*, *CYP2C19*2/*2*) был сопоставим с таковым у «нормальных» метаболизаторов (*CYP2C19*1/*1*): ОтнР 1,3 (95% ДИ: 0,45-4,0), $p=0,60$ (Таблица № п1.2 в приложении 1) [87].

R. Galeazzi и соавт. [89] в своем проспективном когортном исследовании в течение одного года наблюдали 100 пожилых пациентов с ОКС (этнически - все европеоиды) в возрасте 68-95 лет, которые принимали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем по 75 мг в сут) + АСК (нагрузочная доза 300 мг, затем по 100 мг в сут) (Таблица № п1.2 в приложении 1). По результатам фармакогенетического тестирования пациенты разделены на «сверхбыстрых» (*CYP2C19*1/*17*, *CYP2C19*17/*17* при отсутствии *CYP2C19*2* и *ABCB1* СТ/СС 3435С>Т), «нормальных» (отсутствие или гетерозиготы по полиморфному варианту *CYP2C19*2* и отсутствие *CYP2C19*17*, а также СТ / СС *ABCB1* 3435С>Т) и «медленных» (носители как минимум 1 аллеля *CYP2C19*2*, при отсутствии *CYP2C19*17* и ТТ *ABCB1* 3435С>Т) метаболизаторов (Таблица № п1.2 в приложении 1) [89]. Авторы установили, что у «сверхбыстрых» метаболизаторов риск развития

больших кровотечений был статистически значимо выше (в 1,31 раза) по сравнению с «медленными» / «нормальными» метаболиторами: 22,7% в группе «сверхбыстрых» метаболиторов против 0% в группах «медленных» и «нормальных» метаболиторов (ОтнР 1,31 (95% ДИ: 1,033-1,67), $\chi^2 = 5,676$, $p=0,048$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [89].

Кроме того, в одной работе (Н. Ogawa и соавт. [92]) оценивалась взаимосвязь риска кровотечений только с наличием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*) (Таблица № п1.2 в приложении 1). Авторы выполнили *post-hoc* анализ рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах, в котором принимали участие 1363 пациента азиатской расы (японцы) с ОКС, которым было проведено ЧКВ (50% - НС / ОКСбпST) (Таблица № 1.2) [92]. Фармакогенетическое тестирование выполнено 773 пациентам (из них прасугрел принимали 390 пациентов (нагрузочная доза 20 мг, затем по 3,75 мг в сутки), клопидогрел – 383 пациента (нагрузочная доза 300 мг, затем по 75 мг в сутки)). Все пациенты также принимали АСК (нагрузочная доза 81-330 мг, затем 81-100 мг в сутки) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92]. Анализировали развитие жизнеугрожающих / фатальных, клинически значимых, больших, малых или любых других кровотечений по шкале TIMI за период наблюдения (от 24 до 48 недель лечения, по окончании которого - ещё + 14-дневный период наблюдения). Среди «промежуточных»+«медленных» метаболиторов, частота больших кровотечений составила 0,4% в группе прасугрела и 1,2% в группе клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92].

Частота больших или малых кровотечений составила 3,4% в группе прасугрела и 3,2% в группе клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92]. Частота больших, малых или клинически значимых кровотечений, не связанных с проведением ЧКВ, составила 5,9% в группе пациентов, принимавших прасугрел, и 9,3% в группе пациентов, принимавших клопидогрел (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92]. В целом, частота кровотечений (любые кровотечения) была статистически значимо выше при приёме прасугрела, чем в группе клопидогрела (50,2% против 31,9%; ОтнР 1,80 (95% ДИ: 1,35-2,39), значение p в публикации не приведено), тогда как частота спонтанных кровотечений была одинаковой в обеих группах (14,3% против 13,7%; ОтнР 1,03 (95% ДИ: 0,64-1,65)) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92].

При анализе результатов фармакогенетического исследования ($n=773$) частота не связанных с ЧКВ больших, малых или клинически значимых кровотечений составила 7,2% в группе прасугрела и 9,4% в группе клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92]. Среди «нормальных» метаболиторов частота больших кровотечений составила 2,6% в группе прасугрела и 1,5% в группе клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92]. Частота больших спонтанных кровотечений была одинаковой в обеих группах. Частота больших или малых кровотечений составила 4,6% в группе прасугрела и 3,7% в группе клопидогрела, а частота

спонтанных больших или мелких кровотечений - 0,7% в группе прасугрела и 1,5% - в группе клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92]. В группе клопидогрела частота всех кровотечений у «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов была статистически значимо ниже, чем у «нормальных» метаболизаторов (31,9% против 45,2%; ОтнР 0,66 (95% ДИ: 0,47-0,92), значение p в публикации не приведено) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [92].

D.L. Bhatt и соавт. [84] проанализировали результаты одной из ветвей исследования Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) [84] (Таблица № п1.2 в приложении 1). В это субисследование были включены пациенты ≥ 45 лет ($n=4819$) с наличием как минимум одного из нижеперечисленных заболеваний / состояний: множественные факторы риска атеросклероза, документированное коронарное / цереброваскулярное заболевание, или документированное симптомное заболевание периферических артерий. Пациенты принимали клопидогрел 75 мг в сутки + АСК (75-162 мг в сутки) или плацебо + АСК (75-162 мг в сутки). Было оценено возможное влияние носительства полиморфных вариантов гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*) на эффективность и безопасность использования антиагрегантных препаратов (Таблица № п1.2 в приложении 1) [84]. Медиана периода наблюдения в исследовании CHARISMA составила 28 месяцев. Конечной точкой безопасности в этом анализе была частота тяжелых или умеренных кровотечений по шкале GUSTO (основной конечной точкой безопасности в самом исследовании CHARISMA было тяжелое кровотечение по шкале GUSTO). В качестве дополнительной конечной точки безопасности использовалась совокупность всех кровотечений по шкале GUSTO (Таблица № п1.2 в приложении 1) [84].

Согласно полученным результатам, носительство нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) у пациентов, принимавших клопидогрел, было ассоциировано с меньшим количеством любых кровотечений (36,1% у носителей против 42,5% у пациентов с отсутствием данных аллелей; ОтнР 0,80 (95% ДИ: 0,69-0,93), $p=0,003$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [84]. У носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, принимавших клопидогрел, кровотечения возникали статистически значимо реже ($p=0,023$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [84]. Различий в частоте тяжелых и умеренных кровотечений по шкале GUSTO, связанных со статусом носителя нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, выявлено не было (по log-rank test $p=0,59$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [84].

Однако, в соответствии с полученными данными, носительство аллеля *CYP2C19*17* не было ассоциировано с повышением риска кровотечений как всех вместе, так и больших / тяжёлых, в частности (по log-rank test $p=0,677$ и $p=0,203$ соответственно) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [84].

Наконец, в исследовании D.A. Sychev и соавт. [78] авторы рассматривали риск кровотечений через функциональную активность тромбоцитов (Таблица № п1.2 в приложении 1). В это многоцентровое регистровое проспективное исследование было включено 103 пациента с ОКС и неклапанной ФП, в т.ч. после ЧКВ со стентированием, которые принимали клопидогрел + ПОАК (Таблица № п1.2 в приложении 1) [78]. Целью исследования являлось изучение возможного влияния носительства полиморфных вариантов генов *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*), *CYP3A5*3* (rs776746), *CYP3A4*22* (rs35599367), *ABCB1* (rs4148738, rs1045642) на агрегационную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела, концентрацию ПОАК и показатели эффективности и безопасности приёма антитромботических препаратов (Таблица № п1.2 в приложении 1) [78]. Проводился анализ наличия любых кровотечений в общей когорте пациентов; в качестве компонента первичной конечной точки выступали большие кровотечения. За период наблюдения (1 год) у 19,4% пациентов возникли кровотечения, из них в 10,6% случаях – большие кровотечения (Таблица № п1.2 в приложении 1) [78]. Для полиморфных вариантов гена *CYP2C19* авторы рассматривали риск кровотечений через функциональную активность тромбоцитов: носители *CYP2C19*17* (генотипы СТ + ТТ) имели риск кровотечений в 2 раза выше - низкая реактивность тромбоцитов (platelet reactivity unit (PRU) – единицы реактивности тромбоцитов <95) наблюдалась у 17,2% носителей и у 33,3% не носителей (ОтнР 0,42 (95% ДИ: 0,17-1,05, $p=0,059$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [78].

Однако, в ряде других исследований не было выявлено взаимосвязи носительства определённых полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, прежде всего полиморфного варианта *CYP2C19*17*, с повышенной частотой / риском развития кровотечений, ассоциированных с приёмом клопидогрела (Таблица № п1.2 в приложении 1) [70, 77, 86, 88, 90, 91, 93, 94]. Так, G. Paré и соавт. [77] выполнили субанализ двух РКИ: CURE - рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование и Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A) - рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование, и опубликовали его результаты (Таблица № п1.2 в приложении 1) [77]. В исследовании CURE были включены пациенты с ОКСбпST, период наблюдения составил от 3 до 12 месяцев (в среднем 9 месяцев) [77]. В исследовании ACTIVE A принимали участие пациенты с ФП и как минимум одним дополнительным фактором риска развития инсульта, у которых применение варфарина не представлялось возможным. Медиана наблюдения в этом исследовании составляла 3,6 лет [77]. Сравнивали применение клопидогрела 75 мг в сутки + АСК (75-100 мг в сутки) и плацебо + АСК (75-100 мг в сутки) в плане снижения риска инсульта. В обоих исследованиях оценивали риск развития больших кровотечений по CURE (Таблица № п1.2 в приложении 1) [77]. Авторами проведена оценка возможной взаимосвязи между носительством

полиморфных вариантов гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*) и показателями эффективности и безопасности приёма антиагрегантных препаратов.

Согласно субанализу исследования CURE (Таблица № п1.2 в приложении 1), частота больших кровотечений при приеме клопидогрела по сравнению с приемом плацебо статистически значимо не различалась как в подгруппе больных, прошедших фармакогенетическое тестирование – соответственно, 4,0% против 3,0% (ОтнР 1,33 (95% ДИ: 0,99-1,79)); так и в общей популяции всех пациентов – соответственно, 3,7% против 2,7% (ОтнР 1,38 (95% ДИ: 1,13-1,67)) [77]. У носителей аллеля *CYP2C19*17* (усиление функции *CYP2C19*) кровотечения возникли у 41 пациента, принимавших клопидогрел, и 32 человек в группе плацебо, а у пациентов с отсутствием носительства аллеля *CYP2C19*17* кровотечения возникли у 61 пациента на фоне приема клопидогрела и у 43 пациентов при приеме плацебо ($p=0,86$ по log-rank test) (различия между группами статистически не значимы) [77]. У носителей аллелей потери функции кровотечения возникали реже, но различия между группами также были статистически не значимы: 21 человек, принимавших клопидогрел, против 81 пациента с отсутствием носительства аллелей потери функции, и у 15 носителей аллели потери функции, принимавших плацебо, против 60 человек с отсутствием аллелей потери функции ($p=0,21$ по log-rank test) [77].

В субанализе исследования ACTIVE A (Таблица № п1.2 в приложении 1) при отдельном анализе пациентов, получавших клопидогрел, носители аллелей потери функции по сравнению с теми, у кого отсутствовали нефункциональные аллели гена *CYP2C19*, имели повышенный риск кровотечений (ОтнР 2,47 (95% ДИ: 1,23-4,97); $p=0,01$) [77]. Однако, когда в сравнение были включены все пациенты (включая тех, кто получал плацебо), взаимосвязи между носительством и отсутствием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* и развитием кровотечений выявлено не было (ОтнР 1,13 (95% ДИ: 0,45 - 2,89); $p=0,79$) [77].

В проспективном, когортном, многоцентровом исследовании C.R. Lee и соавт. [90] принимали участие 3342 пациента после ЧКВ (68,5% в связи с ОКС; этническая принадлежность пациентов: афроамериканцы – 20%, европеоиды – 73%) (Таблица № п1.2 в приложении 1). На основании результатов фармакогенетического исследования *CYP2C19* пациентов разделили на «сверхбыстрых» (*CYP2C19*17/*17*), «быстрых» (*CYP2C19*1/*17*), «нормальных» (*CYP2C19*1/*1*), «промежуточных» (*CYP2C19*2/*17*, *CYP2C19*1/*2*) и «медленных» (*CYP2C19*2/*2*) метаболизаторов [90]. Для «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов вместо клопидогрела была рекомендована альтернативная антитромбоцитарная терапия – прасугрел или тикагрелор (при отсутствии противопоказаний). В результате клопидогрел принимали 72,1% пациентов, прасугрел – 17%, тикагрелор – 10,9%; дополнительно 97,8% пациентов принимали АСК [90]. Медиана периода наблюдения составила 6,3 (1,0-11,0) месяцев [90] (Таблица № п1.2 в приложении 1). Кровотечения являлись вторичной конечной точкой и

включали клинически значимые кровотечения согласно шкале GUSTO, определяемые как умеренные (требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики) или тяжёлые / угрожающие жизни (внутричерепные кровоизлияния или кровотечения, приводящие к нарушению гемодинамики) (Таблица № п1.2 в приложении 1). В результате, клинически значимые кровотечения зафиксированы у 3,7% пациентов (для всех групп $p=0,64$ по log-rank критерию) [90]. При сравнении «быстрых» или «сверхбыстрых» метаболизаторов, принимавших клопидогрел, с «нормальными» метаболизаторами отличий в риске кровотечений не выявлено (7,9 событий против 6,0 событий на 100 пациенто-лет, соответственно; скорректированное ОНП 1,34 (95% ДИ: 0,83-2,17), $p=0,224$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [90].

В субанализ популяционного исследования S.H. Lee и соавт. [91] включили 8163 пациентов азиатской расы (корейцы), 56,7% из них перенесли ОКС. Авторы провели оценку возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*) и показателями эффективности и безопасности приёма клопидогрела у пациентов, перенёсших ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием (Таблица № п1.2 в приложении 1). Кровотечения входили во вторичную конечную точку, анализировали большие кровотечения (тип 3-5) по шкале BARC; период наблюдения составил 5 лет (Таблица № п1.2 в приложении 1) [91]. Кровотечения возникли у 4,8% «быстрых» (*CYP2C19*1/*17*) / «нормальных» (*CYP2C19*1/*1*) метаболизаторов по *CYP2C19* и у 5,3% «промежуточных» (*CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*1/*3*, *CYP2C19*2/*17*, *CYP2C19*3/*17*) / «медленных» (*CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*2/*3*, *CYP2C19*3/*3*) метаболизаторов (log-rank $p=0,939$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [91].

Также в доступной научной литературе имеется несколько исследований, в которых оценивалась возможная взаимосвязь возникновения кровотечений, ассоциированных с приёмом клопидогрела, только с наличием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8*) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [70, 86, 88, 93, 94].

Так, J.C. Coons и соавт. [86] в течение 1 года наблюдали 2091 пациента после проведения ЧКВ (из них 30% со стабильной ИБС, 16% - ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСпST), 54% - ОКСбпST), которым на момент выписки из стационара был назначен ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (26%), АСК (64%), антикоагулянт (12%). Из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов 72% пациентов был назначен клопидогрел, 26% - тикагрелор, 2% - прасугрел. Среди тех пациентов, которые завершили полный период наблюдения ($n=1533$), 73,2% принимали ДАТ (Таблица № п1.2 в приложении 1) [86]. Кровотечение любой степени тяжести возникло у 33% пациентов [86]. При оценке по шкале BARC кровотечения распределились следующим образом: BARC 1 - у 45% пациентов, BARC 2 - у 36%, BARC 3 – у

18%, и неизвестный тип кровотечения - у 1% пациентов (Таблица № п1.2 в приложении 1) [86]. Однако, в группе пациентов, принимавших клопидогрел, у носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8*) по сравнению с пациентами с отсутствием аллелей потери функции, риски развития кровотечений были сопоставимы (для всех кровотечений: скорректированное ОтнР 1,04 (95% ДИ: 0,83-1,32), $p=0,72$; для больших кровотечений (BARC 3-5): скорректированное ОтнР 0,69 (95% ДИ: 0,41-1,16), $p=0,16$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [86].

S. Tuteja и соавт. [70] наблюдали (период наблюдения составил в среднем $16,4 \pm 7,8$ месяцев) 504 пациента после ЧКВ со стентированием (50% с ОКС, 50% со стабильной ИБС), которые были разделены на две группы: пациенты 1 группы ($n=255$) получали стандартное лечение; во 2 группе ($n=249$) носители нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (28% - имели как минимум 1 аллель потери функции - *CYP2C19*2* или *CYP2C19*3*, а 3% - имели 2 аллеля потери функции) принимали тикагрелор или прасугрел, а пациенты без подобных аллелей получали клопидогрел (Таблица № п1.2 в приложении 1). Большие кровотечения возникли у 1,8% пациентов с отсутствием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, у 4,4% носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, принимавших клопидогрел, а также у 1,9% носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, принимавших прасугрел/тикагрелор (скорректированное ОтнР для пациентов с наличием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, находящихся на терапии клопидогрелем, по сравнению с пациентами без нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* - 3,03 (95% ДИ: 0,81–11,3), $p=0,10$ (Таблица № п1.2 в приложении 1) [70].

L.H. Cavallari и соавт. [88] в своё проспективное, когортное, многоцентровое исследование включили 1815 пациентов после ЧКВ (из них 66,7% перенесли ОКС, у 98,8% проведено стентирование) (медиана периода наблюдения - 4,8 месяца (0,6-9,9 месяцев)) (Таблица № п1.2 в приложении 1). В рамках исследования анализировались исходы у пациентов с наличием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, которым был назначен клопидогрел 75 мг/сут, и у пациентов также с наличием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, но которые получали ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, отличные от клопидогрела (прасугрел или тикагрелор). Также анализировались исходы между пациентами с наличием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, которым была назначена альтернативная терапия ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов (прасугрел / тикагрелор / клопидогрел 150 мг), и пациентами без нефункциональных аллелей гена *CYP2C19*, получавшими любой ингибитор P2Y₁₂ (Таблица № п1.2 в приложении 1) [88]. Помимо ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов 98,2% пациентов также принимали АСК (доза в публикации не приводится); этническая принадлежность: европеоиды – 78%, афроамериканцы – 15,7%, другие – 6,3%) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [88]. Кровотечения

возникли у 2,3% из всех участников исследования; их частота статистически значимо не отличалась между группами (иных статистических данных, включая значения «р» в публикации не приводится) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [88].

В своем проспективном исследовании G. Siasos и соавт. [93] наблюдали 408 пациентов (этнически - все европеоиды) со стабильной ИБС, перенесшие за 1 месяц до включения в исследование ЧКВ и принимающие клопидогрел 75 мг/сут. + АСК (доза в публикации не указана) (Таблица № п1.2 в приложении 1). На этапе включения в исследование все пациенты уже принимали β -блокаторы, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) также не менее 1 месяца; медиана периода наблюдения составила 13 месяцев (Таблица № п1.2 в приложении 1) [93]. В результате большие кровотечения зарегистрированы у 15,7% носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*) и у 13,3% пациентов с отсутствием таковых (ОтнР 1,26 (95% ДИ: 0,69-2,30), $p=0,45$) (Таблица № п1.2 в приложении 1) [93].

Z. Zhong и соавт. [94] включили в свое ретроспективное когортное исследование, проведенное в Китае, пациентов с ОКС после ЧКВ (Таблица № п1.2 в приложении 1). Из 934 пациентов, включенных в данное исследование, 557 (59,64%) больных были носителями нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*), из них 14,03% пациентов - носителями двух нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (Таблица № п1.2 в приложении 1) [94]. Относительно фенотипа *CYP2C19* пациенты распределились следующим образом: 14,03% пациентов – «медленные» метаболизаторы, 45,61% пациентов (1 нефункциональных аллель гена *CYP2C19*) – «промежуточные» метаболизаторы, 40,36% - «нормальные» метаболизаторы (Таблица № п1.2) [94]. Носители нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* принимали клопидогрел 150 мг/сут. или тикагрелор по 90 мг 2 р/сут., а пациенты с отсутствием нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* - клопидогрел 75 мг [94]. Период наблюдения составил 1 год [94]. Согласно полученным результатам, риск кровотечений у «нормальных» (9,55%), «промежуточных» (11,97%) и «медленных» (13,74%) метаболизаторов не различался ($p=0,365$) (Таблица № п1.2) [94].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время в доступной научной литературе результаты исследований по взаимосвязи особенностей метаболизма клопидогрела с позиций фармакогенетики с кровотечениями носят противоречивый характер и требуют дальнейшего уточнения. Следует отметить, что подобные исследования имели различный дизайн, в них применялись различные шкалы стратификации риска кровотечений и в подавляющем большинстве случаев в качестве конечной точки выступали лишь большие кровотечения, а прочие варианты геморрагических осложнений не учитывались.

1.7 Полиморбидность и полипрагмазия и геморрагический риск

Известно, что на развитие кровотечений влияют многие факторы. Наиболее распространённые из них включают пожилой возраст, женский пол, наличие кровотечений в анамнезе, предшествующие инвазивные процедуры (в т.ч. проведение ЧКВ), высокая ЧСС, низкий ИМТ, курение, прием алкоголя [95]. Сопутствующие заболевания склонны повышать у пациентов с ОКС риск кровотечений и смертность [95]. К таким заболеваниям относят СД, АГ, предшествующий ИМ, СН, инсульт в анамнезе, анемию, почечную и печеночную недостаточность [95]. На увеличение риска развития кровотечений влияет не только наличие вышеперечисленных факторов, но и их тяжесть (например, степень анемии или тромбоцитопении), временная зависимость (от предыдущего кровотечения или от оперативного вмешательства) и эффективность мероприятий по устранению причин предыдущих кровотечений [169].

Post-hoc анализ подгрупп исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [170] показал, что частота инсультов, летальных исходов и больших кровотечений при наличии полиморбидности увеличивается [171]. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что с возрастом, помимо полиморбидности, неразрывно связаны снижение КФ, ассоциированное со снижением приверженности пациентов к лечению, и более высокий риск падений, что также способствует развитию кровотечений, о чем свидетельствуют, в частности, результаты исследования Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE) [96]: так, пациенты с итоговым баллом по КШОПС <26, чаще страдали как от ишемических, так и от геморрагических осложнений.

Сосуществование нескольких заболеваний повышает необходимость применения нескольких ЛС. В исследовании Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET-AF) [97] более половины пациентов с неклапанной ФП принимали 5 и более ЛС; было доказано, что одновременное применение более 10 ЛС повышает риск больших и малых кровотечений. Похожие результаты были продемонстрированы и в исследовании ARISTOTLE [170] при анализе пациентов, одновременно принимающих >5 и >9 ЛС. Наиболее вероятным объяснением является тот факт, что при полипрагмазии повышается риск лекарственных взаимодействий: например, на действие ПОАК могут влиять ингибиторы или индукторы CYP3A4 и P-гр (например, верапамил, дронедазон, амиодарон, хинидин, карбамазепин и др.), а омепразол или эзомепразол могут ослабить антитромбоцитарный эффект клопидогрела [18]. Поэтому в этих клинических ситуациях значимое место отводится проведению фармакогенетического тестирования. Стоит отметить, что данные о клиническом значении проведения фармакогенетического тестирования при применении антитромботических ЛС в

составе комбинированного лечения у пациентов с ОКС неоднозначны [77, 78, 84]. Кроме того, как уже было рассмотрено выше, несмотря на используемые шкалы для оценки риска кровотечений, клинически значимая стратификация риска кровотечений в данной популяции по-прежнему затруднена, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для создания персонализированного подхода к ведению таких полиморбидных пациентов с целью повышения безопасности антитромботической терапии.

1.8 Когнитивные нарушения в структуре полиморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца и их клиническая и прогностическая значимость

1.8.1 Когнитивные нарушения: классификация, эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы

КН представляют значимую проблему здравоохранения, поскольку, с одной стороны, это прогрессирующее нарушение, ведущее в отсутствии коррекции факторов риска к деменции, которая знаменует полную дезадаптацию пациента во всех сферах жизни и обуславливает зависимость его от посторонней помощи [172]. С другой стороны, в условиях КН отсутствует должная приверженность пациентов к лечению, что закономерно ассоциируется с ухудшением прогноза и увеличением риска и, а также очень часто входят в различные фенотипы полиморбидности, включая сочетания с ССЗ, в том числе, являясь, в известной степени, возраст-ассоциированным феноменом [172]. Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005 г. с дополнениями и изменениями) выделяют субъективные, лёгкие, умеренные и тяжелые КН [172]. Тяжелые КН относятся к категории дементных, а первые три варианта – к недементным КН. Субъективные КН (син. субъективное когнитивное снижение диагностируются в том случае, когда у пациента имеются только жалобы на ухудшение каких-либо КФ (памяти, внимание и др.) по сравнению с исходно более высоким уровнем, но ни одним, даже самым чувствительным нейропсихологическим тестом не удастся подтвердить когнитивное снижение объективно [173, 174]. Субъективное когнитивное снижение может предшествовать лёгким КН [172]. При лёгких КН повседневная активность пациента и способность к самообслуживанию сохранены, изменения со стороны когнитивных доменов не заметны для окружающих и нередко даже для пациента [175, 176]. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что за период в пять лет в отсутствии должной тактики ведения лёгкие КН в 30% случаев они прогрессируют до деменции [177] – этапа когнитивного снижения, который в дальнейшем не может быть скорректирован до менее тяжёлого варианта КН и определяет зависимость от посторонней помощи в повседневной активности [177]. Тяжёлые КН (деменция) ведут к неблагоприятным психологическим, физическим, социальным и экономическим последствиям, приводя к инвалидизации пациента

[178]. В этой связи крайне важно диагностировать КН на ранней стадии для возможности дальнейшего лечения и реабилитации.

В РФ детальные статистические данные о численности людей с КН и затратах на лечение данной группы пациентов отсутствуют. Считается, что в 2019 г. в нашей стране проживали 1949811 человек с деменцией различного генеза [179]; в отдельном округе в г. Москве распространенность деменции составила 10,4%, а умеренных КН, выявленных на амбулаторно-поликлиническом приёме, - 49,6% [179].

Наличие КН определяет существенное экономическое бремя: так, в 2022 г. в США общие затраты на лечение деменции при болезни Альцгеймера составили 321 миллиард долларов [180], а к 2050 г. эта цифра может достичь 1 триллиона долларов [180]. Затраты резко увеличиваются (в 7,6 раза) при прогрессировании лёгких КН (от 30 до 21 баллов по результатам КШОПС (*англ.* Mini-Mental State Examination, MMSE) до умеренных КН (от 20 до 11 баллов по КШОПС); и продолжают расти, увеличиваясь ещё в 2,2 раза при переходе в тяжёлые КН (≤ 10 баллов по КШОПС) [181]. Серьёзные расходы обусловлены не только стоимостью лечения и ухода, но и затратами, ассоциированными с более частыми госпитализациями этих больных: так, было установлено, что пациенты с КН госпитализируются повторно более чем в три раза чаще, чем пациенты, проходящие стационарное лечение по другим причинам [182].

1.8.2 Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе после острого коронарного синдрома

Известно, что деменция как минимум в четверти случаев ассоциирована с сердечно-сосудистыми факторами риска [183, 184]. Ранняя диагностика КН у пациентов с ССЗ может предотвратить снижение КФ при эффективном воздействии на факторы риска [185]. В настоящее время установлено, что распространенность КН у пациентов с ИБС варьирует от 35 до 46% [186-188].

Согласно эпидемиологическим данным почти у половины пациентов ИБС манифестирует острым событием – ИМ / ОКС [189]. Распространенность КН у пациентов с ОКС варьирует в широких пределах в зависимости от методов диагностики и сроков проведения когнитивного тестирования от дебюта коронарного события, достигая весьма значительных показателей согласно результатам ряда исследований - от 9 до 85% [100, 101]. В ранние сроки (3 месяца) после ОКС КН у таких пациентов в целом встречаются с частотой 11-85% [190-192], из них распространенность лёгких КН находится на уровне 15,1-52% [190, 193], умеренных и тяжёлых КН / деменции – 14-69,9% [190, 193]. В долгосрочной перспективе (1-5 лет) после перенесенного ОКС КН обнаруживаются с частотой 16-63%, и с учетом того, что доля легких и умеренных КН

составляет 9-10% [102], можно сделать вывод о преобладании выраженного / тяжелого когнитивного дефицита у данной категории пациентов.

В настоящее время в литературе суммированы [194, 195] факторы риска возникновения КН после ОКС, к ним относятся пожилой возраст, повторный ИМ, ХСН, повторные госпитализации, низкий уровень образования и низкая скорость ходьбы [194, 195]. Следует отметить, что в большинстве исследований КФ оценивались только после перенесённого ОКС, поэтому исследователи не исключают, что КН могли иметь место исходно, т.е. до госпитализации по поводу коронарного события [196-198].

Наличие ИБС в анамнезе является независимым предиктором более быстрого ежегодного снижения КФ (коэффициент $\beta = -0,02$; 95% ДИ: $-0,03 - -0,01$), и повышения на 39% риска развития деменции [199]. Причём по некоторым данным [199], наличие сопутствующей ФП или ХСН не приводило к дополнительному увеличению таких рисков. Сходные результаты были получены и в метаанализе 16 проспективных исследований, по результатам которого ИБС ассоциировалась с повышением риска развития деменции на 27% [200].

В метаанализе К. Deckers и соавт. [201] изучалась возможная взаимосвязь между ИБС и риском КН или деменции. В этот метаанализ были включены 24 популяционных исследования с периодом наблюдения не менее года, объёмом выборки не менее 100 человек и возрастом участников не моложе 45 лет. В конечном счёте авторы проводили анализ среди проспективных когортных исследований (10 публикаций, $n=24802$), исследований типа «случай-контроль» (4 публикации, $n=6397$) и одномоментных кросс-секционных исследований (4 публикации, $n=623588$). Статистически значимые результаты были получены только при анализе проспективных исследований. В результате выявлено, что наличие ИБС на 45% повышает риск КН, включая деменцию (ОШ 1,45 (95% ДИ: 1,21-1,74), $p<0,001$). Аналогичные результаты были получены при анализе по отдельным формам ИБС - ИМ (ОШ 1,46 (95% ДИ: 1,16-1,84), $p=0,001$) и стенокардии (ОШ 1,36 (95% ДИ: 1,12-1,65), $p=0,002$). Авторы также предполагают, что отсутствие статистически значимых различий при анализе исследований типа «случай-контроль» и кросс-секционных работ может быть связано с малым количеством исследований, включённых в анализ, а также с неоднородностью данных [201].

В другой работе [202] изучался когнитивный статус до и после первичной диагностики ИБС в национальной популяционной когорте лиц ($n=7888$) в возрасте 50 лет и старше (средний возраст $62,1 \pm 10,2$ лет), у которых отсутствовал инсульт как исходно, так в течение периода наблюдения (медиана 12 лет). Данная работа [202] базировалась на выборке участников из популяционного проспективного исследования English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). За период наблюдения ИБС была диагностирована у 480 пациентов (5,6%), из них 254 человека перенесли ИМ, а у 286 человек была выявлена стенокардия. Несмотря на отсутствие

статистически значимых краткосрочных изменений КФ (непосредственно после выявления ИБС в сравнении с когнитивным статусом исходно), приблизительно через 10 лет с момента установления диагноза ИБС наблюдались более быстрые ежегодные темпы (в исследовании рассчитывались показатели Z-статистики) снижения общего когнитивного функционирования (*англ.* global cognition) - $\beta = -0,039$ (95% ДИ: $(-0,063) - (-0,015)$), $p = 0,002$; вербальной памяти (*англ.* verbal memory) - $\beta = -0,028$ (95% ДИ: $(-0,043) - (-0,013)$), $p < 0,001$; и ориентации во времени (*англ.* temporal orientation) - $\beta = -0,038$ (95% ДИ: $(-0,068) - (-0,007)$), $p = 0,016$. В том же исследовании, при отдельном сравнении КФ пациентов с ИМ и со стенокардией, было показано, что дебют ИМ ассоциируется со значительно более быстрым темпом потери памяти по сравнению со стенокардией (z-показатель = $-0,015$ (95% ДИ: $(-0,030) - (-0,004)$), $p = 0,045$).

В исследование М.С. Johansen и соавт. [203] были включены пациенты с перенесённым в течение периода наблюдения первым в жизни ИМ из 6 проспективных когортных исследований (Atherosclerosis Risk in Communities Study; Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study; Cardiovascular Health Study; Framingham Offspring Study; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis и Northern Manhattan Study), проведённых в США с 1971 по 2019 гг. Целью работы являлось изучение возможных изменений в когнитивном статусе на фоне дебюта ИМ. Из исследования исключались лица, имеющие на момент включения в анамнезе ИМ, деменцию или инсульт, а также те, у которых данные события возникли до первого когнитивного тестирования (за исключением участников Northern Manhattan Study, для которых эта информация была недоступна). В дополнение к этому исключались лица с отсутствием сведений об их уровне АД до момента первого когнитивного тестирования. Оценка КФ была проведена 1 и более раз в группе пациентов без ИМ, а у лиц с ИМ тестирование КФ выполнялось как до, так и после ИМ. Для унификации результатов когнитивного тестирования и возможности универсальной характеристики состояния когнитивных доменов с учетом различий в методах и тестах, применявшихся в разных исследованиях, включенных в анализ, проводилась реклассификация данных привлеченным экспертом с использованием современной теории тестирования (*англ.*: item response theory) с последующим переводом в балльную оценку состояния того или иного домена. Первичной конечной точкой было изменение общего когнитивного функционирования (в авторском английском варианте «global cognition», в которые входили исполнительные функции, скорость обработки информации; способность к заучиванию - *англ.*: learning; память; общее психическое состояние; языковые, моторные и визуально-пространственные способности). Вторичными конечными точками были изменения памяти (способность к заучиванию - *англ.*: learning; отсроченное вспоминание) и исполнительных функций. В итоге в исследование вошло 30465 человек (средний возраст 64 ± 10 года, 44% мужчин). Из них 29% были афроамериканцами, 8% - латиноамериканцами, 69% - европеоидами; 1033 человек перенесли

минимум 1 ИМ, а 137 участника - 2 ИМ. Медиана времени наблюдения составила 6,4 [4,9-19,7] года. В целом, ИМ непосредственно после возникновения ассоциировался с «острым» снижением как общего когнитивного функционирования (-0,70 балла (95% ДИ: (-0,99) – (-0,40)) баллов), так и исполнительных функций (-0,68 балла (95% ДИ: (-0,97) – (-0,39) балла)), при этом влияния на память не обнаружено (-0,01 балла (95% ДИ: (-0,55) - (+0,52)) балла).

Вместе с тем после поправки на снижение уровня когнитивного функционирования в течение нескольких лет после ИМ, развитие ИМ уже не ассоциировалось с «острым» снижением общего когнитивного функционирования (-0,18 балла (95% ДИ: (-0,52) - (+0,17)) баллов, исполнительных функций (-0,17 балла (95% ДИ: (-0,53) – (+0,18) баллов)), памяти (0,62 балла (95% ДИ: (-0,07) – (+1,31)) баллов). При долгосрочном наблюдении пациенты с ИМ демонстрировали более быстрое снижение КФ в течение нескольких лет после ИМ по всем оцениваемым показателям: общее когнитивное функционирование (-0,15 балла в год (95% ДИ: (-0,21) – (-0,10)) баллов), память (-0,13 балла в год (95% ДИ: (-0,22) – (-0,04)) баллов) и исполнительных функций (-0,14 балла в год (95% ДИ: (-0,20) – (-0,08)) баллов). Исходные когнитивные показатели у афроамериканцев были ниже, чем у европеоидов (КФ в целом -5,90 баллов (95% ДИ: (-6,09) – (-5,71)) баллов; исполнительные функции -5,72 баллов (95% ДИ: (-5,91) – (-5,52)) баллов; память -3,00 балла (95% ДИ: (-3,22) – (-2,78)) баллов). У европеоидов общее когнитивное функционирование сразу после ИМ не снижалось, в то время как у афроамериканцев данный показатель статистически значимо снижался непосредственно после коронарного события (-1,27 балла (95% ДИ: (-2,37) – (-0,17)) балла; $p=0,02$ для ассоциации с расой). С другой стороны, при долгосрочном наблюдении после ИМ у европеоидов наблюдалось более быстрое снижение КФ по сравнению с афроамериканцами.

Женщины имели более высокие исходные показатели в аспекте общего когнитивного функционирования (1,88 балла (95% ДИ: 1,73-2,02) балла), исполнительных функций (1,73 балла (95% ДИ: 1,58-1,89) балла) и памяти (1,84 балла (95% ДИ: 1,66-2,02) балла) по сравнению с мужчинами. Кроме того, у женщин снижение общего когнитивного функционирования происходило медленнее, чем у мужчин (0,12 балла в год (95% ДИ: 0,01-0,23), $p=0,04$), однако у них наблюдалось более быстрое ухудшение исполнительных функций (-0,15 балла в год (95% ДИ: (-0,26) – (-0,03)), $p=0,01$) [203].

Возможные предикторы КН и их распространённость у пациентов с ОКСбпST изучались также в многоцентровом проспективном исследовании Improve Cardiovascular Outcomes in High Risk Patients With Acute Coronary Syndrome (ICON-1) [195], в которое вошли пациенты в возрасте ≥ 65 лет ($n=271$, средний возраст $80,5 \pm 4,8$ лет, мужчины - 62,4%) с ОКСбпST, перенёвшие ЧКВ. Состояние КФ оценивалось с помощью MoCA. Период наблюдения составил 1 год. Под снижением КФ согласно дизайну исследования понималось уменьшение общего балла по MoCA

на ≥ 2 пункта. В группе пациентов с КН (МоСА < 26 баллов) у 48,0% (n=130) КН были выявлены впервые. Среди пациентов с впервые выявленными КН у 70,8% (n=92) пациентов диагностированы лёгкие КН, у 23,8% (n=31) - умеренные и у 5,4% (n=7) – тяжёлые КН / деменция. У пациентов с КН чаще встречалось поражение ствола левой коронарной артерии ($p=0,03$). Авторы установили, что статистически значимым предиктором снижения КФ являлся повторный ИМ, который ассоциировался со снижением в течение 1 года суммарного балла по МоСА на 2,63 пункта (ОШ, скорректированное по полу и возрасту, = 3,19 (95% ДИ: 1,18-8,63), $p=0,02$). В дополнение к этому установлено, что пациенты с КН имели статистически значимо более высокий риск возникновения больших сердечно-сосудистых событий (*англ.* major adverse cardiovascular events, MACE) в виде сочетания смерти, нефатального ИМ, экстренного/внепланового повторного ЧКВ, инсульта и клинически значимых кровотечений по сравнению с пациентами с сохранными КФ (ОШ 1,61 (95% ДИ: 1,00-2,57), $p=0,049$) [195].

Возможное влияние ИМ на когнитивный статус также изучалось в когортном исследовании, проведенном в Китае [198], в которое были включены пациенты (n=11287, средний возраст 60 ± 9 лет), у которых исходно отсутствовали ССЗ и инсульт в анамнезе. Оценка КФ включала проведение теста на запоминание 10 слов (эпизодическая память); рисование геометрической фигуры - два перекрывающихся пятиугольника (визуально-пространственные способности); оценки способности к ориентации – называние даты; серийный счет - пять последовательных вычитаний 7 из 100 (способность к вычислению и внимание). За 7 лет наблюдения 3,7% (n=421) человек перенесли ИМ. КФ в обеих группах (с перенесённым ИМ и без ИМ) постепенно снижались с течением времени. Ежегодная скорость снижения показателей КФ в группе ИМ до возникновения ИМ была аналогична скорости снижения показателей в контрольной группе в течение всего периода наблюдения. Развитие ИМ не ассоциировалось со снижением КФ во всех во всех изучаемых когнитивных доменах. Более того, после ИМ не наблюдалось ускорения темпа снижения КФ по сравнению с аналогичным показателем до перенесенного ИМ. Скорость снижения КФ после ИМ была аналогична таковой до перенесенного события [198].

Также изучалась взаимосвязь между ОКС и КН у пациентов среднего возраста. Так, в проспективное исследование G. Baran и соавт. [204], опубликованное в 2024 г., были включены пациенты с ОКС (n=50) в возрасте 35-60 лет, перенесшие ЧКВ. Оценка КФ выполнялась с помощью КШОПС, теста рисования часов, теста Digit Span (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке), Бостонского теста называния (*англ.* Boston Naming Test), теста вербальных ассоциаций - литеральные и категориальные (*англ.* Verbal Fluency Test), теста Струпа. В первый день после проведения ЧКВ у 22 пациентов (средний возраст $48,04 \pm 7,76$ лет, 52% мужчин) были обнаружены КН, а у 28 пациентов (средний возраст $51,70 \pm 6,46$ лет, 56% мужчин) КН

отсутствовали. Данные группы были сопоставимы между собой по следующим критериям: возраст, доминантное использование правой руки в повседневной жизни, ИМТ, семейное положение, уровень образования, известные КН в семейном анамнезе, САД и диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС и статус курения ($p > 0,05$ для всех критериев). Показатели креатинина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (ОХ), расчетной СКФ (рСКФ) и глюкозы натощак, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, частота развития ФП статистически значимо не различались ($p > 0,05$ для всех показателей). Также в этом исследовании пациентам была выполнена нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с оценкой атрофии медиальных отделов височной доли по соответствующей шкале (шкала the Medial Temporal Lobe Atrophy/ MTLA Score) и определением тяжести поражения белого вещества по шкале Фазекас. На основании результатов МРТ пациенты были стратифицированы в группы: 0 баллов и ≥ 1 баллов по MTLA Score (соответственно, с отсутствием и наличием атрофии височной доли), а также по поражению белого вещества: 0 баллов и ≥ 1 баллов по шкале Фазекас. У пациентов без атрофии медиальных отделов височной доли (MTLA Score – 0 баллов) результаты КШОПС, теста вербальных ассоциаций (литеральные ассоциации) и Бостонского теста называния были статистически значимо ниже в первый день после ОКС, чем на тридцатый день ($p < 0,001$, $p = 0,005$ для литературных ассоциаций [$p = 0,002$ для буквы К, $p = 0,043$ для буквы А и $p < 0,001$ для буквы S] и $p = 0,003$ соответственно). В этой же группе среднее время выполнения теста Струпа и количество ошибок в тесте Струпа были статистически значимо выше в первый день, чем на тридцатый ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). Результаты тестов Digit Span (тест на повторение цифр в прямом и обратном порядке), вербальных ассоциаций (категориальные – животные) и теста рисования часов в группе пациентов без атрофии медиальных отделов височной доли статистически значимо не различались в первый и тридцатый день после ОКС (все $p > 0,05$).

В группе пациентов с наличием атрофии медиальных отделов височной доли результаты КШОПС и вербальных ассоциаций (литеральные – буквы К, А, S) были статистически значимо ниже в первый день, чем на тридцатый день ($p = 0,03$ и $p = 0,024$ соответственно) [204]. Сходные данные были получены для групп с отсутствием (Фазекас 0) и наличием поражения белого вещества (Фазекас 1 балл и более) – КН были более выражены в первый день после ОКС в сравнении с 30-м днем. Результаты тестирования КФ были одинаковы во всех группах, независимо от наличия атрофии медиальной височной доли и поражения белого вещества головного мозга (все $p > 0,05$). В результате авторы сделали вывод о том, что после перенесенного ОКС у пациентов наблюдаются преходящие нарушения КФ [204].

В литературе проводился сравнительный анализ КН на фоне ОКС и на фоне инсульта / ТИА, т.к. данные заболевания имеют схожие факторы риска, которые также ассоциированы и с

высоким риском развития КН. Так, в проспективном популяционном когортном исследовании I. Volonghi и соавт. [102], сравнили состояние КФ у пациентов с ОКС и с ТИА / малым инсультом. Были выделены три группы пациентов: после ОКС (включая ИМпСТ, ИМбпСТ и НС), после ТИА и после малого инсульта (суммарный балл по шкале тяжести инсульта, *англ.* National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS ≤ 3). В ходе наблюдения когнитивный статус пациентов оценивался дважды: через год (использовалась КШОПС и опросник «Телефонное интервью для оценки когнитивного статуса (модифицированная версия)», *англ.* The telephone interview for cognitive status (modified version), TICSm) и через пять лет (использовались КШОПС и МоСА) [102]. Результаты исследования показали, что через год наблюдения люди, перенесшие ОКС, имели результаты по КШОПС хуже по сравнению с пациентами после ТИА (средний балл соответственно $26,6 \pm 2,7$ и $27,6 \pm 2,5$, $p < 0,0001$) и малого инсульта (средний балл $27,0 \pm 3,2$, $p = 0,052$), а также имели больший риск умеренных и тяжелых КН (КШОПС < 24 баллов) по сравнению с пациентами, перенесшими ТИА (ОШ 2,14 (95% ДИ: 1,11-4,13)) [102]. Аналогичные взаимосвязи наблюдались и через пять лет: перенесенный ОКС был ассоциирован с трендом к более низким результатам по МоСА по сравнению с перенесенной ТИА (ОШ 2,16 (95% ДИ: 1,01-4,61), $p = 0,11$). После ОКС в большей степени страдали память и вербальные функции, в то время как после ТИА и инсульта ухудшались исполнительные (управляющие) функции [102].

В доступной научной литературе имеются данные, свидетельствующие об общности этиологии ИБС и сосудистых КН. Так, в продольном исследовании O.R. Roberts и соавт. [205] анализировали связь между ИБС и возникновением КН у пациентов в возрасте 70-89 лет ($n = 1969$, средний возраст $80,4 [75,4; 84,0]$ лет). Под ИБС понималось наличие в анамнезе ИМ, стенокардии напряжения, стеноз КА, выявленный при ангиографии или проведение процедур реваскуляризации миокарда. Лёгкие и умеренные КН диагностировались на основании осмотра пациента врачом в соответствии с ранее опубликованными критериями [205]. Критерии включают: субъективное описание врачом, средним медицинским персоналом или самим пациентом возможного наличия КН, нарушения в одном или нескольких когнитивных доменах; практически нормальная функциональная активность; отсутствие деменции. Пациенты с КН были разделены на группы с наличием амнестических (т.е. с дефектами запоминания) и неамнестических КН. Было установлено, что ИБС статистически значимо ассоциирована с развитием неамнестического типа КН по сравнению с общей популяцией (ОШ 1,93 (95% ДИ: 1,22-3,06), $p = 0,005$), но не с амнестическими КН (ОШ 0,94 (95% ДИ: 0,69-1,28), $p = 0,68$). С помощью линейного регрессионного анализа также было показано, что пациенты с ИБС хуже справляются с когнитивными тестами, оценивающими скорость психомоторных процессов (тест замены цифровых символов, *англ.* Digit Symbol Substitution Test, $\beta = -0,149$, $p = 0,001$), внимание (тест построения маршрута, *англ.* Trail Making Test, часть А, $\beta = -0,135$, $p = 0,005$) и

исполнительные функции (тест построения маршрута, *англ.* Trail Making Test, часть В, $\beta = -0,158$, $p = 0,001$). Согласно мнению авторов, преобладание неамнестических КН у пациентов с ИБС позволяет предположить общие механизмы развития сосудистых нарушений, лежащих в основе как заболевания сердца, так и снижения когнитивного функционирования [205].

Роль сосудистых нарушений как этиологических факторов КН у пациентов с ИБС также изучалась и в другом исследовании [206], целью которого была оценка эндотелиальной функции как предиктора снижения КФ у пациентов с ИБС, проходящих кардиореабилитацию ($n = 64$, средний возраст 63 ± 7 лет). В этой работе для оценки КФ проводилось тестирование, рекомендованное the National Institute of Neurological Disorders и Stroke-Canadian Stroke Network [207]. Вербальная память оценивалась по результатам Калифорнийского теста вербального обучения (*англ.* California Verbal Learning Test 2nd Edition, CVLT-II) [207]: запоминание списка слов за 5 попыток, непосредственного и отсроченного (через 20 минут) воспроизведения слов; визуально-пространственная память оценивалась с помощью результатов визуального заучивания и отсроченного вспоминания в кратком тесте визуально-пространственной памяти (*англ.* Brief Visuospatial Memory Test-Revised) [208]; измерение скорости обработки информации включало проведение теста построения маршрута часть А (*англ.* Trail-Making Test часть А) и теста символично-цифрового кодирования (Digit Symbol-Coding), оценивающих внимание и скорость психомоторных процессов [209]. Исполнительные функции оценивались с помощью теста построения маршрута часть В (*англ.* Trail-Making Test часть В) и теста Струпа [210]. Для каждого параметра КФ определялся Z-показатель на основе опубликованных нормативных данных, сопоставимых по возрасту, полу и образованию, полученных на выборках здоровых пожилых пациентов [211-213]. Когнитивное тестирования и оценка эндотелиальной функции проводилась исходно и через 3 месяца после проведения реабилитации. Функцию эндотелия измеряли по индексу реактивной гиперемии с помощью периферической артериальной тонометрии. В результате через 3 месяца у пациентов с ИБС при улучшении функции эндотелия наблюдалось улучшение общего уровня КФ по сравнению с исходными результатами ($\beta = 0,55$; $p = 0,03$), а также их скорости (*англ.* processing speed) ($\beta = 0,42$; $p = 0,033$) [206]. Исходно более низкие показатели индекса реактивной гиперемии были статистически значимо ассоциированы с более низкими результатами при оценке вербальной памяти ($\beta = 0,28$, $p = 0,027$) [206]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, проведённом К. Fujiyoshi и соавт. [214].

1.8.3 Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром

Имеющиеся в доступной литературе исследования, описывающие влияние сочетания ОКС и ФП на КФ малочисленны, а результаты их противоречивы [203, 215, 216].

Так, в национальном популяционном когортном регистровом исследовании, проведённом в Дании [215], изучался долгосрочный (вплоть до 35 лет периода наблюдения) риск развития деменции у пациентов, проживших не менее года с момента ИМ. Были включены 314911 пациентов с ОИМ и 1573193 человека из общей популяции (средний возраст - 70,3 года, 63% мужчин). Из них в течение одного года выжили 209754 пациента с ИМ и 1003763 человека из группы сравнения. Медиана периода наблюдения составила 7,7 [4,0-13,1] лет для пациентов с ИМ и 9,8 [5,2-16,0] лет - для общей популяции. Частота всех сопутствующих заболеваний была выше среди пациентов с ИМ, чем среди участников группы сравнения, как на момент включения в исследование, так и при повторном анализе через 1 год. Пациенты с ИМ также имели несколько более низкий уровень дохода и образования. В результате авторы не обнаружили повышения риска развития в целом всех типов деменции в группе пациентов с ИМ в сравнении с контрольной группой. Интересно отметить, что риск возникновения болезни Альцгеймера был несколько ниже в группе пациентов с ИМ, хотя и стремился к «единице» (скорректированное ОтнР 0,92 (95% ДИ: 0,88-0,95)). В отличие от этого риск сосудистой деменции был статистически значимо выше среди пациентов с ИМ (скорректированное ОтнР 1,35 (95% ДИ: 1,28-1,43)). Среди прочего авторы установили, что наличие ФП или трепетания предсердий ассоциировалось с умеренным, но статистически значимым повышением риска развития сосудистой деменции (скорректированное ОтнР 1,55 (95% ДИ: 1,28-1,87)). В отличие от этого статистически значимых взаимосвязей между наличием сопутствующей ФП и риском развития в целом любых типов деменции, а также болезни Альцгеймера обнаружено не было [215].

В проспективное исследование А. Dikić и соавт. [216] были включены 82 пациента (средний возраст 57-63 года, 22 женщины и 60 мужчин), перенёсших ИМ. Оценка КФ и наличия депрессии проводилась с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека соответственно спустя 3 месяца после ИМ. В результате 17 (20,7%) пациентов имели «лёгкие» (24-21 балл по КШОПС) и «умеренные» (20-16 баллов по КШОПС) КН, а остальные 65 пациентов – нормальный уровень когнитивного функционирования (30-25 баллов по КШОПС). В дальнейшем авторы проводили сравнительный анализ между данными двумя группами пациентов: с наличием КН и без таковых. Среди сопутствующих заболеваний ФП встречалась у 1 (5,9%) пациента в группе с КН, и у 2 (3,1%) пациентов в группе сравнения, без статистически значимых различий между группами в частоте рассматриваемого нарушения ритма сердца ($p=0,726$) [216].

Значимость ФП как фактора, повышающего риск развития КН у пациентов после ИМ, была проанализирована также в уже упомянутом исследовании М.С. Johansen и соавт. [203]: после исключения из анализа отдельно пациентов с исходно имеющейся ФП ($n=536$), а затем в принципе всех пациентов с этим нарушением ритма ($n=2919$), различий в результатах когнитивных тестов авторы не обнаружили.

1.8.4 Когнитивные нарушения как фактор риска кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом

У пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ, кровотечения связаны с повышенным риском последующих неблагоприятных исходов, включая повторный ИМ, инсульт, тромбоз стента и летальный исход, и согласно имеющимся данным отдельных исследований [195, 217] не исключено, что в этом аспекте определенную неблагоприятную роль могут играть КН [43, 217].

Так, в упомянутом ранее исследовании ICON-1 [195] комбинированная конечная точка включала в себя большие кровотечения по критериям BARC (*англ.* Bleeding Academic Research Consortium). В итоге кровотечения возникли у 13% пациентов в группе с сохраненными КФ против 15% пациентов с КН ($p=0,65$).

В многоцентровое проспективное исследование V.J. Dirjanto и соавт. [218] были включены пациенты в возрасте ≥ 75 лет с ОКСбпСТ, перенесшие инвазивное лечение ($n=239$, средний возраст 80,9 [78,2-83,9] лет, 62,3% - мужчины). Для оценки когнитивного статуса использовали МоСА. Данные о долгосрочном наблюдении были получены из электронных карт пациентов. Первичной комбинированной конечной точкой являлись большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, представлявшие собой сочетание смертности от всех причин, повторного ИМ, инсульта / ТИА, экстренной реваскуляризации и клинически значимых кровотечений. При 5-летнем наблюдении не было выявлено статистически значимых различий в частоте наступления комбинированной конечной точки между группой пациентов с КН и группой пациентов с нормальным когнитивным функционированием ($p=0,155$). Когнитивный статус статистически значимо не ассоциировался с развитием больших сердечно-сосудистых событий, включая кровотечения (ОтнР 1,37 (95% ДИ: 0,96-1,95; $p=0,082$).

В систематическом обзоре и метаанализе S.S. Wang и соавт. [219] изучалось влияние синдрома старческой астении у пациентов, перенесших ЧКВ ($n=739693$), на различные конечные точки, включая большие кровотечения. В этот метаанализ были включены 11 ретроспективных, 6 проспективных и 4 кросс-секционных исследования. После проведения ЧКВ у пожилых пациентов с наличием синдрома старческой астении в сравнении с аналогичной категорией пациентов, но без данного синдрома, риск возникновения больших кровотечений был

статистически значимо выше (ОтнР 4,60 (95% ДИ: 2,89-7,32)). Аналогичные результаты были получены и при оценке риска наступления комбинированной конечной точки в виде больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в которую среди прочего входили кровотечения – при наличии синдрома «хрупкости» риск был статистически значимо выше по сравнению с пациентами без синдрома старческой астении (ОтнР 2,92 (95% ДИ: 1,85-4,60)).

Для оценки влияния синдрома старческой астении на развитие кровотечений у пациентов, перенесших ЧКВ, К. Канеава и соавт. [220] провели проспективное исследование. После проведения ЧКВ у пациентов (n=2439) была проведена оценка наличия и степени тяжести синдрома старческой астении в соответствии с клинической шкалой астении Канадского исследования здоровья и старения (*англ.* Canadian Study of Health and Aging clinical frailty scale, CFS). Риск кровотечений оценивался с помощью критериев ARC-HBR (the Academic Research Consortium for HBR), JCS-HBR (Japanese Circulation Society High Bleeding Risk), PRECISE-DAPT (Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy), PARIS (Patterns of Non-Adherence to Antiplatelet Regimens In Stented Patients) и CREDO-Kyoto (Coronary Revascularization Demonstrating Outcome study in Kyoto). Наличие высокого риска кровотечения подразумевало как минимум один большой или два малых критерия ARC-HBR, один большой или два малых критерия JCS-HBR, 25 баллов и выше по PRECISE-DAPT, 8 баллов и выше по PARIS, 3 балла и выше по CREDO-Kyoto. Высокий риск кровотечений по ARC-HBR выявили у 47,3% пациентов в группе с низкой степенью выраженности синдрома старческой астении (от 1 до 3 баллов по CFS), у 83,2% в группе с умеренной степенью (от 4 до 6 баллов по CFS) и у 89,0% в группе с высокой степенью по CFS (от 7 до 9 баллов по CFS, $p<0,001$). Промежуточная и высокая степень тяжести синдрома старческой астении по CFS была ассоциирована с более высоким риском развития большого кровотечения после ЧКВ на протяжении 1-летнего периода наблюдения (ОтнР 3,82 (95% ДИ: 2,65-5,51), $p<0,001$, и ОтнР 7,81 (95% ДИ: 5,07-12,0), $p<0,001$, соответственно). Причем у пациентов в группе высокой выраженности синдрома старческой астении по CFS риск большого кровотечения был выше, независимо от наличия высокого риска кровотечения по ARC-HBR.

В исследовании М. Киробе и соавт. [221] также изучали влияние синдрома старческой астении, которую оценили по шкале CFS, на большие сердечно-сосудистые события, включая кровотечения, у пациентов с ОКСпST (n=266) после проведения ЧКВ. Оценивали кровотечения типов 3 и 5 по классификации BARC. Доля выживших лиц, у которых отсутствовали анализируемые кровотечения (тип 3 и 5 по BARC), была статистически значимо ниже в группе пациентов с синдромом старческой астении по сравнению с пациентами без такового (log-rank $p<0,001$). При однофакторном регрессионном анализе установлено, что выраженность синдрома старческой астении CFS ≥ 4 статистически значимо ассоциировалась с более высоким риском

возникновения кровотечений (ОтнР 6,48 (95% ДИ: 2,35-17,86), $p<0,01$) и сохраняла свою значимость после поправки на другие факторы риска (ОтнР 3,77 (95% ДИ: 1,16 - 12,19), $p=0,03$).

В доступной литературе имеются сведения, что пациенты с нарушениями развития нервной системы (расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, интеллектуальная недееспособность [англ. intellectual disability], специфические расстройства развития учебных навыков [англ. specific learning disorders], двигательные нарушения (расстройства развития моторной координации) [англ. motor disorders], коммуникативные расстройства (специфические расстройства развития речи и языка) [англ. specific communication disorders]) имеют повышенный риск раннего развития ССЗ, а тяжесть этих заболеваний коррелирует с тяжестью психических расстройств [222]. Предположительно у таких пациентов реже используют инвазивные методы лечения (КАГ, ЧКВ со стентированием и АКШ), а уровень смертности в данной группе выше по сравнению с их сверстниками [223]. Для исследования данного вопроса I. Ergui и соавт. [224] проанализировали Национальную базу пациентов США, проходивших стационарное лечение (National Inpatient Sample database), и сформировали когорту пациентов, имеющих подобные неврологические заболевания, которые госпитализировались по поводу ИМбпСТ ($n=30168$). Группу сравнения составили пациенты, также поступившие в стационар в связи с ИМбпСТ, но не страдающие данной неврологической патологией ($n=7452048$). Среди прочего в исследовании между данными группами сравнивали частоту возникновения больших кровотечений. В результате обнаружено, что большие кровотечения возникли у 7,6% ($n=2284$) пациентов с нарушениями развития нервной системы и у 8,6% ($n=644673$) в группе сравнения ($p<0,05$). При этом у пациентов первой группы реже проводили инвазивное лечение (для ЧКВ 16,1% против 24,6% соответственно, для АКШ 1,3% против 3,4% соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях).

Следовательно, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные позволяют констатировать, что КН с довольно высокой частотой встречаются у пациентов после ОКС и при стабильной ИБС, а также повышают риск деменции и обеспечивают более быстрые темпы снижения КФ. В настоящее время крайне малочисленны исследования, где изучался когнитивный статус у пациентов с ИБС в целом и ОКС в частности при наличии сопутствующей ФП, а результаты имеющихся работ противоречивы. Кроме того, практически полностью отсутствуют данные о потенциальных взаимосвязях КН с риском кровотечений у пациентов, перенесших ОКС, в том числе с наличием сопутствующей ФП, имеющиеся же единичные исследования включали контингент больных с синдромом старческой астении, составным компонентом которого являются уже выраженные КН или деменция. Здесь следует особо подчеркнуть, что принципиальная актуальность изучения предиктивной ценности в отношении геморрагических

событий додементных КН продиктована их способностью снижать приверженность пациентов к лечению и тем самым нарушать схемы приёма ЛС и повышать риск кровотечений.

1.9 Структурно-функциональные изменения сердца по данным эхокардиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированные с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий

В настоящее время известно, что у больных с ИБС чаще регистрируется наличие ФП, особенно впервые возникший её вариант, за дебютом которого в свою очередь может развиваться ИМ с соответствующим ухудшением долгосрочного прогноза [104, 225]. Известна и другая взаимосвязь – после перенесённого ОИМ повышается вероятность возникновения ФП: так, по имеющимся данным, частота развития впервые возникшей ФП среди пациентов, перенёвших острое коронарное событие, может превышать 50% [104, 226].

С другой стороны, при наличии ФП чаще выявляется поражения КА, а распространенность ИБС варьирует от 17 до 46,5% [104, 227] и по некоторым данным даже превышает 50% [104, 228], тогда как в общей популяции этот показатель в зависимости от возраста и пола колеблется от 4% до 14% [104, 229]. На сегодняшний день в исследованиях доказано, что ФП является независимым фактором риска ИБС [7, 104, 229, 230] и что при наличии сопутствующей ФП ИБС имеет более тяжёлое течение с более выраженным атеросклеротическим поражением КА [104, 231].

Одной из причин ассоциированности ИБС и ФП служит наличие общих факторов риска, таких как возраст, АГ, ожирение, СД, которые содружественно создают структурные основы на уровне миокарда для сосуществования двух данных заболеваний и затрудняют установление причинно-следственных связей [104, 228]. Одними из важных микроструктурных нарушений, объединяющих механизмы развития двух данных заболеваний, являются фиброз миокарда и вялотекущее воспаление, приводящие к электрической неоднородности на уровне миокарда, создающие плацдарм для развития и прогрессирования атеросклероза, а также формирующие предпосылки для снижения коронарного резерва кровотока [7].

На сегодняшний день в литературе имеются отдельные исследования с применением ЭхоКГ [103-106, 233-239], позволяющие констатировать усугубление структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с ИБС на фоне появления сопутствующей ФП. В частности, имеются сведения [103, 104], что у пациентов с ИБС и наличием сопутствующей ФП увеличиваются размеры ЛП в сравнении с пациентами только с ИБС (без сопутствующей ФП). Так, в исследовании Х. Ху и соавт. [103] провели сравнительный анализ в том числе эхокардиографических параметров у пациентов с ИБС без ФП и ИБС с

наличием сопутствующей ФП. В рамках этой работы, первичной целью являлся анализ взаимосвязи толщины эпикардальной жировой ткани с наличием ФП у пациентов с ангиографически верифицированной ИБС (n=199). Среди прочего авторы показали, что у пациентов с сочетанием ИБС и ФП, в сравнении с группой пациентов с ИБС без ФП, статистически значимо выше линейный размер ЛП – соответственно, $43,12 \pm 5,84$ мм и $36,51 \pm 4,50$ мм ($p < 0,001$). При этом статистически значимых различий в линейных размерах левого ЛЖ и его ФВ обнаружено не было.

В доступной научной литературе имеются данные о предиктивной ценности объёмных и линейных размеров ЛП в отношении риска развития ФП после процедуры АКШ у пациентов с ИБС [104, 105]. В исследование A.S. Mohamed Sabry [105] было включено 100 пациентов с ИБС (средний возраст $56,9 \pm 7,8$ лет; мужчины – 68%), в плановом порядке направленных на процедуру АКШ и не имевших в анамнезе ФП. Для оценки функциональных показателей ЛП и ЛЖ и их предиктивной ценности в отношении развития ФП проводились стандартная 2D ЭхоКГ с доплеровским анализом и 2D speckle tracking ЭхоКГ. Пациенты наблюдались в течение периода госпитализации и на протяжении 30 суток после выписки из стационара. Авторы обнаружили, что в группе пациентов, у кого возникла ФП, в сравнении с пациентами с сохранным синусовым ритмом, были статистически значимо выше линейные размеры ЛП - передне-задний (соответственно, $4,9 \pm 0,3$ см против $4,43 \pm 0,2$ см), поперечный (соответственно, $4,6 \pm 0,2$ см против $4,4 \pm 0,2$ см) и продольный (соответственно, $6,3 \pm 0,4$ см против $5,6 \pm 0,4$ см; $p < 0,001$ для всех сравнений) и объёмы ЛП – максимальный (соответственно, 102 ± 5 мл против 96 ± 7 мл) и минимальный (соответственно, 63 ± 7 против 58 ± 9 мл; $p < 0,001$ для обоих сравнений). В этой же работе [104, 105] показано, что продольный стрейн ЛП имел статистически значимо меньшие значения в группе пациентов, у кого после АКШ возникла ФП, по сравнению с теми, у кого сохранялся синусовый ритм – соответственно, $20,4 \pm 1,7\%$ против $22,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$). Сходные данные получены и в других работах [233-235], аналогичных по дизайну.

Следует отметить, что традиционно, когда рассматриваются пациенты с ФП, особое внимание направлено на поражение ЛП, тогда как особенности ремоделирования ЛЖ нередко «уходят» из поля зрения исследований, хотя изменения в миокарде этого отдела сердца, возникающие на фоне профибротических сдвигов, могут ассоциироваться со снижением коронарного резерва кровотока, нарушением расслабления с повышением давления наполнения ЛЖ и тем самым усугубления нагрузки уже на предсердия [106, 236, 237]. В доступной литературе практически отсутствуют исследования, в которых бы проводился анализ влияния сопутствующей ФП на эхокардиографические параметры ЛЖ у пациентов с ИБС, а имеющиеся работы фокусируют внимание на прогностической значимости деформационных характеристик ЛЖ в отношении развития ФП при ИБС [105, 233-235] или описывают упруго-эластические

параметры миокарда ЛЖ во взаимосвязи с клинико-анамнестическими особенностями ФП в целом в общей выборке безотносительно к ИБС [237].

В описанном выше исследовании [105, 106] с участием 100 пациентов с ИБС, в плановом порядке направленных на процедуру АКШ и не имевших в анамнезе ФП, в группе больных, у кого возникла ФП, в сравнении с пациентами с сохранным синусовым ритмом, отмечались статистически значимо более низкие значения глобального продольного стрейна ЛЖ (по абсолютному значению) - соответственно, $-14 \pm 2,2\%$ против $-18 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ – соответственно, $56 \pm 7\%$ и $60 \pm 6\%$ ($p = 0,004$) и статистически значимо большие значения соотношения E/e' (авторы не указывают конкретный вариант – латеральный/септальный/средний показателя e') – соответственно, $9,84 \pm 2,15$ и $7,4 \pm 2,3$ ($p < 0,001$), что отражает более высокие значения давления наполнения ЛЖ в условиях сочетания ИБС и ФП и указывает на более выраженные нарушения его диастолической функции при подобном сочетании заболеваний [105, 106]. В значениях объемных характеристик ЛЖ – конечно-диастолического и конечно-систолического объемов статистически значимых различий между группами обнаружено не было. В дополнение к этому было установлено, что глобальный продольный стрейн ЛЖ представляет собой статистически значимый предиктор развития ФП после АКШ (ОШ 0,643 (95% ДИ: 0,488-0,846), $p < 0,001$) и его значение менее 14,4% по абсолютному значению является предиктором развития ФП (чувствительность 70%, специфичность 85%) [105, 106].

В другой работе [106, 237] изучалось влияние пароксизмальной формы ФП на процессы структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и магистральных артерий, ассоциированных с фиброзом. В исследование вошёл 51 пациент (средний возраст $57,8 \pm 8,7$ лет; женщины – 27,5%) с синусовым ритмом на момент оценки функционального статуса сердечно-сосудистой системы, а наличие ИБС являлось одним из критериев исключения. Всем пациентам выполнялась ЭхоКГ, в том числе с использованием технологии speckle tracking, оценка скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны и ряда биохимических параметров, включая матриксную металлопротеиназу-3 и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1. Среди прочего авторы установили, что длительность анамнеза ФП (в годах) напрямую статистически значимо ($p = 0,001$) взаимосвязана с параметром, характеризующим эластичность ЛЖ (согласно представленной в публикации методики расчета данного параметра анализировалась конечно-систолическая эластичность ЛЖ) [106, 237].

С точки зрения подтверждения двунаправленности взаимосвязи ИБС и ФП и их сочетанного неблагоприятного влияния на миокард заслуживает внимание исследование [238], где главной целью являлось изучение наличия уже сопутствующей ИБС у пациентов с ФП на исходные характеристики и исходы в течение года наблюдения. В работу вошло 2020 пациентов с ФП, проживающих на Среднем Востоке (средний возраст 68-69 лет; из них 10,7% имели

сопутствующую ИБС). При сравнительном анализе исходных эхокардиографических данных авторы установили, что в группе больных с сочетанием ФП и ИБС в сравнении с больными только с ФП отмечали статистически значимо меньшие значения ФВ ЛЖ (соответственно, $49,2 \pm 13,4\%$ и $53,6 \pm 12,8\%$, $p < 0,0001$) и меньшее количество пациентов с наличием гипертрофии миокарда ЛЖ (соответственно, $28,4\%$ и $40,1\%$, $p = 0,002$) и лёгочной гипертензии (соответственно, $21,8\%$ и $58,2\%$, $p < 0,0001$) и большее количество пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% (соответственно, $25,9\%$ и $16,9\%$, $p = 0,002$) и диаметром ЛП $\geq 4,5$ см (соответственно, $64,9\%$ и $42,8\%$, $p < 0,0001$) [238]. Сведения об иных эхокардиографических параметрах в публикации не представлены.

Таким образом, представленные выше сведения иллюстрируют важность изучения структурно-функциональных особенностей поражения миокарда в условиях сочетания ИБС и ФП, поскольку такие данные могли бы потенциально использоваться в алгоритмах стратификации риска осложнений у подобной категории пациентов, а также способствовали бы совершенствованию персонализированных стратегий терапии для минимизации ассоциированных рисков и улучшения прогноза [106].

Заключение

В настоящее время ИБС остается крайне актуальной проблемой современного здравоохранения, причём у пациентов, перенесших острые коронарные события, риски повторного ОКС / ИМ остаются высокими, что обусловлено как собственно характером атеросклеротического поражения венечного русла, так и в известной степени связано с нередким преждевременным прекращением ДАТ, тем самым диктуя необходимость соблюдения её должной продолжительности. В ещё большей степени актуализирует проблему совершенствования стратегий терапии ИБС частое сочетание последней с ФП, поскольку при наличии ОКС и данного нарушения ритма сердца пациент нуждается в назначении ДАТТ, что закономерно сопровождается повышением риска кровотечений, и этот риск остается существенным даже в условиях наиболее часто применяющейся в клинической практике схемы, когда к ПОАК присоединяется ингибитор P2Y₁₂-рецепторов клопидогрел, в том числе в варианте деэскалации антитромботической терапии. Значимость изучения аспектов безопасности антитромботической терапии подчёркивается также и тем, что в настоящее время отсутствует общепризнанный надёжный инструмент стратификации геморрагического риска у пациентов получающих ДАТТ, который бы с высокой чувствительностью и специфичностью и учётом индивидуальных особенностей пациента мог предсказать вероятность развития кровотечений. Применяющиеся в настоящее время в клинической практике шкалы для оценки риска кровотечений часто учитывают сходные параметры, что и шкалы для оценки риска ишемических событий, и к сожалению, не адаптированы к потребностям активно развивающегося в настоящее время персонализированного подхода в лечении заболеваний, как эталонного алгоритма,

сочетающего в себе оптимальный баланс «польза-риск» в отношении тех или иных лечебных интервенций. Перспективным направлением с точки зрения персонализации антитромботической терапии является использование возможностей фармакогенетического анализа и учета полиморфных вариантов гена *CYP2C19* как ведущего метаболитора клопидогрела – антиагреганта, часто применяющегося у пациентов после ОКС, в том числе в составе ДАТ и ДАТТ (в условиях сопутствующей ФП). Вместе с тем данные исследований, где изучались фармакогенетические аспекты метаболизма клопидогрела во взаимосвязи с риском кровотечений, остаются во многом противоречивыми, что отчасти связано с гетерогенностью дизайна работ и различиями в шкалах стратификация риска кровотечений, применявшихся в них.

Усугубляет проблему безопасности ДАТ и ДАТТ также феномен полиморбидности и КН как одна из его составных частей. В условиях полиморбидности имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания, с одной стороны, сами по себе могут выступать в качестве факторов риска развития геморрагических осложнений или модифицировать (как правило, ещё больше повышать) предсуществующий высокий риск таких осложнений. С другой стороны, явление полиморбидности закономерно сочетается с полипрагмазией, которая ведёт к возможности лекарственных взаимодействий и возникновению кровотечений через данные механизмы. Важным вопросом является место КН среди возможных факторов риска кровотечений, поскольку когнитивное снижение очень часто встречается по мере роста бремени полиморбидности в целом, и при ОКС / ИМ, в частности. КН способны нарушать приверженность пациентов к назначенной схеме терапии и уже через этот аспект вести к геморрагическим событиям. На сегодняшний день остаются малоизученными детальные взаимосвязи полиморбидности и полипрагмазии с риском кровотечений в условиях ДАТ и ДАТТ, а работы по влиянию КН на безопасность такой фармакотерапии практически полностью отсутствуют.

Наконец, дополнительным фактором, вызывающим интерес с точки зрения совершенствования подходов к улучшению профиля безопасности ДАТ и ДАТТ, является возможность использования здесь особенностей структурно-функционального статуса сердца у конкретного пациента, поскольку известно, что процессы ремоделирования у больных с ИБС и пациентов с ИБС и сочетанной ФП отличаются. В данном аспекте обращают на себя внимания возможности эхокардиографической оценки состояния сердца, как общедоступного, недорого, высокоинформативного, неионизирующего «прикроватного» метода диагностики, однако в доступной литературе подобные сведения на сегодняшний день отсутствуют. Вышеизложенные факты диктуют необходимость совершенствования подходов к повышению безопасности антитромботической терапии, в частности путем персонализации применения антитромботических препаратов на основе клинических и фармакогенетических параметров, что и определило цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов.

1 этап исследования. Дизайн исследования – ретроспективный. На первом этапе исследования проанализированы 150 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше с ИБС и ФП, находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ", на предмет наличия полипрагмазии, определения количества баллов по шкале антихолинергической нагрузки и соответствия STOPP/START критериям.

2 этап исследования (Рисунок № 2.1). Дизайн исследования – открытое, проспективное, в параллельных группах. Пациенты были включены в две группы: группа 1 - пациенты с ИБС, получающие клопидогрел и АСК, без ФП, группа 2 - пациенты с ИБС в сочетании с неклапанной ФП, получающие клопидогрел и ривароксабан/апиксабан.

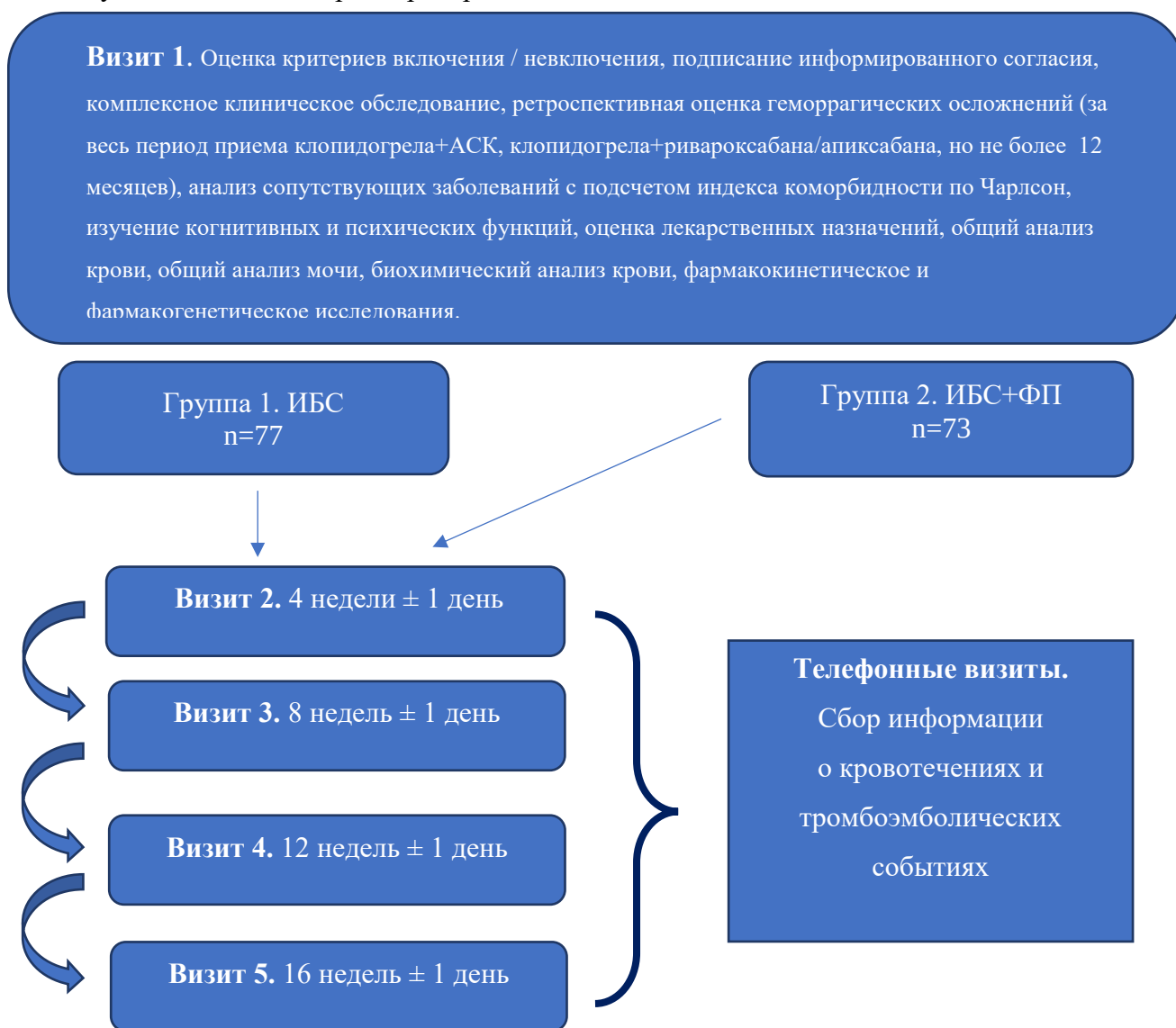


Рисунок № 2.1. Схема дизайна 2 этапа исследования

Исследование включало 5 визитов: 2 очных и 3 телефонных. На первом визите подписывалось информированное согласие, проводились комплексное клиническое обследование, ретроспективная оценка геморрагических осложнений (за весь период приема клопидогрела+АСК, клопидогрела+ривароксабана/апиксабана, но не более 12 месяцев), анализ сопутствующих заболеваний с подсчетом индекса коморбидности по Чарлсон, изучение когнитивных и психических функций, оценка лекарственных назначений, оценка результатов общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, производился забор крови для фармакокинетического и фармакогенетического исследования.

Визиты 2, 3, 4 (телефонные): были проведены, соответственно, через 4, 8, 12 недель (± 1 день) после визита 1. Информация о кровотечениях была получена с помощью специального опросника во время телефонного звонка; данные о тромбозах, полученных в ходе телефонных визитов, впоследствии были подтверждены предоставленной пациентом соответствующей медицинской документацией.

Визит 5, заключительный: проводилось повторное клиническое обследование, сбор информации о кровотечениях (с помощью специального опросника) и сбор данных о тромбозах.

Этические аспекты исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №11 от 13.09.2022 г.). Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Этические принципы» проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения в исследуемые группы:

1 этап исследования.

1. Пациенты обоего пола 65 лет и старше.
2. Пациенты с сочетанием ИБС и ФП неклапанной этиологии, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин (n=187).

2 этап исследования.

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше.
2. Пациенты с ИБС, принимающие клопидогрел и АСК (группа 1).
3. Пациенты с ИБС и сопутствующей ФП неклапанной этиологии, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру с риском по

шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие клопидогрел и ривароксабан / апиксабан (группа 2).

4. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в исследуемые группы:

1 этап исследования.

1. Возраст <65 лет.

2 этап исследования.

1. Возраст <18 лет.

2. Беременность, лактация.

3. Пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени.

4. СКФ <15 мл/мин/1,73м² по CKD-EPI.

5. КлКр по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин.

6. ФП, возникновение которой ассоциировано с оперативными вмешательствами на сердце, тиреотоксикозом, злоупотреблением алкоголем и т.п.

7. Клинически значимое активное кровотечение на момент включения.

8. Перенесенный острый коронарный синдром <3 месяцев назад.

9. Состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий:

- хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев.
- постоянный прием других ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (кроме клопидогрела).
- обильное кровотечение любой локализации.
- состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев.
- внутричерепное кровотечение в анамнезе.
- пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.
- анемия (Hb <100 г/л) или тромбоцитопения (<100x10⁹/л) любой этиологии.
- пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).

10. Наличие сопутствующей патологии:

- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза;
- пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз;
- пациенты с онкологическими заболеваниями;
- пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью), холестатической желтухой;
- пациенты с тяжелыми психическими расстройствами.

11. Повышенная чувствительность к клопидогрелу, ривароксабану, апиксабану.

12. Одновременное применение репаглинида.

13. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

14. Прием варфарина или дабигатрана.

15. Отказ дать информированное согласие.

16. Ожидаемая низкая приверженность лечению.

Критерии исключения из исследования

1 этап исследования

Не применимо.

2 этап исследования

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Беременность.
3. Несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований.
4. Развитие острого коронарного синдрома после включения в исследование.
5. Отмена клопидогрела, в том числе назначение другого ингибитора P2Y₁₂.
6. Отмена АСК.
7. Отмена антикоагулянтной терапии апиксабаном / ривароксабаном, в том числе замена на другую схему (варфарин, дабигатран) (для пациентов из группы 2).

2.3 Общая характеристика обследованных пациентов

Характеристика пациентов, включенных в исследование на 1 этапе, представлена в главе 3, т.к. это являлось одной из задач настоящего диссертационного исследования.

На 2 этапе в исследование суммарно были включены 150 пациентов обоего пола ≥ 18 лет (30 (20%) женщин / 120 (80%) мужчин, в возрасте от 38 до 88 лет, медиана возраста 65 [60,75; 73] лет). В 1 группу были включены пациенты с ИБС без ФП (n=77, в возрасте от 38 до 87 лет, медиана возраста 63 [57; 71] лет), принимавшие клопидогрел 75 мг в сутки и АСК 75-100 мг в сутки. Во 2 группу включены пациенты с ИБС в сочетании с неклапанной ФП (n=73, в возрасте

от 47 до 88 лет, медиана возраста 70 [61,5;74,0] лет), получавшие клопидогрел 75 мг в сутки и ривароксабан 10-20 мг в сутки или апиксабан 5-10 мг в сутки.

Все пациенты перенесли ОКС в течение года, предшествовавшего включению в исследование. На момент включения в исследование в 1 группе с момента возникновения ОКС прошло 29 [22; 35] недель, во 2 группе - 30 [20,75; 34] недель. В период стационарного лечения по поводу ОКС НС была диагностирована у 64,9% (n=50) пациентов 1 группы и 60,3% (n=44) пациентов 2 группы. Среди пациентов с ИМ ИМпST перенесли 28,6% (n=22) пациентов 1 группы и 31,5% (n=23) пациентов 2 группы; ИМбпST наблюдался у 6,5% (n=5) и 8,2% (n=6) пациентов в 1 и 2 группах, соответственно. ЧКВ со стентированием после возникновения рассматриваемого ОКС было проведено большинству из госпитализированных пациентов (76,6% и 76,7% пациентам из 1 и 2 групп, соответственно).

Подробная клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование на 2 этапе, представлена в Таблицах №№ 2.3.1.- № 2.3.6.

При сравнении клинических параметров было выявлено, что медиана возраста пациентов с ИБС и сопутствующей ФП был статистически значимо выше, по сравнению с пациентами без ФП ($p=0,002$). ИМТ у пациентов 2 группы был статистически значимо больше (29,0 [26,3;32,3] кг/м² против 27,5 [24,8;29,8] кг/м², $p=0,036$) по сравнению с таковым у пациентов 1 группы. Все пациенты 2 группы (ИБС+ФП) являлись пациентами высокого риска развития ТЭО (медиана итогового балла по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 [3;5] балла), 37,0% (n=27) пациентов были стратифицированы как имеющие высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED); медиана итогового балла по HAS-BLED составила 2 [2;3] балла. С другой стороны, среди пациентов с ИБС без ФП (1 группа) было статистически значимо больше курящих (27,3% против 13,7% пациентов из группы ИБС и ФП, $p=0,04$). Более подробно характеристика пациентов, включенных в настоящее диссертационное исследование на втором этапе, представлена в Таблице № 2.3.1.

Таблица № 2.3.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Параметр				
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	65 [60,75;73]	63 [57; 71]	70 [61,5;74,0]	0,002*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	30 (20%) / 120 (80%)	15 (19,5%) / 62 (80,5%)	15 (20,6%) / 58 (79,5%)	0,75
Этническая принадлежность Европеиды, абс. (%)	150 (100%)	77 (100%)	73 (100%)	---

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Параметр				
Время, прошедшее после ОКС, недели, Ме [Q1;Q3]	30 [22; 34,5]	29 [22; 35]	30 [20,75; 34]	0,90
Исходы ОКС:				
нестабильная стенокардия	94 (62,7%)	50 (64,9%)	44 (60,3%)	0,40
ИМпСТ	45 (30%)	22 (28,6%)	23 (31,5%)	0,42
ИМбпСТ	11 (7,3%)	5 (6,5%)	6 (8,2%)	0,76
ЧКВ со стентированием во время данного ОКС	115 (76,7%)	59 (76,6%)	56 (76,7%)	0,57
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	27,9 [25,3;30,9]	27,5 [24,8;29,8]	29,0 [26,3;32,3]	0,036*
Постоянная форма ФП, абс. (%)	18 (12%)	---	18 (24,7%)	---
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	51 (34,0%)	---	51 (69,9%)	---
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	4 (2,7%)	---	4 (5,5%)	---
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	4 [3;5]	---	4 [3;5]	---
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	73 (48,7%)	---	73 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2 [2;3]	---	2 [2;3]	---
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	27 (18,0%)	---	27 (37,0%)	---
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	125 [120;135]	130 [120;140]	125 [120;130]	0,12
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80 [70;80]	80 [75;80]	80 [70;80]	0,035*
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70 [65;78]	70 [65;76]	72 [65;78]	0,26
Статус курения (абс. (%))				
Курят в настоящее время, абс. (%)	31 (20,7%)	21 (27,3%)	10 (13,7%)	0,04*
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	40 [27; 45]	40 [22,5; 45,0]	40 [35; 52,5]	0,17
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	66 (44%)	30 (39,0%)	36 (49,3%)	0,25
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	3 (2,0%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	0,54
Длительность курения, лет	25 [10; 40]	22,5 [9,8; 36,8]	27,5 [10; 40]	0,58
Никогда не курил, абс. (%)	50 (33,3%)	25 (32,5%)	25 (34,3%)	0,73
Употребление алкоголя (абс. (%))				
Не употребляет	74 (49,3%)	34 (44,2%)	40 (54,8%)	0,19
Реже 1 раза в месяц	63 (42%)	35 (45,5%)	28 (38,4%)	0,41
2-4 раза в месяц	12 (8%)	7 (9,1%)	5 (6,9%)	0,60
2-3 раза в неделю	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
≥4 раз в неделю	1 (0,7%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,33
Образование (абс. (%))				
Начальное и неполное среднее	2 (1,4%)	2 (2,6%)	0 (0%)	0,33
Среднее	15 (10%)	9 (11,7%)	6 (8,2%)	0,46
Среднее специальное	67 (44,7%)	40 (52,0%)	27 (37,0%)	0,07

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Неполное высшее	1 (0,7%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,33
Высшее	60 (40%)	25 (32,5%)	35 (48,0%)	0,05

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; # - CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.

В обеих группах подавляющее большинство пациентов (97,3%) страдали АГ. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) имел место в анамнезе у 67,5% (n=52) пациентов 1 группы и у 74,0% (n=54) пациентов 2 группы. У пациентов в группе 1 (ИБС без ФП) статистически значимо чаще встречались стенокардия 1-3 ФК (53,3% против 27,4% в группе ИБС+ФП, p=0,002), атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями (37,7% против 21,9% в группе ИБС+ФП, p=0,049). Пациенты с сопутствующей ФП (2 группа) статистически значимо чаще страдали ХБП, в частности ХБП 3б стадии (13,7% против 2,6% пациентов без ФП, p=0,002).

Таблица № 2.3.2. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Параметр				
АГ	146 (97,3%)	74 (96,1%)	72 (98,6%)	0,64
ИБС: ПИКС	106 (70,7%)	52 (67,5%)	54 (74,0%)	0,36
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	61 (40,7%)	41 (53,3%)	20 (27,4%)	0,002*
1 ФК	2 (1,3%)	2 (2,6%)	0 (0%)	0,5
2 ФК	28 (18,7%)	19 (24,7%)	9 (12,3%)	0,06
3 ФК	31 (20,7%)	20 (26,0%)	11 (15,1%)	0,11
4 ФК	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	143 (95,3%)	73 (94,8%)	70 (95,9%)	0,74
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	45 (30%)	29 (37,7%)	16 (21,9%)	0,049*
ХСН I-III ФК по NYHA	116 (77,3%)	58 (75,3%)	58 (79,5%)	0,57
I ФК	13 (8,7%)	10 (13,0%)	3 (4,1%)	0,08
II ФК	71 (47,3%)	38 (49,4%)	33 (45,2%)	0,63
III ФК	32 (21,3%)	10 (13,0%)	22 (30,1%)	0,016*
IV ФК	4 (2,7%)	2 (2,6%)	2 (2,7%)	0,97
Сахарный диабет 2 типа	39 (26,0%)	20 (26,0%)	19 (26,0%)	0,88
Избыточная масса тела	69 (46,0%)	35 (45,5%)	34 (46,6%)	0,82
Ожирение 1-3 степени	43 (28,7%)	17 (22,1%)	26 (35,6%)	0,07
1 степени	29 (19,3%)	11 (14,3%)	18 (24,7%)	0,15
2 степени	12 (8,0%)	6 (7,8%)	6 (8,2%)	0,94

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Параметр				
3 степени	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0,45
ОНМК в анамнезе	17 (11,3%)	7 (9,1%)	10 (13,7%)	0,39
ТИА в анамнезе	2 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,98
ЦВБ	54 (36,0%)	27 (35,1%)	27 (37,0%)	0,86
ХИГМ	37 (24,7%)	15 (19,5%)	22 (30,1%)	0,18
ДЭП	16 (10,7%)	10 (13,0%)	6 (8,2%)	0,33
ТЭЛА в анамнезе	2 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,98
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	3 (2,0%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	0,97
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	25 (16,7%)	10 (13,0%)	15 (20,6%)	0,27
Хронический гастрит	41 (27,3%)	25 (32,5%)	16 (21,9%)	0,19
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	17 (11,3%)	11 (14,3%)	6 (8,2%)	0,23
Хронический панкреатит	12 (8,0%)	5 (6,5%)	7 (9,6%)	0,50
Хронический холецистит	7 (4,7%)	4 (5,2%)	3 (4,1%)	0,74
Хронический пиелонефрит	6 (4,0%)	0 (0%)	6 (8,2%)	0,031*
ХБП С2-С4	69 (46,0%)	30 (39,0%)	39 (53,4%)	0,1
1 стадии	4 (2,7%)	2 (2,6%)	2 (2,7%)	0,97
2 стадии	24 (16,0%)	15 (19,5%)	9 (12,3%)	0,22
3а стадии	29 (19,3%)	11 (14,3%)	18 (24,7%)	0,12
3б стадии	12 (8,0%)	2 (2,6%)	10 (13,7%)	0,002*
4 стадии	4 (2,7%)	2 (2,6%)	2 (2,7%)	0,97
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	27 (18,0%)	12 (15,6%)	15 (20,6%)	0,13
Остеохондроз	14 (9,3%)	8 (10,4%)	6 (8,2%)	0,63
Остеопороз	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49
Бронхиальная астма	3 (2,0%)	0 (0%)	3 (4,1%)	0,26
ХОБЛ	13 (8,7%)	5 (6,5%)	8 (11,0%)	0,34

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

При сравнительном анализе лабораторных показателей обнаружено, что уровень креатинина был статистически значимо выше у пациентов с сочетанием ИБС и ФП ($p=0,019$), а уровень СКФ ниже по сравнению с пациентами без ФП ($64,0 [50,1;76,7]$ мл/мин/1,73м² против $73,5 [61,3;84,6]$ мл/мин/1,73м² у пациентов без ФП, $p=0,003$) (Таблица № 2.3.3). В группе ИБС+ФП более чем в 2 раза чаще встречалась ХСН III ФК по NYHA (30,1% против 13,0% пациентов без сопутствующей ФП, $p=0,016$) (Таблица № 2.3.2), соответственно, им

статистически значимо чаще назначали диуретики, как петлевые ($p=0,001$), так и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) ($p=0,004$ между группами) (Таблица № 2.3.5).

Таблица № 2.3.3. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (Ме [Q1;Q3])

Группа Параметр	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Гемоглобин, г/л	140 [129;150]	141 [131;148]	137 [122;152]	0,27
Тромбоциты, 10^9 /л	214 [178;260]	216 [182;264]	209 [171;256]	0,84
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,1;6,9]	5,81 [5,0;6,9]	5,9 [5,2;7,0]	0,56
Креатинин, мкмоль/л	93 [82;109]	91 [80;103]	98,4 [87,2;116,5]	0,019*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	69,6 [57,9;79,2]	73,5 [61,3;84,6]	64,0 [50,1;76,7]	0,003*
Калий, ммоль/л	4,5 [4,2;5,0]	4,5 [4,1;4,8]	4,7 [4,2;5,1]	0,11
СРБ, мг/л	2,8 [1,1;7,1]	2,1 [1,1;6,7]	3,84 [1,2;7,3]	0,75
Общий белок, г/л	69,3 [66,0;72,7]	69,3 [66,4;72,2]	69,6 [65,15;73,6]	0,49
Альбумин, г/л	43,1 [37,7;45,0]	45,9 [43,0;50,4]	38,1 [34,1;41,2]	0,001*
АлАТ, Ед/л	20,1 [15,3;26,6]	20,2 [16,1; 24,4]	20,0 [14,0;27,2]	0,79
АсАТ, Ед/л	21,5 [18,0;29,3]	20,1 [18,0;26,6]	23,1 [18,0;30,3]	0,08
Билирубин общий, мкмоль/л	12,2 [9,0;17,0]	12,4 [9,4;19,6]	12 [8,83;16,0]	0,16
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,6 [2,6;5,0]	3,9 [2,5;5,4]	3,2 [2,5;4,8]	0,20
ЩФ, Ед/л	80 [62;109]	72,7 [58,3;90,4]	108 [62,5;124]	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,2;4,8]	4,0 [3,2;4,9]	3,9 [3,2;4,6]	0,68
Гликированный гемоглобин, %	6,0 [5,8;7,0]	5,9 [5,8;6,7]	6,7 [5,8;8,7]	0,20

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, ИБС - ишемическая болезнь сердца, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ФП - фибрилляция предсердий, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Все пациенты (n=150) принимали клопидогрел 75 мг в сутки. В составе ДАТТ пациенты в группе 1 (ИБС без ФП) принимали также АСК в дозе 75 мг (18,2%) или 100 мг в сутки (81,8%) (Таблица № 2.3.4). Пациенты с сочетанием ИБС и ФП (2 группа) принимали апиксабан 2,5 мг / 5 мг 2 раза в сутки или ривароксабан 10 мг/ 15 мг/ 20 мг в сутки. Среди пациентов 2 группы необоснованное снижение дозы ПОАК имело место у 16,5% (n=12) пациентов (у 11 пациентов, принимавших апиксабан, и у одного пациента, принимавшего ривароксабан); передозировка ПОАК (отсутствие снижения дозы как того требует инструкция по применению препаратов) отмечена у 2 пациентов (2,7%), оба принимали ривароксабан) (Таблица № 2.3.4).

Таблица № 2.3.4. Сравнительная характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

ЛС	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73
АСК 75 мг	14 (18,2%)	---
АСК 100 мг	63 (81,8%)	---
Ривароксабан 20 мг	---	9 (12,3%)
Ривароксабан 15 мг	---	27 (37,0%)
Ривароксабан 10 мг	---	1 (1,4%)
Апиксабан 10 мг	---	22 (30,1%)
Апиксабан 5 мг	---	14 (19,2%)
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	---	11 (15,1%)
Передозировка апиксабана	---	0 (0%)
Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	---	1 (1,4%)
Передозировка ривароксабана	---	2 (2,7%)

Примечание: указана суточная дозировка лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.

Таблица № 2.3.5. Препараты, назначенные для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам, включенным в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Группа ЛС / ЛС				
иАПФ/БРА	104 (69,3%)	52 (67,5%)	52 (71,2%)	0,72
Валсартан/сакубитрил	27 (18,0%)	13 (16,9%)	14 (19,2%)	0,59
β-адреноблокаторы	120 (80,0%)	66 (85,7%)	54 (74,0%)	0,048*
Дигидропиридиновые БКК	59 (39,3%)	31 (40,3%)	28 (38,4%)	0,76
Верапамил	2 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,98
Антиаритмические средства				
Амиодарон	12 (8,0%)	0 (0%)	12 (16,4%)	<0,001*
Соталол	8 (5,3%)	0 (0%)	8 (11,0%)	0,003*
Аллапинин	3 (2%)	0 (0%)	3 (4,1%)	0,11
Диуретики				
Петлевые	35 (23,3%)	8 (10,4%)	27 (37,0%)	0,001*
Тиазидные	3 (2,0%)	2 (2,6%)	1 (1,4%)	0,58
Тиазидоподобные	14 (9,3%)	10 (13,0%)	4 (5,5%)	0,11
АМКР	56 (37,3%)	20 (26,0%)	36 (49,3%)	0,004*
Гиполипидемические средства				
Статины	140 (93,3%)	73 (94,8%)	67 (91,8%)	0,70
Эзетимиб	22 (14,7%)	13 (16,9%)	9 (12,3%)	0,57
Эволокумаб	1 (0,7%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,51
Антиангинальные средства				
Ивабрадин	2 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,98
Нитраты	8 (5,3%)	3 (3,9%)	5 (6,9%)	0,67
Триметазидин	3 (2,0%)	3 (3,9%)	0 (0%)	0,26

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Группа ЛС / ЛС				
Другие лекарственные средства				
α -адреноблокаторы	8 (5,3%)	6 (7,8%)	2 (2,7%)	0,30

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

При сравнительном анализе медикаментозного лечения было выявлено, что пациенты в группе ИБС+ФП (2 группа) статистически значимо чаще получали антиаритмические ЛС, в частности амиодарон ($p<0,001$) и соталол ($p=0,003$), а также НПВП ($p=0,047$). Пациенты с ИБС без ФП (1 группа) статистически значимо чаще принимали β -адреноблокаторы (85,7% против 74,0% в группе ИБС+ФП, $p=0,048$). Применяемые ЛС у пациентов, включенных во 2 этап исследования, суммированы в Таблицах №№ 2.3.5. и 2.3.6.

Таблица № 2.3.6. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Группа	Всего n=150	Группа 1 ИБС n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Группа ЛС / ЛС				
Сахароснижающие препараты				
Любые сахароснижающие ЛС	62 (41,3%)	29 (37,7%)	33 (45,2%)	0,30
Инсулины	9 (6,0%)	5 (6,5%)	4 (5,5%)	0,78
Инсулины короткого действия	4 (2,7%)	3 (3,9%)	1 (1,4%)	0,64
Инсулины средней длительности	4 (2,7%)	3 (3,9%)	1 (1,4%)	0,64
Инсулины длительного действия	6 (4,0%)	3 (3,9%)	3 (4,1%)	0,96
Пероральные сахароснижающие ЛС	62 (41,3%)	29 (37,7%)	33 (45,2%)	0,39
Препараты сульфонилмочевины	7 (4,7%)	2 (2,6%)	5 (6,9%)	0,41
Метформин	25 (16,7%)	15 (19,5%)	10 (13,7%)	0,45
иДПП4	13 (8,7%)	9 (11,7%)	4 (5,5%)	0,17
иНГЛТ-2	49 (32,7%)	21 (27,3%)	28 (38,4%)	0,17
Аналоги ГПП-1	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49
Препараты, применяемые для защиты ЖКТ				
ИПП	74 (49,3%)	40 (52,0%)	34 (46,6%)	0,93
Омепразол	44 (29,3%)	23 (29,9%)	21 (28,8%)	0,84
Пантопразол	28 (18,7%)	16 (20,8%)	12 (16,4%)	0,62
Эзомепразол	1 (0,7%)	1 (1,3%)	0 (0%)	0,51
Рабепразол	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49

Антациды	3 (2,0%)	3 (3,9%)	0 (0%)	0,26
Другие лекарственные средства				
Аллопуринол	6 (4%)	3 (3,9%)	3 (4,1%)	0,96
НПВП	7 (4,7%)	1 (1,3%)	6 (8,2%)	0,047*

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, ИБС - ишемическая болезнь сердца, иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ФП - фибрилляция предсердий.

2.4 Методы исследования

Клинические методы обследования

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболеваний и их осложнений, сбор информации о вредных привычках. Офисное измерение АД проводили с помощью тонометра B.Well MED-62 (Швейцария) после 5 мин. отдыха трижды с 10-минутным интервалом между первыми двумя и последним измерением, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по АГ [239]; измерение роста и массы тела при помощи весов ВМЭН-150-50/100-Д1-А с механическим ростометром. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат [240].

У пациентов с сопутствующей ФП (2 группа) для прогнозирования риска ишемического инсульта и системных ТЭО использовалась шкала CHA₂DS₂-VASc [241]. Высоким риск ТЭО считался при наличии по данной шкале ≥ 3 баллов у женщин и ≥ 2 баллов у мужчин [241]. У пациентов с сопутствующей ФП (2 группа) для прогнозирования риска кровотечений использовалась шкала HAS-BLED, высокий риск кровотечения определялся в случае ≥ 3 баллов [241].

Оценка полиморбидности осуществлялась с помощью индекса коморбидности Чарлсон (*англ.* Charlson index) [242]. Расчёт индекса Чарлсон проводится путем суммирования баллов, соответствующих определенным сопутствующим заболеваниям (СД, бронхиальная астма, цирроз, коллагенозы и др.), кроме того, также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни, начиная с возраста 50 лет (50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла и т.д.).

Анализ геморрагических осложнений

Всем пациентам, включенным в исследование, проведен анализ наличия кровотечений на фоне приема антитромботических ЛС (клопидогрел, ривароксабан, апиксабан) с помощью специального опросника по кровотечениям [243]. Геморрагические осложнения проанализированы ретроспективно и проспективно. Ретроспективная оценка геморрагических осложнений осуществлялась за весь период приема клопидогрел + АСК / ривароксабан или апиксабан, но не более 12 месяцев, предшествующих первому визиту. Проспективная оценка

проводилась на 2, 3, 4 и 5 визитах, соответственно, через 4, 8, 12 и 16 недель после первого визита, где также с помощью специального опросника [243] была собрана информация о кровотечениях. Также проанализирована информация о тромбоэмболических событиях (наличие тромбоэмболических событий должно было быть подтверждено с помощью предоставления пациентом соответствующей медицинской документации).

Оценка когнитивного статуса

Исследование когнитивных функций у пациентов проводилось с помощью ряда нейропсихологических тестов: МоСА [244], КШОПС [245], теста построения маршрута (син. тест последовательных соединений) - часть А, часть В [246], методики «вербальных ассоциаций» (литеральные (буквы) и категориальные (животные) ассоциации) (*англ.* Word fluency test) [247], теста запоминания 10 слов (Word-List Recall) [248], теста словесно-цветовой интерференции (син. тест Струпа; *англ.* Stroop color-word conflict) [210].

Оценка психического статуса

Всем пациентам также проведена оценка депрессии с помощью шкалы Гамильтона (*англ.* Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS). Шкала Гамильтона позволяет осуществлять количественную оценку состояния пациентов с депрессивными расстройствами [249]. Шкала состоит из 21 пункта опроса. Нормой считается, если пациент наберет не более 7 баллов, у пациентов, набравших 8–13 баллов, констатируется лёгкое депрессивное расстройство, 14–18 баллов - депрессивное расстройство средней степени тяжести, 19-23 баллов - депрессивное расстройство тяжёлой степени и у пациентов, набравших более 23 баллов - депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени.

Всем пациентам, включенным во второй этап исследования, проводилась оценка тревоги с помощью шкалы тревоги Бека (*англ.* The Beck Anxiety Inventory, BAI) [250]. Шкала состоит из 21 пункта опросника, которые пациент заполняет самостоятельно. Результат до 21 балла говорит о низком уровне тревоги, результат от 22 до 35 баллов свидетельствует о среднем уровне тревоги, результат выше 36 баллов означает опасный уровень беспокойства и тревоги.

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни у пациентов осуществлялась с помощью Анкеты качества жизни (*англ.* The Short Form-36, SF-36) [251]. Опросник состоит из 8 шкал, которые пациент заполняет самостоятельно. Шкалы 1) физическое функционирование (*англ.* Physical Functioning — PF), 2) ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (*англ.* Role-Physical Functioning — RP), 3) интенсивность боли (*англ.* Body pain — BP); общее состояние здоровья (*англ.* General Health— GH) – составляют физический компонент здоровья (*англ.* Physical Health Score — PHS). Остальные четыре шкалы (жизненная активность (*англ.* Vitality — VT),

социальное функционирование (*англ.* Social Functioning — SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (*англ.* Role-Emotional — RE) и психическое здоровье (*англ.* Mental Health — MH) составляют психологический компонент здоровья (*англ.* Mental Health Score — MHS).

Обзор медикаментозной терапии

Всем пациентам проведена оценка назначений ЛС с помощью критериев STOPP/START (версия 2, 2015 г.) [252] и шкалы антихолинергической нагрузки (АХН; *англ.* Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB) [253]. Критерии STOPP (*англ.* Screening Tool of Older People's Prescriptions) представляет собой скрининг потенциально не рекомендованных ЛС у пожилых пациентов (старше 65 лет); START (*англ.* Screening Tool to Alert to Right Treatment) — инструмент скрининга необоснованно не назначенных ЛС. Всего этот чек-лист содержит 114 критериев, включая 80 STOPP критериев и 34 START критерия.

Шкала антихолинергической нагрузки — это косвенный метод оценки антихолинергической лекарственной нагрузки, разработанный для пациентов пожилого и старческого возраста. Шкала представляет собой список ЛС, ранжированный по антихолинергической активности, которая оценивается в баллах. Применение шкалы способствует оценке риска развития антихолинергических НР, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями и смертью.

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам, до включения в исследование, в рамках рутинного клинического обследования, были проведены общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови. На основании уровня креатинина проводилась оценка фильтрационной способности почек по формуле CKD-EPI [254].

Фармакогенетическое тестирование

Цельную кровь собирали из локтевой вены в вакутейнеры с ЭДТА-К (GreinerBio-One, Австрия). Образцы хранились при -80°C. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора для экстракции ДНК на сорбенте (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. Контроль количества и качества выделенной ДНК осуществляли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, США). Носительство rs4244285 и rs4986893 гена *CYP2C19* определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с помощью коммерческих наборов реагентов с аллельспецифичными зондами (производитель - ООО «Синтол», Россия). Согласно инструкции производителя, в каждую пробу вносилось: смесь для ПЦР – 10 мкл, разбавитель – 10 мкл, Taq-полимераза – 0,5 мкл и по 5 мкл

ДНК исследуемого образца. Программа амплификации включала в себя инкубацию при 95°C в течение 3 минут, затем денатурацию при 95°C - 15 секунд и отжиг при 63°C – 40 секунд в течение 40 циклов, в соответствии с инструкциями производителя. Носительство rs12248560 гена *CYP2C19* определялось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческого набора «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Согласно инструкции производителя, применялся «TaqMan®SNP Genotyping Assays» 0,5 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, и 9,5 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 минут, затем денатурацию при 95°C - 15 секунд и отжиг при 60°C - 1 минута в течение 50 циклов.

Фармакокинетическое исследование

Для фармакокинетического тестирования производился забор 6 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) перед очередным приёмом ЛС. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин. в течение 15 минут. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Eppendorf и замораживалась. Материал хранился при температуре -40°C до момента проведения тестирования.

Определение концентраций целевых соединений в образцах плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Хроматографическое разделение проводили с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 (в составе четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы, термостат хроматографических колонок). В работе использовалась колонка Agilent Extend-C18 (длина 100 мм; внутренний диаметр 2,1 мм; зернение 3,5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: р-р «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли водой деионизованной до общего объема 1л) и р-р «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объема 1л). Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования. Смешивание компонентов подвижной фазы в ходе анализа проводили по следующей программе:

Время, мин	Компонент «А», %	Компонент «Б», %	Скорость потока подвижной фазы, мл/мин
0	90	10	0,4
1,5	90	10	0,4

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

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

Пробоподготовку проводили осаждением белков плазмы крови. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Далее 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа Eppendorf, добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% соляной кислотой HCl (в соотношении компонентов 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 мин. Затем образцы перемешивали ещё раз. Далее, полученные образцы центрифугировали при 10 000 об./мин в течение 10 мин. Надосадочный слой переносили в хроматографические вials и помещали на автосемплер хроматографа для проведения анализа.

Инструментальные методы исследования

Трансторакальная эхокардиография, в том числе с использованием методики Speckle Tracking, расчетом стрейна левого предсердия и левого желудочка, а также их скоростей

Рутинная трансторакальная эхокардиография

Рутинная трансторакальная эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц) в положении пациента лёжа на левом боку. Регистрация и анализ эхокардиографических данных (включая линейные, объёмные, доплерографические показатели, сегментарный анализ сократимости и прочие структурно-функциональные показатели) выполнялись согласно Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по стандартизации протокола трансторакальной эхокардиографии [255],

рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке структуры и функций камер сердца [256], рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по оценке диастолической функции [257] и консенсусу Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (2016 г.) [258].

В ходе исследования данные получали, используя стандартные доступы – парастеральный, апикальный, субкостальный, а также в ряде случаев супрастеральный. Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ, объема ЛП применялся биплановый метод дисков по Simpson [256]. Суждение о наличии дилатации левых камер сердца формировали на основании расчета индекса их объема по площади поверхности тела [256].

С целью выявления гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) рассчитывался индекс массы его миокарда [256] с индексацией по росту в степени 2,7 [239]. ГМЛЖ диагностировалась в случае, если индекс массы миокарда левого желудочка превышал $47 \text{ г/м}^{2,7}$ и $50 \text{ г/м}^{2,7}$, соответственно, для мужчин и женщин [239].

С целью анализа диастолической функции [257] при помощи тканевой доплерографии определяли скорость пика Е трансмитрального кровотока, скорость пика е' на уровне латеральной и медиальной части левого атриовентрикулярного кольца, соотношение $E/e'_{\text{среднее}}$. В дополнение к этому оценивалась скорость потока трикуспидальной регургитации и анализировался индекс объема ЛП. При наличии регулярного ритма регистрировали скорость пика А трансмитрального кровотока и определяли соотношение Е/А. Согласно имеющимся рекомендациям [257], также регистрировался ряд дополнительных параметров, характеризующих давление наполнения ЛЖ.

Speckle Tracking эхокардиография

Регистрацию и постобработку данных проводили на ультразвуковом аппарате Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA), используя широкополосный секторный датчик S5-1 (1-5 МГц). Исследование выполнялось согласно принципам, изложенным в консенсусе Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, Американского эхокардиографического общества, Рабочей группы производителей инструментов визуализации по стандартизации определения деформации левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия по методу Speckle Tracking [259], консенсусе Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (2016 г.) [258] и консенсусе по использованию существующих и

внедряемых методик количественной оценки механики сердца (2011 г.) [260]. Эхокардиографические данные сохраняли при задержке дыхания пациентом на выдохе. В режиме реального времени производилась синхронная регистрация одного электрокардиографического отведения от конечностей. За референсную (нулевую) точку стрейна принимался стрейн, в момент появления на электрокардиограмме восходящего колена зубца R.

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

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

В рамках диссертационного исследования проводился расчёт показателей, характеризующих на основе эхокардиографических данных и в ряде случаев уровня АД, упруго-эластические свойства миокарда левых камер сердца, их жёсткость и сопряжение функционального статуса миокарда с системной гемодинамикой. Указанные расчетные параметры включали в себя коэффициент диастолической эластичности ЛЖ [261], конечно-систолическую эластичность ЛЖ [261], конечно-диастолическая жёсткость ЛЖ [262], индекс жесткости левого предсердия, а также индекс его растяжимости [263-265].

Для их расчета данных показателей применяли следующие формулы:

Коэффициент диастолической эластичности левого желудочка (безразмерный = $(E/e'_{\text{латер}})/VO$, [261]. В формуле «E» представляет собой скорость пика E трансмитрального кровотока в м/с; «e'» – скорость пика e' в латеральной части левого атриовентрикулярного кольца в м/с; «VO» – ударный объём ЛЖ в мл.

Конечно-систолическая эластичность левого желудочка (мм рт.ст./мл) $= (0,9 \times \text{САД}) / \text{КСО ЛЖ}$, [261]. В формуле «САД» представляет собой офисное систолическое артериальное давления в мм рт.ст.; «КСО» – конечно-систолический объём ЛЖ (в мл), полученный по модифицированному методу Simpson.

Конечно – диастолическая жёсткость левого желудочка [мм рт. ст./мл] = $\frac{11,96 + 0,596 \times (E/e'_{\text{septal}})}{\text{КДО ЛЖ}_{\text{simp}}}$, [262]. В формуле «E» представляет собой скорость пика E трансмитрального кровотока в м/с; «e'» – скорость пика e' в септальной части митрального кольца в м/с; «КДО ЛЖ» – конечно-диастолический объём левого желудочка в мл.

Индекс жесткости левого предсердия [безразмерный] = $(E/e')/\text{Стрейн левого предсердия}$ [263, 265]. В формуле «Е» представляет собой скорость пика Е трансмитрального кровотока в м/с; «e'» - усреднённую скорость пиков e' левого атриовентрикулярного кольца, в м/с.

Индекс растяжимости левого предсердия [безразмерный] = $\frac{\text{Объём ЛП}_{\max} - \text{Объём ЛП}_{\min}}{\text{Объём ЛП}_{\min}}$, [263, 264]. В формуле «Объём ЛП_{max}» представляет собой максимальный объём левого предсердия в мл; «Объём ЛП_{min}» минимальный объём левого предсердия в мл.

Эффективная артериальная эластичность [263] [мм рт.ст./мл] = $(0,9 * \text{САД})/\text{УО}$. В формуле «САД» представляет собой офисное систолическое артериальное давление в мм рт.ст., «УО» – ударный объём левого желудочка в мл.

Артериальный комплаенс [261] [мл /мм рт.ст.] = $\text{УО}/\text{ПД}$. В формуле «УО» представляет собой ударный объём ЛЖ в мл, «ПД» – офисное пульсовое артериальное давления в мм рт.ст.

Методы статистической обработки

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 27.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями использовали линейный регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ структуры сопутствующих заболеваний у пациентов старше 65 лет с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе

Пациентам с сочетанием ИБС и ФП, включенным в исследование на 1 этапе, проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми нозологиями в данной группе пациентов (n=187) были: ХСН I–IV ФК по NYHA (187 пациентов (100%)), АГ (185 пациентов (98,9%)), анемия (66 пациентов (35,3%)), инсульт (без указания типа инсульта) (60 пациентов (32,1%)), сахарный диабет 2 типа (52 пациента (27,8%)) и язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки (ДПК) в анамнезе (42 пациента (22,5%)) (Таблица № 3.1.1). У 64 пациентов (34,2%) была выявлена избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), а у 57 пациентов (30,5%) – ожирение I-III ст. (ИМТ ≥ 30 кг/м²); у 3 пациентов (1,6%) ИМТ был ниже 18,5 кг/м² (Таблица № 3.1.1).

Таблица № 3.1.1. Сопутствующие заболевания / состояния у пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Заболевание / состояние	Пациенты с ИБС и ФП n=187
АГ	185 (98,9%)
ИБС: стенокардия I-III ФК	152 (81,3%)
ИБС: ПИКС	51 (27,3%)
ХСН I–IV ФК по NYHA	187 (100%)
I ФК	14 (7,5%)
II ФК	154 (82,4%)
III ФК	19 (10,2%)
IV ФК	0 (0%)
Инсульт [#] в анамнезе	60 (32,1%)
Анемия	66 (35,3%)
Сахарный диабет 2 типа	52 (27,8%)
Язвенная болезнь желудка / ДПК	42 (22,5%)
ЗПА	24 (12,8%)
Аденома предстательной железы / ДГПЖ	26 (13,9%)
Ожирение I-III ст.	57 (30,5%)
I ст.	41 (21,9%)
II ст.	14 (7,5%)
III ст.	2 (1,1%)
Избыточная масса тела	64 (34,2%)

Примечание: [#] - в историях болезней отсутствовала информация о том, какой именно тип инсульта, ишемический или геморрагический, перенес пациент); АГ – артериальная гипертензия, ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДПК - двенадцатиперстная кишка, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЗПА - заболевание периферических артерий, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, ФК - функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA – New York Heart Association.

У пациентов, включенных в исследование на 1 этапе, медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 7 [6; 8] баллов. В структуре сопутствующих заболеваний у этих пациентов чаще всего встречались несколько сопутствующих заболеваний одновременно: так, только у 37 пациентов (19,8%) индекс коморбидности Чарлсон составил ≤ 5 баллов, а у большинства пациентов (150 пациентов (80,2%)) он был равен ≥ 6 баллам (Таблица № 3.1.2).

Таблица № 3.1.2. Сравнительная характеристика индекса коморбидности Чарлсон пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Параметр	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Число пациентов (абс. (%)) с определенным количеством баллов по шкале коморбидности Чарлсон	
1 балл	0 (0%)
2 балла	0 (0%)
3 балла	1 (0,5%)
4 балла	7 (3,7%)
5 баллов	29 (15,5%)
6 баллов	39 (20,9%)
7 баллов	32 (17,1%)
8 баллов	51 (27,3%)
9 баллов	14 (7,5%)
10 баллов	6 (3,2%)
11 баллов	7 (3,7%)
12 баллов	0 (0%)
13 баллов	1 (0,5%)
3-5 баллов	37 (19,8%)
≥ 6 баллов	150 (80,2%)
≥ 7 баллов	111 (59,4%)
≥ 8 баллов	79 (42,3%)
≥ 9 баллов	28 (15,0%)
≥ 10 баллов	14 (7,5%)

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

3.2 Анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе

В подавляющем большинстве пациенты, включенные в исследование на 1 этапе, принимали ≥ 5 ЛС (180 пациентов (96,3%)), а ≥ 10 ЛС были назначены 28 пациентам (15,0%) (Таблица № 3.2.1). Медиана максимального количества одновременно принимаемых ЛС одним пациентом составила 7 [6; 9] ЛС. Более подробная информация представлена в Таблице № 3.2.1.

Таблица № 3.2.1. Анализ лекарственных назначений у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Количество препаратов	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Число пациентов, у которых одновременно назначено:	
5 препаратов	21 (11,2%)
6 препаратов	43 (23,0%)
7 препаратов	39 (20,9%)
8 препаратов	25 (13,4 %)
9 препаратов	24 (12,8%)
10 препаратов	16 (8,6%)
11 препаратов	6 (3,2%)
≥5 препаратов	180 (96,3%)
≥10 препаратов	28 (15,0%)

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

Также нами был проведен анализ назначений антитромботических ЛС (Таблица № 3.2.2). В группе пациентов с ИБС и ФП (n=187) ОАК принимали лишь 56 пациентов (30,0%) в том числе в составе ДАТТ – 8 человек (4,3%). ПОАК были назначены 49 пациентам (в том числе 7 пациентам в составе ДАТТ), чаще всего - ривароксабан (24 человека (12,8%)), в том числе 3 пациентам в составе ДАТТ). Обращает на себя внимание тот факт, что антикоагулянты не были назначены 131 пациенту (70,1%), а 40 пациентов (21,4%) не получали никакой антитромботической терапии (ни антикоагулянты, ни антиагреганты). Монотерапию антиагрегантами получал 91 пациент (АСК - 84 пациент (44,9%)) или клопидогрел - 7 пациентов (3,7%)) (Таблица № 3.2.2). Никому из пациентов не была назначена двойная антиагрегантная терапия, а ДАТ (антиагрегант + антикоагулянт) была назначена 8 пациентам, чаще всего это была комбинация АСК + ривароксабан (5 пациентов (2,7%)) (Таблица № 3.2.2).

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, чем старше были пациенты, тем реже им были назначены ОАК: бета=-0,085, ОШ 0,918 (95% ДИ: 0,868-0,971), p=0,003.

Таблица № 3.2.2. Анализ структуры назначений антитромботических препаратов у пациентов, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

ЛС / группа ЛС	Пациенты с ИБС и ФП n=187
ОАК (монотерапия)	48 (25,7%)
ПОАК (монотерапия)	42 (22,5%)
Ривароксабан	21 (11,2%)
Апиксабан	9 (4,8%)
Дабигатран	12 (6,4%)
Варфарин	6 (3,2%)
Не получали антикоагулянтную терапию	131 (70,1%)
Антиагреганты (монотерапия)	91 (48,7%)
Ацетилсалициловая кислота	84 (44,9%)

ЛС / группа ЛС	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Клопидогрел	7 (3,7%)
ДАТТ (ОАК+антиагрегант), из них	8 (4,3%)
АСК + ривароксабан	5 (2,7%)
АСК + варфарин	1 (0,5%)
АСК + дабигатран	1 (0,5%)
Клопидогрел + дабигатран	1 (0,5%)
Не получали никакой антитромботической терапии	40 (21,4%)

Примечание: ДАТТ – двойная антитромботическая терапия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ОАК – оральные антикоагулянты, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП - фибрилляция предсердий.

Результат анализа лекарственных назначений для лечения сердечно-сосудистых заболеваний показал, что практически все пациенты принимали иАПФ/ БРА (181 человек (96,8%)), а также β-адреноблокаторы (133 пациента (71,1%)) (Таблица № 3.2.3). Диуретики были назначены 172 пациентам (92%); из них 2 и более диуретика принимали 90 человек (48,1%) (Таблица № 3.2.3). Среди диуретиков чаще назначали тиазидные (118 человек (63,1%)), петлевые (94 человека (50,3%)) диуретики и АМКР (88 человек (47,1%)) (Таблица № 3.2.3). Среди БКК предпочтение отдавали дигидропиридиновым БКК, а именно амлодипину (36 пациентов (19,3%)) (Таблица № 3.2.3). Статины принимали только 8 (4,3%) из 187 пациентов (Таблица № 3.2.3).

Таблица № 3.2.3. Анализ структуры назначений препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе

Группы ЛС/ЛС	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Антиаритмические препараты	
Соталол	6 (3,2%)
Антигипертензивные препараты	
иАПФ/БРА	181 (96,8%)
β-адреноблокаторы	133 (71,1%)
Диуретики	
Петлевые	94 (50,3%)
Тиазидные	118 (63,1%)
Тиазидоподобные	1 (0,5%)
АМКР	88 (47,1%)
Блокаторы кальциевых каналов	
Амлодипин	36 (19,3%)
Верапамил	15 (8%)
Другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	
Статины	8 (4,3%)
Нитраты	33 (17,7%)
Дигоксин	2 (1,1%)

Примечание: АМКР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.

Помимо вышеперечисленных ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы пациентам также были назначены иные ЛС для лечения сопутствующих заболеваний (Таблица № 3.2.4). Так, 26 пациентов (13,9%) принимали сахароснижающие препараты, включая пероральные ЛС (16 пациентов (8,6%)) и инсулины короткой и средней продолжительности действия (10 пациентов (5,4%)) (Таблица № 3.2.4). Из пероральных сахароснижающих ЛС чаще всего принимали препараты сульфонилмочевины (15 пациентов (8%)) (Таблица № 3.2.4). Некоторые пациенты принимали ИПП (44 пациента (23,5%)) (Таблица № 3.2.4). Более подробная информация представлена в Таблице № 3.2.4.

Таблица № 3.2.4. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Группы ЛС / ЛС	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Сахароснижающие препараты	
Число пациентов, получающих сахароснижающую терапию	26 (13,9%)
Инсулинотерапия	10 (5,4%)
Инсулины средней длительности	8 (4,3%)
Инсулины короткого действия	8 (4,3%)
Пероральные сахароснижающие препараты	16 (8,6%)
Препараты сульфонилмочевины	15 (8%)
Метформин	4 (2,1%)
Другие лекарственные средства	
Ингибиторы протонной помпы	44 (23,5%)
Леводопа	1 (0,5%)
Антипсихотики	15 (8%)
Аллопуринол	1 (0,5%)
α -адреноблокаторы	18 (9,6%)

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.

На 1 этапе исследования проведена оценка соответствия лекарственных назначений STOPP/ START критериям: были выявлены 581 START-критерий у 186 пациентов (99,5%) и 124 STOPP-критерия у 99 пациентов (52,9%) (Таблица № 3.2.5).

Таблица № 3.2.5. Выявленные STOPP/ START критерии у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе

Параметр	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Число пациентов, у которых выявлены START-критерии	186 (99,5%)
Число пациентов, у которых выявлены STOPP-критерии	99 (52,9%)
Общее кол-во обнаруженных START-критериев	581
Общее кол-во обнаруженных STOPP-критериев	124

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

Самыми распространенными STOPP-критериями были: 1) назначение ЛС с антихолинергической активностью пациентам с хроническим запором, а также при хронической

глаукоме и 2) использование препаратов сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2 типа (Таблица № 3.2.6). Список выявленных STOPP-критериев представлены в Таблицах №№ 3.2.6. и 3.2.7.

Таблица № 3.2.6. Выявленные STOPP-критерии, частота которых превышала 5%, у пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

STOPP-критерий	Пациенты с ИБС и ФП n=187
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	67 (54,0%; 35,8%)
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	13 (10,5%; 7,0%)
ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	11 (8,9%; 5,9%)

Примечание: данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных); ИБС - ишемическая болезнь сердца, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий.

Таблица № 3.2.7. Выявленные STOPP-критерии, частота которых не превышала 5%, у пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

STOPP-критерий	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Верапамил при хроническом запоре, как препарат, который может усилить запор, если имеется более подходящая альтернатива	7 (5,7%; 3,7%)
Петлевые диуретики для лечения гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут усиливать недержание)	5 (4,0%; 2,7%)
Вазодилататоры у пациентов с постуральной гипотензией (падения в анамнезе в течение последних 3 месяцев)	5 (4,0%; 2,7%)
Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	4 (3,2%; 2,1%)
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	3 (2,4%; 1,6%)
Тиазидные диуретики у пациентов с подагрой в анамнезе (могут привести к обострению)	2 (1,6%; 1,1%)
Антигистаминные препараты 1 поколения длительно (более 1 недели) - обладают седативным эффектом, антихолинергические эффекты	1 (0,8%; 0,5%)
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (риск задержки мочи)	1 (0,8%; 0,5%)
Системные кортикостероиды вместо ингаляционных кортикостероидов в качестве поддерживающей терапии (вне обострения) ХОБЛ средней тяжести (50% < ОФВ ₁ < 80% от должного)	1 (0,8%; 0,5%)
Ингибиторы АПФ у пациентов с гиперкалиемией	1 (0,8%; 0,5%)

Примечание: данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных); АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИПП - ингибиторы протонной помпы, ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а), ФП - фибрилляция предсердий, ХОБЛ - хроническая болезнь легких.

Самыми распространенными START-критериями были: 1) отсутствие назначений статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет; 2) отсутствие назначений варфарина (или ПОАК) при наличии ФП; 3) отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (Таблица № 3.2.8). Все выявленные START критерии представлены в Таблицах №№ 3.2.8 и 3.2.9.

Таблица № 3.2.8. Выявленные START-критерии, частота которых превышала 5%, у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

START-критерий	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет	174 (30,0%; 93,1%)
Варфарин при ФП	132 (22,7%; 70,6%)
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	65 (11,2%; 34,8%)
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	31 (5,3%; 16,6%)
Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	31 (5,3%; 16,6%)
Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	23 (4,0%; 12,3%)
Регулярный прием ингаляционных β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	22 (3,8%; 11,8%)
Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными глюкокортикостероидами	14 (2,4%; 7,5%)
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	10 (1,7%; 5,4%)

Примечания: данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных); БА - бронхиальная астма, ГКС - глюкокортикостероиды, ИБС - ишемическая болезнь сердца; ОФВ1 - объем форсированного выдоха за первую секунду, ФП - фибрилляция предсердий, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица № 3.2.9. Выявленные критерии START, частота которых не превышала 5%, у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе

START-критерий	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	9 (1,6%; 4,8%)
Ингибиторы АПФ при ХСН	8 (1,4%; 4,3%)
Местно простагландин и β -блокаторы при открытоугольной глаукоме	8 (1,4%; 4,3%)
Ингибиторы АПФ и БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии) > 30 мг/сут, биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ < 50 мл/мин)	3 (0,5%; 1,6%)
α 1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	2 (0,3%; 1,1%)
АСК при ИБС с синусовым ритмом	2 (0,3%; 1,1%)
Бифосфонаты у пациентов, принимающих поддерживающую оральную кортикостероидную терапию	1 (0,2%; 0,5%)
Ингибиторы ксантиноксидазы у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	1 (0,2%; 0,5%)
Ингибиторы АПФ после острого инфаркта миокарда	1 (0,2%; 0,5%)
Леводопа при болезни Паркинсона с явными функциональными нарушениями и инвалидностью	1 (0,2%; 0,5%)

Примечания: данные представлены в виде абс. (% от всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных); АСК - ацетилсалициловая кислота, АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ИБС - ишемическая болезнь сердца, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Всем пациентам с ИБС и ФП, включенным в исследование на 1 этапе, также была проведена **оценка лекарственных назначений по шкале АХН** (Таблица № 3.2.10); медиана суммарного балла составила - 1 [1; 2].

Таблица № 3.2.10. Суммарное число баллов по шкале антихолинергической нагрузки у пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Параметр	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Количество пациентов с определенным суммарным количеством баллов по шкале антихолинергической нагрузки, абс. (%)	
0 баллов	25 (13,4%)
1 балл	81 (43,3%)
2 балла	70 (37,4%)
3 балла	8 (4,3%)
4 балла	3 (1,6%)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

У 81 пациента (43,3%) суммарный балл по шкале АХН составил «1»: у таких пациентов (n=81) чаще всего были назначены метопролол (52 пациента (27,8%)), фуросемид (20 пациентов (10,7%)), изосорбида динитрат (6 пациентов (3,2%)) (Таблица № 3.2.11).

Таблица № 3.2.11. Характеристика назначенных лекарственных средств пациентам с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе, у которых суммарный балл по шкале антихолинергической нагрузки был равен 1

Препараты с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Варфарин	1 (0,5%)
Изосорбида динитрат	6 (3,2%)
Метопролол	52 (27,8%)
Преднизолон	1 (0,5%)
Фуросемид	20 (10,7%)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

С общей суммой баллов «2» по шкале АХН было выявлено 70 пациентов (37,4%): из данной группы пациентов (n=70) чаще всего пациентам были назначены фуросемид в комбинации с метопрололом или изосорбидом динитрата (Таблица № 3.2.12).

Таблица № 3.2.12. Характеристика назначенных лекарственных средств пациентам с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе, у которых суммарный балл по шкале антихолинергической нагрузки был равен 2

Комбинации препаратов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Варфарин + метопролол	3 (1,6%)
Варфарин + фуросемид	1 (0,5%)
Галоперидол + метопролол	1 (0,5%)
Дигоксин + метопролол	1 (0,5%)
Изосорбида динитрат + фуросемид	11 (5,9%)
Изосорбида динитрат + метопролол	8 (4,3%)
Метопролол + фуросемид	46 (24,6%)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

У пациентов, набравших «3» балла по шкале АХН, чаще всего встречались комбинации фуросемид + метопролол + изосорбида динитрат (5 пациентов (2,7%)) и фуросемид + изосорбида динитрат + галоперидол (2 пациента (1,1%)) (Таблица № 3.2.13).

Таблица № 3.2.13. Характеристика назначенных лекарственных средств пациентам с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе, у которых суммарный балл по шкале антихолинергической нагрузки был равен 3

Комбинации препаратов с суммарным баллом «3» по шкале антихолинергической нагрузки	Пациенты с ИБС и ФП n=187
Галоперидол + изосорбида динитрат + фуросемид	2 (1,1%)
Галоперидол + метопролол + фуросемид	1 (0,5%)
Изосорбида динитрат + метопролол + фуросемид	5 (2,7%)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий.

Наконец, 3 пациентам (1,6%), набравшим 4 балла, были одновременно назначены фуросемид + метопролол + изосорбида динитрат + варфарин.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Результаты эхокардиографического исследования с применением методики speckle tracking у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

ЭхоКГ с применением методики speckle tracking была выполнена 108 пациентам, которые были включены во второй этап исследования, в том числе 54 пациентам с ИБС без ФП (1 группа) и 54 пациентам с ИБС + ФП (2 группа).

При сравнении клинических характеристик обнаружено, что средний возраст пациентов во 2ой группе (ИБС+ФП) был статистически значимо выше по сравнению с пациентами 1ой группы (ИБС без сопутствующей ФП) (69 [61,8;73,3] лет против 64 [60,5; 71,3] лет, соответственно, $p=0,041$) (Таблица № 4.1.1). Медиана ИМТ статистически значимо была выше во 2ой группе (29,2 [25,5;31,6] кг/м²) по сравнению с ее значениями в 1ой группе (27,4 [24,8;29,5] кг/м², $p=0,037$). Других статистически значимых различий между группами не было (Таблица № 4.1.1).

Все пациенты 2ой группы входили в группу высокого риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (Таблица № 4.1.1). Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с сочетанием ИБС и ФП составил 4 [3;5] балла, по шкале HAS-BLED - 2 [2;3] балла. Количество пациентов с высоким риском кровотечений по шкале HAS-BLED составило 19 пациентов (35,19%) (Таблица № 4.1.1).

Более подробно клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице № 4.1.1.

Таблица № 4.1.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, которым была выполнена ЭхоКГ

Параметр	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	65 [61;72]	64 [60,5; 71,3]	69 [61,8;73,3]	0,041*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	22 (20,4%) / 86 (79,6%)	11 (20,4%) / 43 (79,6%)	11 (20,4%) / 43 (79,6%)	1,00
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	27,8 [25,2;29,9]	27,4 [24,8;29,5]	29,2 [25,5;31,6]	0,037*
Постоянная форма ФП, абс. (%)	10 (9,3%)	---	10 (18,5%)	---
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	43 (39,8%)	---	43 (79,6%)	---
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	1 (0,9%)	---	1 (1,9%)	---
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ - VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	4 [3;5]	---	4 [3;5]	---
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	54 (50%)	---	54 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2 [2;3]	---	2 [2;3]	---

Параметр	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	19 (17,6%)	---	19 (35,2%)	---
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	125 [120;130]	125 [120;136,3]	125 [118,8;130]	0,68
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80 [70;80]	80 [70;80]	80 [70;80]	0,65
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70 [65;76]	68 [63,8;76]	72,5 [65;78]	0,31
Статус курения (абс. (%))				
Курят в настоящее время, абс. (%)	20 (18,5%)	13 (24,1%)	7 (13,0%)	0,14
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	41,5 [27,5; 48,8]	43 [22,5; 48,5]	40 [35; 51]	0,55
Длительность курения (бросили курение), лет	20 [5; 39]	22,5 [6; 35,8]	20 [5; 40]	0,89
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	55 (50,9%)	24 (44,4%)	31 (57,4%)	0,18
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Никогда не курил, абс. (%)	33 (30,6%)	17 (31,5%)	16 (29,6%)	0,84
Употребление алкоголя (абс. (%))				
Не употребляет	56 (51,9%)	27 (50%)	29 (53,7%)	0,70
Реже 1 раза в месяц	42 (38,9%)	21 (38,9%)	21 (38,9%)	---
2-4 раза в месяц	10 (9,3%)	6 (11,1%)	4 (7,4%)	0,51
2-3 раза в неделю	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
≥ 4 раз в неделю	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Образование (абс. (%))				
Среднее	20 (%)	8 (14,8%)	12 (22,2%)	0,32
Среднее специальное	38 (%)	22 (40,7%)	16 (29,6%)	0,23
Неполное высшее	1 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,50
Высшее	48 (%)	22 (40,7%)	26 (48,2%)	0,44

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.

При сравнении структуры сопутствующих заболеваний выявлено, что пациенты 1ой группы статистически значимо чаще страдали хроническим гастритом (15 человек (27,78%) против 6 человек (11,11%) из 2ой группы, $p=0,029$), других статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблица № 4.1.2).

Более детальная характеристика сопутствующих заболеваний пациентов представлена в Таблице № 4.1.2.

Таблица № 4.1.2. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, которым была выполнена ЭхоКГ (абс. (%))

Заболевание / состояние	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
АГ	107 (99,1%)	53 (98,2%)	54 (100%)	0,50
ИБС: ПИКС	78 (72,2%)	35 (64,8%)	43 (79,6%)	0,09
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	36 (33,3%)	22 (40,7%)	14 (25,9%)	0,10
1 ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
2 ФК	15 (13,9%)	8 (14,8%)	7 (13,0%)	0,78
3 ФК	21 (19,4%)	14 (25,9%)	7 (13,0%)	0,09
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	107 (99,1%)	53 (98,2%)	54 (100%)	0,5
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	25 (23,2%)	15 (27,8%)	10 (18,5%)	0,25
ХСН I-III ФК по NYHA	88 (81,5%)	45 (83,3%)	43 (79,6%)	0,62
I ФК	11 (10,2%)	8 (14,8%)	3 (5,6%)	0,11
II ФК	53 (49,1%)	28 (51,9%)	25 (46,3%)	0,56
III ФК	24 (22,2%)	9 (16,7%)	15 (27,8%)	0,17
Сахарный диабет 2 типа	22 (20,37%)	13 (24,1%)	9 (16,7%)	0,34
Избыточная масса тела	51 (47,2%)	30 (55,6%)	21 (38,9%)	0,08
Ожирение 1-3 степени	24 (22,2%)	9 (16,7%)	15 (27,8%)	0,17
1 степени	18 (16,7%)	7 (12,9%)	11 (20,4%)	0,30
2 степени	4 (3,7%)	2 (3,7%)	2 (3,7%)	---
3 степени	2 (1,9%)	0 (0%)	2 (3,7%)	0,48
ОНМК в анамнезе	15 (13,9%)	5 (9,26%)	7 (12,9%)	0,54
ТИА в анамнезе	1 (0,9%)	1 (1,85%)	0 (0%)	0,50
ЦВБ	41 (38,0%)	22 (40,74%)	19 (35,2%)	0,55
ХИГМ	27 (25,0%)	11 (20,37%)	16 (29,6%)	0,27
ДЭП	8 (7,4%)	6 (11,11%)	2 (3,7%)	0,27
ТЭЛА в анамнезе	1 (0,9%)	1 (1,85%)	0 (0%)	0,50
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,50
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	14 (13,0%)	6 (11,1%)	8 (14,8%)	0,57
Хронический гастрит	21 (19,4%)	15 (27,8%)	6 (11,1%)	0,029*
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	8 (7,4%)	7 (12,9%)	1 (1,9%)	0,07
Хронический панкреатит	3 (2,8%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)	0,60
Хронический холецистит	3 (2,8%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)	0,60
ХБП С1-С4	52 %)	24 %)	28 (0%)	0,44
1 стадии	4 (3,7%)	2 (3,7%)	2 (3,7%)	---
2 стадии	20 (18,5%)	12 (22,2%)	8 (14,8%)	0,32
3а стадии	21 (19,4%)	9 (16,7%)	12 (22,2%)	0,34
3б стадии	7 (6,5%)	1 (1,9%)	6 (11,1%)	0,12
4 стадии	1 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,50
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	18 (16,7%)	8 (14,8%)	10 (18,5%)	0,61
Остеохондроз	6 (5,6%)	4 (7,4%)	2 (3,7%)	0,67

Заболевание / состояние	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Бронхиальная астма	2 (1,9%)	0 (0%)	2 (3,7%)	0,48
ХОБЛ	5 (4,6%)	2 (3,7%)	3 (5,6%)	0,68

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; # - CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин, АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

При сравнении данных лабораторных методов исследования было обнаружено, что у пациентов 2ой группы уровень гемоглобина был статистически значимо ниже (136,5 [120,8;148,3] г/л) по сравнению с пациентами 1ой группы (142 [133;148] г/л; p=0,021), однако в обеих группах он находился в пределах референсных значений (Таблица № 4.3.3). Помимо этого, у пациентов с сочетанием ИБС и ФП уровень креатинина был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ИБС без сопутствующей ФП (101,2 [89,9;112,5] мкмоль/л против 92 [81,2;103] мкмоль/л соответственно, p=0,009), а СКФ – статистически значимо ниже (63,9 [52,3;74,9] мл/мин/1,73 м² против 92 [81,2;103] мл/мин/1,73 м² соответственно, p=0,005) (Таблица № 4.3.3). Медиана уровня альбумина также была статистически значимо ниже во 2ой группе, чем в 1ой (38 [34;40] г/л против 48,2 [43,7;52,7] г/л соответственно, p=0,004) (Таблица № 4.3.3). Результаты лабораторных исследований пациентов обеих групп представлены в Таблице № 4.1.3.

Таблица № 4.1.3. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, которым была выполнена ЭхоКГ (Me [Q1;Q3])

Параметр	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Гемоглобин, г/л	140 [130;148]	142 [133;148]	136,5 [120,8;148,3]	0,021*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	224 [178; 262]	224 [180;266,5]	228,5 [168,8;266,5]	0,43
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5;6,9]	5,6 [4,7;6,6]	6 [5,1;7,5]	0,076
Креатинин, мкмоль/л	95,7 [84,9;108,9]	92 [81,2; 103]	101,2 [89,9;112,5]	0,009*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,9 [58,7;77,3]	73,3 [62,6; 79,9]	63,9 [52,3;74,9]	0,005*
Калий, ммоль/л	4,5 [4,2;4,9]	4,4 [4,1;4,7]	4,6 [4,2; 4,9]	0,29
Общий белок, г/л	69,9 [64,0;72,1]	70 [66,6;72,0]	68,9 [63,2; 73,5]	0,96
Альбумин, г/л	40,4 [34,1;45,9]	48,2 [43,7;52,7]	38,0 [34; 40]	0,004*
АлАТ, Ед/л	22 [16,2;26,9]	20,3 [17; 23,4]	23,9 [16,1; 31,7]	0,17
АсАТ, Ед/л	23 [18,4;30,1]	21,8 [18,0;29]	23,9 [19,2; 33,8]	0,08

Параметр	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Билирубин общий, мкмоль/л	11,5 [8,9;16,4]	11,5 [8,7;18,7]	11,6 [8,9; 14,7]	0,19
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,5 [2,5;4,9]	3,9 [2,5;5,4]	3,1 [2; 3,9]	0,33
ЩФ, Ед/л	105,5 [73,1;129]	80,5 [62,3;104,3]	114 [106;140]	0,30
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,1;4,8]	4,0 [2,9;5,1]	3,9 [3,2; 4,6]	0,54
Гликированный гемоглобин, %	6,2 [5,8;6,8]	6,1 [5,9;6,9]	6,5 [5,7; 6,8]	0,67

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ЩФ – щелочная фосфатаза.

При сравнении медикаментозной терапии пациентов с ИБС, включенных в исследование на 2 этапе, обнаружено, что у 5 пациентов (9,3%) с сопутствующей ФП доза апиксабана была необоснованно снижена до 2,5 мг 2 раза в сут; а у 20 пациентов (37%) - необоснованно снижена доза ривароксабана до 15 мг или 10 мг в сут. (Таблица № 4.1.4). Напротив, 3 пациента (5,6%) получали ривароксабан в дозе 20 мг в сут при СКФ <50 мл/мин/1,73 м². Более подробно характеристика антикоагулянтной терапии у обследованных пациентов представлена в Таблице № 4.1.4.

Таблица № 4.1.4. Сравнительная характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, которым была выполнена ЭхоКГ (абс. (%))

ЛС	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54
АСК 75 мг / 100 мг	8 (14,8%) / 46 (85,2%)	---
Ривароксабан 20 мг / 15 мг / 10 мг	---	7 (13,0%) / 22 (40,7%) / 1 (1,9%)
Апиксабан 10 мг / 5 мг	---	14 (25,9%) / 10 (18,5%)
Не обоснованное снижение дозы / передозировка апиксабана	---	5 (9,3%) / 0 (0%)
Не обоснованное снижение дозы / передозировка ривароксабана	---	20 (37%) / 3 (5,6%)

Примечания. Указана суточная доза лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛС – лекарственное средство, ФП – фибрилляция предсердий.

В результате анализа лекарственных назначений выявлено статистически значимо более частое назначение диуретиков в группе пациентов с сочетанием ИБС и ФП по сравнению с группой пациентов с ИБС без сопутствующей ФП, как петлевых (21 человек (38,9%) против 4 человек (7,4%), p=0,001), так и АМКР (23 человека (42,6%) против 11 человек (20,4%)

соответственно, $p=0,013$) (Таблица № 4.1.5). Ожидаемо во 2ой группе пациенты чаще принимали амиодарон (9 пациентов (16,7%) против 0 человек (0%) в группе ИБС без ФП, $p=0,005$) (Таблица № 4.1.5). Других статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблицы №№ 4.1.5 и 4.1.6).

Таблица № 4.1.5. Сравнительная характеристика медикаментозного лечения для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которым была выполнена ЭхоКГ (абс. (%))

ЛС / группа ЛС	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Антигипертензивные препараты				
иАПФ/БРА	76 (70,4%)	37 (68,5%)	39 (72,2%)	0,67
β-адреноблокаторы	86 (79,6%)	47 (87,0%)	39 (72,2%)	0,06
Дигидропиридиновые БКК	45 (41,7%)	23 (42,6%)	22 (40,7%)	0,85
Верапамил	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,50
Антиаритмические средства				
Амиодарон	9 (8,3%)	0 (0%)	9 (16,7%)	0,005*
Соталол	8 (7,4%)	2 (3,7%)	6 (11,1%)	0,27
Аллапинин	4 (3,7%)	2 (3,7%)	2 (3,7%)	---
Диуретики				
Петлевые	25 (23,2%)	4 (7,4%)	21 (38,9%)	0,001*
Тиазидные	1 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,50
Тиазидоподобные	10 (9,3%)	7 (13,0%)	3 (5,6%)	0,18
АМКР	34 (31,5%)	11 (20,4%)	23 (42,6%)	0,013*
Гиполипидемические средства				
Статины	99 (91,7%)	51 (94,4%)	48 (88,9%)	0,49
Эзетимиб	21 (19,4%)	11 (20,4%)	10 (18,5%)	0,81
Эволокумаб	1 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,50
Другие ЛС				
Ивабрадин	2 (1,9%)	2 (3,7%)	0 (0%)	0,48
Нитраты	3 (2,8%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)	0,60
Триметазидин	3 (2,8%)	3 (5,6%)	0 (0%)	0,24
Валсартан/сакубитрил	18 (16,7%)	8 (14,8%)	10 (18,5%)	0,61
α-адреноблокаторы	6 (5,6%)	4 (7,4%)	2 (3,7%)	0,67

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а).

Таблица № 4.1.6. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, которым была выполнена ЭхоКГ (абс. (%))

ЛС / группа ЛС	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Сахароснижающие препараты				
Число пациентов, получающих сахароснижающие ЛС	41 (38,0%)	17 (31,5%)	24 (44,4%)	0,17

ЛС / группа ЛС	Всего n=108	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p1-2
Количество пациентов, принимающих инсулин	6 (5,6%)	3 (5,6%)	3 (5,6%)	1,00
Инсулины короткого действия	4 (3,7%)	3 (5,6%)	1 (1,9%)	0,61
Инсулины средней длительности	3 (2,8%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)	0,60
Инсулины длительного действия	5 (4,6%)	3 (5,56%)	2 (3,7%)	0,67
Пероральные сахароснижающие препараты	40 (37,0%)	17 (31,5%)	23 (42,6%)	0,23
Препараты сульфонилмочевины	4 (3,7%)	1 (1,9%)	3 (5,6%)	0,61
Метформин	14 (13,0%)	8 (14,8%)	6 (11,1%)	0,57
Ингибиторы ДПП4	6 (5,6%)	3 (5,6%)	3 (5,6%)	---
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	33 (30,6%)	13 (24,1%)	20 (37,0%)	0,14
Другие лекарственные средства				
Аллопуринол	3 (2,8%)	2 (3,7%)	1 (1,9%)	0,60
ИПП	54 (50,0%)	28 (51,9%)	26 (48,2%)	0,70
НПВП	5 (4,6%)	1 (1,9%)	4 (7,4%)	0,36
Карбамазепин	1 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,50
Леводопа	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,50

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ДПП4 – дипептидилпептидаза 4 типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Результаты рутинной трансторакальной ЭхоКГ представлены в Таблицах №№ 4.1.7 - 4.1.9. При анализе линейных размеров ЛП выявлено, что у пациентов с сочетанием ИБС и ФП передне-задний размер был статистически значимо больше, чем у больных с ИБС (4,2 [3,71; 4,61] см против 3,8 [3,56; 4,11] см, $p=0,007$) (Таблица № 4.1.7). Пациентов с увеличением передне-заднего размера ЛП (>4 см) было статистически значимо больше во 2ой группе, чем в 1ой (31 пациент (57,4%) против 17 пациентов (31,5%) в 1ой группе, $p=0,007$).

При сравнении объёмных характеристик ЛП обнаружено, что и максимальный, и минимальный объёмы ЛП были статистически значимо больше у пациентов 2ой группы (65,4 [54,1; 78,8] мл против 51,6 [44,1; 67,4] мл у пациентов 1ой группы; 31,8 [25,2; 46,4] мл против 24,3 [19,2; 33,3] мл у пациентов 1ой группы; $p=0,001$ для обоих сравнений) (Таблица № 4.1.7).

Пациентов с индексом объема ЛП $>34,0$ мл/м² было статистически значимо больше в группе ИБС + ФП, чем в группе с ИБС без ФП (22 пациента (40,7%) и 11 пациентов (20,4%) соответственно, $p=0,036$) (Таблица № 4.1.7).

Таблица № 4.1.7. Сравнительный анализ линейных размеров сердца и объемных характеристик левых отделов сердца по данным трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Линейные размеры сердца			
Диаметр корня аорты, см	3,4 [3,2; 3,8]	3,5 [3,3; 3,9]	0,76
Сепарация АК, см	2,0 [1,8; 2,2]	2,0 [1,8; 2,2]	0,44
Передне-задний размер ЛП, см	3,8 [3,6; 4,1]	4,2 [3,71; 4,61]	0,007*
Число больных с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	17 (31,5%)	31 (57,4%)	0,007*
КДР, см	5,0 [4,76; 5,34]	5,1 [4,84; 5,47]	0,31
Объемные характеристики камер сердца			
Максимальный объем ЛП, мл	51,6 [44,05; 67,43]	65,4 [54,11; 78,83]	0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	27,1 [23,12; 33,32]	32,3 [27,72; 39,88]	0,001*
Число больных с индексом объема ЛП >34,0 мл/м ² , абс. (%)	11 (20,4%)	22 (40,7%)	0,036*
Минимальный объем ЛП, мл	24,3 [19,15; 33,28]	31,8 [25,15; 46,38]	0,001*
КДО, мл	95,3 [81,29; 110,63]	104,3 [85,34; 133,13]	0,11
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	50,2 [41,99; 56,37]	50,4 [43,94; 65,03]	0,28
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	42,6 [39,41; 56,9]	45,9 [34,89; 63,25]	0,46
Кол-во больных с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≥ 75 мл/м ² , для жен. ≥ 62 мл/м ²)	6 (11,1%)	7 (13,0%)	0,77
КСО, мл	31,1 [26,28; 40,65]	38,75 [28,49; 60,89]	0,07

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

При сравнительном анализе параметров, характеризующих систолическую функцию ЛЖ и толщину его миокарда статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица № 4.1.8). У большинства пациентов, включённых в исследование, ФВ была сохранна - медиана ФВ составила 66,2 [59,9; 70,8] % в группе с ИБС и 63,1 [54,0; 66,8] % в группе ИБС + ФП (Таблица № 4.1.8).

Таблица № 4.1.8. Анализ параметров систолической функции левого желудочка и толщины миокарда левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Параметры систолической функции левого желудочка			
УО, мл	60,6 [54,1; 68,4]	59,9 [51,5; 73,0]	0,59
ФВ, %	66,2 [59,9; 70,8]	63,1 [54,0; 66,8]	0,08
Число больных с сохраненной ФВ, абс. (%)	47 (87,0%)	45 (83,3%)	0,79
Число больных с промежуточной ФВ, абс. (%)	4 (7,4%)	5 (9,3%)	0,73

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Число больных с низкой ФВ, абс. (%)	3 (5,6%)	4 (7,4%)	0,70
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,21 [1,1; 1,3]	1,24 [1,1; 1,33]	0,89
ТЗС, см	0,89 [0,82; 0,98]	0,91 [0,82; 1,03]	0,45
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	45,8 [39,28; 55,09]	49,6 [38,65; 58,94]	0,29
Число пациентов с ГМЛЖ, абс. (%)	21 (38,9%)	25 (46,3%)	0,56

Примечания: * - различия между группами статистически не значимы; ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров диастолической функции ЛЖ было выявлено, что у пациентов 2ой группы значения скорости пика Е трансмитрального кровотока были статистически значимо выше, в сравнении с пациентами 1ой группы (75,4 [59,9; 93,63] см/сек против 62,9 [55,33; 81,93] см/сек, соответственно, p=0,042) (Таблица № 4.1.9). Аналогичным образом скорость трикуспидальной регургитации была также статистически значимо выше во 2ой группе (2,40 [2,20; 2,63] м/с) по сравнению с пациентами 1ой группы (2,14 [1,96; 2,44] м/с, p=0,048) (Таблица № 4.1.9).

Таблица № 4.1.9. Сравнительный анализ параметров диастолической функции левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Скорость пика Е, см/сек	62,9 [55,33; 81,93]	75,4 [59,9; 93,63]	0,042*
Ускорение пика Е, см/сек ²	787,0 [681,0; 1083,75]	902,0 [685,5; 1207,75]	0,21
Е/е' лат.	8,2 [6,07; 10,61]	7,9 [6,04; 10,76]	0,71
Е/е' септ.	11,1 [8,59; 15,23]	11,6 [9,26; 15,99]	0,39
Е/е' сред.	9,3 [7,24; 13,24]	9,5 [7,31; 12,85]	0,76
Число больных с Е/е' сред. >14, абс. (%)	9 (16,67%)	6 (11,11%)	0,58
Vp, см/сек	40,45 [32,93; 59,33]	39,5 [27,08; 72,1]	0,13
Е/Vp	1,61 [1,1; 2,09]	1,8 [1,04; 2,76]	0,13
ИБРТ, мс	114 [98; 135,5]	104,5 [90,0; 129,8]	0,06
DT в легочных венах, мс	203,0 [143,5; 246,0]	201,0 [154,75; 254,0]	0,52
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,14 [1,96; 2,44]	2,40 [2,20; 2,63]	0,048*

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ИБРТ – время изоволюмического расслабления; DT - время замедления раннего диастолического наполнения; Е – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; Е/е' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Мы также сравнили параметры диастолической функции ЛЖ у пациентов с ИБС и у пациентов с ИБС только с сопутствующей пароксизмальной формой ФП (данные представлены в приложении № 2).

Абсолютные значения продольного стрейна ЛЖ и скорость глобального продольного стрейна были статистически значимо ниже в группе ИБС+ФП по сравнению с группой ИБС без ФП (продольный стрейн ЛЖ: -17,0 [-20,33; -16,02] % против -18,6 [-20,52; -16,02] % соответственно, $p=0,016$; скорость стрейна: 1,9 [1,67; 2,23] с^{-1} против 2,1 [1,83; 2,28] с^{-1} соответственно, $p=0,019$) (Таблица № 4.1.10). Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ была также статистически значимо ниже во 2ой группе, чем в 1ой группе (2,7 [2,15; 3,37] с^{-1} против 3,2 [2,78; 3,77] с^{-1} соответственно, $p=0,01$). Также наблюдалась тенденция к снижению конечно-систолической эластичности ЛЖ у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с пациентами с ИБС, однако, различия не достигли статистической значимости ($p=0,052$) (Таблица № 4.1.10). Более подробно результаты анализа стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ с применением методики speckle tracking представлены в Таблице № 4.1.10.

Таблица № 4.1.10. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-18,6 [-20,52; -16,02]	-17,0 [-20,33; -16,02]	0,016*
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	30 (55,6%)	36 (66,7%)	0,32
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с^{-1}	2,1 [1,83; 2,28]	1,9 [1,67; 2,23]	0,019*
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-24,1 [-28,93; -18,55]	-22,0 [-25,90; -17,30]	0,11
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с^{-1}	3,2 [2,78; 3,77]	2,7 [2,15; 3,37]	0,01*
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,93 [2,69; 4,43]	2,96 [2,56; 4,13]	0,052
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,1 [0,09; 0,19]	0,1 [0,09; 0,18]	0,85
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,2 [0,16; 0,24]	0,2 [0,14; 0,24]	0,52

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Показатели стрейна и скорости стрейна ЛП в группе ИБС+ФП (19,7 [7,74; 25,73] %; 2,1 [1,38; 2,83] с⁻¹ соответственно) были статистически значимо ниже по сравнению с группой ИБС без ФП (24,0 [19,3; 27,5] %; 2,5 [2,10; 3,00] с⁻¹ соответственно; $p=0,002$ для обоих сравнений) (Таблица № 4.1.11). Индекс жёсткости ЛП во 2ой группе был статистически значимо выше по сравнению с таковым в 1ой группе (0,48 [0,29; 0,94] против 0,37 [0,24; 0,51] соответственно, $p=0,028$), а значения индекса растяжимости, напротив, ниже, хотя различия между группами были статистически незначимы ($p=0,07$) (Таблица № 4.1.11). Более подробно результаты анализа стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жёсткости ЛП по данным трансторакальной ЭхоКГ с применением методики speckle tracking представлены в Таблице № 4.1.11.

Таблица № 4.1.11. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking эхокардиографии

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Усредненный стрейн ЛП, %	24,0 [19,31; 27,51]	19,7 [7,74; 25,73]	0,002*
% больных со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма $\geq 32,2\%$); для пациентов с ФП <30% (норма $\geq 30,0\%$))	47 (87,0%)	49 (90,7%)	0,76
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	2,5 [2,10; 3,00]	2,1 [1,38; 2,83]	0,002*
Индекс жесткости ЛП	0,37 [0,24; 0,51]	0,48 [0,29; 0,94]	0,028*
Индекс растяжимости ЛП	1,20 [0,85; 1,49]	1,04 [0,54; 1,34]	0,07

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено (Таблица № 4.1.12).

Таблица № 4.1.12. Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП n=54	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	1,9 [1,6; 2,2]	1,9 [1,5; 2,2]	0,46
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,9; 1,6]	0,46

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Мы также проанализировали значения стрейна, скорости стрейна и расчетные показатели жесткости ЛЖ и ЛП и параметры сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики в подгруппах пациентов 1) только с

сохраненной ФВ ЛЖ; 2) с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. Результаты расчётов представлены в Приложении № 2.

Результаты линейного регрессионного анализа. Учитывая, что пациенты с сопутствующей ФП были статистически значимо старше и имели статистически значимо больший ИМТ по сравнению с пациентами без сопутствующей ФП, мы проанализировали возможную взаимосвязь между изучаемыми параметрами ЭхоКГ, с одной стороны, и возрастом и ИМТ, с другой стороны. Для этой цели мы использовали однофакторный линейный регрессионный анализ. Согласно полученным результатам, с возрастом пациентов статистически значимо линейно были ассоциированы следующие параметры ЭхоКГ: 1) скорость пика Е (β : 0,237; $p=0,013$), 2) скорость трикуспидальной регургитации (β : 0,290; $p=0,003$), 3) минимальный объем ЛП (β : 0,300; $p=0,002$), 4) индекс объема ЛП (β : 0,270; $p=0,004$), 5) усредненный стрейн ЛП (β : -0,342; $p<0,001$), 6) скорость стрейна ЛП (β : -0,243; $p=0,012$), 7) индекс жёсткости ЛП (β : 0,379; $p<0,001$), 8) продольный стрейн ЛЖ (β : 0,260; $p=0,007$), 9) скорость циркулярного стрейна ЛЖ (β : -0,278; $p=0,004$). Также, согласно полученным результатам, с ИМТ статистически значимо линейно были ассоциированы следующие параметры ЭхоКГ: 1) передне-задний размер ЛП (β : 0,398; $p<0,001$), 2) минимальный объем ЛП (β : 0,276; $p=0,004$), 3) максимальный объем ЛП (β : 0,390; $p<0,001$), 4) индекс объема ЛП (β : 0,191; $p=0,046$), 5) глобальный продольный стрейн ЛЖ (β : 0,230; $p=0,017$), 6) скорость глобального продольного стрейна ЛЖ (β : -0,303; $p=0,002$).

Далее мы провели **логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных**. Для этого пациенты согласно значениям медианы возраста и ИМТ были разделены на группы пациентов моложе 65 лет (значение возраста меньше медианы) и ≥ 65 лет (значения возраста больше медианы), а также на группы пациентов с ИМТ < 28 кг/м² (значения ИМТ меньше медианы) и ИМТ ≥ 28 кг/м² (значения ИМТ больше медианы). Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных с наличием ФП статистически значимо были ассоциированы индекс объема ЛП > 34 мл/м² (ОШ 2,687 (95% ДИ: 1,141-6,327), $p<0,001$) и передне-задний размер ЛП > 4 см (ОШ 3,455 (95% ДИ: 1,556-7,668), $p=0,004$); с возрастом ≥ 65 лет - $E/e' > 14$ (ОШ 6,362 (95% ДИ: 1,359-29,770), $p<0,001$) и индекс объема ЛП > 34 мл/м² (ОШ 2,889 (95% ДИ: 1,186-7,035), $p<0,001$); с ИМТ ≥ 28 кг/м² - передне-задний размер ЛП > 4 см (ОШ 3,387 (95% ДИ: 1,530-7,496), $p=0,004$).

Учитывая результаты линейного регрессионного анализа и однофакторного логистического регрессионного анализа, далее мы провели **множественный логистический регрессионный анализ**, в ходе которого мы построили три модели 1) модель 1 - с поправкой на возраст 2) модель 2 - с поправкой на ИМТ 3) модель 3 - с поправкой на возраст и на ИМТ. В результате было установлено, что наличие ФП по-прежнему статистически значимо

ассоциировано с увеличением передне-заднего размера ЛП > 4 см в том числе и после поправки на возраст (ОШ 3,471 (95% ДИ: 1,541-7,820), $p=0,003$) (модель 1), после поправки на ИМТ (ОШ 3,054 (95% ДИ: 1,338-6,972), $p=0,008$) (модель 2), после поправки на возраст и на ИМТ (ОШ 3,145 (95% ДИ: 1,358-7,284), $p=0,008$) (модель 3). Кроме того, наличие ФП было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с увеличением индекса объема ЛП > 34 мл/м² после поправки на возраст (ОШ 2,36 (95% ДИ: 1,08-5,67) $p=0,048$) (модель 1), после поправки на ИМТ (ОШ 2,592 (95% ДИ: 1,087-6,178), $p=0,032$) (модель 2), а также после поправки и на возраст и на ИМТ (ОШ 2,32 (95% ДИ: 1,15-5,62), $p=0,049$) (модель 3).

4.2 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

4.2.1 Результаты оценки когнитивного статуса пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

При анализе результатов когнитивного тестирования по КШОПС обнаружено, что число пациентов с итоговым количеством баллов 28-30 было статистически значимо больше в группе ИБС без ФП (33 (42,9%) пациента), чем в группе ИБС+ФП (18 (24,3%) пациентов; $p=0,003$) (Таблица № 4.2.1.1).

Таблица № 4.2.1.1. Результаты КШОПС у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	27 [26; 29]	27 [25; 28]	0,08
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
29-30	19 (24,7%)	12 (16,2%)	0,28
28-30	33 (42,9%)	18 (24,3%)	0,003*
25-27	32 (41,6%)	39 (52,7%)	0,23
20-24	8 (10,4%)	11 (14,9%)	0,56
≤ 24	9 (11,7%)	14 (18,9%)	0,31
≤ 20	1 (1,3%)	3 (4,1%)	0,29

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; КШОПС - краткая шкала оценки психических функций, ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Пациенты из группы ИБС+ФП затратили статистически значимо больше времени на выполнение части 3 теста Струпа по сравнению с группой ИБС (190 [153; 225] с и 159 [122; 218,5] с соответственно, $p=0,048$) (Таблица № 4.2.1.2).

При оценке когнитивного статуса с помощью *MoCA*, *теста Word-List Recall*, *теста вербальных ассоциаций*, *теста последовательных соединений* статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблицы №№ 4.2.1.2 - 4.2.1.6).

Таблица №. 4.2.1.2. Результаты теста Струпа у пациентов с ишемической болезнью сердца предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Струп 1, с	72 [58; 89,5]	70 [60; 90]	0,77
Струп 2, с	87 [70; 105]	90 [75; 115]	0,26
Струп 3, с	159 [122; 218,5]	190 [153; 225]	0,048*
Коэффициент Струпа, с	75 [37,5; 123]	88 [60; 115]	0,28

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При оценке когнитивного статуса с помощью *MoCA*, *теста Word-List Recall*, *теста вербальных ассоциаций*, *теста последовательных соединений* статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблицы №№ 4.2.1.3 - 4.2.1.6).

Таблица № 4.2.1.3. Результаты теста последовательных соединений (Trial Making Test) у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Часть А, с	88,5 [69,3; 123,8]	89 [71,8; 106,8]	0,84
Часть В, с	223 [147,5; 277,5]	205 [159,3; 260,3]	0,79
В - А, с	105 [67,0; 178,0]	102 [76,8; 175,3]	0,65

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.2.1.4. Результаты MoCA у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	25 [22; 26]	24 [21; 26]	0,38
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
≥26 (норма)	29 (37,7%)	25 (33,8%)	0,74
18–25	43 (55,8%)	41 (55,4%)	0,96
10–17	2 (2,6%)	6 (8,1%)	0,16
<10	---	---	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий, MoCA - The Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Таблица № 4.2.1.5. Результаты теста вербальных ассоциаций у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Литеральные ассоциации, количество слов	10 [7; 12]	9 [8; 12]	0,79
Категориальные ассоциации, количество слов	16 [12; 19]	15 [13; 18]	0,41

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.2.1.6. Результаты теста Word-List Recall у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Непосредственное воспроизведение, количество слов	3 [2; 5]	3 [3; 4]	0,88
Отсроченное воспроизведение (через 60 мин.), количество слов	4 [2; 6]	4 [2; 5]	0,07

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Результаты линейного регрессионного анализа. Учитывая, что пациенты с сопутствующей ФП (группа 2) были старше, чем пациенты без сопутствующей ФП (группа 1), и имели статистически значимо большие ИМТ, уровень креатинина и статистически значимо меньшую рСКФ, мы провели *однофакторный линейный регрессионный анализ* для выявления возможной взаимосвязи между вышеперечисленными признаками (возраст, ИМТ, креатинин, рСКФ), с одной стороны, и результатами когнитивных тестов (КШОПС, МоСА, ТМТ части А и В, 3 часть теста Струпа, количество слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении в тесте «10 слов», количество названных ассоциаций в субтестах на литеральные и категориальные ассоциации теста вербальных ассоциаций), с другой стороны. Нами обнаружено, что все результаты используемых когнитивных тестов были статистически значимо линейно зависимы от возраста пациентов ($p < 0,05$ во всех случаях), но ни один из результатов не зависел линейно от ИМТ ($p > 0,05$ во всех случаях) (Таблица № 4.2.1.7). От уровня креатинина в сыворотке крови обнаружена единственная статистически значимая линейная зависимость - количество слов при отсроченном воспроизведении ($p = 0,047$) (Таблица № 4.2.1.7), тогда как от рСКФ статистически значимо линейно зависели итоговые баллы по МоСА и КШОПС, время выполнения части А и части В теста ТМТ и части 3 теста Струпа, а также количество названных слов при отсроченном воспроизведении в тесте «10 слов» (Таблица № 4.2.1.7).

Таблица № 4.2.1.7. Взаимосвязь результатов когнитивных тестов с возрастом, ИМТ и состоянием функции почек: однофакторный линейный регрессионный анализ

Параметр	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	Креатинин, мкмоль/л	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²
МоСА, итоговый балл	β: -0,422, $p < 0,001$	$p = 0,18$	$p = 0,18$	β: 0,277, $p < 0,001$
КШОПС, итоговый балл	β: -0,417, $p < 0,001$	$p = 0,85$	$p = 0,10$	β: 0,249, $p = 0,003$
ТМТ, часть А, с	β: 0,378, $p < 0,001$	$p = 0,73$	$p = 0,73$	β: -0,195, $p = 0,027$
ТМТ, часть В, с	β: 0,346, $p < 0,001$	$p = 0,80$	$p = 0,18$	β: -0,263, $p = 0,003$
Часть 3 теста Струпа, с	β: -0,379, $p < 0,001$	$p = 0,98$	$p = 0,45$	β: -0,194, $p = 0,046$
Непосредственное воспроизведение, количество слов	β: -0,213, $p = 0,012$	$p = 0,56$	$p = 0,47$	$p = 0,70$
Отсроченное воспроизведение, количество слов	β: -0,316, $p < 0,001$	$p = 0,86$	β: -0,169, $p = 0,047$	β: 0,177, $p = 0,038$
Литеральные ассоциации, количество слов	β: -0,180, $p = 0,030$	$p = 0,48$	$p = 0,77$	$p = 0,76$
Категориальные ассоциации, количество слов	β: -0,263, $p = 0,001$	$p = 0,80$	$p = 0,13$	$p = 0,06$

Примечания: ИМТ - индекс массы тела, КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, МоСА - The Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), ТМТ - Trial Making Test (тест последовательных соединений, син. тест построения маршрута).

Учитывая полученные результаты линейного регрессионного анализа, далее мы выполнили однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных. Для этого количественные признаки (возраст, рСКФ, время выполнения части 3 теста Струпа) были переформатированы в качественные, согласно соответствующим значениям медианы этих признаков. Согласно полученным результатам, наличие ФП было статистически значимо ассоциировано только с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 27 , тогда как возраст ≥ 65 лет был статистически значимо ассоциирован с результатами всех трех когнитивных тестов (Таблица № 4.2.1.8); рСКФ < 70 мл/мин/1,73 м² была предиктором наличия КН, определяемых как итоговый балл по МоСА ≤ 25 , а также была ассоциирована с увеличенным временем выполнения части 3 теста Струпа (Таблица № 4.2.1.8), а рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² - лишь с итоговым баллом по МоСА ≤ 25 (Таблица № 4.2.1.8).

Таблица № 4.2.1.8. Взаимосвязь результатов когнитивных тестов с наличием ФП, возрастом пациентов, параметрами и состоянием функции почек: однофакторный логистический регрессионный анализ

Параметр	МоСА ≤25 баллов	КШОПС ≤27 баллов	Струп 3 часть ≥ 175,0 с
Наличие ФП	p=0,50	ОШ 2,33 (95% ДИ: 1,15-4,71) p=0,019	p=0,09
Возраст ≥65 лет	ОШ 2,72 (95% ДИ: 1,36-5,47) p=0,005	ОШ 2,09 (95% ДИ: 1,04-4,18) p=0,038	ОШ 3,29 (95% ДИ: 1,49-7,27) p=0,003
рСКФ <70 мл/мин/1,73 м ²	ОШ 2,17 (95% ДИ: 1,09-4,31) p=0,028	p=0,67	ОШ 2,80 (95% ДИ: 1,28-6,13) p=0,01
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	ОШ 2,87 (95% ДИ: 1,25-6,59) p=0,012	p=0,27	p=0,25

Примечание: ДИ - доверительный интервал КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса, ОШ - отношение шансов, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФП - фибрилляция предсердий, МоСА - The Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

Учитывая полученные результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, мы выполнили множественный логистический регрессионный анализ (с поправкой на возраст): наличие ФП было по-прежнему ассоциировано с наличием когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по КШОПС ≤27: ОШ 2,02 (95% ДИ: 1,05-4,20), p=0,048.

4.2.2 Результаты оценки психического статуса пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

При оценке психического статуса пациентов с использованием шкал Бека и Гамильтона статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС без ФП и ИБС+ФП не обнаружено (Таблицы №№ 4.2.2.1 - 4.2.2.2).

Таблица № 4.2.2.1. Сравнительная характеристика психического статуса пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе, по шкале тревоги Бека

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 4]	3 [1; 5]	0,98
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0-5 (отсутствие тревоги)	68 (88,3%)	61 (82,4%)	0,43
6-8 (легкая выраженность тревожного расстройства)	6 (7,8%)	10 (13,5%)	0,38
9-18 (средняя выраженность тревожного расстройства)	3 (3,9%)	3 (4,1%)	0,96

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
≥19 (высокая выраженность тревожного расстройства)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.2.2.2. Сравнительная характеристика психического статуса по шкале депрессии Гамильтона у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Итоговый балл	4 [2; 6]	4 [2; 6]	0,29
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0–7 (норма)	70 (90,9%)	66 (89,2%)	0,94
8-13 (лёгкое депрессивное расстройство)	5 (6,5%)	6 (8,1%)	0,95
14-18 (депрессивное расстройство средней степени тяжести)	2 (2,6%)	2 (2,7%)	0,97
19-22 (депрессивное расстройство тяжёлой степени)	0 (0%)	0 (0%)	---
≥23 (депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

4.2.3 Результаты оценки качества жизни пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Медиана количества баллов по анкете качества жизни была сопоставима и статистически значимо не различалась среди пациентов с ИБС без ФП и с сочетанием ИБС и ФП. Данные результатов анкетирования по анкете качества жизни SF-36 представлена в Таблице № 4.4.3.1.

Таблица № 4.2.3.1. Результаты анкетирования по анкете качества жизни SF-36 у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе (баллы, Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Физический компонент здоровья	47 [42; 52]	47 [39; 51]	0,16
Психологический компонент здоровья	54 [52; 56]	54 [52; 55]	0,79
Физическое функционирование	60 [55; 75]	60 [54; 70]	0,08
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	100 [75; 100]	100 [63; 100]	0,69
Интенсивность боли	100 [62; 100]	100 [68; 100]	0,85
Общее состояние здоровья	67 [57; 77]	67 [50; 73]	0,08
Жизненная активность	60 [53; 70]	55 [50; 65]	0,08
Социальное функционирование	100 [100; 100]	100 [100; 100]	0,61

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 [100; 100]	100 [100; 100]	0,56
Психическое здоровье	68 [64,0; 72,0]	68 [60,0; 72,0]	0,25

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий.

4.3 Оценка кровотечений при приеме комбинированной антитромботической терапии (клопидогрел + АСК и клопидогрел + ривароксабан / аписабан) у пациентов с ишемической болезнью сердца

4.3.1 Ретроспективный анализ

При ретроспективном анализе среди всех 150 пациентов, включенных в исследование, кровотечения имели у 45 (30,0%) пациентов, в том числе у 24 (31,2%) больных с ИБС без ФП и у 21 (28,8%) пациента с ИБС+ФП (различия между группами 1 и 2 статистически незначимы, $p=0,86$). При анализе типа кровотечений обнаружено, что самыми распространенными были носовые кровотечения (22 (14,7%) пациента), гематомы (21 (14%) пациент), кровоточивость десен (10 (6,7%) пациентов) при чистке зубов или спонтанно (Таблица № 4.3.1.1). Кровотечения из мелких ран у пациентов отсутствовали.

Структура и особенности всех видов кровотечений статистически значимо между 1 и 2 группами не различались (Таблицы №№ 4.3.1.1 - 4.3.1.2).

Таблица № 4.3.1.1. Сравнительная характеристика носовых кровотечений (ретроспективный анализ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Параметр	Все пациенты n=150	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Носовые кровотечения: число пациентов, абс. (%)				
Всего	23 (15,3%)	10 (13,0%)	12 (16,4%)	0,65
1 эпизод в год	3 (2%)	0 (0%)	3 (4,1%)	0,23
2-5 эпизодов в год	9 (6%)	5 (6,5%)	4 (5,5%)	0,99
6-12 эпизодов в год	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
>12 эпизодов в год	10 (6,7%)	5 (6,5%)	5 (6,9%)	0,93
Средняя продолжительность <1 мин.	16 (10,7%)	7 (9,1%)	9 (12,3%)	0,60
Средняя продолжительность 1–10 мин.	6 (4%)	3 (3,9%)	3 (4,1%)	0,99
Средняя продолжительность >10 мин.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Число пациентов с носовым кровотечением, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий.

Таблица № 4.3.1.2. Сравнительная характеристика прочих кровотечений (кроме носовых кровотечений) у обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца (ретроспективный анализ) (абс. (%))

Параметр	Все пациенты n=150	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Синяки: число пациентов, абс. (%)				
Всего	21 (14,0%)	12 (15,6%)	9 (12,3%)	0,64
<1 см	6 (4,0%)	4 (5,2%)	2 (2,7%)	0,73
1–5 см	13 (8,7%)	7 (9,1%)	6 (8,2%)	0,99
>5 см	2 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0,97
Число пациентов с синяками, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Остальные виды кровотечений: число пациентов, абс. (%)				
С кровотечением в полости рта	10 (6,7%)	5 (6,5%)	5 (6,9%)	0,93
С желудочно-кишечным кровотечением	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0,45
С мышечными гематомами	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий.

При ретроспективном анализе кровотечений с помощью опросника кровотечений статистически значимых различий между 1 и 2 группами не обнаружено: средний общий балл по опроснику кровотечений был сопоставим и составил 1 [0,25; 2,00] балл в группе ИБС без ФП и 1 [0; 1,50] балл в группе ИБС+ФП.

В группе ИБС из 9 (11,7%) пациентов, набравших по 1 баллу, 6 (7,8%) пациентов сообщили о наличии синяков, 3 (3,9%) пациента - носовых кровотечений. Из 4 (5,2%) пациентов, набравших по 2 балла, у 3 (3,9%) пациентов в анамнезе присутствовали кровотечения из полости рта, у 1 (1,3%) пациента – синяки. Среди пациентов с ИБС с 3 баллами у 1 (1,3%) пациента возникло обильное носовое кровотечение, которое потребовало вмешательство специалиста; у оставшихся 3 пациентов (по 1,3%) возникали синяки, носовые кровотечения и кровотечения из полости рта соответственно.

В группе ИБС+ФП из 7 пациентов, набравших по 1 баллу по опроснику кровотечений, 4 (5,5%) пациента сообщили о возникновении синяков, 2 (2,7%) пациента - носовых кровотечений, у 1 (1,4%) пациента развилось геморроидальное кровотечение. У 1 пациента с 2 баллами (1,4%) возникали и синяки, и носовые кровотечения. У 2 (2,7%) пациентов, набравших по 3 балла, были кровотечения в полости рта. И, наконец, среди пациентов с 4 баллами (2 (2,7%) пациента) у 1 пациента в анамнезе были и синяки, и кровотечения в полости рта, а у другого возникло кровотечение после оперативного вмешательства, которое потребовало переливания крови.

Сравнительная характеристика групп согласно анализу опросника кровотечений представлена в Таблице № 4.3.1.3.

Таблица № 4.3.1.3. Сравнительная характеристика геморрагических осложнений по опроснику кровотечений (ретроспективный анализ) у пациентов с ишемической болезнью сердца

Параметр	Все пациенты n=150	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p1-2
Итоговый общий балл по опроснику кровотечений, Ме [C25; C75]	1 [0; 2]	1 [0,25; 2]	1 [0; 1,5]	0,33
Число пациентов с определенным количеством баллов по опроснику кровотечений, абс. (%)				
1 балл	16 (10,7%)	9 (11,7%)	7 (9,6%)	0,79
2 балла	7 (4,7%)	4 (5,2%)	1 (1,4%)	0,39
3 балла	4 (2,7%)	4 (5,2%)	2 (2,7%)	0,73
4 балла	2 (1,3%)	0 (0%)	2 (2,7%)	0,45

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФП - фибрилляция предсердий.

В результате сравнительного анализа клинических характеристик пациентов в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ) статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица № 4.3.1.4). Все пациенты с сочетанием ИБС и ФП входили в группу высокого риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (21 пациент в 1 группе с наличием кровотечений и 52 пациента в группе с отсутствием кровотечений). Медиана итогового балла по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 [3;5] балла в обеих группах. По шкале HAS-BLED количество пациентов с высоким риском кровотечений составило 27 человек (8 и 19 пациентов в 1 и 2 группах, соответственно) (Таблица № 4.3.1.4).

Таблица № 4.3.1.4. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (n=150)

Параметр	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	65,0 [58,5; 72,0]	66 [61; 74,5]	0,07
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	9 (20%) / 36 (80%)	21 (20%) / 84 (80,0%)	1,00
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	28,0 [24,3; 30,6]	27,8 [25,5; 31,6]	0,41
Постоянная форма ФП, абс. (%)	5 (11,1%)	13 (12,4%)	1,00
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	15 (33,3%)	36 (34,3%)	1,00
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	1 (2,2%)	3 (2,9%)	1,00
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,95
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	21 (46,7%)	52 (49,5%)	0,86
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2 [2; 3]	2 [1,25; 3]	0,68
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	8 (17,8%)	19 (18,1%)	1,00
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	125 [120; 130]	125 [120; 137,5]	0,93

Параметр	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1;Q3]	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,40
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1;Q3]	70 [64,5; 76]	70 [65; 78]	0,90
Статус курения (абс. (%))			
Курят в настоящее время, абс. (%)	6 (13,3%)	25 (23,8%)	0,19
Длительность курения (курят в настоящее время), лет	28,5 [12,3; 43,8]	40 [35; 46,5]	0,21
Длительность курения (бросили курение), лет	25 [7,5; 40]	20 [10; 40]	0,88
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	24 (53,3%)	42 (40%)	0,15
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	---	3 (2,9%)	0,55
Никогда не курил, абс. (%)	15 (33,3%)	35 (33,3%)	1,00
Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	24 (53,3%)	50 (47,6%)	0,59
Реже 1 раза в месяц	16 (35,6%)	47 (44,8%)	0,37
2-4 раза в месяц	5 (11,1%)	7 (6,7%)	0,35
2-3 раза в неделю	---	---	---
≥4 раз в неделю	---	1 (1,0%)	0,51
Образование (абс. (%))			
Начальное	1 (2,2%)	---	0,30
Среднее	5 (11,1%)	10 (9,5%)	0,77
Среднее специальное	25 (55,6%)	42 (40,0%)	0,11
Неполное высшее	---	1 (1,0%)	0,51
Высшее	13 (28,9%)	47 (44,8%)	0,07

Примечания: различия между группами статистически не значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; # - CHA₂DS₂-VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ДАД - диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.

При сравнении структуры сопутствующих заболеваний статистически значимых различий между группами с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе выявлено не было (Таблица № 4.3.1.5). В структуре сопутствующих заболеваний чаще всего встречались АГ (более 97% в обеих группах), ПИКС (64,4% в группе пациентов с кровотечениями и 73,3% в группе без кровотечений), ХСН I-III ФК по NYHA (более 77% в обеих группах) (Таблица № 4.3.1.5).

Таблица № 4.3.1.5. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (абс. (%)) (n=150)

Заболевание / состояние	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
АГ	44 (97,8%)	102 (97,1%)	1,00
ИБС: ПИКС	29 (64,4%)	77 (73,3%)	0,33
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	19 (42,2%)	42 (40,0%)	0,86
1 ФК	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0,51

Заболевание / состояние	Пациенты с наличием кровоотечений n=45	Пациенты без кровоотечений n=105	p
2 ФК	7 (15,6%)	21 (20%)	0,65
3 ФК	11 (24,4%)	20 (19,1%)	0,51
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	45 (100%)	98 (93,3%)	0,10
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	13 (28,9%)	32 (30,5%)	1,00
ХСН I-III ФК по NYHA	35 (77,8%)	81 (77,1%)	1,00
I ФК	2 (4,4%)	11 (10,5%)	0,35
II ФК	25 (55,6%)	46 (43,8%)	0,21
III ФК	8 (17,8%)	24 (22,9%)	0,52
Сахарный диабет 2 типа	11 (24,4%)	28 (26,7%)	0,84
Избыточная масса тела	17 (37,8%)	52 (49,5%)	0,21
Ожирение 1-3 степени	13 (28,9%)	30 (28,6%)	1,00
1 степени	11 (24,4%)	18 (17,1%)	0,37
2 степени	1 (2,2%)	11 (10,5%)	0,11
3 степени	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0,51
ОНМК в анамнезе	4 (8,9%)	13 (12,4%)	0,78
ТИА в анамнезе	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0,51
ЦВБ	16 (35,6%)	38 (36,2%)	1,00
ХИГМ	10 (22,2%)	27 (25,7%)	0,69
ДЭП	5 (11,1%)	11 (10,5%)	1,00
ТЭЛА в анамнезе	0 (0%)	2 (1,9%)	1,00
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	0 (0%)	3 (2,9%)	0,55
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	7 (15,6%)	18 (17,1%)	1,00
Хронический гастрит	12 (26,7%)	29 (27,6%)	1,00
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	6 (13,3%)	11 (10,5%)	0,59
Хронический панкреатит	3 (6,7%)	9 (8,6%)	1,00
Хронический холецистит	1 (2,2%)	6 (5,7%)	0,68
ХБП С1-С4	22 (48,9%)	51 (48,6%)	1,00
1 стадии	2 (4,4%)	2 (1,9%)	0,58
2 стадии	9 (20%)	15 (14,3%)	0,47
3а стадии	7 (15,6%)	22 (21,0%)	0,51
3б стадии	3 (6,7%)	9 (8,6%)	1,00
4 стадии	1 (2,2%)	3 (2,9%)	1,00
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	10 (22,2%)	17 (16,2%)	0,49
Остеохондроз	4 (8,9%)	10 (9,5%)	1,00
Бронхиальная астма	1 (2,2%)	3 (2,9%)	1,00
ХОБЛ	2 (4,4%)	11 (10,5%)	0,35

Примечания: различия между группами статистически не значимы; АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

При сравнительном анализе результатов лабораторных методов исследований в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе было выявлено, что у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе были статистически значимо выше медианы уровня щелочной фосфатазы (108,0 [82,3; 171,5] Ед/л в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе против 66,5 [58,3; 100,5] Ед/л в группе пациентов без кровотечений, $p=0,003$) и общего холестерина ($p=0,045$) (Таблица № 4.3.1.6). Других статистически значимых различий между группами не обнаружено. Более подробно информация представлена в Таблице № 4.3.1.6.

Абсолютное большинство пациентов в обеих группах принимали одновременно ≥ 5 ЛС (100% пациентов с кровотечениями в анамнезе и 99,4% пациента из группы без кровотечений в анамнезе), из них ≥ 10 ЛС принимали 15,6% и 24,8% пациентов соответственно ($p>0,05$ во всех случаях) (Таблица № 4.3.1.7).

Таблица № 4.3.1.6. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (Me [Q1;Q3]) (n=150)

Параметр	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
Гемоглобин, г/л	139 [127,3; 149,8]	140 [129,3; 149,8]	0,42
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	208 [166,8; 256, 3]	216,5 [179,3; 261]	0,38
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,5; 6,9]	5,58 [5; 6,9]	0,22
Креатинин, мкмоль/л	90,1 [80,3; 108]	95 [82; 109,7]	0,26
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	69,8 [60,9; 86,8]	69,45 [56,8; 78,7]	0,23
Калий, ммоль/л	4,7 [4,3; 5,1]	4,5 [4,2; 5,0]	0,32
Общий белок, г/л	70,5 [67,0; 73,0]	68,9 [65,5; 72,3]	0,23
АлАТ, Ед/л	22 [17; 26,6]	20 [15,5; 26,7]	0,72
АсАТ, Ед/л	22 [19; 27,3]	21,1 [17,5; 30,1]	0,71
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 [8,7; 17,0]	13 [9,8; 17,8]	0,20
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,3 [2,8; 4,3]	4,2 [2,5; 6,3]	0,39
Щелочная фосфатаза, Ед/л	108,0 [82,3; 171,5]	66,5 [58,3; 100,5]	0,003*
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,5; 5,1]	3,7 [3,2; 4,6]	0,045*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,0 [1,7; 2,8]	2 [1,6; 2,9]	0,68
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,6]	1,1 [0,9; 1,2]	0,004*
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,0; 2,0]	1,4 [1,0; 2,0]	0,80
Гликированный гемоглобин, %	6,3 [5,8; 7,2]	6,0 [5,8; 7,2]	0,51

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ХС-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица № 4.3.1.7. Анализ лекарственных назначений у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе

Параметр	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
Количество одновременно принимаемых ЛС, Ме [Q1;Q3]	7 [6; 9]	8 [7; 10]	0,36
Число пациентов, принимающих одновременно ≥ 5 ЛС	45 (100%)	104 (99,4%)	0,92
Число пациентов, принимающих одновременно ≥ 10 ЛС	7 (15,6%)	26 (24,8%)	0,28

Примечания: различия между группами статистически не значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а).

Среди пациентов с наличием кровотечений в анамнезе в 50,3% случаев пациенты принимали клопидогрел 75 мг в сутки + АСК 75/100 мг в сутки, а в 49,7% случаев – клопидогрел 75 мг в сутки + апиксабан 5/10 мг в сутки или ривароксабан 15/20 мг в сутки (Таблица № 4.3.1.8). Среди пациентов без кровотечений в анамнезе чаще встречалось необоснованное снижение дозы ПОАК (10,5% против 2,2% соответственно), однако, эти различия не достигли статистической значимости (p=0,11) (Таблица № 4.3.1.8).

Таблица № 4.3.1.8. Сравнительная характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (абс. (%)) (n=150)

ЛС	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
АСК 75 мг	6 (13,3%)	8 (7,6%)	0,36
АСК 100 мг	18 (40%)	45 (42,9%)	0,86
Ривароксабан 20 мг	4 (8,9%)	5 (4,8%)	0,45
Ривароксабан 15 мг	9 (20%)	18 (17,1%)	0,65
Ривароксабан 10 мг	---	1 (1,0%)	0,40
Апиксабан 10 мг	6 (13,3%)	16 (15,2%)	1,00
Апиксабан 5 мг	2 (4,4%)	12 (11,4%)	0,23
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	1 (2,2%)	10 (9,5%)	0,17
Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	---	1 (1,0%)	0,51
Не обоснованная передозировка ривароксабана	---	2 (1,9%)	1,00

Примечания: различия между группами статистически не значимы. Указана суточная доза лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛС – лекарственное средство, ФП – фибрилляция предсердий.

По результатам сравнения структуры лекарственных назначений (Таблицы №№ 4.3.1.9 и 4.3.1.10) было выявлено, что пациенты с наличием кровотечений в анамнезе статистически

значимо чаще принимали ИПП по сравнению с пациентами с отсутствием кровотечений в анамнезе (68,9% против 44,8%, соответственно $p=0,008$) (Таблица № 4.3.1.10). Других статистически значимых различий не обнаружено (Таблицы №№ 4.3.1.9 и 4.3.1.10).

Таблица № 4.3.1.9. Сравнительная характеристика фармакотерапии, назначенной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний пациентам, включенным в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (абс. (%)) (n=150)

ЛС / группа ЛС	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
Антигипертензивные препараты			
иАПФ/БРА	31 (68,9%)	73 (69,5%)	1,00
β-адреноблокаторы	35 (77,8%)	85 (81,0%)	0,66
Дигидропиридиновые БКК	19 (42,2%)	40 (38,1%)	0,72
Верапамил	1 (2,2%)	1 (1,0%)	0,51
Антиаритмические средства			
Амиодарон	1 (2,2%)	11 (10,5%)	0,11
Соталол	2 (4,4%)	6 (5,7%)	1,00
Аллапинин	2 (4,4%)	1 (1,0%)	0,21
Диуретики			
Петлевые	8 (17,8%)	27 (25,7%)	0,4
Тиазидные	-	3 (2,9%)	0,55
Тиазидоподобные	2 (4,4%)	12 (11,4%)	0,23
АМКР	14 (31,1%)	42 (40%)	0,36
Гиполипидемические средства			
Статины	41 (91,1%)	99 (94,3%)	0,49
Эзетимиб	8 (17,8%)	14 (13,3%)	0,46
Эволокумаб	-	1 (1,0%)	1,00
Другие ЛС			
Ивабрадин	-	2 (1,9%)	1,00
Нитраты	1 (2,2%)	7 (6,7%)	0,44
Триметазидин	1 (2,2%)	2 (1,9%)	1,00
Валсартан/сакубитрил	6 (13,3%)	21 (20%)	0,37

Примечания: различия между группами статистически не значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а).

Таблица № 4.3.1.10. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (абс. (%)) (n=150)

ЛС / группа ЛС	Пациенты с наличием кровотечений n=45	Пациенты без кровотечений n=105	p
Сахароснижающие препараты			
Количество пациентов, получающих сахароснижающие ЛС	14 (31,1%)	48 (45,7%)	0,11

Количество пациентов, принимающих инсулин	---	9 (8,6%)	0,06
Инсулины короткого действия	---	4 (3,8%)	0,32
Инсулины средней длительности	---	4 (3,8%)	0,32
Инсулины длительного действия	---	6 (5,7%)	0,18
Пероральные сахароснижающие препараты	15 (33,3%)	47 (44,8%)	0,21
Препараты сульфонилмочевины	2 (4,4%)	5 (4,8%)	1,00
Метформин	6 (13,3%)	19 (18,1%)	0,63
Ингибиторы ДПП4	4 (8,9%)	9 (8,6%)	1,00
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	11 (24,4%)	38 (36,2%)	0,19
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	---	6 (5,7%)	0,18
ИПП	31 (68,9%)	47 (44,8%)	0,008*
НПВП	2 (4,4%)	5 (4,8%)	1,00
Карбамазепин	---	1 (1,0%)	1,00
Леводопа	---	1 (1,0%)	1,00
α -адреноблокаторы	3 (6,7%)	5 (4,8%)	0,70

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ДПП4 – дипептидилпептидаза 4 типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

4.3.2 Проспективное наблюдение

В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 недель по разным причинам выбыло 6 (4%) пациентов: 3 пациента (2,1%) не отвечали на телефонные звонки, из них у 1 пациента (0,7%) зафиксирован летальный исход (причина смерти - ИБС: ПИКС), у 1 пациентки (0,7%) после возникновения повторного ОИМ была изменена антиагрегантная терапия (замена клопидогрела на тикагрелор), 1 пациента (0,7%) перевели на прием другого перорального антикоагулянта (замена ривароксабана на дабигатран). В дальнейший анализ были включены данные 144 пациентов.

В результате проспективного наблюдения выявлено 26 пациентов (18,1%) с кровотечениями, из них 14 пациентов (9,7%) из группы ИБС (n=73) и 12 пациентов (8,3%) из группы с сочетанием ИБС и ФП (n=71) (различия между группами статистически незначимы, $p=0,89$). Чаще всего возникали носовые кровотечения (11 пациентов (7,6%)) и синяки (9 пациентов (6,3%)). При сравнении групп 1 и 2 никаких статистически значимых различий не обнаружено. Структура и сравнительная характеристика всех обнаруженных кровотечений за период наблюдения представлены в Таблицах №№ 4.3.2.1-4.3.2.3.

Таблица 4.3.2.1. Сравнительная характеристика кровотечений (проспективный анализ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе: часть 1

Параметр	Все пациенты n=144	Группа 1 ИБС без ФП n=73	Группа 2 ИБС+ФП n=71	p
Носовые кровотечения: число пациентов, абс. (%)				
Всего	11 (7,6%)	6 (8,2%)	6 (8,5%)	1,00
1 эпизод в год	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0 (0%)	0,51
2-5 эпизодов в год	2 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0,75
6-12 эпизодов в год	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
>12 эпизодов в год	9 (6,3%)	5 (6,9%)	5 (7%)	0,61
Средняя продолжительность <1 мин	5 (3,5%)	3 (4,1%)	2 (2,8%)	0,51
Средняя продолжительность 1-10 мин	7 (4,9%)	3 (4,1%)	4 (5,6%)	0,48
Средняя продолжительность >10 мин	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
Число пациентов с носовым кровотечением, которые обратились за медицинской помощью	2 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0,75
Синяки: число пациентов, абс. (%)				
Всего	9 (6,3%)	6 (8,2%)	3 (4,2%)	0,26
<1 см	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
1-5 см	7 (4,9%)	5 (6,9%)	2 (2,8%)	0,23
>5 см	2 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0,75
Число пациентов с синяками, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица 4.3.2.2. Сравнительная характеристика кровотечений (проспективный анализ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе: часть 2

Параметр	Все пациенты n=144	Группа 1 ИБС без ФП n=73	Группа 2 ИБС+ФП n=71	p
Кровотечение из мелких ран: число пациентов, абс. (%)				
Всего	4 (2,8%)	0 (0%)	4 (5,6%)	0,06
1 случай в год	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---
2-5 случаев в год	3 (2,1%)	0 (0%)	3 (4,2%)	0,12
≥6 случаев в год	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49
Средняя продолжительность <5 мин	2 (1,4%)	0 (0%)	2 (2,8%)	0,24
Средняя продолжительность >5 мин	2 (1,4%)	0 (0%)	2 (2,8%)	0,24
Число пациентов с кровотечением из мелких ран, которые обратились за медицинской помощью	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---

Параметр	Все пациенты n=144	Группа 1 ИБС без ФП n=73	Группа 2 ИБС+ФП n=71	p
Остальные виды кровотечений: число пациентов, абс. (%)				
С кровотечением из полости рта	8 (5,6%)	4 (5,5%)	4 (5,6%)	0,63
С желудочно-кишечным кровотечением	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 4.3.2.3. Сравнительная характеристика геморрагических осложнений по опроснику кровотечений (проспективный анализ) у пациентов с ишемической болезнью сердца, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Все пациенты n=144	Группа 1 ИБС без ФП n=73	Группа 2 ИБС+ФП n=71	p
Итоговый общий балл по опроснику кровотечений, Ме [C25; C75]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 2]	0,54
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов по опроснику кровотечений, абс. (%)				
1 балл	12 (8,3%)	8 (11,0%)	4 (5,6%)	0,39
2 балла	2 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0,75
3 балла	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0,49
4 балла	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

При сравнении клинических параметров участников исследования, включенных в проспективное наблюдение (n=144), в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения, статистически значимых различий между пациентами с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения не обнаружено (Таблица № 4.3.2.4).

Таблица № 4.3.2.4. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (n=144)

Параметр	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	66 [58,8; 72,0]	65 [59,8; 74,0]	0,72
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	6 (23,1%) / 20 (76,9%)	22 (18,6%) / 96 (81,4%)	0,59
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1;Q3]	26,1 [24,2; 29,6]	28,1 [25,8; 31,3]	0,11
Постоянная форма ФП, абс. (%)	1 (3,9%)	16 (13,6%)	0,20
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	11 (42,3%)	39 (33,1%)	0,37
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	0 (0%)	4 (3,4%)	1,00
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [Q1;Q3]	3,5 [2,25; 5]	4 [3; 5]	0,64
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	12 (46,2%)	59 (50%)	0,83
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1;Q3]	2,5 [1,25; 3]	2 [2; 3]	0,63
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	6 (23,1%)	21 (17,8%)	0,58

Параметр	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	125 [120; 130]	127,5 [120; 136,25]	0,47
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80 [70; 80]	80 [70; 80]	0,20
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	72,5 [64,8; 78,5]	70 [65,1; 76,0]	0,23
Статус курения			
Курят в настоящее время, абс. (%)	4 (15,4%)	26 (22,0%)	0,60
Длительность курения (курят в настоящее время), лет, Ме [Q1;Q3]	28,5 [14,8; 46,0]	40 [33; 45,75]	0,39
Длительность курения (бросили курение), лет, Ме [Q1;Q3]	30 [8,75; 40,0]	20 [6,0; 39,8]	0,35
Бросил >12 мес. назад, абс. (%)	12 (46,2%)	51 (43,2%)	0,83
Бросил менее 12 мес. назад, абс. (%)	2 (7,7%)	1 (0,9%)	0,08
Никогда не курил, абс. (%)	8 (30,8%)	40 (33,9%)	0,82
Употребление алкоголя (абс. (%))			
Не употребляет	12 (46,2%)	58 (49,2%)	0,83
Реже 1 раза в месяц	12 (46,2%)	49 (41,5%)	0,67
2-4 раза в месяц	2 (7,7%)	10 (8,5%)	1,00
2-3 раза в неделю	---	---	---
≥4 раз в неделю	---	1 (0,9%)	1,00
Образование (абс. (%))			
Среднее	2 (7,7%)	11 (9,3%)	1,00
Среднее специальное	15 (57,7%)	50 (42,4%)	0,19
Неполное высшее	---	1 (0,9%)	1,00
Высшее	9 (34,6%)	48 (40,7%)	0,66

Примечания: различия между группами статистически не значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; # - CHA₂DS₂-VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД - систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.

При сравнительном анализе структуры сопутствующих заболеваний было обнаружено, что у пациентов без кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались ПИКС (72,0% в группе без кровотечений против 34,6% в группе пациентов с кровотечениями, p=0,001) и ХБП 3а стадии (21,2% против 3,9%, соответственно, p=0,047) (Таблица № 4.3.2.5) Других статистически значимых различий между группами выявлено не было. Подробные данные представлены в Таблице № 4.3.2.5.

Таблица № 4.3.2.5. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (n=144)

Заболевание / состояние	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
АГ	26 (100%)	114 (96,6%)	1,00
ИБС: ПИКС	9 (34,6%)	85 (72,0%)	0,001*
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	12 (46,2%)	48 (40,7%)	0,66
1 ФК	---	2 (1,7%)	1,00
2 ФК	5 (19,2%)	22 (18,6%)	1,00
3 ФК	7 (26,9%)	23 (19,5%)	1,00
ЧКВ и/или АКШ в анамнезе	26 (100%)	112 (94,9%)	0,59
Заболевание периферических артерий	7 (26,9%)	34 (28,8%)	1,00
ХСН I-III ФК по NYHA	19 (73,1%)	93 (78,8%)	0,60
I ФК	2 (7,7%)	10 (8,5%)	1,00
II ФК	10 (38,5%)	60 (50,9%)	0,28
III ФК	7 (26,9%)	23 (19,5%)	0,43
Сахарный диабет 2 типа	8 (30,8%)	28 (23,7%)	0,46
Избыточная масса тела	10 (38,5%)	57 (48,3%)	0,39
Ожирение 1-3 степени	6 (23,1%)	34 (28,8%)	0,64
1 степени	4 (15,4%)	23 (19,5%)	0,79
2 степени	1 (3,9%)	10 (8,5%)	0,69
3 степени	1 (3,9%)	1 (0,9%)	0,33
ОНМК в анамнезе	1 (3,9%)	15 (12,7%)	0,31
ТИА в анамнезе	1 (3,9%)	1 (0,9%)	0,33
ЦВБ	7 (26,9%)	46 (39,0%)	0,27
ХИГМ	7 (26,9%)	27 (22,9%)	0,62
ТЭЛА в анамнезе	0 (0%)	2 (1,7%)	1,00
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	0 (0%)	3 (2,5%)	1,00
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	4 (15,4%)	21 (17,8%)	1,00
Хронический гастрит	10 (38,5%)	30 (25,4%)	0,23
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	5 (19,2%)	10 (8,5%)	0,15
Хронический панкреатит	2 (7,7%)	9 (7,6%)	1,00
Хронический холецистит	2 (7,7%)	4 (3,4%)	0,3
ХБП С1-С4	15 (57,7%)	53 (44,9%)	0,28
1 стадии	2 (7,7%)	2 (1,7%)	0,15
2 стадии	7 (26,9%)	16 (13,6%)	0,14
3а стадии	1 (3,9%)	25 (21,2%)	0,047*
3б стадии	4 (15,4%)	8 (6,8%)	0,23
4 стадии	1 (3,9%)	2 (1,7%)	0,45
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	6 (23,1%)	20 (17,0%)	0,57
Остеохондроз	2 (7,7%)	12 (10,2%)	1,00
Бронхиальная астма	0 (0%)	3 (2,5%)	1,00

Заболевание / состояние	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
ХОБЛ	2 (7,7%)	10 (8,5%)	1,00

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь.

В результате сравнения результатов лабораторных методов исследования выявлено, что у пациентов с кровотечениями за период наблюдения была статистически значимо выше медиана уровня общего холестерина (4,41 [4,04; 5,49] ммоль/л) в крови по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений за период наблюдения (3,68 [2,97; 4,63] ммоль/л, $p=0,002$ между группами), а также у них была выше медиана уровня ХС-ЛПВП ($p=0,009$) (Таблица № 4.3.2.6). Более детальная информация представлена в Таблице № 4.3.2.6.

Таблица № 4.1.3.6. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Ме [Q1;Q3]) (n=144)

Параметр	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
Гемоглобин, г/л	140 [128; 146,5]	139 [129,5; 151,5]	0,67
Тромбоциты, 10^9 /л	217 [163,5; 273]	213 [179; 257]	0,82
Глюкоза, ммоль/л	5,67 [5,0; 6,76]	5,82 [5,04; 6,93]	0,73
Креатинин, мкмоль/л	89,2 [77,15; 96,03]	94,8 [82; 109]	0,13
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,21 [61,84; 86,17]	68,2 [57,22; 78,99]	0,59
Калий, ммоль/л	4,5 [4,2; 5,0]	4,5 [4,15; 4,92]	0,71
Общий белок, г/л	70 [67; 73,55]	69 [65,9; 72,2]	0,34
АлАТ, Ед/л	23,5 [18,93; 27,85]	20,75 [17,95; 29,08]	0,54
АсАТ, Ед/л	22,15 [17,45; 27,98]	19,7 [14,9; 26,6]	0,45
Билирубин общий, мкмоль/л	10,9 [8,9; 15,45]	13 [9; 18,2]	0,21
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,2 [1,7; 4,0]	3,9 [2,8; 5,4]	0,14
ЩФ, Ед/л	162,3 [87,5;]	73,4 [61,5; 108,5]	0,21
Общий холестерин, ммоль/л	4,41 [4,04; 5,49]	3,68 [2,97; 4,63]	0,002*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,03 [1,75; 2,67]	1,96 [1,57; 2,84]	0,41
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,43 [1,07; 1,67]	1,10 [0,93; 1,23]	0,009*
Триглицериды, ммоль/л	1,69 [0,98; 2,58]	1,35 [0,98; 1,99]	0,46
Гликированный гемоглобин, %	6,7 [5,74; 72,35]	6,09 [5,8; 7,11]	0,37

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности.

Все пациенты, включенные в проспективное наблюдение, принимали ≥ 5 ЛС, при этом 21,5% получали одновременно ≥ 10 ЛС, в том числе 11,5% пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения и 23,7% пациентов без кровотечений за период наблюдения (Таблица № 4.3.2.7).

Таблица № 4.3.2.7. Анализ лекарственных назначений у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Параметр	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
Количество принимаемых ЛС, Ме [Q1;Q3]	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,95
Число пациентов, одновременно получающих ≥ 5 ЛС, абс. (%)	26 (100%)	118 (100%)	1,00
Число пациентов, одновременно получающих ≥ 10 ЛС, абс. (%)	3 (11,5%)	28 (23,7%)	0,20

Примечания: различия между группами статистически не значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ЛС - лекарственное(-ые) средство(-а).

В группе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения в 53,9% случаев пациенты принимали ДАТТ, а 46,2% принимали клопидогрел+ПОАК (Таблица № 4.3.2.8). Среди пациентов без кровотечений необоснованное снижение дозы ПОАК встречалось у 12 пациентов (10,2%), а среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения таких случаев не было, однако, эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,12$). Подробная информация представлена в Таблице № 4.3.2.8.

Таблица № 4.3.2.8. Сравнительная характеристика антитромботических лекарственных средств у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (абс. (%)) (n=144)

ЛС	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
АСК 75 мг	4 (15,4%)	9 (7,6%)	0,25
АСК 100 мг	10 (38,5%)	50 (42,4%)	0,83
Ривароксабан 10 мг	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00
Ривароксабан 15 мг	6 (23,1%)	20 (17,0%)	0,57
Ривароксабан 20 мг	2 (7,7%)	7 (5,9%)	0,67
Апиксабан 5 мг	1 (3,9%)	13 (11,0%)	0,47
Апиксабан 10 мг	3 (11,5%)	18 (15,3%)	0,77
Не обоснованное снижение дозы апиксабана	0 (0%)	11 (9,3%)	0,22
Не обоснованное снижение дозы ривароксабана	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00
Передозировка ривароксабана	0 (0%)	2 (1,7%)	1,00
Передозировка апиксабана	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: указана суточная доза лекарственного средства; АСК – ацетилсалициловая кислота, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а).

При сравнении структуры лекарственных назначений между пациентами с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения было выявлено, что пациенты с наличием кровотечений статистически значимо чаще принимали НПВП (15,4% среди пациентов с кровотечениями против 2,5% пациентов с отсутствием кровотечений, $p=0,02$). Иных статистически значимых различий между группами выявлено не было. Подробная информация о структуре лекарственных назначений представлена в Таблицах №№ 4.3.2.9 и 4.3.2.10.

Таблица № 4.3.2.9. Сравнительная характеристика фармакотерапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, назначенной пациентам, включенным в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (n=144)

ЛС / группа ЛС	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
Антигипертензивные препараты			
иАПФ/БРА	18 (69,2%)	83 (70,3%)	1,00
β-адреноблокаторы	21 (80,8%)	96 (81,4%)	1,00
Дигидропиридиновые БКК	9 (34,6%)	44 (37,3%)	1,00
Верапамил	1 (3,9%)	0 (0%)	0,18
Антиаритмические средства			
Амиодарон	1 (3,9%)	11 (9,3%)	0,69
Соталол	2 (7,7%)	5 (4,2%)	0,61
Аллапинин	2 (7,7%)	1 (0,9%)	0,08
Диуретики			
Петлевые	3 (11,5%)	30 (25,4%)	0,20
Тиазидные	0 (0%)	3 (2,5%)	1,00
Тиазидоподобные	3 (11,5%)	9 (7,6%)	0,45
АМКР	8 (30,8%)	47 (39,8%)	0,51
Гиполипидемические средства			
Статины	24 (92,3%)	111 (94,1%)	0,67
Эзетимиб	7 (26,9%)	15 (12,7%)	0,08
Эволокумаб	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00
Другие ЛС			
Ивабрадин	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00
Нитраты	0 (0%)	8 (6,8%)	0,35
Триметазидин	1 (3,9%)	2 (1,7%)	0,45
Валсартан/сакубитрил	5 (19,2%)	20 (17,0%)	0,79

Примечания: различия между группами статистически не значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а).

Таблица № 4.3.2.10. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии (кроме лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (абс. (%)) (n=144)

ЛС / группа ЛС	Группа 1 С кровотечениями n=26	Группа 2 Без кровотечений n=118	p
Сахароснижающие препараты			
Количество пациентов, получающих сахароснижающие ЛС	11 (42,3%)	48 (40,7%)	1,00
Количество пациентов, принимающих инсулин	0 (0%)	9 (7,6%)	0,36
Инсулины короткого действия	---	4 (3,4%)	1,00
Инсулины средней длительности	---	4 (3,4%)	1,00
Инсулины длительного действия	---	6 (5,1%)	0,59
Пероральные сахароснижающие препараты	11 (42,3%)	47 (39,8%)	0,83
Препараты сульфонилмочевины	1 (3,9%)	4 (3,4%)	1,00
Метформин	7 (26,9%)	17 (14,4%)	0,15
Ингибиторы ДПП-4	4 (15,4%)	8 (6,8%)	0,23
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	7 (26,9%)	40 (33,9%)	0,65
Другие лекарственные средства			
Аллопуринол	0 (0%)	6 (5,1%)	0,59
ИПП	15 (57,7%)	62 (52,5%)	0,67
НПВП	4 (15,4%)	3 (2,5%)	0,02*
Карбамазепин	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00
Леводopa	0 (0%)	1 (0,9%)	1,00
α -адреноблокаторы	2 (7,7%)	5 (4,2%)	0,61

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; p1-2 - различия между 1 и 2 группами; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4 типа, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

4.4 Параметры ЭхоКГ у пациентов с ИБС ± ФП в зависимости от наличия кровотечений

4.4.1 Ретроспективный анализ

При сравнительном анализе линейных размеров сердца и объемных характеристик левых камер сердца между группами пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе обнаружено единственное статистически значимое различие (Таблица № 4.4.1): индекс КДО у мужчин с наличием кровотечений в анамнезе был статистически значимо ниже (48,0 [40,9; 55,7] мл/м²), чем у пациентов без кровотечений (52,2 [44,0; 62,8] мл/м², p=0,048). Других статистически значимых различий между группами больных с наличием и без кровотечений в анамнезе не обнаружено. Результаты подробно представлены в Таблице № 4.4.1.

Таблица № 4.4.1. Сравнительный анализ линейных размеров сердца и объемных характеристик левых отделов сердца у пациентов с наличием / без кровотечений (ретроспективный анализ) по данным трансторакальной эхокардиографии

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Параметр			
Линейные размеры сердца			
Диаметр корня аорты, см	3,4 [3,2; 3,8]	3,5 [3,2; 3,8]	0,66
Сепарация АК, см	1,98 [1,77; 2,14]	2,08 [1,9; 2,2]	0,14
Передне-задний размер ЛП, см	3,87 [3,56; 4,27]	3,95 [3,62; 4,43]	0,39
Кол-во больных с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	13 (38,2%)	36 (48,7%)	0,42
КДР, см	5 [4,81; 5,31]	5,1 [4,8; 5,5]	0,52
Объемные характеристики камер сердца			
Максимальный объем ЛП, мл	58,1 [45,4; 70,13]	59,6 [47,1; 73,9]	0,36
Индекс объема ЛП, мл/м ²	29,94 [23,98; 34,1]	30,16 [24,78; 37,1]	0,35
Кол-во больных с индексом объема ЛП >34,0 мл/м ² , абс. (%)	8 (23,5%)	25 (33,8%)	0,39
Минимальный объем ЛП, мл	28,38 [22,07; 35,04]	28,95 [20,8; 39,2]	0,95
КДО, мл	92,75 [77,63; 111,13]	97,35 [85,38; 121,75]	0,22
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	47,96 [40,91; 55,66]	52,2 [43,99; 62,8]	0,048*
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	42,55 [36,85; 60,92]	41,65 [39; 55,87]	0,83
Кол-во больных с индексом КДО больше нормы [#]	3 (8,8%)	8 (10,8%)	1,00
КСО, мл	31,9 [25,94; 46,08]	36,8 [28,1; 52,1]	0,19

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); # - норма для мужчин ≥ 75 мл/м², для женщин ≥ 62 мл/м², АК – аортальный клапан; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

У пациентов с кровотечениями в анамнезе значения ТМЖП были больше по сравнению с пациентами без кровотечений, однако результаты не достигли статистической значимости ($p=0,08$). ФВ у подавляющего большинства пациентов в обеих группах была сохранна (Таблица № 4.4.2).

Таблица № 4.4.2. Сравнительный анализ параметров систолической функции левого желудочка и толщины миокарда левого желудочка у пациентов с наличием / без кровотечений (ретроспективный анализ) по данным трансторакальной эхокардиографии

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Параметр			
Параметры систолической функции левого желудочка			
УО, мл	59,6 [51,3; 67,6]	60,6 [51,5; 72,3]	0,26
ФВ, %	65,5 [58,3; 69,5]	62,1 [54,6; 68,1]	0,31
Число больных с сохраненной ФВ, абс. (%)	29 (85,3%)	63 (85,1%)	1,00
Число больных с промежуточной ФВ, абс. (%)	2 (5,9%)	7 (9,5%)	0,42

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Параметр			
Число больных с низкой ФВ, абс. (%)	3 (8,8%)	4 (5,4%)	0,39
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,19 [1,07; 1,26]	1,2 [1,1; 1,3]	0,08
ТЗС, см	0,9 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 1]	0,19
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	44,6 [37,3; 54,9]	49,4 [40,3; 59,4]	0,16
Число пациентов с ГМЛЖ, абс. (%)	12 (35,3%)	33 (44,6%)	0,39

Примечания: * - различия между группами статистически не значимы; ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров, отражающих диастолическую функцию ЛЖ, статистически значимых различий между группами с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе не выявлено (Таблица № 4.4.3).

Таблица № 4.4.3. Сравнительный анализ параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с наличием / без кровотечений (ретроспективный анализ) по данным трансторакальной эхокардиографии

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Параметр			
Скорость пика E, см/сек	72,3 [57,4; 81,8]	67,9 [56,5; 91,2]	0,91
Ускорение пика E, см/сек ²	849,5 [691,3; 1185,5]	872 [675; 1128]	0,58
E/e' лат.	7,7 [5,8; 9,7]	8,3 [6,3; 10,9]	0,18
E/e' септ.	10,5 [8,9; 15,9]	11,6 [9,1; 15,5]	0,52
E/e' сред.	8,7 [6,9; 12,1]	9,6 [7,4; 12,9]	0,18
Число больных с E/e' сред. >14, абс. (%)	3 (8,8%)	11 (14,9%)	0,29
Vp, см/сек	42,8 [36,6; 54]	37,9 [29,2; 63,7]	0,51
E/Vp	1,6 [1,2; 2,2]	1,7 [1; 2,5]	0,51
ИБРТ, мс	108 [93,8; 135]	111 [93,5; 132]	0,21
DT в легочных венах, мс	224 [144,5; 261,5]	198 [149,5; 236,5]	0,23
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,3 [2,1; 2,5]	2,3 [1,9; 2,5]	0,16

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ИБРТ – время изоволюмического расслабления; DT - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе стрейна и скорости стрейна ЛЖ и ЛП, расчетных показателей жесткости ЛЖ и ЛП статистически значимых различий между группами пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе не выявлено (Таблицы №№ 4.4.4 и 4.4.5).

Таблица № 4.4.4. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка у пациентов с наличием / без кровотечений (ретроспективный анализ) по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Параметр			
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-18,7 [-20,9; -16,7]	-17,7 [-20,2; -13,8]	0,12
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	20 (58,8%)	51 (68,9%)	0,42
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2 [1,7; 2,4]	1,9 [1,7; 2,2]	0,41
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-23,7 [-28,2; -20,3]	-22,3 [-27,9; -17,4]	0,33
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	3,2 [2,8; 3,6]	2,9 [2,4; 3,5]	0,11
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	3,7 [2,2; 4,5]	3,4 [2,2; 4,2]	0,31
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	0,44
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,2]	0,41

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ЛЖ – левый желудочек; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.4.5. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого предсердия у пациентов с наличием/ без кровотечений (ретроспективный анализ) по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking эхокардиографии

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Параметр			
Усредненный стрейн ЛП, %	20,6 [15,5; 25,6]	22,5 [14,2; 26,3]	0,54
% больных со стрейном ЛП меньше нормы [#]	30 (88,2%)	64 (86,5%)	0,53
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	2,5 [1,7; 2,9]	2,3 [1,8; 2,9]	0,84
Индекс жесткости ЛП	0,4 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,80
Индекс растяжимости ЛП	1 [0,6; 1,3]	1,1 [0,7; 1,5]	0,34

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); # – для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма ≥ 32,2%); для пациентов с ФП <30% (норма ≥ 30,0%), ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда статистически значимых различий между пациентами с кровотечениями и без кровотечений в анамнезе не выявлено (Таблица № 4.4.6.)

Таблица № 4.4.6. Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики у пациентов с наличием/ без кровотечений (ретроспективный анализ)

Параметр	Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 34	Без кровотечений в анамнезе n = 74	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл		1,9 [1,6; 2,2]	1,9 [1,6; 2,2]	0,89
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.		1,2 [1; 1,5]	1,3 [0,9; 1,5]	0,67

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

4.4.2 Проспективное наблюдение

При сравнительном анализе параметров, полученных при рутинной трансторакальной ЭхоКГ, обнаружено, что в группе пациентов без кровотечений за период наблюдения КДР был статистически значимо больше, чем в группе пациентов без кровотечений (5,1 [4,8; 5,5] см и 4,9 [4,7; 5,1] см, соответственно, $p=0,049$) (Таблица № 4.4.2.1).

Таблица № 4.4.2.1. Сравнительный анализ линейных размеров сердца и объемных характеристик левых отделов сердца у пациентов с наличием/ без кровотечений (проспективное наблюдение) по данным трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровотечений за период наблюдения n = 82	p
Линейные размеры сердца				
Диаметр корня аорты, см		3,5 [3,2; 3,7]	3,5 [3,2; 3,9]	0,93
Сепарация АК, см		2,0 [1,8; 2,3]	2,0 [1,8; 2,2]	0,78
Передне-задний размер ЛП, см		3,9 [3,7; 4,2]	3,9 [3,6; 4,4]	0,52
Кол-во больных с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)		7 (35%)	41 (50%)	0,34
КДР, см		4,9 [4,7; 5,1]	5,1 [4,8; 5,5]	0,049*
Объемные характеристики камер сердца				
Максимальный объем ЛП, мл		55,6 [44,9; 69,2]	59,6 [47,1; 74,3]	0,32
Индекс объема ЛП, мл/м ²		29,0 [22,9; 33,5]	31,0 [24,9; 37,8]	0,22
Число больных с индексом объема ЛП >34,0 мл/м ² , абс. (%)		5 (25%)	28 (34,2%)	0,61
Минимальный объем ЛП, мл		25,0 [19,8; 32,2]	29,5 [21,8; 39,2]	0,11
КДО, мл		94,1 [78,9; 116,1]	96,7 [83,3; 123,0]	0,46
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²		48,9 [45,8; 58,1]	50,3 [42,9; 60,4]	0,92
Индекс КДО у женщин, мл/м ²		42,2 [35,6; 52,9]	44,5 [39,3; 59,2]	0,47
Кол-во больных с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≥ 75 мл/м ² , для жен. ≥ 62 мл/м ²)		2 (10%)	9 (11,0%)	0,63
КСО, мл		32,1 [24,4; 43,6]	34,1 [26,8; 50,0]	0,21

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Систолическая функция ЛЖ (согласно медианному значению фракции выброса ЛЖ) была сохранена в группах пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения и без таковых и статистически значимо не различалась между ними (Таблица № 4.4.2.2). В группе пациентов без кровотечений за период наблюдения индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) был статистически значимо больше (49,4 [40,7; 58,2] г/м^{2,7}), в сравнении с группой пациентов с кровотечениями (39,4 [36,8; 51,0] г/м^{2,7}, p=0,03). Отмечалась тенденция к большему количеству пациентов с ГМЛЖ в группе пациентов без кровотечений за период наблюдения (41 пациент, 50%) по сравнению с группой больных с наличием кровотечений (5 пациентов, 25%), не достигавшая, однако, статистической значимости (p=0,08).

Таблица № 4.4.2.2. Сравнительный анализ параметров систолической функции левого желудочка и толщины миокарда левого желудочка у пациентов с наличием / без кровотечений по данным трансторакальной эхокардиографии (проспективное наблюдение)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровотечений за период наблюдения n = 82	p
Параметр			
Параметры систолической функции левого желудочка			
УО, мл	60,2 [49,6; 71,0]	60,6 [51,5; 70,5]	0,95
ФВ, %	67,2 [59,8; 69,9]	63,4 [54,6; 67,7]	0,15
Число больных с сохраненной ФВ, абс. (%)	19 (95%)	73 (89,0%)	0,38
Число больных с промежуточной ФВ, абс. (%)	0 (0%)	8 (9,8%)	0,16
Число больных с низкой ФВ, абс. (%)	1 (5%)	6 (7,3%)	0,59
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,23
ТЗС, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	0,42
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	39,4 [36,8; 51,0]	49,4 [40,7; 58,2]	0,03*
Число пациентов с ГМЛЖ, абс. (%)	5 (25%)	41 (50%)	0,08

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05);); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров диастолической функции ЛЖ статистически значимых различий между группами с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдений не обнаружено (Таблица № 4.4.2.3).

Таблица № 4.4.2.3. Сравнительный анализ параметров диастолической функции левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии (проспективное наблюдение)

Параметр	Подгруппа	С кровотоком (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровоотечений за период наблюдения n = 82	p
Пик E, см/сек		69,0 [57,1; 81,0]	69,0 [57,2; 88,4]	0,83
Ускорение пика E, см/сек ²		900,5 [757,0; 1290,8]	867 [676; 1093]	0,23
E/e' лат.		8,0 [5,7; 9,7]	8,2 [6,1; 11,2]	0,40
E/e' септ.		12,0 [10,6; 15,3]	10,9 [8,8; 16,2]	0,33
E/e' сред.		9,5 [7,8; 11,4]	9,4 [7,3; 13,2]	0,83
Число больных с E/e' сред. >14, абс. (%)		0 (0%)	11 (13,4%)	0,08
Vp, см/сек		37,0 [29,9; 51,6]	40,6 [30,6; 66,5]	0,48
E/Vp		1,8 [1,3; 2,4]	1,6 [1,0; 2,5]	0,68
ИВРТ, мс		109,5 [91,3; 132]	108 [92; 133,5]	0,66
DT в легочных венах, мс		190 [137; 224]	203 [152; 249,5]	0,30
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с		2,2 [1,9; 2,5]	2,3 [2,0; 2,5]	0,42

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При анализе показателей, полученных при проведении speckle tracking ЭхоКГ, выявлено, что у пациентов с наличием кровотоков за период наблюдения скорость глобального продольного стрейна ЛЖ была статистически значимо выше ($2,2 [2,0; 2,4] \text{ с}^{-1}$), чем у пациентов с отсутствием кровотоков ($1,9 [1,7; 2,2] \text{ с}^{-1}$, $p=0,008$) (Таблица № 4.4.2.4), других статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица № 4.4.2.4. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка у пациентов с наличием/ без кровотоков (проспективное наблюдение) по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking

Параметр	Подгруппа	С кровотоком (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровоотечений за период наблюдения n = 82	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %		-19,3 [-20,6; -17]	-17,8 [-20,4; -13,8]	0,17
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)		13 (65%)	33 (40,2%)	0,08
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с^{-1}		2,2 [2,0; 2,4]	1,9 [1,7; 2,2]	0,008*
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %		-25,4 [-28,8; -21,3]	-22,7 [-28,0; -17,6]	0,11
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с^{-1}		3,3 [2,5; 3,7]	3,0 [3,0; 3,5]	0,21
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл		3,9 [2,6; 4,8]	3,4 [2,1; 4,2]	0,17

Параметр	Подгруппа	С кровоточением (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровоточений за период наблюдения n = 82	p
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ		0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	0,59
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст. / мл		0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,2]	0,38

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Количество пациентов со значениями стрейна ЛП меньше нормы было статистически значимо больше в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению без таковых (90% против 45,1% соответственно, $p = 0,001$) (Таблица № 4.4.2.5).

Таблица № 4.4.2.5. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого предсердия у пациентов с наличием/ без кровотечений (проспективное наблюдение) по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking эхокардиографии

Параметр	Подгруппа	С кровоточением (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровоточений за период наблюдения n = 82	p
Усредненный стрейн ЛП, %		23,1 [17,8; 28,6]	21,3 [13,1; 26,1]	0,20
% больных со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом норма $\geq 32,2\%$; для пациентов с ФП норма $\geq 30,0\%$)		18 (90%)	37 (45,1%)	0,001*
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹		2,6 [2,1; 3,0]	2,4 [1,8; 2,9]	0,28
Индекс жесткости ЛП		0,4 [0,2; 0,5]	0,4 [0,3; 0,7]	0,17
Индекс растяжимости ЛП		1,2 [1,0; 1,5]	1,0 [0,6; 1,4]	0,13

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$);); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики статистически значимых различий между группами пациентов с наличием кровотечений и без таковых за период наблюдения не выявлено (Таблица № 4.4.2.6).

Таблица № 4.4.2.6. Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики у пациентов с наличием/ без кровотечений (проспективное наблюдение)

Параметр	Подгруппа	С кровоточением (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровоточений за период наблюдения n = 82	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл		1,9 [1,6; 2,3]	1,9 [1,6; 2,2]	0,93

Артериальный комплаенс, мл/мм рт.ст.	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,0; 1,5]	0,80
---	----------------	----------------	------

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

4.5 Результаты оценки когнитивного статуса, психического статуса и качества жизни у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений

4.5.1 Ретроспективный анализ

При выполнении *теста последовательных соединений* время, затраченное на прохождение части А, было статистически значимо меньше у пациентов с наличием кровотечений (по данным ретроспективного анализа) (78,0 [65,0; 102,8] с) по сравнению с пациентами без кровотечений (92,5 [78,0; 125,3] с; $p=0,031$) (Таблица № 4.5.1.1).

**Таблица № 4.5.1.1. Результаты теста последовательных соединений (Trial Making Test)
у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)**

Подгруппа Параметр	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	p
Часть А, с	78,0 [65,0; 102,8]	92,5 [78,0; 125,3]	0,031*
Часть В, с	201,5 [145,8; 262,8]	225 [158,5; 286,0]	0,38
В - А, с	101,0 [71,5; 187,0]	125 [79; 176]	0,70

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

При оценке когнитивного статуса с помощью *КШОПС, теста Струпа, МоСА, теста Word-List Recall, теста вербальных ассоциаций* статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблицы №№ 4.5.1.2 - 4.5.1.6).

**Таблица № 4.5.1.2. Результаты КШОПС у пациентов с наличием / отсутствием
кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)**

Подгруппа Параметр	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	p
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	27 [26; 28]	27 [25,0; 28,0]	0,26
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
29-30	7 (15,6%)	24 (22,9%)	0,43
28-30	9 (20,0%)	35 (33,3%)	0,15
25-27	23 (51,1%)	47 (44,8%)	0,59
20-24	3 (6,7%)	16 (15,2%)	0,24
≤24	3 (6,7%)	20 (19,1%)	0,09
≤20	0 (0%)	4 (3,8%)	0,32

Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Таблица № 4.5.1.3. Результаты теста Струпа у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	р
Струп 1, с	66,5 [55,8; 90,0]	72 [62; 87]	0,31
Струп 2, с	93,5 [75,0; 105,3]	85 [70; 112,5]	0,92
Струп 3, с	179 [127,8; 215,0]	172 [134,5; 228]	0,51
Коэффициент Струпа, с	95 [63; 121]	81,5 [55,3; 133,3]	0,96

Примечания: различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.5.1.4. Результаты МоСА у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	р
Итоговый балл, Me [Q1; Q3]	25 [22,8; 26]	24 [21,0; 26,0]	0,65
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
≥26 (норма)	14 (41,2%)	25 (33,8%)	0,60
18–25	20 (58,8%)	41 (55,4%)	0,90
10–17	0 (0%)	2 (2,7%)	0,47
<10	---	---	---

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 4.2.1.5. Результаты теста Word-List Recall у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	р
Непосредственное воспроизведение, количество слов	4 [2,8; 5,0]	3 [3; 4]	0,34
Отсроченное воспроизведение (через 60 мин.), количество слов	3,5 [2,8; 6,0]	4 [2; 5]	0,81

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.2.1.6. Результаты теста вербальных ассоциаций у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	р
Литеральные ассоциации, количество слов	10 [7; 12]	9 [7; 12]	0,75
Категориальные ассоциации, количество слов	15 [12,8; 18]	16 [12; 18]	0,71

Примечания. Различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При оценке психического статуса пациентов с использованием *шкал тревоги Бека и депрессии Гамильтона* статистически значимых различий между группами пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе не выявлено (Таблицы №№ 4.5.1.7 и 4.5.1.8).

Таблица № 4.5.1.7. Сравнительная характеристика психического статуса пациентов по шкале тревоги Бека с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	p
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 4]	3 [1; 5]	0,22
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0-5 (отсутствие тревоги)	30 (88,2%)	65 (87,8%)	0,61
6-8 (легкая выраженность тревожного расстройства)	2 (5,9%)	8 (10,8%)	0,38
9-18 (средняя выраженность тревожного расстройства)	2 (5,9%)	1 (1,4%)	0,96
≥19 (высокая выраженность тревожного расстройства)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Таблица № 4.5.1.8. Сравнительная характеристика психического статуса по шкале депрессии Гамильтона пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	p
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 6]	4 [2; 6]	0,94
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0-7 (норма)	31 (91,2%)	69 (93,2%)	0,94
8-13 (лёгкое депрессивное расстройство)	2 (5,9%)	4 (5,4%)	0,95
14-18 (депрессивное расстройство средней степени тяжести)	1 (2,9%)	1 (1,4%)	0,97
19-22 (депрессивное расстройство тяжёлой степени)	0 (0%)	0 (0%)	---
≥23 (депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени)	0 (0%)	0 (0%)	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Качество жизни. Медиана количества баллов по анкете качества жизни была сопоставима и статистически значимо не различалась среди пациентов с / без кровотечений (Таблица № 4.5.1.9). Данные результатов анкетирования по анкете качества жизни SF-36 представлена в Таблице № 4.5.1.9.

Таблица № 4.5.1.9. Результаты анкетирования по анкете качества жизни SF-36 пациентов с наличием/ отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Подгруппа	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	p
Параметр			
Физический компонент здоровья	46 [42; 50]	48,4 [42; 53]	0,43
Психологический компонент здоровья	53 [51; 55]	53,8 [52,5; 56]	0,26
Физическое функционирование	60 [55; 70]	60 [55; 75]	0,34
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	100 [100;100]	100 [75; 100]	0,48
Интенсивность боли	94 [62;100]	100 [62; 100]	0,53
Общее состояние здоровья	62 [52; 72]	67 [57; 77]	0,19
Жизненная активность	60 [50; 65]	60 [54; 70]	0,34
Социальное функционирование	100 [93,8; 100]	100 [100; 100]	0,22
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 [100; 100]	100 [100; 100]	0,39
Психическое здоровье	64 [62; 72]	68 [63; 72]	0,20

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

4.5.2 Проспективное наблюдение

При сравнительном анализе результатов **когнитивного тестирования** по **КШОПС** было обнаружено, что число пациентов с итоговым количеством баллов ≤ 24 было статистически значимо больше в группе без кровотечений за период наблюдения ($p=0,017$), в то время как в группе пациентов с наличием кровотечений большая часть пациентов набрала ≥ 25 баллов (24 пациента (92,3%)) (Таблица № 4.5.2.1).

Таблица № 4.5.2.1. Результаты КШОПС у пациентов с ишемической болезнью сердца $\pm$ фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Параметр			
Итоговое кол-во баллов, Ме [Q1; Q3]	27 [26; 28]	27 [25; 29]	0,88
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
29-30	4 (15,4%)	25 (21,2%)	0,69
28-30	9 (34,6%)	39 (33,1%)	1,00
25-27	15 (57,7%)	55 (46,6%)	0,42
20-24	1 (3,9%)	17 (14,4%)	0,12
≤ 24	0 (0%)	19 (16,1%)	0,017*
≤ 20	0 (0%)	2 (1,7%)	0,67

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Медиана количества воспроизведенных слов *при непосредственном воспроизведении в месте Word-List Recall* составила 4 [3; 5] слова в группе пациентов с кровотечениями за период

наблюдения и была статистически значимо больше, чем таковая в группе пациентов без кровотечений (3 [2,8; 4] слов, $p=0,003$) (Таблица № 4.5.2.2).

Таблица № 4.5.2.2. Результаты теста Word-List Recall у пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (количество воспроизведенных слов, Ме [Q1; Q3])

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Параметр			
Непосредственное воспроизведение	4 [3; 5]	3 [2; 4]	0,003*
Отсроченное воспроизведение (через 60 мин.)	3 [2; 4]	4 [2; 6]	0,15

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

При оценке когнитивного статуса с помощью *МоСА, теста вербальных ассоциаций, теста последовательных соединений, теста Струпа* статистически значимых различий между группами не найдено; детально данные представлены в Таблицах №№ 4.5.2.3. - 4.5.2.6).

Таблица № 4.5.2.3. Результаты МоСА у пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Параметр			
Итоговое количество баллов, Ме [Q1; Q3]	25 [23; 26]	24 [22; 26]	0,97
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
≥26 (норма)	8 (30,8%)	43 (36,4%)	0,75
18–25	16 (61,5%)	66 (55,9%)	0,76
10–17	1 (3,9%)	5 (4,2%)	0,70
<10	---	---	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Таблица № 4.5.2.4. Результаты теста вербальных ассоциаций у пациентов с ИБС ± ФП в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (количество слов, Ме [Q1; Q3])

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Параметр			
Литеральные ассоциации	10 [7,8; 11,3]	9 [7,3; 12]	0,93
Категориальные ассоциации	15 [12; 17]	16 [13; 18]	0,15

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Таблица № 4.5.2.5. Результаты теста последовательных соединений (Trial Making Test) у пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Часть А, с	79,5 [66; 95,3]	92 [71; 119]	0,13
Часть В, с	223 [143,8; 266,8]	208 [156; 275]	0,75
В - А, с	109,5 [75,3; 180,5]	123 [76; 177,5]	0,98

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.5.2.6. Результаты теста Струпа у пациентов с ишемической болезнью сердца ± фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Струп 1, с	64 [56; 79,5]	71 [60; 87]	0,33
Струп 2, с	84,5 [73,8; 102,8]	87 [70; 108,5]	0,64
Струп 3, с	169 [134,5; 210]	178 [133; 215]	0,68
Коэффициент Струпа, с	81 [63; 114,3]	75 [40,5; 121]	0,74

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При оценке психического статуса пациентов с использованием *шкалы тревоги Бека* статистически значимых различий между пациентами с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения не выявлено (Таблица № 4.5.2.7).

Таблица № 4.5.2.7. Сравнительная характеристика психического статуса по шкале тревоги Бека пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Итоговый балл, баллы, Me [Q1; Q3]	2 [2; 4]	2 [1; 4]	0,19
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0-5 баллов (отсутствие тревоги)	24 (92,3%)	100 (84,8%)	0,25
6-8 баллов (легкая выраженность тревожного расстройства)	1 (3,9%)	15 (12,7%)	0,17
9-18 баллов (средняя выраженность тревожного расстройства)	1 (3,9%)	3 (2,5%)	0,55
≥19 баллов (высокая выраженность тревожного расстройства)	---	---	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе психического статуса пациентов с использованием *шкалы депрессии Гамильтона* обнаружено, что у пациентов с кровотечениями за период наблюдения

итоговый балл был статистически значимо больше (4 [3,8; 6] балла) по сравнению с пациентами без таковых (3,5 [2; 5,8] балла, $p=0,014$). Других статистически значимых различий выявлено не было. Подробные данные суммированы в Таблице № 4.5.2.8.

Таблица № 4.5.2.8. Сравнительная характеристика психического статуса по шкале депрессии Гамильтона у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Параметр			
Итоговый балл, баллы, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 6]	3 [2; 6]	0,014*
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0–7 баллов (норма)	15 (57,7%)	117 (99,2%)	0,32
8-13 баллов (лёгкое депрессивное расстройство)	10 (38,5%)	0 (0%)	0,13
14-18 баллов (депрессивное расстройство средней степени тяжести)	1 (3,8%)	1 (0,9%)	0,33
19-22 балла (депрессивное расстройство тяжелой степени)	---	---	---
≥23 балла (депрессивное расстройство крайне тяжелой степени)	---	---	---

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

Качество жизни. При сравнительном анализе результатов анкетирования по анкете качества жизни SF-36 было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения медиана итогового количества баллов по общему состоянию здоровья была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без таковых (62 [50; 67] балла против 72 [58,3; 77] баллов соответственно, $p=0,013$). Других статистически значимых различий между группами не обнаружено. Более детальная информация представлена в Таблице № 4.5.2.9.

Таблица № 4.5.2.9. Результаты анкетирования по анкете качества жизни SF-36 у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (баллы, Ме [Q1; Q3]), в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Параметр			
Физический компонент здоровья	47 [43; 50]	68 [64; 72]	0,12
Психологический компонент здоровья	53 [50; 55]	53,8 [53; 56]	0,55
Физическое функционирование	60 [55; 75]	60 [55; 74]	0,18
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	100 [75; 100]	100 [75; 100]	0,53
Интенсивность боли	97 [54; 100]	100 [74; 100]	0,34
Общее состояние здоровья	62 [50; 67]	72 [58; 77]	0,013*
Жизненная активность	60 [50; 63,8]	47,8 [43; 53]	0,89

Параметр	Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 26	Без кровотечений за период наблюдения n = 118	p
Социальное функционирование		100 [91; 100]	60 [50;70]	0,18
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием		100 [100; 100]	100 [100; 100]	0,25
Психическое здоровье		64 [60; 68]	100 [100; 100]	0,07

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

4.6 Фармакогенетическое тестирование и особенности фармакокинетики клопидогрела у обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

4.6.1 Фармакогенетическое тестирование

Всем пациентам ($n=150$), включенным во второй этап исследования, было проведено фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфным вариантам гена. При изучении распределения генотипов по полиморфизму *CYP2C19**2 (rs4244285) было выявлено 113 (75,3%) носителей генотипа GG, 33 (22%) - генотипа AG и 4 (2,7%) генотипа AA (Таблица № 4.6.1.1). В отношении полиморфизма *CYP2C19**3 (rs4986893) гена *CYP2C19* обнаружены 147 (98%) пациентов с генотипом GG и 3 (2%) пациента-носителя генотипа AG. При изучении полиморфизма *CYP2C19**17 (rs12248560) гена *CYP2C19* обнаружено 89 (59,3%) носителей генотипа GG, 52 (34,7%) носителя генотипа AG и 9 (6%) носителей генотипа AA (Таблица № 4.6.1.1).

Таблица № 4.6.1.1. Распределение генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C19* среди пациентов, включенных в исследование на 2 этапе.

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди-Вайнберга	
						χ^2	p-value
Среди всех пациентов (n=150)							
CYP2C19	CYP2C19*2 (rs4244285)	AA	4 (2,7%)	A (13,7)	G (86,3)	0,69	0,41
		AG	33 (22%)				
		GG	113 (75,3%)				
	CYP2C19*3 (rs4986893)	AA	0 (0%)	A (1,0)	G (99,0)	0,02	0,90
		AG	3 (2%)				
		GG	147 (98%)				
	CYP2C19*17 (rs12248560)	AA	9 (6%)	A (23,3)	G (76,7)	0,14	0,70
		AG	52 (34,7%)				
		GG	89 (59,3%)				
		CT	1 (1,4%)				

		<i>TT</i>	0 (0%)				
--	--	-----------	--------	--	--	--	--

Ретроспективная часть 2 этапа исследования

При проведении сравнительного анализа распределения генотипов по *CYP2C19* у пациентов с наличием кровотечений чаще встречались носители генотипов *TT* (8,9% против 4,8% без кровотечений) и *CT* по *CYP2C19*17* (40% против 32,4% без кровотечений), различия статистически не значимы (все $p > 0,05$). Более подробная информация представлена в Таблице № 4.6.1.2.

Таблица № 4.6.1.2. Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов с ИБС±ФП в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования)

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 45	Без кровотечений в анамнезе n = 105	p
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)	<i>GG</i>	35 (77,8%)	78 (74,3%)	0,67
		<i>AG</i>	9 (20%)	24 (22,9%)	0,83
		<i>AA</i>	1 (2,2%)	3 (2,9%)	0,83
	<i>CYP2C19*3</i> (rs4986893)	<i>GG</i>	45 (100%)	102 (97,1%)	0,61
		<i>AG</i>	0 (0%)	3 (2,9%)	0,61
		<i>AA</i>	0 (0%)	0 (0%)	---
	<i>CYP2C19*17</i> (rs12248560)	<i>CC</i>	23 (51,1%)	66 (62,9%)	0,21
		<i>CT</i>	18 (40%)	34 (32,4%)	0,45
		<i>TT + CT</i>	22 (48,9%)	39 (37,1%)	0,25
		<i>TT</i>	4 (8,9%)	5 (4,8%)	0,55

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Нами также был проведен сравнительный анализ распределения генотипов по полиморфным вариантам *CYP2C19*2* (rs4244285), *CYP2C19*3* (rs4986893), *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* у пациентов с ИБС без сопутствующей ФП в подгруппах с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе. Статистически значимых различий между сравниваемыми подгруппами не выявлено (все $p > 0,05$) (Таблица № 4.6.1.3).

Таблица № 4.6.1.3. Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов с ИБС без сопутствующей ФП в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования)

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 24	Подгруппа 2 Без кровотечений в анамнезе n = 53	p
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)	<i>GG</i>	19 (79,2%)	39 (73,6%)	0,81
		<i>AG</i>	4 (16,7%)	12 (22,6%)	0,39
		<i>AA</i>	1 (4,2%)	2 (3,8%)	0,68
	<i>CYP2C19*3</i> (rs4986893)	<i>GG</i>	24 (100%)	52 (98,1%)	0,69
		<i>AG</i>	0 (0%)	1 (1,9%)	1,00

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 24	Подгруппа 2 Без кровотечений в анамнезе n = 53	p
	CYP2C19*17 (rs12248560)	AA	0 (0%)	0 (0%)	---
		CC	12 (50%)	34 (64,2%)	0,36
		CT	10 (41,7%)	16 (30,2%)	0,47
		TT	2 (8,3%)	3 (5,7%)	0,50
		TT + CT	12 (50%)	19 (35,9%)	0,36

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Проспективная часть 2 этапа исследования

В результате сравнительного анализа распределения генотипов по полиморфным вариантам *CYP2C19**2 (rs4244285), *CYP2C19**3 (rs4986893), *CYP2C19**17 (rs12248560) гена *CYP2C19* было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* (19,2% против 3,4% без кровотечений, $p=0,01$) по полиморфному варианту *CYP2C19**17 (rs12248560) гена *CYP2C19* (Таблица № 4.6.1.4). Носителей аллеля Т (генотипы *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19**17 (rs12248560) гена *CYP2C19* было больше в группе с кровотечениями (53,9% против 37,3% без кровотечений), однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,13$) (Таблица № 4.6.1.5). Подробные данные представлены в Таблице № 4.6.1.5.

Таблица № 4.6.1.4. Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов с ИБС±ФП в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования) (n=144)

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	С кровотечением (-ями) n = 26	Без кровотечений n = 118	p
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i> *2 (rs4244285)	GG	22 (84,6%)	85 (72,0%)	0,22
		AG	3 (11,5%)	30 (25,4%)	0,2
		AA	1 (3,9%)	3 (2,5%)	0,55
	<i>CYP2C19</i> *3 (rs4986893)	GG	26 (100%)	115 (97,5%)	1,00
		AG	0 (0%)	3 (2,5%)	1,00
		AA	0 (0%)	0 (0%)	---
	<i>CYP2C19</i> *17 (rs12248560)	CC	12 (46,2%)	74 (62,7%)	0,13
		CT	9 (34,6%)	40 (33,9%)	1,00
		TT	5 (19,2%)	4 (3,4%)	0,01*
		TT + CT	14 (53,9%)	44 (37,3%)	0,13

Примечание: * - различия между подгруппами статистически значимы ($p<0,05$).

У пациентов с ИБС без сопутствующей ФП также был проведен сравнительный анализ распределения генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19*. В результате было обнаружено, что в подгруппе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения также

как и в общей группе больных статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* по сравнению с подгруппой пациентов без кровотечений за период наблюдения (21,4% и 3,2% соответственно, $p=0,039$) (Таблица № 4.6.1.5). Для носителей аллеля Т (генотипы *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* наблюдалась схожая тенденция: их было больше в подгруппе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с подгруппой без кровотечений (57,1% и 36,5% соответственно, $p=0,25$) (Таблица № 4.6.1.5).

Таблица № 4.6.1.5. Распределение генотипов по полиморфизмам генов *CYP2C19* у пациентов с ИБС без сопутствующей ФП в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования)

Ген	Полиморфный вариант	Генотип	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 14	Подгруппа 2 Без кровотечений за период наблюдения n = 63	p
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)	<i>GG</i>	12 (85,7%)	46 (73%)	0,27
		<i>AG</i>	1 (7,1%)	15 (23,8%)	0,15
		<i>AA</i>	1 (7,1%)	2 (3,2%)	0,46
	<i>CYP2C19*3</i> (rs4986893)	<i>GG</i>	14 (100%)	62 (98,4%)	0,82
		<i>AG</i>	0 (0%)	1 (1,6%)	0,82
		<i>AA</i>	0 (0%)	0 (0%)	---
	<i>CYP2C19*17</i> (rs12248560)	<i>CC</i>	6 (42,9%)	40 (63,5%)	0,13
		<i>CT</i>	5 (35,7%)	21 (33,3%)	0,55
		<i>TT</i>	3 (21,4%)	2 (3,2%)	0,039*
		<i>TT + CT</i>	8 (57,1%)	23 (36,5%)	0,25

Примечание: * - различия между подгруппами статистически значимы ($p<0,05$).

Для демонстрации описанных выше данных приводим клинический случай пациента с ИБС и пароксизмальной ФП, который принимал клопидогрел и ривароксабан [266].

В октябре 2022 г. пациент (47 лет) был осмотрен на амбулаторном приеме. При осмотре активно жалобы не предъявлял, периодически беспокоила одышка при быстрой ходьбе [266]. Состояние удовлетворительное, сознание ясное [266]. Кожные покровы и видимые слизистые без видимых патологических явлений [266]. Отеки голеней и стоп отсутствуют [266]. При аускультации дыхание в легких жёсткое, хрипов нет; тоны сердца приглушены, ритмичные [266]. АД 130/85 мм рт. ст., ЧСС 90 уд./мин [266]. Пациент постоянно принимал ривароксабан 15 мг, клопидогрел 75 мг, аторвастатин 40 мг, эналаприл 10 мг, метформин 1000 мг, эмпаглифлозин 25 мг, глимепирид 4 мг, инсулин длительного действия 36 Ед, соталол 160 мг 2 раза в сутки [266].

Из анамнеза известно, что пациент длительно (с 2010 г.) страдает АГ с повышением АД до 200/120 мм рт.ст. На фоне регулярного приема антигипертензивных препаратов АД 130/80 мм рт.ст. В 2011 г. перенес ИМ; проведена экстренная реваскуляризация. Во время госпитализации

выявлен СД2, назначена пероральная сахароснижающая терапия [266]. В 2012 г. в плановом порядке проведено стентирование передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и огибающей ветви (ОВ) [266]. С 2020 г. пароксизмальная форма ФП [266]. В июне 2022 г. проходил стационарное лечение в многопрофильном стационаре в связи с возникновением загрудинных болей с иррадиацией в левую руку, лопатку, одышки при минимальной физической нагрузке [266]. При поступлении АД 160/90 мм рт. ст., ЧСС 90 уд./мин. Ниже приведены результаты исследований, проведенных в период госпитализации.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 94 уд/мин. ЭОС влево. Рубцово-очаговые изменения передней стенки с переходом на боковую стенку.

ЭхоКГ (Toshiba Aplio 500) Заключение: Визуализация резко снижена из-за конституциональных особенностей. Стенки аорты, полулуния аорты уплотнены. Дилатация левых камер сердца и правого предсердий. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1 типу (замедление релаксации). Нарушение локальной систолической сократимости миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая сократимость миокарда ЛЖ сохранена. Эксцентрическая ГМЛЖ. На митральном клапане регургитация - 1-2 ст., на трикуспидальном клапане - 0-1 ст., на клапане легочной артерии и аортальном клапане - 0-1 ст.

Эзофагогастродуоденоскопия. Заключение: Гастродуоденит. Недостаточность кардии. Рефлюкс-эзофагит.

Общий анализ крови: гемоглобин 154 г/л, лейкоциты $5,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $155 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: креатинин – 80 мкмоль/л (СКФ 100,68 мл/мин/1,73 м²), мочевины 7,8 ммоль/л, глюкоза – 25,86 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 10,6%, мочевиная кислота – 447 мкмоль/л, ОХ – 8,8 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – 0,83 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 1,78 ммоль/л, холестерин липопротеинов очень низкой плотности – 6,27 ммоль/л, триглицериды – 12,5 ммоль/л, калий – 4,97 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л, билирубин общий – 17,8 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 21 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л.

Транслуминальная баллонная ангиопластика (ТЛБАП) и стентирование коронарных артерий (КА). Коронароангиография (КАГ). Многососудистое поражение коронарных артерий. Пациенту проведено ЧКВ – реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖВ и ветви тупого края (ВТК) [266].

На фоне лечения положительная динамика: уменьшение одышки, нормализация АД, нормосистолия, увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Выписан на дальнейшее амбулаторное лечение с **диагнозом:** ИБС: нестабильная стенокардия. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ 2012 г.). КАГ со стентированием коронарных артерий от 2012, 2013 гг. КАГ от 07.06.2022 г. со стентированием ПМЖВ и ВТК. Фоновое заболевание: гипертоническая

болезнь 3 стадии, неконтролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевой уровень АД 120-129/70-79 мм рт.ст. Осложнения основного заболевания: Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма. Риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc - 4 балла. ХСН 2А 3 ФК по NYHA. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа. Диабетическая макро- и микроангиопатия. Диабетическая полиневропатия, дистальная форма, сенсорный тип. Целевой уровень HbA1c <7,0% [266].

На 1 визите пациенту проведена оценка кровотечений ретроспективно за 17 недель: по данным анамнеза у пациента на фоне приема ривароксабана и клопидогрела возникали носовые кровотечения и синяки <1 см в диаметре [266].

Пациенту также проведено фармакогенетическое исследование и ЭхоКГ с применением методики speckle tracking.

ЭхоКГ (Philips EPIC7) [266]. Заключение [266]: визуализация значительно затруднена (низкое качество ультразвукового окна). Уплотнение стенок аорты, створок АК, МК. Дилатация полости ЛП. Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. ФВ - 46%. Нарушение локальной сократимости миокарда. Митральная регургитация 1 ст. Трикуспидальная регургитация 1 ст. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 стадии. Признаков лёгочной гипертензии не выявлено (СДЛА 28 мм рт.ст.). Стрейн ЛП 16,6%, скорость стрейна ЛП 2,2 с⁻¹[266].

Согласно результатам фармакогенетического тестирования, пациент являлся носителем генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560, генотипа *GG* по полиморфному варианту rs4244285, генотипа *GG* по полиморфному варианту rs4986893 гена *CYP2C19*, что соответствует фенотипу «сверхбыстрый метаболизатор» [266].

За период наблюдения (16 недель) пациента также беспокоили носовые кровотечения длительностью <10 минут и кровотечения из мелких ран длительностью более 5 минут [266]. Все эпизоды кровотечений не потребовали медицинского вмешательства и отмены принимаемого лечения [266].

Описанный нами клинический пример иллюстрирует связь носительства аллеля *CYP2C19*17*, связанного с усилением активности одноименного фермента, с повышенным риском кровотечений при приеме антитромботических ЛС.

4.6.2 Оценка фармакокинетики клопидогрела

Всем пациентам определялся уровень остаточной равновесной концентрации ($C_{\min,ss}$) клопидогрела. У 15 пациентов значения $C_{\min,ss}$ были ниже предела количественного определения, поэтому в дальнейший анализ включены данные 135 пациентов, медиана $C_{\min,ss}$ составила 13,2 [8,9;35,1] нг/мл (n=135).

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*) на $C_{\min,ss}$ клопидогрела статистически значимых различий не обнаружено (Таблица № 4.6.2.1).

Таблица № 4.6.2.1. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*)

Генотип	AA n=3	AG n=31	GG n=101	p1-2-3	p1-2	p1-3	p2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	35,3 [7,7]	12,5 [9,4;26,1]	14,2 [8,9;35,2]	0,84	0,52	0,59	0,89

Примечания: различия между группами статистически не значимы «p1-2» - различия между носителями генотипов AA и AG; «p1-3» - различия между носителями генотипов AA и GG; «p2-3» - различия между носителями генотипов AG и GG; «p1-2-3» - различия между тремя подгруппами.

$C_{\min,ss}$ клопидогрела у носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (аллель A по полиморфному варианту *CYP2C19*2*) была сопоставима с таковой у носителей дикого типа (Таблица № 4.6.2.2).

Таблица № 4.6.2.2. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов в зависимости от носительства аллеля A по полиморфному варианту rs4244285 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*)

Генотип	AA+AG n=34	GG n=101	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	12,8 [9,5; 35,2]	14,2 [8,9;35,2]	0,99

Примечания: различия между подгруппами статистически не значимы.

При сравнении $C_{\min,ss}$ клопидогрела в подгруппах пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs4986893 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*3*) статистически значимых различий не обнаружено (Таблица № 4.6.2.3).

Таблица № 4.6.2.3. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs4986893 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*3*)

Генотип	AG n=3	GG n=132	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	13,2 [10,3]	13,4 [8,9;35,0]	0,76

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

При сравнении $C_{\min,ss}$ клопидогрела в подгруппах пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*3*) статистически значимых различий не выявлено (Таблицы №№ 4.6.2.4 и 4.6.2.5).

Таблица № 4.6.2.4. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*17*)

Генотип	<i>TT</i> n=7	<i>CT</i> n=43	<i>CC</i> n=85	p1-2-3	p1-2	p1-3	p2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	53,8 [8,1;63,9]	10,8 [8,8;28,2]	14,3 [9,6;34,8]	0,45	0,44	0,48	0,29

Примечания: «p1-2» - различия между носителями генотипов *TT* и *CT*; «p1-3» - различия между носителями генотипов *TT* и *CC*; «P2-3» - различия между носителями генотипов *CT* и *CC*; «p1-2-3» - различия между тремя подгруппами; различия между подгруппами статистически не значимы.

Таблица № 4.6.2.5. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами в зависимости от носительства аллелей Т и С по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (*CYP2C19*17*)

Генотип	<i>TT+CT</i> n=50	<i>CC</i> n=85	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	11,3 [8,8; 36,5]	14,3 [9,6;34,8]	0,46
Генотип	<i>TT</i> n=7	<i>CC+CT</i> n=128	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	53,8 [8,1;63,9]	13,2 [9,0; 30,9]	0,46

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Далее мы оценили $C_{\min,ss}$ клопидогрела в зависимости от наличия кровотечений и обнаружили, что у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе (*ретроспективная часть 2 этапа исследования*) $C_{\min,ss}$ клопидогрела статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов без кровотечений в анамнезе ($p>0,05$) (Таблица № 4.6.2.6).

Таблица № 4.6.2.6. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) у пациентов с ИБС ± ФП в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования)

Подгруппа	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) в анамнезе n = 41	Подгруппа 2 Без кровотечений в анамнезе n = 94	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	13,6 [9,35; 35,90]	13,2 [8,80; 32,63]	0,54

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

У пациентов с ИБС без сопутствующей ФП с наличием кровотечений в анамнезе (n=22) медиана $C_{\min,ss}$ клопидогрела была больше (15,2 [9,58; 64,68] нг/мл по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений (14,2 [9,01; 37,32] нг/мл; n=47), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,44$).

При сравнении пациентов с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения (*проспективная часть 2 этапа исследования*) $C_{\min,ss}$ клопидогрела статистически значимо не различалась между группами (Таблица № 4.6.2.7).

Таблица № 4.6.2.7. $C_{\min,ss}$ клопидогрела (Ме [C25; C75]) в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения у пациентов с ИБС ± ФП (проспективная часть 2 этапа исследования)

Подгруппа	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 22	Подгруппа 2 Без кровотечений за период наблюдения n = 111	p
$C_{\min,ss}$, нг/мл	16,95 [9,58; 56,88]	12,5 [8,8; 31,8]	0,32

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

У пациентов с ИБС без сопутствующей ФП с наличием кровотечений за период наблюдения (n=14) медиана $C_{\min,ss}$ клопидогрела была больше (18,9 [9,4; 61,4] нг/мл по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений (13,2 [9; 36] нг/мл; n=63), однако эти различия также не достигли статистической значимости (p=0,47).

4.7 Взаимосвязь фенотипического статуса пациента

по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 и наличия кровотечений

У пациентов с ИБС±ФП мы проанализировали возможную взаимосвязь между фенотипическим статусом пациентов по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 и наличием кровотечений. В результате сравнения обнаружено, что в подгруппе пациентов с кровотечениями в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования) сверхбыстрых и быстрых метаболизаторов было больше, чем в подгруппе пациентов без кровотечений, однако, эти различия не достигли статистической значимости (все p>0,05) (Таблица № 4.7.1).

Таблица № 4.7.1. Распределение пациентов с ИБС ± ФП по фенотипическому статусу по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования) (n=150)

Подгруппа	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) n = 45	Подгруппа 2 Без кровотечений n = 105	p
Фенотипический статус			
Сверхбыстрый метаболизатор (CYP2C19*17/*17)	4 (8,9%)	5 (4,8%)	0,45
Быстрый метаболизатор (CYP2C19*1/*17)	14 (31,1%)	27 (25,7%)	0,55
Сверхбыстрый или быстрый метаболизатор (CYP2C19*17/*17; CYP2C19*1/*17)	18 (40%)	32 (30,5%)	0,26
Нормальный метаболизатор (CYP2C19*1/*1)	17 (37,8%)	44 (41,9%)	0,72
Промежуточный метаболизатор (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	9 (20%)	25 (23,8%)	0,68
Медленный метаболизатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3)	1 (2,2%)	4 (3,8%)	1,00

Медленный или промежуточный метаболитатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	10 (22,2%)	29 (27,6%)	0,55
---	------------	------------	------

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Среди обследованных нами пациентов с ИБС±ФП и наличием кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования), по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения, было статистически значимо больше сверхбыстрых метаболитаторов (19,2% и 3,4% соответственно, $p=0,01$) (Таблица № 4.7.2). Других статистически значимых различий между подгруппами не выявлено (Таблица № 4.7.2).

Таблица № 4.7.2. Распределение пациентов с ИБС ± ФП по фенотипическому статусу по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования) (n=144)

Подгруппа Фенотипический статус	Подгруппа 1 С кровотечением (- ями) n = 26	Подгруппа 2 Без кровотечений n = 118	p
Сверхбыстрый метаболитатор (CYP2C19*17/*17)	5 (19,2%)	4 (3,4%)	0,01*
Быстрый метаболитатор (CYP2C19*1/*17)	8 (30,8%)	30 (25,4%)	0,63
Сверхбыстрый или быстрый метаболитатор (CYP2C19*17/*17; CYP2C19*1/*17)	13 (50%)	34 (28,8%)	0,06
Нормальный метаболитатор (CYP2C19*1/*1)	9 (34,6%)	49 (41,5%)	0,66
Промежуточный метаболитатор (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	3 (11,5%)	31 (26,3%)	0,13
Медленный метаболитатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3)	1 (3,9%)	4 (3,4%)	1,00
Медленный или промежуточный метаболитатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	4 (15,4%)	35 (29,7%)	0,22

Примечание: * - различия между подгруппами статистически значимы ($p<0,05$).

Подобный анализ был проведен отдельно у пациентов с ИБС без сопутствующей ФП. В результате сравнения статистически значимых различий между группами с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования) выявлено не было, хотя наблюдалась тенденция к повышению числа сверхбыстрых и сверхбыстрых / быстрых метаболитаторов в подгруппе пациентов с наличием кровотечений в анамнезе (Таблица № 4.7.3).

Таблица № 4.7.3. Распределение пациентов с ИБС без сопутствующей ФП по фенотипическому статусу по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 в зависимости от наличия рвотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования) (n=77)

Подгруппа	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) в анамнезе n=14	Подгруппа 2 Без кровотечений в анамнезе n=63	P
Фенотипический статус			
Сверхбыстрый метаболитатор (CYP2C19*17/*17)	3 (21,4%)	3 (4,8%)	0,07
Быстрый метаболитатор (CYP2C19*1/*17)	5 (35,7%)	16 (25,4%)	0,32
Сверхбыстрый или быстрый метаболитатор (CYP2C19*17/*17; CYP2C19*1/*17)	8 (57,1%)	19 (30,2%)	0,06
Нормальный метаболитатор (CYP2C19*1/*1)	4 (28,6%)	26 (41,3%)	0,56
Промежуточный метаболитатор (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	1 (7,1%)	16 (25,4%)	0,13
Медленный метаболитатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3)	1 (7,1%)	2 (3,2%)	0,46
Медленный или промежуточный метаболитатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	2 (14,3%)	21 (33,3%)	0,14

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

При анализе полученных результатов проспективной части 2 этапа исследования установлено, что в подгруппе пациентов с ИБС без сопутствующей ФП с наличием кровотечений за период наблюдения было статистически значимо больше сверхбыстрых метаболитаторов по сравнению с подгруппой больных без кровотечений за период наблюдения ($p=0,046$) (Таблица № 4.7.4). Сходная тенденция выявлена и в отношении сверхбыстрых / быстрых метаболитаторов ($p=0,06$) (Таблица № 4.7.4). Подробная информация представлена в Таблице № 4.7.4.

Таблица № 4.7.4. Распределение пациентов с ИБС без сопутствующей ФП по фенотипическому статусу по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования) (n=73)

Подгруппа	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 14	Подгруппа 2 Без кровотечений за период наблюдения n = 59	p
Фенотипический статус			
Сверхбыстрый метаболитатор (CYP2C19*17/*17)	3 (21,4%)	2 (3,4%)	0,046*
Быстрый метаболитатор (CYP2C19*1/*17)	5 (35,7%)	15 (25,4%)	0,51

Подгруппа Фенотипический статус	Подгруппа 1 С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 14	Подгруппа 2 Без кровотечений за период наблюдения n = 59	p
Сверхбыстрый или быстрый метаболизатор (CYP2C19*17/*17; CYP2C19*1/*17)	8 (57,1%)	17 (28,8%)	0,06
Нормальный метаболизатор (CYP2C19*1/*1)	4 (28,6%)	24 (40,7%)	0,55
Промежуточный метаболизатор (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	1 (7,1%)	16 (27,1%)	0,17
Медленный метаболизатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3)	1 (7,1%)	2 (3,4%)	0,48
Медленный или промежуточный метаболизатор (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17)	2 (14,3%)	18 (30,5%)	0,32

Примечание: * - различия между подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$).

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

Для определения факторов риска развития кровотечений на фоне двойной антитромботической терапии нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ: мы не выявили статистически значимых ассоциаций развития кровотечений за период наблюдения с возрастом пациентов, уровнями креатинина, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, рСКФ.

Далее мы выполнили однофакторный логистический регрессионный анализ категориальных (качественных) переменных. Нами обнаружено, что наличие генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (сверхбыстрые метаболизаторы) было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (ОШ 6,79 (95% ДИ: 1,68-27,37), $p=0,007$); также с повышенным риском развития кровотечений было ассоциировано носительство аллеля *T* (генотипов *TT* и *CT*) по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* (сверхбыстрые и быстрые метаболизаторы) – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,87), $p=0,041$. В то же время не обнаружено статистически значимых ассоциаций между развитием кровотечений за период наблюдения, с одной стороны, и с другой стороны, с наличием стрейна ЛП меньше нормы, а также с фактом приема НПВП.

Учитывая все полученные результаты, далее мы провели множественный логистический регрессионный анализ категориальных переменных с целью уточнения влияния генотипа по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* на вероятность развития кровотечений; нами были построены 2 модели логистической регрессии – с поправкой на возраст (≥ 65 лет) (модель 1) и с поправкой на факт приема НПВП (модель 2). В результате обнаружено, что наличие генотипа *TT* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* (сверхбыстрые метаболизаторы) было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (модель 1 (с поправкой на возраст): ОШ 8,64 (95% ДИ: 2,00-37,36), $p=0,004$; модель 2 (с поправкой на факт приема НПВП): ОШ 6,51 (95% ДИ: 1,58-26,77), $p=0,009$). Носительство аллеля Т (генотипов *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* (сверхбыстрые и быстрые метаболизаторы) было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений как в модели 1 (с поправкой на возраст) – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,91), $p=0,042$, так и в модели 2 (с поправкой на факт приема НПВП) - ОШ 2,57 (95% ДИ: 1,07-6,20), $p=0,035$.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1 Обсуждение результатов 1 этапа исследования

У пациентов с сочетанием ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе, нами проведен **анализ структуры сопутствующих заболеваний**. Наиболее частыми нозологиями в данной группе пациентов (n=187) были: ХСН I–IV ФК по NYHA (187 пациентов (100%)), АГ (185 пациентов (98,9%)), анемия (66 пациентов (35,3%)), инсульт (без указания типа инсульта) (60 пациентов (32,1%)), ожирение I–III ст. (ИМТ ≥ 30 кг/м²) (57 пациентов (30,5%)), сахарный диабет 2 типа (52 пациента (27,8%)) и язвенная болезнь желудка / ДПК в анамнезе (42 пациента (22,5%)).

Полученные нами результаты схожи с тенденциями, наблюдаемыми и в других странах. Так, в недавнем исследовании А. Hammoudeh и соавт. (Jordan Atrial Fibrillation Study) [238] оценили влияние ИБС на исходы в течение 1 года у пациентов с ФП (n=216, средний возраст 69,3 $\pm$ 10,6 лет), проходивших лечение в амбулаторных учреждениях или стационарах в 2018-2019 гг. Из сопутствующих заболеваний у пациентов с сочетанием ФП и ИБС часто встречались АГ (182 пациента, 84,3%), сахарный диабет (118 пациентов, 54,6%), ХСН (64 пациента, 29,6%), инсульт в анамнезе (32 пациента, 14,8%), ХБП (26 пациентов, 12%).

В японском регистре пациентов Fushimi AF Registry [267] среди пациентов с ФП (n=4464) авторы также рассмотрели подгруппу пациентов с сочетанием ФП и ИБС (n=647). Регистр включал данные пациентов 2 сердечно-сосудистых центров, 10 больниц и 64 амбулаторных учреждений. Самые распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с сочетанием ФП и ИБС включали АГ (485 пациентов, 75%), ХБП (337 пациентов, 52,1%), застойную СН (292 пациента, 45,1%). Помимо этого, в структуру сопутствующих заболеваний входили сахарный диабет (252 пациента, 38,9%) и перенесенный инсульт (126 пациента, 19,5%).

В российском регистре РЕКВАЗА (амбулаторные и стационарные пациенты с ФП) [268] подавляющее большинство пациентов с ФП и ИБС (n=2497) страдали АГ (2341 пациент, 93,8%) и ХСН (2251 пациент, 90,1%). Другими выявленными у них заболеваниями являлись ХБП (620 пациентов, 24,8%), инсульт / ТИА в анамнезе (564 пациента, 22,6%), сахарный диабет (534 пациента, 21,4%), ожирение (417 пациентов, 16,7%).

Анализ структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП и ИБС, проходивших лечение в кардиологическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы в 2018-2019 гг., был проведен также А.В. Дубининой и соавт. [269] в ходе ретроспективного исследования. Пациентов с ФП и ИБС (n=342) разделили на 2 группы в зависимости от наличия в анамнезе перенесённого ИМ. Все пациенты страдали АГ (n=214 (100%) в группе без ПИКС, n=128 (100%) в группе с ПИКС). Помимо этого, аналогично полученным нами данным, были широко распространены ХСН I–IV ФК по NYHA (n=213 (99,5%) в группе без ПИКС, n=127 (99,0%) у

пациентов с ПИКС), ХБП С2-С5 (n=210 (98%) в группе без ПИКС, n=127 (99%) у пациентов с ПИКС), инсульт (без указания типа инсульта) (n=44 (21%) в группе без ПИКС, n=38 (30%) у пациентов с ПИКС), сахарный диабет 2 типа (n=43 (20%) в группе без ПИКС, n=44 (34%) у пациентов с ПИКС), анемия (n=49 (23%) в группе без ПИКС, n=40 (31%) у пациентов с ПИКС).

Несмотря на различия в исследуемых популяциях в большинстве цитируемых выше исследований (как амбулаторные, так и госпитализированные пациенты) [238, 267, 268] и в нашем исследовании (только госпитализированные пациенты, плановый канал госпитализации) [270], у включенных в наше исследование на 1 этапе пациентов с ФП и ИБС в сравнении с результатами проведенных ранее зарубежных и отечественных исследований [238, 267, 268], структура сопутствующих заболеваний была сходной – среди пациентов с сочетанием ИБС и ФП очень широко распространены АГ, ХСН, сахарный диабет 2 типа и инсульт в анамнезе.

Полипрагмазия. С возрастом увеличивается не только количество сопутствующих заболеваний, но и количество используемых ЛС [270, 271], поскольку пациенты, страдающие от нескольких заболеваний, как правило, нуждаются в приеме нескольких препаратов [4, 17, 18]. Как было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, у полиморбидных пациентов риск полипрагмазии выше [271, 272], поэтому у таких пациентов потенциальная польза от назначения большого количества ЛС должна превышать возможные риски возникновения НР.

На первом этапе нашего исследования мы проанализировали структуру назначений ЛС у пациентов с ИБС и ФП (n=187, медиана возраста составила 88 [82; 90] лет), проходивших лечение в стационаре терапевтического отделения многопрофильного стационара г.Москвы за 2018-2019 гг. (плановый канал госпитализации). Среди включенных в наше исследование на 1 этапе 187 пациентов полипрагмазия (одновременное использование пяти и более ЛС [270]) встречалась в 96,3% случаев (180 пациентов). Более того, 28 (15,0%) пациентов принимали ≥ 10 ЛС. Медиана максимального количества одновременно принимаемых ЛС одним пациентом составила 7 [6; 9] ЛС.

Сходные результаты были получены в исследовании D. Millenaar и соавт. [273], в котором в том числе оценивалось влияние полипрагмазии на исходы пациентов с неклапанной ФП (n=18113). Среди всех участников исследования 27,8% пациентов были с сочетанием ИБС и ФП. В данной группе больных одновременный прием 5 и более ЛС имел место у 83% пациентов. Авторы обнаружили, что риск как больших, так и суммарно всех кровотечений был статистически значимо выше в группах пациентов, которые принимали 5-8 и ≥ 9 ЛС по сравнению с группой пациентов, принимавших ≤ 4 ЛС (log-rank $p < 0,0001$). При этом статистически значимых различий в возникновении тромбоэмболических осложнений между группами выявлено не было.

При этом наблюдалась положительная корреляция между количеством применяемых ЛС и уровнем приверженности (коэффициент корреляции 0,022; $p < 0,0001$). Оцениваемые события (инсульт, системные тромбоэмболии, кровотечения, летальные исходы) происходили статистически значимо чаще у пациентов с низким уровнем приверженности, по сравнению с пациентами, соблюдающими рекомендации врача ($p < 0,0001$).

В целом по данным литературы, распространенность полипрагмазии у пациентов с ФП широко варьирует от 40 до 95% в зависимости от исследуемой популяции, критериев включения и методов оценки [274-278]. С 1999-2000 по 2017-2018 гг. в США количество взрослых пациентов с полипрагмазией продолжало расти, увеличившись с 8,2% (7,2-9,2%) до 17,1% (15,7-18,5%) [279]. Распространенность полипрагмазии была выше у пожилых людей (23,5-44,1%), пациентов с сахарным диабетом (36,3-57,7%), а самая высокая распространенность полипрагмазии (40,6-61,7%) отмечена у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [279].

Исследования, в которых бы изучали частоту полипрагмазии у пациентов с сочетанием ИБС и ФП, немногочисленны. Так, N. Chen и соавт. [277] изучили НР, ассоциированные с полипрагмазией, у пациентов с ФП ≥ 75 лет ($n=338\ 810$, медиана возраста - $83,3 \pm 5,5$ года среди пациентов, принимавших 4 и менее ЛС, $82,8 \pm 5,2$ года - среди пациентов, принимавших ≥ 5 ЛС), включенных в базу данных the MarketScan Medicare Supplemental (база данных страховых компаний, содержащих информацию о выплате страховых взносов) в 2007–2015 гг. Из всех пациентов 5 и более ЛС принимали 52% ($n=176\ 007$) пациентов, похожие результаты были получены и в подгруппе пациентов с сопутствующей ИБС - 48,8%. Период наблюдения составил в среднем $2,0 \pm 1,8$ года. В результате было выявлено, что у пациентов, принимавших 5 и более ЛС, риск развития больших кровотечений (ОтнР 1,16 (95% ДИ: 1,12-1,20), $p=0,03$), но не ишемического инсульта (ОтнР 0,96 (95% ДИ: 0,92-1,00), $p=0,51$) был статистически значимо выше по сравнению с пациентами без полипрагмазии.

В работе 2023 г. L. Martínez-Montesinos и соавт. [280] изучили распространенность, факторы риска полипрагмазии и её влияние на клинические исходы у амбулаторных пациентов с ФП ($n=1050$, медиана возраста 77 [69–83] лет, из них 191 пациент с сопутствующей ИБС). Распространенность полипрагмазии (≥ 5 ЛС) в целом составила 32,9% ($n=345$). Среди пациентов с сочетанием ИБС и ФП полипрагмазия встречалась чаще - 35,7% ($n=123$) случаев. У пациентов с полипрагмазией большие кровотечения возникали статистически значимо чаще по сравнению с пациентами, получавшими менее 5 ЛС одновременно (ОШ 4,64 (95% ДИ: 3,17-6,55) против ОШ 2,27 (95% ДИ: 1,55-3,20) на 100 человеко-лет; $p=0,003$ между группами). Более того, полипрагмазия являлась независимым фактором риска развития больших кровотечений (скорректированное ОтнР 1,77 (95% ДИ: 1,07-2,92), $p=0,026$). Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера подтвердил полученные результаты (log-rank p -value = 0,002).

В проспективном исследовании N. Slater и соавт. [281] также попытались выяснить связано ли применение 5-9 ЛС в течение 3 месяцев после выявления ФП с более высоким риском летального исхода или ишемического инсульта по сравнению с теми, кто принимал 1-4 ЛС. В целом, частота полипрагмазии составила 68,9% ($n = 16\,271$). Согласно полученным данным, амбулаторные пациенты с ФП и ИБС подвержены полипрагмазии в 86,9% случаев (1031 пациент принимали 5-9 ЛС, 155 пациентов принимали 1-4 ЛС, $p < 0,01$) [281]. В течение периода наблюдения из всех исследуемых умерли 31,9% пациентов с полипрагмазией (5-9 ЛС) и 25,5% участников, принимавших 1-4 ЛС (ОтнР 1,32 (95% ДИ: 1,19-1,47), $p < 0,01$). Следовательно, полипрагмазия была ассоциирована с более высоким риском летального исхода (смерти от любой причины).

В недавнем исследовании H.J. Kim и соавт. [282] оценили распространенность, факторы риска полипрагмазии и её возможную связь с неблагоприятными клиническими исходами, включая смерть от всех причин, большие кровотечения, ишемический инсульт и госпитализации у пациентов в возрасте от 40 до 80 лет с впервые выявленной ФП по данным национальной службы медицинского страхования (*англ.* Korean National Health Insurance Service-Health Screening) за период с 2002 по 2013 гг. За период наблюдения (7,7 [6,8-8,3] лет) было выявлено 12241 (2,7%) пациентов (средний возраст 63 [54,0-70,0] года; 60% мужчины) с впервые установленным диагнозом ФП во время госпитализации или минимум на 2 амбулаторных визитах. Пациенты принимали одновременно 7 [5-9] ЛС, распространенность полипрагмазии (≥ 5 ЛС) составила 30,9% ($n=3784$). Перенесенный ИМ являлся одним из факторов риска полипрагмазии, как у пациентов с ФП, так и без таковой (для пациентов с ФП - ОШ 1,48 (95% ДИ: 1,35–1,62), $p < 0,001$, для пациентов без ФП – ОШ 1,54 (95% ДИ: 1,11–2,15), $p = 0,011$).

В ретроспективном исследовании, проведенном в США, исследователи оценили распространенность полипрагмазии и наиболее распространенные межлекарственные взаимодействия среди пожилых людей (≥ 65 лет) с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($n=404$, средний возраст $76,6 \pm 7,4$ лет) [283]. В среднем пациенты принимали на амбулаторном этапе перед госпитализацией $11,6 \pm 4,5$ препаратов. Среди всех пациентов 49,5% страдали ИБС, а 35,9% - ФП. Полипрагмазия (≥ 5 ЛС одновременно) была выявлена у 95% пациентов, а 278 пациентов (69%) одновременно принимали ≥ 10 ЛС [283]. Приблизительно у $\frac{3}{4}$ включенных пациентов обнаружено как минимум одно межлекарственное взаимодействие, которое потенциально может иметь серьезные клинические последствия (оценка производилась с помощью специального приложения).

В целом, наши данные совпали с результатами ряда исследований о высокой частоте полипрагмазии у пациентов с сочетанием ИБС и ФП [281, 283]. В то же время N. Chen и соавт. [277] и L. Martínez-Montesinos и соавт. [280] сообщили о существенно более низкой частоте

полипрагмазии у пациентов с подобным фенотипом полиморбидности - 48,8% и 35,7% соответственно. Наиболее вероятно, что такое различие в полученных результатах обусловлено существенными различиями в обследуемом контингенте: так, N. Chen и соавт. [277] использовали для анализа базу данных страховых компаний, содержащих информацию о выплатах страховых взносов, а L. Martínez-Montesinos и соавт. [280] – включали в свое исследование амбулаторных пациентов (в нашем исследовании анализировались лекарственные назначения пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар (плановый канал госпитализации)).

Необходимо отметить, что несмотря на распространенность полипрагмазии у обследованных нами госпитализированных пациентов с сочетанием ИБС и ФП (n=187), **антикоагулянты не были назначены** 131 пациенту (70,1%), а 40 пациентов (21,4%) не получали никакой антитромботической терапии (ни антикоагулянтов, ни антиагрегантов). Монотерапию антиагрегантами получал 91 пациент (АСК - 84 пациент (44,9%)) или клопидогрел - 7 пациентов (3,7%)). В целом, в группе пациентов с ИБС и ФП (n=187) ОАК принимали лишь 56 пациентов (30,0%) в том числе в составе ДАТТ – 8 человек (4,3%). ПОАК были назначены 49 пациентам (в том числе 7 пациентам в составе ДАТТ), чаще всего - ривароксабан (24 человека (12,8%), в том числе 3 пациентам в составе ДАТТ). Никому из пациентов не была назначена двойная антиагрегантная терапия, а двойная антитромботическая терапия (антиагрегант + антикоагулянт) была назначена 8 пациентам, чаще всего это была комбинация АСК + ривароксабан (5 пациентов (2,7%)). Необходимо указать, что мы анализировали листы назначения в историях болезни у пациентов с ИБС и ФП, госпитализированных в плановом порядке в терапевтическое отделение многопрофильного стационара, за период с 01 ноября 2018 по 30 апреля 2019 года.

В целом, наши данные совпали с результатами ряда исследований. Так, X. Guo и соавт. [271] (2022 г.) проанализировали реестр пациентов с ФП, проходивших лечение в амбулаторных или стационарных условиях. Исследование затрагивало проблемы полиморбидных пожилых пациентов, которые помимо ФП страдали также от других заболеваний. В исследовании более половины всех исследуемых с ФП не получали должной антикоагулянтной терапии [271]. ОАК были назначены 41,6% участников (32,2% принимали варфарин и 9,4% - ПОАК) [271]. Более трети участников принимали средства народной китайской медицины, которые были использованы в качестве альтернативы антикоагулянтам [271].

В недавнем исследовании (2024 г.) С. Onyebeke и соавт. [284] 36% пациентов с ИБС, проходивших лечение в стационаре, не принимали антитромбоцитарные ЛС и 38% - статины; среди участников данного исследования с сопутствующей ФП практически половина исследуемых (49%) не принимали антикоагулянты [284]. При этом полипрагмазия была обратно

ассоциирована с началом приема хотя бы одного из вышеуказанных рекомендованных ЛС (5-9 ЛС: ОтнР 0,67 (95% ДИ: 0,56-0,82); $p < 0,001$; ≥ 10 ЛС: ОтнР 0,50 (95% ДИ: 0,39-0,64), $p < 0,001$) и началом приема не менее половины рекомендованных врачом ЛС (5-9 ЛС: ОтнР 0,64 (95% ДИ: 0,51-0,81), $p < 0,001$; ≥ 10 ЛС: 0,50 (95% ДИ: 0,38-0,67), $p < 0,001$) [284].

В российском исследовании РЕКВАЗА [268] была оценена структура сопутствующей патологии, лекарственных назначений и исходы у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС ($n=2497$, средний возраст $72,2 \pm 9,9$ лет) [268]. Среди рассматриваемых пациентов 28,3% ($n=703$) пациента также перенесли ИМ. Только 39,1% ($n=976$) принимали должную антикоагулянтную терапию, в то время как 50,1% ($n=1252$) принимали антиагреганты вместо антикоагулянтов [268].

По данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА [285] только часть пациентов с сочетанием ИБС, ФП, АГ и ХСН ($n=285$) получали должное лечение антикоагулянтами, причем такая тенденция прослеживается на всех этапах лечения – на догоспитальном (45,2% в группе пациентов, перенесших ИМ, против 33,3% пациентов без ИМ), госпитальном (88,1% в группе пациентов, перенесших ИМ, против 88% пациентов без ИМ), после выписки через 3 года (61,3% в группе пациентов, перенесших ИМ, против 78,4% пациентов без ИМ) [285].

В исследовании РЕГИОН (2019 г.) [286] сравнили структуру сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений у пациентов с ОНМК в зависимости от наличия перенесенного ИМ ($n=1886$) (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН). Среди сопутствующих заболеваний ФП присутствовала у 42,7% в группе ОНМК+ИМ и у 23,8% в группе ОНМК без ИМ. При этом только 20,7% пациентов с ФП принимали антикоагулянты [286]. Причем крайне редкое использование антикоагулянтов отмечено как в группе пациентов, перенесших ИМ (19,9%), так и в группе пациентов без ИМ (21,4%) [286].

Учитывая результаты нашего, а также проведенных ранее исследований, можно предположить, что отсутствие должного приема антитромботических ЛС прослеживаются на всех этапах лечения – как в период госпитализации, так и после выписки на амбулаторном этапе, что обусловлено не только низким комплаенсом пациентов, но и недостаточным назначением данных ЛС лечащими врачами, в том числе в условиях стационара. Данный феномен носит название врачебной инертности и обозначает неспособность к своевременной модификации лечения при объективном наличии таковой необходимости [287]. Отсутствие мотивации у врача своевременно начать или модифицировать назначенное лечение нередко встречается при ведении пациентов с хроническими заболеваниями, в особенности малосимптомными, редко предъявляющих жалобы, которым необходимо длительное (пожизненное) лечение [287]. Что касается антитромботической терапии, то чаще всего причинами клинической инертности являются так называемая «когнитивная ригидность врача» (неспособность поменять личное мнение в пользу изменения стратегии лечения для улучшения качества оказываемой помощи),

недооценка риска ТЭО, нередко сопровождающаяся преувеличением риска кровотечений, и, в редких случаях, отсутствие должных знаний и умений [287].

В когортном исследовании С.Р. Саппон и соавт. [288] для выявления причин отсутствия должного антикоагулянтного лечения у пациентов с неклапанной ФП и высоким риском ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ баллов) провели опрос среди пациентов и врачей (сбор данных проведен 2017-2019 гг., анализ данных 2022-2023 гг.). Медиана возраста пациентов на момент исследования составила 76 [69;83] лет, 45,2% участников - женщины, средний балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ - 4 [3;6] балла. Большинство пациентов (92%) знали о своем заболевании – ФП, были осведомлены о риске ТЭО, включая инсульт (88,3%), и существовании лечения, которое может снизить риск инсульта (84,7%). В качестве такого лечения пациенты называли антиагреганты (74,7%), варфарин (73,4%), ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) (54,1%), другие ЛС (6,7%), другие средства, не являющиеся ЛС (8,6%). Информировали пациентов чаще всего врачи – кардиологи (75,5%) и терапевты на амбулаторном приеме (28,0%), реже – другие пациенты / члены семьи / друзья (10,0%), интернет (7,1%), телевидение (14,0%), другие немедицинские источники (3,6%). Некоторые пациенты были обеспокоены риском инсульта («крайне обеспокоены» - 4,7%; «очень обеспокоены» - 7,6%; «несколько обеспокоены» - 33,8%). С другой стороны, их также тревожил риск развития кровотечений («крайне обеспокоены» - 12,7%; «очень обеспокоены» - 17,0%; «несколько обеспокоены» - 26,6%). Именно из-за потенциального возникновения кровотечений больше половины пациентов (54,8%) предпочли бы отказаться от приема ОАК. Взвесив риск кровотечений с одной стороны, и риск инсульта с другой, 40,0% исследуемых придерживались мнения, что риск НР, связанных с приемом ОАК, превышает пользу (и только 30% пациентов посчитали, что польза ОАК превышает риск НР). Более того, чуть больше половины пациентов (51,9%) сообщили, что им ранее назначали ОАК, но они прекратили их прием из-за кровотечения (17,8%), личных предпочтений (9,1%), возникновения ТЭО (инсульт или тромбоз вен нижних конечностей) (1,1%), 9,1% пациентов считали, что ФП у них больше нет, ещё 13,7% опрошенных отменили ОАК по иной причине [288]. Большинство пациентов были довольны своим лечением (92,5%), по мнению 75,5% пациентов, ФП не снижала качество их жизни [288].

В ходе опроса терапевтов (n=817) наиболее вескими причинами отсутствия назначений антикоагулянтов называли пожилой возраст пациентов (14,7%), старческую астению (11,6%), высокий риск падений (21,4%), прием АСК, назначенный для лечения другого заболевания (20,8%), кровотечения, возникшие во время использования ОАК (14,8%), кровотечения, не связанные с приемом ОАК (8%) [288]. Согласно врачебным оценкам, у пациентов с ФП с отсутствием антикоагулянтов в лечении прогнозируемый риск инсульта был расценен как низкий в 25,2% случаях; у 20,4% пациентов риск развития кровотечений оценили как высокий; у

34,0% пациентов было низкое бремя ФП / эффективное лечение, направленное на контроль ритма [288]. По данным опроса врачей, в трети случаев имел место отказ пациента от приема антикоагулянта (33,3%) [288]. Хотя, необходимо отметить, что 38,3% пациентов готовы были использовать ОАК для снижения риска возникновения инсульта и ещё 26,8% нейтрально отнеслись к возможному назначению ОАК [288]. Таким образом, лечение антикоагулянтами могли бы принимать около 65% пациентов, но лечащие врачи большинства из этих пациентов не посчитали использование ОАК уместным [288]. Интересно, что среди пациентов, у которых врач указал отказ пациента в качестве причины не назначать ОАК ($n=272$), 24,6% пациентов ($n=67$) были готовы рассмотреть прием данных ЛС. А в 16,9% случаев и пациенты, и их лечащие врачи были солидарны в вопросе необходимости использования антикоагулянтной терапии [288].

Целесообразность назначения ОАК у участников исследования также проанализировали среди кардиологов [288]. Противопоказаниями к приему ОАК кардиологи считали предшествующее желудочно-кишечное кровотечение или внутричерепное кровоизлияние [288]. Как не подходящих кандидатов для приема ОАК кардиологи рассматривали пациентов с явным риском кровотечения, синусовым ритмом и низким риском ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} < 2$ баллов) [288]. Пациентам с наличием эпизода ФП в анамнезе, но длительно существующим синусовым ритмом рекомендовали использование ОАК [288]. По итогам внешней оценки, у 49,9% пациентов назначение ОАК сочли целесообразным, у 29,3% потенциально целесообразным и только в 20,8% случаев ОАК расценили, как вряд ли уместные [288].

Лечащих врачей также попросили пересмотреть информацию о данных пациентах и их текущем клиническом состоянии для повторного решения вопроса о необходимости назначения ОАК. В результате, клиницисты посчитали необходимым использование ОАК у 27,1% ($n=221$) рассматриваемых пациентов, что сильно разнится с суммарным количеством пациентов, которые были отнесены группой кардиологов к подходящим кандидатам для лечения ОАК ($n=647$, 79,2%) [288]. Основными причинами (не взаимоисключающими) отсутствия назначения ОАК (несмотря на необходимость использования антикоагулянтной терапии, по оценке кардиологов) были отказ пациента (38,5%), низкое бремя ФП / эффективный контроль ритма на фоне лечения (32,6%), высокий риск падений (29,9%), низкий риск возникновения инсульта (24,0%), прием АСК (назначена по другой причине) (22,7%) [288]. Через 1 год у данных пациентов вновь проанализировали принимаемые ЛС: в результате только 14,6% пациентам были назначены ОАК [288].

При анализе регистра PINNACLE [289] пациентов с неклапанной ФП и высоким риском ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ баллов) из 970477 пациентов 40,0% ($n=387975$) не получали ОАК, но в течение 13 ± 7 месяцев 14,4% ($n=55879$) из них ОАК были всё же назначены. С более низкой частотой назначений данных ЛС был ассоциирован высокий риск развития кровотечения [289].

В проспективном многоцентровом регистровом исследовании The Global Anticoagulant Registry in the FIELD–Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) [290] проанализировали данные пациентов из Великобритании с недавно выявленной (в течение 6 недель до включения в регистр) неклапанной ФП за периоды 2011–2013 гг. (n=830), 2013–2014 гг. (n=902), 2014–2015 гг. (n=850), 2015–2016 гг. (n=900). Среди всех участников исследования 42,7% - женщины, средний возраст на момент выявления ФП составил $74,5 \pm 9,5$ года, высокий риск ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ баллов) был выявлен у 89,7% пациентов. Несмотря на рост назначений ОАК с 54,7% (2011-2013 гг.) до 73,1% (2015–2016 гг.), что сходно с мировой практикой с 44% (2010 г.) до 71% (2016 г.) [291], недостаточное назначение ОАК встречалось почти у четверти пациентов с высоким риском ТЭО [290]. Основными объективными причинами отсутствия антикоагулянтной терапии в выборке 2015-2016 гг. были отказ пациента (11,2%) и решение врача (11,8%) [290]. Риск кровотечения в 65% случаев влиял на решение врача в пользу отказа от назначения ОАК [290].

В канадской работе P.J. Devereaux и соавт. [291] пациентам с застойной СН или ИМ и врачам общей практики предложили оценить допустимый риск кровотечения при антитромботической терапии у пациентов с ФП с целью предотвращения инсульта. Участникам объяснили возможные осложнения заболевания при отсутствии должного лечения и НР, которые могут возникнуть на фоне медикаментозного лечения. В итоге, пациенты сообщали о статистически значимо большем допустимом максимальном количестве кровотечений на фоне применения варфарина, по сравнению с врачами (17,4 против 10,3, соответственно, $p < 0,001$) [290]. Таким образом, пациенты были сильнее обеспокоены риском инсульта, нежели риском кровотечения, что могло бы позволить лечащему врачу успешно продолжить антикоагулянтную терапию у данных пациентов даже при возникновении кровотечений. В то время как врачи уделяли больше внимания риску кровотечения, однако, допустимое максимальное количество кровотечений по мнению клиницистов разнилось [290].

Несмотря на опасения пациентов о существующих рисках развития инсульта и кровотечений, большинство пациентов готовы принимать лечение антикоагулянтами [288]. Однако, их лечащие врачи редко (меньше, чем половине пациентов) рекомендуют прием данных ЛС [288]. Как показывает реальная практика, для принятия решения о необходимости приема антикоагулянтов клиницисты руководствуются не только риском ТЭО, но и продолжительностью эпизодов ФП [288]. Пароксизмальная ФП часто ошибочно считается параметром более низкого риска ТЭО по сравнению с постоянной ФП [292]. В целом, правила, которых придерживаются лечащие врачи, неоднородны. Оценка риска кровотечений играет огромную роль при принятии врачом решения о назначении антикоагулянтов [290, 291]. Градация допустимых кровотечений на фоне приема антитромботических ЛС отличается у разных специалистов [290]. Данные отличия могут быть причиной недостаточного

использования рассматриваемых ЛС [290]. И даже после повторной оценки состояния пациентов и наличии рекомендаций от нескольких специалистов в пользу назначения ОАК, менее половины лечащих врачей готовы пересмотреть своё решение [288]. Полученные данные подчеркивают важность не только приверженности пациента, но и осведомленности лечащего врача о необходимости регулярной оценки назначаемого лечения и мотивации к назначению антитромботической терапии.

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, нами обнаружено, что, *чем старше были пациенты, тем реже им были назначены ОАК*: $\beta = -0,085$, ОШ 0,918 (95% ДИ: 0,868-0,971), $p = 0,003$. Сходные данные получены, в частности, и в цитируемом выше когортном исследовании С.Р. Саппон и соавт. [288].

В связи с недостаточным осведомлением применения ОАК у пожилых пациентов с ФП, врачи нередко с осторожностью подходят к их назначению у лиц старших возрастных групп. В уже упомянутом исследовании GARFIELD-AF [290] пациенты в возрасте ≥ 75 лет принимали ОАК реже.

Отдельно пациентов 75 лет и старше (медиана возраста 85 [81; 90] лет) с неклапанной ФП, проходивших лечение в стационаре в 2017-2022 гг., рассмотрели на предмет назначения антикоагулянтов, в исследовании, проведенном в Пекине [294]. У пациентов старшего возраста назначение ОАК статистически значимо чаще наблюдалось при выписке, чем при поступлении (44,04% по сравнению с 22,71% соответственно, $p < 0,001$) [294]. Из них ПОАК назначали в 69,51% случаев при поступлении и 73,58% при выписке [294]. Антитромбоцитарные ЛС принимали 36,8% пациентов [294]. После поправок на сбивающие факторы с повышенным риском кровотечений статистически значимо была ассоциирована старческая астения - ОтнР 2,294 (95% ДИ: 1,264-4,160), $p = 0,006$; также старческая астения была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском смерти от всех причин - ОтнР 4,947 (95% ДИ: 1,999-12,242), $p = 0,001$, но не с риском смертельных кровотечений. ТЭО, включая ишемический инсульт, также чаще встречались среди пациентов с синдромом старческой астении.

В испанском исследовании S. Raposeiras-Roubín [295], в котором приняли участие 4724 пациента в возрасте 80 лет и старше с ФП, 43% пациентов страдали мальнутрицией. Авторы обнаружили, что пациентам с полноценным питанием ОАК назначали чаще, чем пациентам с недостаточным питанием (79,5% против 71,7% соответственно, $p < 0,001$). Недостаточность питания была не только независимым фактором повышенного риска смертности, но и была ассоциирована с повышенным риском ишемического инсульта и больших кровотечений.

Таким образом, в реальной клинической практике ОАК часто не назначаются пациентам старших возрастных групп. У пожилых пациентов, включая тех, кто не принимает ОАК, нередко встречаются низкий ИМТ, старческая астения, низкая повседневная активность, плохое питание

(синдром мальнутриции), сниженные когнитивные функции, полипрагмазия, что может предрасполагать к развитию кровотечений [295, 296]. Установлено, что вероятность назначения ОАК снижается в среднем на 3,7% при наличии каждого гериатрического синдрома [153, 297, 298]. И это при том, что предыдущие исследования [153, 298] показали, что именно пожилые пациенты с ФП могут получить большую выгоду при приеме ОАК, по сравнению с более молодыми пациентами, в плане снижения риска инсульта.

Больше, чем у половины обследованных нами пациентов (n=99, 52,9%) встречались потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС (**STOPP-критерии**). В ранее проведенных исследованиях число пациентов, у которых был выявлен как минимум 1 STOPP-критерий, варьировало ввиду неоднородности популяций и различий в дизайнах исследований от 20,5% до 79% [299-303].

Самыми распространенными STOPP-критериями среди рассмотренных нами пациентов были: ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров) (35,8%), препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии) (7,0%), ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы) (5,9%).

В одном из опубликованных исследований [303] были проанализированы данные 715 пожилых пациентов, экстренно госпитализированных в стационар (медиана возраста 77 [72-82] лет, 54% - женщины). Среднее количество назначенных ЛС составило 6 (от 0 до 21). Полипрагмазия (применение ≥ 5 ЛС) встречалась больше, чем у половины пациентов (52%), из них 41% (n=293) пациентов принимали 6-10 ЛС, а 11% (n=81) принимали более 10 ЛС. STOPP-критерии были выявлены у 35% (n=247) пациентов, из которых у трети (n=82) наблюдались сопутствующие НР. Среди данных пациентов некорректные назначения чаще затрагивали центральную нервную систему (прием в течение длительного времени (более 1 месяца) длительно действующих бензодиазепинов; ЛС, повышающих вероятность падений у лиц, уже склонных к падениям (бензодиазепины, нейролептики и вазодилататоры); ненадлежащее использование опиатов и НПВП).

В другой работе [302] авторы наблюдали 117 пациентов старше 65 лет (средний возраст $77,4 \pm 6,5$ лет, 45% - женщины), госпитализированных по поводу пневмонии. STOPP-критерии были выявлены у 24 (20,5%) пациентов. ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре были назначены 5 (17,2%) пациентам.

В недавнем исследовании М. Szoszkiewicz и соавт. [304] STOPP-критерии встречались у 73% пожилых людей, наблюдавшихся в центрах дневного пребывания в 2022-2023 гг. Большинство необоснованных назначений были также связаны с сердечно-сосудистой системой

- 35% и центральной нервной системой - 20%, но структура выявленных критериев несколько отличалась. К примеру, одними из самых распространенных STOPP-критериев были: регулярное использование опиатов без сопутствующих слабительных средств (7,8%), использование ЛС, вызывающих запор, при хроническом запоре (7,3%), использование бензодиазепинов в течение более 4 недель (5,6%).

Практически у всех пациентов (99,5%), вошедших в 1 этап нашего исследования, были выявлены **START-критерии**. Самыми частыми выявленным нами START-критериями являлись: статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет (93,1%), варфарин при ФП (70,6%), клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (34,8%), препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе (16,6%), кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз (16,6%), витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе (12,3%), регулярный прием ингаляционных β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (11,8%), регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами (7,5%), ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой (5,4%).

В описанном ранее исследовании S.J. Lee и соавт. [302] START-критерии были выявлены у 31 (26,5%) пациента. Большую часть рекомендованных, но не назначенных ЛС, составили также ЛС, используемые для лечения сердечно-сосудистой системы. Отсутствие назначения статинов составляло 10,9% [302], варфарина при ФП - 4,3% [302], кальция и витамина D у пациентов с остеопорозом - 10,9% [302], регулярного приема ингаляционных β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести - 8,7% [302].

Отсутствие статинов в структуре лекарственных назначений прослеживается во многих исследованиях, в т.ч. отечественных. Как и в нашем исследовании, многие пациенты (58,0% (n=327)), данные которых были включены в российский регистр РЕКВАЗА, не принимали статины после ИМ [268]. Сходная картина наблюдалась и по данным регистра РЕГИОН: после перенесенного ИМ статины принимали лишь 28% пациентов [288].

В работе М. Szoszkiewicz и соавт. [304] START-критерии встречались в 74% случаев. Большинство START-критериев были связаны с сердечно-сосудистой системой и желудочно-кишечным трактом (37,7 и 25,2% соответственно). Аналогично одним из наиболее распространенных START-критериев было неназначение статинов при наличии ССЗ в анамнезе (6%).

Используемая нами **шкала АХН** (*англ.* Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB), разработанная М. Boustani и соавт. [305], в проведенных исследованиях прогнозировала развитие КН и ухудшение физического функционирования у пожилых людей [306-308]. У пациентов с ИБС и ФП, включенных в настоящее исследование на 1 этапе, медиана суммарного балла по шкале АХН составила - 1 [1; 2]. Как минимум 1 балл по шкале АХН выявлен у 86,6% исследуемых (n=162). Половина пациентов (n=81 (50%)) из тех, кто принимал препараты с антихолинергической активностью, принимали 1 ЛС с 1 баллом по шкале АХН. Ещё 6,8% (n=11) пациентов суммарно набрали 3 или 4 балла по данной шкале. Самыми распространенными ЛС были препараты для лечения ССЗ (метопролол, фуросемид, варфарин, изосорбида динитрат) и их комбинации (Таблицы №№3.2.10, 3.1.11).

Использование антихолинергических препаратов в мировой практике варьирует от 12,5% до 49,5% [309, 310]. В исследовании М. L. Ancelin и соавт. [311], проведенном в амбулаторных учреждениях на юге Франции, 51 (14%) из 372 пожилых людей принимали хотя бы 1 ЛС с антихолинергической активностью. При оценке КФ у пациентов, использующих ЛС с антихолинергическими свойствами, обнаружено, что у них были статистически значимо хуже показатели времени отклика / времени простой реакции (*англ.* simple reaction time), внимания, запоминания повествования (*англ.* narrative recall), беглости речи и, в меньшей степени, называния объектов и визуально-пространственного мышления (*англ.* visuospatial construction) (все $p < 0,01$). У 19% испытуемых выявили додементные КН. Такие пациенты чаще принимали препараты с антихолинергической активностью по сравнению с пациентами без КН, однако различий в частоте деменции через 8 лет наблюдения выявлено не было (16% против 14% из тех, кто не принимал препараты с антихолинергической активностью).

Однако в некоторых других исследованиях была продемонстрирована связь между приемом антихолинергических ЛС и повышенным риском развития деменции [310, 312, 313]. Кроме того, одновременное применение нескольких препаратов с антихолинергическим действием еще больше увеличивает вероятность развития неблагоприятных событий [314]. Суммарный эффект от приема нескольких ЛС с антихолинергическими свойствами может негативно влиять на КФ, физические функции и повысить риск падений [315], смертности, увеличивать количество госпитализаций [316, 317]. Антихолинергическое бремя является предиктором как когнитивных, так и физических нарушений у пожилых людей [253]. Опрос

медицинских работников показал, что только 44% из них знали о негативном влиянии антихолинергических ЛС на КФ [318].

В реальной практике клиницисты порой не связывают возникновение КН и/или ухудшение физического функционирования у пациента с приемом антихолинергических препаратов, они назначают такие ЛС в чрезмерных дозах или неоправданных комбинациях, а ухудшение состояния пациента объясняют возрастными особенностями [311]. Более того, большинство таких ЛС относятся к безрецептурным, что ещё в большей степени повышает риски развития полипрагмазии и вышеперечисленных осложнений [311].

По сравнению с данными мировой литературы, участникам нашего исследования гораздо чаще назначали как минимум 1 ЛС с антихолинергической активностью, тем самым повышая риск развития КН и ухудшения физического состояния данных пациентов. Следовательно, необходимо повышать осведомленность медицинских работников о возможных НР данных препаратов и внедрять алгоритмы, которые помогут оптимизировать фармакотерапию пациентов с ИБС и ФП для повышения качества оказываемой медицинской помощи.

5.2 Обсуждение результатов 2 этапа исследования

5.2.1 Обсуждение результатов эхокардиографии

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с сочетанием ИБС и ФП, по сравнению с группой больных с ИБС, статистически значимо выше линейные и объемные параметры размера ЛП – передне-задний размер ($p=0,007$), минимальный и максимальный объем, индекс объема (во всех трех случаях $p=0,001$). В доступной литературе удалось найти единичное специально спланированное исследование [103], где проводился сравнительный анализ в том числе эхокардиографических характеристик у пациентов с наличием ИБС и ИБС и ФП. В отличие от нашей работы, в рассматриваемом исследовании [103], первичной целью являлся анализ взаимосвязи толщины эпикардальной жировой ткани с наличием ФП у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС ($n=199$). В числе прочих результатов авторы обнаружили, что, как и в нашей работе, у больных с сочетанием ИБС и ФП, по сравнению с пациентами с ИБС, но без ФП, статистически значимо выше линейный размер ЛП – соответственно, $43,12 \pm 5,84$ мм и $36,51 \pm 4,50$ мм ($p < 0,001$). В другом исследовании [239] изучали влияние сопутствующей ИБС на клинические характеристики и исходы на протяжении одного года наблюдения у пациентов с ФП на среднем Востоке ($n=2020$; средний возраст 68-69 лет). В описываемой работе продемонстрировано [104], что количество пациентов с диаметром ЛП $> 4,5$ см было статистически значимо ($p < 0,0001$) выше среди подгруппы лиц с сочетанием ИБС и ФП, но по сравнению с пациентами только ФП (без ИБС) – 64,9% и 42,8%, соответственно.

В доступной литературе не удалось найти исследований, где сравнивались бы объемные характеристики полости ЛП среди больных с ИБС и с сочетанием ИБС+ФП [104], однако имеются данные о предиктивной значимости объемных и линейных размеров ЛП в отношении развития ФП после коронарного шунтирования [105]. В исследование [104, 105] вошло 100 пациентов с ИБС (средний возраст $56,9 \pm 7,8$ лет; из них мужчины – 68%), направленных на плановое коронарное шунтирование и не имевших в анамнезе ФП. Для оценки структурно-функциональных показателей миокарда выполнялась стандартная 2D ЭхоКГ и 2D speckle tracking ЭхоКГ. Пациенты наблюдались в течение периода госпитализации и на протяжении 30 суток после выписки из стационара. Авторы установили, что в группе пациентов, у кого дебютировала ФП, в сравнении с больными с сохраненным синусовым ритмом были статистически значимо выше линейные размеры ЛП - передне-задний (соответственно, $4,9 \pm 0,3$ см и $4,43 \pm 0,2$ см), поперечный (соответственно, $4,6 \pm 0,2$ см и $4,4 \pm 0,2$ см) и продольный (соответственно, $6,3 \pm 0,4$ см и $5,6 \pm 0,4$ см; $p < 0,001$ для всех сравнений) и объемы ЛП – максимальный (соответственно, 102 ± 5 мл и 96 ± 7 мл) и минимальный (соответственно, 63 ± 7 и 58 ± 9 мл; $p < 0,001$ также для всех сравнений) [104].

В настоящем диссертационном исследовании обнаружено, что у пациентов с ИБС и сопутствующей ФП по сравнению с пациентами с ИБС без ФП статистически значимо ниже усредненный стрейн и усредненная скорость стрейна ЛП ($p = 0,002$ в обоих случаях). Подобные результаты соотносятся с данными литературы [104]. В частности, в описываемой выше работе [105] продольный стрейн ЛП принимал статистически значимо меньшие значения среди пациентов, у кого после коронарного шунтирования возникла ФП, в сравнении с теми, у кого сохранялся синусовый ритм – соответственно, $20,4 \pm 1,7\%$ против $22,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$). Сходные данные получены и в других работах [104, 232, 233], имевших похожий дизайн. Иных работ, схожих по своему дизайну с настоящей работой, где анализировались бы параметры деформации ЛП в доступной литературе, найти не удалось.

Еще одним важным результатом настоящего исследования стало обнаружение статистически значимо более высоких значений индекса жесткости миокарда ЛП у пациентов в группе ИБС в сочетании с ФП по сравнению с больными с ИБС без ФП ($p = 0,028$) [104]. Среди опубликованных исследований, где оценивался бы указанный показатель у аналогичных категорий пациентов найти не удалось. Вместе с тем, как повышенный индекс жесткости, так и сниженный стрейн ЛП и его скорость указывают на рост жесткости миокарда ЛП в условиях сочетания ИБС с ФП [104, 320-323].

Рост жесткости миокарда ЛП в условиях сочетания ИБС и ФП можно объяснить рядом факторов [104, 228, 323]. Прежде всего, ИБС сочетающая в себе макро- и микрососудистые изменения, ведет к ишемии ткани предсердий, а она, в свою очередь, способствует локальному воспалению с дальнейшим фиброзом и в итоге удлинением времени проведения импульсов по

предсердиям, что служит предрасполагающим фактором в механизмах развития ФП: фокальной эктопии (пейсмейкерная импульсация, из миокарда предсердий, по своей локализации иных по сравнению с синусовым узлом), феномена re-entry и нейрогенной альтерации (изменения в вегетативной иннервации миокарда предсердий) [104, 228].

Во-вторых, формируется репаративный фиброз, направленный на замещение погибших кардиомиоцитов и нарушающий электрофизиологическую целостность ткани предсердий, что нарушает проводимость, создавая основу для появления очагов re-entry [104, 323]. Непосредственной причиной возникновения ФП на фоне ИБС может быть не только хроническая ишемия, но и развитие острых очагов инфарктов миокарда предсердий с гибелью клеточных элементов и образованием рубцовых зон [104, 324]. Ишемия миокарда обуславливает также местное асептическое воспаление, которое, в свою очередь, ведет к ФП [104, 323]. Подтверждением роли провоспалительных изменений в развитии ФП в условиях наличия ИБС может служить повышение уровня ряда традиционных медиаторов воспаления после коронарных событий, в частности интерлейкина-6 и С-реактивного белка, которые тесно взаимосвязаны с ФП у больных с ИБС [104, 325, 326]. Данные молекулы способны стимулировать фиброз, а интерлейкин-6 также может модулировать образование металлопротеиназы второго типа и уже таким образом влиять на процесс фиброобразования [104, 327].

Наконец, факторы врожденного иммунитета также влияют на ремоделирование тканей предсердий в условиях сочетания ИБС и ФП и формируют плацдарм для фиброза миокарда и как результат повышения его жесткости [104]. Например, имеются сведения об участии Toll-подобных рецепторов (компоненты врожденной иммунной системы) в инфицировании ткани сердца [104]. У больных с острым инфарктом миокарда и ФП уровень Toll-подобных рецепторов типа 2 и 4 и их сигнальных белков был существенно выше, в сравнении со здоровыми лицами или пациентами с острым инфарктом миокарда, но не имеющих ФП [104, 328].

В рамках настоящей работы в группе пациентов с ИБС в сочетании с ФП, в сравнении с пациентами только с ИБС, были обнаружены статистически значимо меньшие значения глобального продольного стрейна ЛЖ (по абсолютного значению; $p=0,016$), его скорости ($p=0,019$), скорости циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,01$) и некоторая тенденция к снижению абсолютного значения циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,01$). В доступной литературе удалось найти единичную работу A.S.M. Sabry и соавт. [105], которая уже цитировалась выше. В ней среди прочего изучалась прогностическая значимость продольного стрейна ЛЖ в отношении риска развития ФП у пациентов с ИБС, перенесших коронарное шунтирование. Авторы установили, что в группе пациентов, у кого дебютировал ФП, по сравнению с больными с синусовым ритмом имелись статистически значимо более низкие абсолютные значения глобального продольного стрейна ЛЖ: $-14 \pm 2,2\%$ и $-18 \pm 3,2\%$, соответственно ($p < 0,001$). Такие

результаты в известной мере соотносятся и данными, полученными в нашем исследовании. Интересно отметить, что в этой же работе [104, 105] глобальный продольный стрейн ЛЖ служил статистически значимым предиктором развития ФП после процедуры коронарного шунтирования (отношение шансов 0,643, 95% доверительный интервал 0,488-0,846, $p < 0,001$).

Результатов сравнительного анализа значений скорости глобального продольного и циркулярного стрейна ЛЖ у больных с ИБС в сочетании с ФП по сравнению с пациентами только с ФП в доступной литературе найти не удалось. Однако, имеющиеся сведения [104, 329] об обратной взаимосвязи между скоростью циркулярного стрейна и количеством рубцовой ткани при моделировании инфаркта миокарда на экспериментальной модели лабораторных грызунов, позволяют считать, что полученные в настоящей диссертационной работе данные в отношении скорости стрейна в виде более низких значений продольного и циркулярного в группе пациентов с сопутствующей ФП, также косвенно свидетельствуют о более выраженной фиброзной трансформации миокарда в этой группе пациентов.

В нашем исследовании также было обнаружено, что у пациентов с сочетанием ИБС и ФП в отличие от пациентов только с ИБС статистически значимо ($p = 0,042$) выше значения скорости пика Е ($p = 0,042$) и скорости трикуспидальной регургитации ($p = 0,048$). В доступной литературе не удалось найти исследований, где проводился и был представлен в опубликованных результатах сравнительный анализ скорости пика Е и скорости трикуспидальной регургитации в аналогичных группах пациентов. Вместе с тем в неоднократно цитируемой выше работе А.С.М. Sabry и соавт. [104, 105] были обнаружены статистически значимо большие значения соотношения E/e' (авторы не указывают конкретный вариант – латеральный/септальный/средний показателя e') в группе пациентов с ИБС и сопутствующей ФП в сравнении с пациентами только с ИБС – соответственно, $9,84 \pm 2,15$ и $7,4 \pm 2,3$ ($p < 0,001$). Подобные результаты могут отражать более высокие значения давления наполнения ЛЖ в условиях сочетания ИБС и ФП и свидетельствовать о более выраженных нарушениях его диастолической функции при подобном сочетании заболеваний [104, 105]. Аналогичным образом, и выявленные в настоящей диссертационной работе различия в скорости пика Е и скорости трикуспидальной регургитации могут указывать на более глубокие нарушения диастолической функции левого желудочка, поскольку оба данных эхокардиографических параметра косвенно характеризуют функцию расслабления миокарда и давление в ЛП и в числе прочего входят в показатели, которые возможно оценивать для описания диастолической функции сердца, в том числе и при ФП [257].

При сравнительном анализе линейных размеров сердца и объемных характеристик левых камер сердца *между группами пациентов с наличием / отсутствием кровотоков* в анамнезе обнаружено единственное статистически значимое различие: индекс конечно-диастолического объема у мужчин с наличием кровотоков в анамнезе был статистически

значимо ниже (вместе с тем стремясь к пограничному значению со статистической значимостью $p=0,048$), чем у пациентов без кровотечений. Возможным объяснением подобных результатов может служить тенденция ($p=0,33$) к меньшей встречаемости в анамнезе в целом в группе пациентов с наличием в анамнезе постинфарктного кардиосклероза, в сравнении с группой пациентов без кровотечений в анамнезе (соответственно, 64,4% и 73,3%). Как известно, перенесенный инфаркт миокарда (инфаркт миокарда в анамнезе) при выраженном объеме пораженного миокарда может сопровождаться ремоделированием полости ЛЖ, включая его дилатацию, что отражается в увеличении в том числе и индекса КДО [330].

При проспективном наблюдении в группе пациентов без кровотечений, в сравнении с пациентами с их наличием, обнаружены статистически значимо большие значения конечно-диастолического размера ЛЖ (стремящиеся, однако к пограничным со статистической значимостью значениям достоверности – $p=0,049$), статистически значимо меньшие значения скорости продольного стрейна ЛЖ ($p=0,008$). Аналогичным образом, возможным объяснением подобных закономерностей может служить статистически значимо большая встречаемость в группе без кровотечений при проспективном наблюдении пациентов с наличием в анамнезе постинфарктного кардиосклероза ($p=0,001$), что закономерным образом, как уже указывалось выше, сопровождается более выраженными процессами ремоделирования полости ЛЖ с увеличением его размеров, а также снижением деформационных характеристик миокарда [331]. Вместе с тем при проспективном наблюдении статистически значимые различия наблюдались именно в отношении скорости продольного стрейна, а не его абсолютных значений. Потенциальным объяснением таких результатов может служить тот факт, что согласно мнению ряда исследователей [332, 333], именно скорость продольного стрейна более чувствительна в сравнении непосредственно с абсолютными значениями стрейна в отношении особенностей сократимости миокарда и в меньшей степени подвержена изменениям в зависимости от сопутствующей нагрузки на миокард.

Также в настоящем исследовании выявлено, что в группе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения имелось статистически значимо большее количество пациентов со значениями стрейна ЛП ниже нормы ($p=0,001$). Потенциальным объяснением подобных закономерностей может служить провоспалительный фон, который, с одной стороны, как показывают научные данные [334] взаимосвязан с наличием кровотечений у пациентов с ФП, получавших ПОАК, – уровень высокочувствительного С-реактивного белка у них служил предиктором повышенного риска развития больших кровотечений (ОШ 2,77 (95% ДИ: 1,687-4,548), $p<0,001$), а с другой стороны, коррелирует с фиброзом миокарда и служит одним из патогенетических механизмов развития ФП с первичной более выраженной реакцией на такие

патологические перестройки более тонкого миокарда предсердий, что отражается на снижении его деформационных характеристик [335, 336].

Следовательно, у пациентов с ИБС в условиях сопутствующей ФП наблюдаются более выраженные процессы ремоделирования полости ЛП и более глубокие изменения в миокарде ЛП и ЛЖ, заключающиеся, вероятно, в повышении его жесткости на фоне профибротических изменений и закономерно в еще большей степени нарушающие процессы диастолической релаксации. Кроме того, нельзя исключить, что в основе данных нарушений определенную роль играют провоспалительные изменения, которые опосредуют взаимосвязь соединительнотканной перестройки миокарда ЛП с наличием геморрагических событий у пациентов с ИБС и сопутствующей ФП, получающих ПОАК.

5.2.2 Обсуждение результатов тестирования когнитивных функций и психического статуса пациентов и оценки качества жизни

Когнитивный статус пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей ФП. При анализе результатов проведенных когнитивных тестов выявлено, что среди пациентов с ИБС с наличием сопутствующей ФП по сравнению с пациентами с ИБС без сопутствующей ФП: было статистически значимо меньше лиц с итоговым количеством баллов по КШОПС 28-30 ($p=0,003$). Пациенты с ИБС с наличием сопутствующей ФП затратили статистически значимо больше время на выполнение части 3 теста Струпа ($p=0,048$) по сравнению с пациентами без сопутствующей ФП, что свидетельствует о том, что наличие сопутствующей ФП обуславливает худшее состояние управляющих (исполнительных) функций [337, 338] у пациентов с ИБС. Необходимо упомянуть, что обследованные нами пациенты с наличием сопутствующей ФП были статистически значимо старше и у них был статистически значимо больше ИМТ, чем у пациентов без сопутствующей ФП. Кроме того, у включенных во 2 этап настоящего диссертационного исследования пациентов с сопутствующей ФП был статистически значимо выше уровень креатинина в сыворотке крови и статистически значимо ниже рСКФ по сравнению с пациентами без сопутствующей ФП. Исходя из этого, мы выполнили однофакторный линейный регрессионный анализ и обнаружили, что результаты всех проведенных когнитивных тестов были статистически значимо линейно зависимы от возраста пациентов ($p<0,05$ во всех случаях)), но ни один из результатов не зависел линейно от ИМТ ($p>0,05$ во всех случаях); от уровня креатинина в сыворотке крови статистически значимо линейно зависило только количество слов при отсроченном воспроизведении ($p=0,047$), тогда как от рСКФ статистически значимо линейно зависели итоговые баллы по МоСА ($p<0,001$) и КШОПС ($p=0,003$), время выполнения части А и части В теста ТМТ ($p=0,027$ и $p=0,003$ соответственно) и части 3 теста Струпа ($p=0,046$), а также

количество названных слов при отсроченном воспроизведении в тесте "10 слов" ($p=0,038$). С учетом полученных результатов однофакторного линейного регрессионного анализа далее нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных. Согласно полученным результатам, наличие ФП было статистически значимо ассоциировано только с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 27 (ОШ 2,33 (95% ДИ: 1,15-4,71), $p=0,019$), тогда как возраст ≥ 65 лет был статистически значимо ассоциирован с результатами всех трех когнитивных тестов (итоговый балл по КШОПС ≤ 27 , итоговый балл по МоСА ≤ 25 , время выполнения части 3 теста Струпа $\geq 175,0$ с; соответственно, $p=0,038$, $p=0,005$, $p=0,003$); рСКФ < 70 мл/мин/1,73 м² была предиктором наличия КН, определяемых как итоговый балл по МоСА ≤ 25 ($p=0,028$), а также была ассоциирована с увеличенным временем выполнения части 3 теста Струпа ($p=0,01$), а рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². - лишь с итоговый балл по МоСА ≤ 25 ($p=0,012$). Учитывая полученные результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, мы выполнили множественный логистический регрессионный анализ (с поправкой на возраст): **наличие ФП было по-прежнему ассоциировано с наличием когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по КШОПС ≤ 27 : ОШ 2,02 (95% ДИ: 1,05-4,20), $p=0,048$.**

Имеющиеся в доступной литературе исследования, описывающие влияние сочетания ИБС/ОКС и ФП на КФ малочисленны, а результаты их противоречивы [203, 215, 216]. Так, значимость ФП как фактора, повышающего риск развития КН у пациентов после ИМ, среди прочего, была изучена в исследовании М.С. Johansen и соавт. [203]: после исключения из анализа отдельно пациентов с исходно имеющейся ФП ($n=536$), а затем в принципе всех пациентов с этим нарушением ритма ($n=2919$), различий в результатах когнитивных тестов авторы не обнаружили. В свое исследование М.С. Johansen и соавт. [203] включили пациентов с перенесенным в течение периода наблюдения первым в жизни ИМ из 6 проспективных когортных исследований (Atherosclerosis Risk in Communities Study; Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study; Cardiovascular Health Study; Framingham Offspring Study; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis и Northern Manhattan Study), проведенных в США. Целью работы являлось изучение возможных изменений в когнитивном статусе пациентов на фоне дебюта ИМ. Из исследования исключались лица, имеющие на момент включения в анамнезе ИМ, деменцию или инсульт, а также те, у которых данные события возникли до первого когнитивного тестирования [203].

В датском национальном популяционном когортном регистровом исследовании [215] оценивался долгосрочный (вплоть до 35 лет периода наблюдения) риск развития деменции у пациентов, перенесших ИМ и проживших не менее года с этого момента (209754 пациента с ИМ и 1003763 человека из общей популяции - группа сравнения; средний возраст 70,3 года, 63%

мужчины; медиана периода наблюдения - 7,7 [4,0-13,1] лет для пациентов с ИМ и 9,8 [5,2-16,0] лет - для общей популяции). Среди прочего авторы установили, что наличие ФП или трепетания предсердий ассоциировалось с умеренным, но статистически значимым повышением риска развития сосудистой деменции (скорректированное ОНР 1,55 (95% ДИ: 1,28-1,87)), а статистически значимых взаимосвязей между наличием сопутствующей ФП и риском развития в целом любых типов деменции, а также болезни Альцгеймера обнаружено не было [215].

В то же время А. Dikić и соавт. [216], которые наблюдали 82 пациента (средний возраст 57-63 года, 22 женщины и 60 мужчин), перенесших ИМ, не обнаружили связи между наличием сопутствующей ФП и состоянием КФ пациентов. Оценка КФ проводилась с помощью КШОПС спустя 3 месяца после ИМ [216]; 17 (20,7%) пациентов имели "легкие" (24-21 балл по КШОПС) и "умеренные" (20-16 баллов по КШОПС) КН, а остальные 65 пациентов – нормальный уровень когнитивного функционирования (30-25 баллов по КШОПС). В дальнейшем авторы проводили сравнительный анализ между данными двумя группами пациентов: с наличием КН и без таковых. Среди сопутствующих заболеваний ФП встречалась у 1 (5,9%) пациента в группе с КН, и у 2 (3,1%) пациентов в группе сравнения, без статистически значимых различий между группами в частоте рассматриваемого нарушения ритма сердца ($p=0,726$) [216]. По всей вероятности, различия в результатах исследования А. Dikić и соавт. [216], с одной стороны, настоящего диссертационного исследования, исследования М.С. Johansen и соавт. [203] и датского национального популяционного когортного регистрового исследования [215], с другой стороны, обусловлены тем, что в исследовании А. Dikić и соавт. [216] пациенты были значительно моложе (57-63 года) и поэтому у них редко встречалась сопутствующая ФП (всего у 3 пациентов из 82), частота которой резко возрастает именно у лиц пожилого и, особенно, старческого возраста [339].

Развитие КН при ФП происходит благодаря множеству различных патофизиологических механизмов [24, 340-343]: развитию кардиоэмболического инсульта, основной причиной которого является именно ФП, наличию микрокровоизлияний и так называемых "немых" лакунарных инфарктов головного мозга, обнаруживаемых с помощью методов нейровизуализации (последние обусловлены микроэмболией, протромботическим состоянием и нейроэндокринными нарушениями, ассоциированными с ФП, снижением мозгового кровотока, гипоперфузией, воспалением, оксидативным стрессом). КН и ФП имеют общие факторы риска, такие как, например, возраст, АГ, ИБС, метаболические нарушения (предиабет, сахарный диабет, гиперурикемия) и др. [342, 343]. Наконец, играют роль и ятрогенные факторы: ЛС, используемые для лечения ФП, могут вызывать лекарственно-индуцированные КН (например, варфарин, неселективные и/или высоколипофильные β -блокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол тартрат)) [342-346].

Когнитивный статус пациентов с ИБС в зависимости от наличия кровотечений. При анализе результатов когнитивного тестирования в зависимости от наличия кровотечений выявлено, что в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе 1) время, затраченное на выполнение части А теста последовательных соединений, было статистически значимо меньше ($p=0,031$); других статистически значимых различий между группами выявлено не было. В группе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения 1) было статистически значимо меньше пациентов с итоговым количеством баллов по КШОПС ≤ 24 ($p=0,017$), среди них большая часть пациентов набрала ≥ 25 баллов по КШОПС (92,3%) (при наличии кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования наблюдалась схожая тенденция – $p=0,09$); 2) была статистически значимо больше медиана количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении в тесте Word-List Recall ($p=0,003$). Следовательно, пациенты с наличием кровотечений имели лучшее когнитивное функционирование [24].

В доступной литературе имеются результаты исследований, авторы которых обнаружили, что пожилые пациенты с ФП и сопутствующей ХБП 3-4 стадий, у которых развились кровотечения, ассоциированные с приемом ПОАК, имеют лучшее когнитивное функционирование по сравнению с пациентами с ФП и ХБП С3-С4, но у которых кровотечений не было [347-349].

Для объяснения полученного нами (в настоящем диссертационном исследовании) и другими исследователями [347-349] факта о взаимосвязи наличия кровотечений с лучшим когнитивным статусом пациентов, можно, во-первых, предположить, что пациенты с более выраженными КН могли в меньшей степени обращать внимание на факт развития небольших, клинически незначимых кровотечений, которые как раз и имели место у обследованных нами на 2 этапе диссертационного исследования пациентов, и не сообщать об этом врачу-исследователю [24], они также могли забывать об эпизодах малых кровотечений [24]. Кроме того, нельзя исключить тот факт, что пациенты с менее выраженными КН принимали ЛС самостоятельно, а пациентам с более выраженными КН медикаменты давали родственники / лица, осуществляющие уход за пациентом.

Психический статус пациентов с ИБС. В нашем исследовании при сравнительном анализе **психического статуса** пациентов было выявлено, что у пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения итоговый балл по шкале депрессии Гамильтона был статистически значимо больше по сравнению с пациентами без таковых ($p=0,014$).

Распространенность депрессии достигает 38% у пациентов с ФП [350] и 31,1% у пациентов с ОКС [351, 352]. Пациенты кардиологического профиля подвержены повышенному

рisku развития депрессии, которая обычно носит длительный характер [353], и часто остается вовсе нераспознанной [353]. А проявления депрессии, особенно после ИМ, считаются нормальным течением основного заболевания [353].

Установлено, что у пациентов с депрессией риск развития кровотечений изначально выше ввиду особенностей образа жизни таких пациентов - сопутствующего ожирения, курения, чрезмерного употребления алкоголя, психоактивных веществ, повышенного риска падений, приема антидепрессантов [354-357], неудовлетворительной приверженности к приему ЛС [358, 359], длительной персистенции воспалительного процесса, повреждающего эндотелий [334]. Такие пациенты в совокупности с отсутствием социальной поддержки в 2 раза менее комплаентны к соблюдению режима приема ЛС по сравнению с теми, кто не страдает депрессией [350, 360, 361]. Но пациенты с ИБС, страдающие депрессией, менее привержены не только медикаментозному лечению [361], но и вмешательствам в отношении факторов риска, связанных с образом жизни [362], и программам кардиологической реабилитации [363], чем пациенты, не страдающие депрессией. Существуют данные, что пациенты с депрессией или другими психическими расстройствами с меньшей вероятностью получают такой же уровень помощи после ИМ, как и пациенты без депрессии [364]. Причем между пациентами, у которых депрессия возникла до развития ОКС, и теми, у кого депрессия манифестировала после сердечно-сосудистых событий существует разница: более тесная связь со смертностью и повторными сердечно-сосудистыми событиями выявлена у пациентов с недавно начавшейся депрессией, т.е. у тех больных, у которых депрессия впервые возникла после ОКС [365].

Помимо этого, опасаясь развития кровотечений, врачи порой не назначают ОАК, несмотря на существование ФП, что не всегда является обоснованным решением и может приводить к ТЭО [366, 367].

Важно отметить, что существующие данные, рассматривающие связь депрессии и лечения с использованием антитромботических ЛС у пациентов с сочетанием ИБС и ФП, ограничены.

В частности, в исследовании S. Pan и соавт. [368] у пациентов с венозной тромбоэмболией оценили распространенность тревожно-депрессивных расстройств и их возможную взаимосвязь с развитием кровотечений. Пациенты (n=907, средний возраст $52,4 \pm 14,4$ лет) предъявляли жалобы на малые и большие кровотечения (носовые кровотечения, кровотечения из ран, синяки, ЖКК (рвота с кровью, кровь в стуле), кровь в моче). Среди всех пациентов кровотечения возникли в 63,6% случаев, а депрессия и тревожность, оцененная с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) выявлена в 11,6% и 24,7%, соответственно. Среди факторов, влияющих на развитие кровотечений, потребовавших медицинского вмешательства, в многовариантных моделях логистической регрессии авторы рассмотрели и выявили статистически значимую связь их развития с возрастом

(ОШ 0,97 (95% ДИ: 0,96–0,99)), депрессией (ОШ 1,78 (95% ДИ: 1,11–2,86)), заменой одного антикоагулянта на другой ОАК (ОШ 2,32 (95% ДИ: 1,44–3,76)).

Другое исследование М.Е. Лара и соавт. [350] было проведено для оценки влияния депрессии на комплаентность пациентов с ФП ($n=101041$). У пациентов с депрессией ($n=16108$, 15,9%) суммарный балл по шкале CHA₂DS₂-VASc был выше по сравнению с пациентами без депрессии ($5,3 \pm 1,7$ против $4,7 \pm 1,7$, соответственно). Лица с депрессией, как правило, имели более высокую распространенность сопутствующих заболеваний, что отражает более тяжелое бремя полиморбидности. Вероятность достижения адекватной (прием ЛС $\geq 80\%$, но $< 90\%$ назначенного времени - ОШ 0,89; 95% ДИ 0,85-0,93) или оптимальной (прием ЛС $\geq 90\%$ назначенного времени - ОШ 0,88; 95% ДИ 0,84-0,92) 12-месячной приверженности ПОАК у пациентов с депрессией была на 11% ниже по сравнению с лицами без депрессии [350].

В ранее проведенных исследованиях пациенты с депрессией нередко не принимали ОАК или не достигали адекватной антикоагуляции на фоне приема ЛС [358, 369], но с появлением ПОАК отмечается повышение использования данных препаратов в целом, и в том числе у пациентов с депрессией [358]. У пациентов с депрессией или сочетанием депрессии и тревоги встречались более низкие показатели времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по сравнению с пациентами без этих состояний [369]. В другом исследовании [370], более раннем, депрессия, оцененная по Гериатрической шкале депрессии (*англ.* Geriatric Depression Scale-5), напротив, являлась одним из факторов, статистически значимо связанным с повышенным риском кровотечений по результатам многофакторного анализа, что соответствует результатам более позднего исследования Н.Т. Paradise и соавт. [371], где была отмечена ассоциация между риском развития больших кровотечений и психическими расстройствами (включая депрессию, тревожные расстройства, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и другие расстройства, кроме шизофрении). Еще в одной работе (G.A. Walker и соавт. [372]) среди всех участников ($n=296$) 29,7% имели как минимум 1 психическое расстройство (из них у 18,9% - депрессия, у 15,2% - тревога). При назначении варфарина у пациентов с психическими расстройствами, включая депрессию, статистически значимо чаще, чем у пациентов без таковых, значения МНО были выше целевых уровней, причем у 27% были зарегистрированы значения МНО выше 5,0.

К. Терро и соавт. [367] провели метаанализ для оценки влияния психических расстройств на риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с ФП, которым были назначены ОАК. В нескольких работах [369, 371], включенных в данный метаанализ, сравнили возникновение больших кровотечений, в том числе внутричерепных и экстракраниальных, травматических внутричерепных, ЖКК в группе пациентов с сопутствующими психическими расстройствами и без таковых. Объединенный анализ результатов исследований показал, что наличие психических

расстройств, включая депрессию, у пациентов с ФП было независимым фактором риска развития как инсульта (ОтнР 1,25 (95% ДИ: 1,08-1,45), I^2 0%), так и большого кровотечения (ОтнР 1,17 (95% ДИ: 1,08-1,27), I^2 = 26,5%) [367].

В исследование С. Baumgartner и соавт. [369] выявлена статистически значимая связь между депрессией и тревогой и комбинированной конечной точкой - ишемическим инсультом и внутричерепным кровоизлиянием. Повышенный риск внутричерепного кровоизлияния вследствие травмы был обнаружен у пациентов с депрессией в возрасте старше 75 лет, принимавших варфарин [373]. Однако, тяжесть рассмотренной психической патологии и наличие госпитализаций в психиатрические отделения не влияли на риск кровотечений [371]. В ряде других исследований было установлено, что у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями не только большое депрессивное расстройство, но и субклиническая депрессия оказывают негативное влияние на качество жизни и смертность [374-378].

Таким образом, у пациентов с ФП и сопутствующими психическими расстройствами, включая депрессию, на фоне приема ОАК риск кровотечения на 17% выше по сравнению с пациентами без таковых [367]. Кроме того, у пациентов с ФП с сопутствующей депрессией выше риск не только кровотечений, но и ТЭО, включая ишемический инсульт, ввиду более низкой приверженности в отношении использования ОАК [369, 379, 380]. После ОКС у пациентов с депрессией почти в три раза выше риск снижения качества жизни, связанного со здоровьем [381-383].

Качество жизни пациентов с ИБС. По результатам сравнительного анализа качества жизни, оцененного по анкете SF-36 было выявлено, что за период наблюдения среди пациентов с наличием кровотечений медиана итогового количества баллов по общему состоянию здоровья была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без кровотечений ($p=0,013$).

Для оценки влияния кровотечений, связанных с антитромботической терапией, на качество жизни в систематический обзор L.C.S. Res [384] были включены пациенты ($n=13209$, 70,8% - мужчины, средний возраст варьировал от 59,3 до 67,9 лет), которые принимали антитромботические ЛС (варфарин [385, 386], ПОАК [385], АСК+ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел и тиклопидин) [387, 388]) в связи с неклапанной ФП [385, 386] или ОИМ [387, 388]. Для оценки качества жизни использовали опросники SF-36, Европейский опросник оценки качества (англ. EuroQol 5 Dimensions questionnaire, EQ-5D) и General Health Perceptions Medical Outcomes Study index (GHP MOS-13). Время наблюдения составило от 6 до 29 месяцев. Кровотечения на фоне приема антитромботических ЛС возникли у 3649 исследуемых. Пациенты, перенесшие кровотечение (тип 1 и 2 по BARC [385-387] или тип 1-5 по BARC [388]), сообщили о худшем качестве жизни по сравнению с теми, у кого кровотечений не было. В исследовании А.Р. Amin и соавт. [388] ($n=2647$), включенном в данный

обзор, у пациентов с кровотечениями за период наблюдения (12 месяцев) уровень качества жизни, связанного со здоровьем, был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без кровотечений. Такие пациенты статистически значимо чаще испытывали боль/дискомфорт, тревогу/депрессию через 1, 6 и 12 месяцев (все $p < 0,05$). Скорректированный многовариантный анализ показал, что кровотечения были статистически значимо ассоциированы со снижением качества жизни на 2,81 балла по шкале EQ-5D VAS (95% ДИ: 0,84-4,79 балла), которое не зависело от исходного уровня качества жизни и других ковариат. Причем в другом исследовании [388], включенном в данный метаанализ, ухудшение состояния здоровья и качества жизни через 6 месяцев было пропорционально тяжести кровотечения (для типа 3-4 по BARC – оценка эффекта -0,0445 (95% ДИ: -0,073 до -0,016), $p = 0,0022$, для любого кровотечения – оценка эффекта -0,0334 (95% ДИ: -0,0407 до -0,0261), $p < 0,0001$; Cohen's d 0,24).

У пациентов с неклапанной ФП из исследования K.G. Balci и соавт. [385] кровотечения возникали и на фоне приема ПОАК (5,5%), и при приеме варфарина (44%). Большинство кровотечений были малыми (синяки 14,3% и 1,1%, носовые кровотечения 12,1% и 3,3%, кровотечения из десен 11% и 1,1% на фоне приема варфарина или ПОАК соответственно). У пациентов с кровотечениями все параметры при оценке качества жизни по опроснику SF-36 были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без кровотечений (в среднем на 21,4 балла; все $p < 0,001$), а при оценке депрессии суммарный балл по HADS был, напротив, выше ($p = 0,002$), что совпадает с результатами нашего диссертационного исследования.

Данные пациентов с ОКС из регистра FORCE-ACS ($n = 3339$ пациентов, средний возраст 66,8 лет, 27,9% женщин) были проанализированы N.M.R. van der Sangen и соавт. [389]. За время наблюдения (12 месяцев) кровотечения произошли у 16,9% пациентов ($n = 565$). Через 12 месяцев после госпитализации качество жизни оценили с помощью визуально-аналоговой шкалы EQ-5D и 12-item Short Form Survey version 2, SF-12v2, а кровотечения с использованием шкалы BARC (типы 1, 2, 3). Пациенты с кровотечениями 2 или 3 типа по BARC ($n = 565$, 16,9%: из них тип 2 – 14%, тип 3 – 2,9%) имели более низкий балл по шкале EQ-5D по сравнению с пациентами без кровотечений ($69,0 \pm 19,7$ против $72,5 \pm 18,6$ баллов соответственно, $p < 0,01$). Аналогично, параметры физического и психического компонентов по SF-12v2 у пациентов с кровотечением были статистически значимо ниже ($41,0 \pm 10,3$ против $44,2 \pm 10,2$, $p < 0,01$ и $46,7 \pm 10,5$ против $48,1 \pm 10,2$ в группе без кровотечений соответственно, $p < 0,01$). Кровотечения 2 или 3 типа по BARC были независимо ассоциированы с более низким баллом по шкале EQ-5D (-2,84 (95% ДИ: от -4,61 до -1,08), $p < 0,01$; Cohen's d -0,15) и физическим компонентом SF-12v2 (-2,24 (95% ДИ: от -3,15 до -1,33), $p < 0,01$; Cohen's d -0,22), а спонтанные кровотечения (исключены кровотечения в месте доступа) 2 или 3 типа по BARC были ассоциированы с более низким баллом психического компонента SF-12v2.

Хотя кровотечения 1 типа по BARC (имели место в 31,4% случаев) оказывали влияние на физический компонент SF-12v2, но, как и в ранее описанном исследовании [388], степень тяжести кровотечений влияла на выраженность изменений качества жизни. Так, кровотечения 3 типа по сравнению со 2 типом по BARC были ассоциированы с большим снижением показателей качества жизни при оценке EQ-5D и физического компонента SF-12v2. Различия были более выражены у пациентов с кровотечениями, возникшими в поздний период, по сравнению с пациентами, у которых кровотечения возникли в ранний период наблюдения независимо от показателей шкал качества жизни.

В post-hoc анализ, проведенный K. Wang и соавт. [390], были включены пациенты из исследования ENGAGE-AF TIMI 48, у которых была проведена оценка качества жизни при включении в исследование и как минимум 1 раз в период наблюдения (n=10706). Качество жизни оценивалось с помощью опросника EuroQol 5 Dimension, который заполнялся пациентом на этапе включения в исследование, а затем с интервалом в 3 месяца в течение 4 лет (медиана наблюдения - 2,8 года). В зависимости от кровотечения пациенты были разделены на группы – большое ЖКК, большое кровотечение, не связанное с ЖКТ, клинически значимое небольшое кровотечение, малое кровотечение. В результате все большие кровотечения статистически значимо снижали параметры EQ-5D. Большие кровотечения (как ЖКК, так и не ЖКК) были ассоциированы с более выраженным и статистически значимым снижением показателей качества жизни, согласно EQ-5D (соответственно, -0,029 (95% ДИ: от -0,044 до -0,014), $p<0,001$ и -0,029 (95% ДИ: от -0,046 до -0,012), $p=0,001$), причем влияние постепенно уменьшалось в течение года после возникновения кровотечения и теряло статистическую значимость через 12 месяцев. Напротив, клинически значимые небольшие и малые кровотечения, оказывали меньшее, но всё же статистически значимое влияние на качество жизни, которое сохранялось на протяжении 12 месяцев (соответственно, -0,010 (95% ДИ: от -0,016 до -0,005), $p<0,001$ и -0,016 (95% ДИ: от -0,024 до -0,008), $p<0,001$).

Необходимо отметить, что у пациентов с ФП, не принимавших антитромботические ЛС или принимавших антиагреганты, качество жизни было статистически значимо ниже по сравнению с теми, кто принимал антикоагулянты [391].

Следовательно, согласно результатам нашего диссертационного исследования и согласно данным литературы, не только большие, но и малые кровотечения и даже наличие факторов риска кровотечений статистически значимо снижают качество жизни пациентов [392, 393], что потенциально может сказываться на их приверженности к лечению.

5.2.3 Обсуждение результатов фармакогенетического исследования

Согласно полученным нами данным, среди пациентов с кровотечениями за период наблюдения было статистически значимо больше носителей генотипа *TT* по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* по сравнению с пациентами без кровотечений. Указанная закономерность была выявлена как в общей когорте больных (19,2% и 3,4% соответственно, $p=0,01$), так и в группе пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (ДАТ) (21,4% и 3,2% соответственно, $p=0,039$). При этом у пациентов с ИБС±ФП, находящихся на ДАТ или ДАТТ с использованием клопидогрела, **единственным параметром, статистически значимо связанным с развитием кровотечений, даже после поправки на сбивающие переменные, было носительство аллеля Т по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* (генотипы *TT* и *CT* – фенотипы "сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы):** при поправке на возраст – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,91), $p=0,042$, при поправке на прием НПВП – ОШ 2,57 (95% ДИ: 1,07-6,20), $p=0,035$. Необходимо отметить, что все включенные в настоящем исследовании на 2 этапе пациенты этнически были европеоидами.

Аналогичные результаты были получены M. Saiz-Rodríguez и соавт. [394] у пациентов ($n=123$), этнически европеоидов, перенесших малоинвазивные операции, в том числе каротидную ангиопластику (60,2%), установку потокперенаправляющих стентов (*англ.* flow diverter, 27,6%), коррекцию патологической извитости внутренней сонной артерии (11,4%): фенотип "сверхбыстрый метаболизатор" *CYP2C19*17/*17* был единственной ковариатой, которая оставалась статистически значимым предиктором повышенного риска развития кровотечений на фоне приема клопидогрела при проведении множественной логистической регрессии (ОШ 6,3 (95% ДИ: 1,2-34,0), $p=0,033$). Частота кровотечений в группе "сверхбыстрых метаболизаторов" была статистически значимо выше ожидаемой в соответствии с гипотезой о независимости переменных (13,2% вместо ожидаемых 5,7%), в то время как частота геморрагических событий, наблюдаемая в других группах, статистически значимо не отличалась от ожидаемой.

Согласно имеющимся литературным данным, после проведения ЧКВ со стентированием при приеме ДАТ (клопидогрел+АСК) носительство аллеля *CYP2C19*17* предрасполагало к развитию кровотечений и в раннем, и в позднем периодах после проведения вмешательства. Так, например, в раннем периоде (30 ± 7 дней), по данным D. Sibbing и соавт. [83], наличие фенотипа "сверхбыстрый / быстрый метаболизатор" (носительство *CYP2C19*17*) было ассоциировано с самым высоким риском кровотечений (и больших и малых по шкале TIMI) по сравнению с "нормальными" метаболизаторами. Ассоциация оставалась статистически значимой и после коррекции на спутывающие факторы (возраст пациентов, пол, ИМТ, прием ИПП, абциксимаба, уровень креатинина в крови и разницу временных интервалов приема нагрузочной дозы клопидогрела). При более длительном наблюдении (1 год) в работе A.M. Harmsze и соавт. [87]

(n=820) также была выявлена связь между носительством аллеля *CYP2C19*17* и большими кровотечениями (по TIMI): даже после поправки на спутывающие переменные (агрегационная способность тромбоцитов) риск кровотечений у "быстрых" и "сверхбыстрых" (*CYP2C19*1/*17*, *CYP2C19*17/*17*) метаболизаторов был статистически значимо выше по сравнению с "нормальными" метаболизаторами (скорректированное ОтнР 2,8 (95% ДИ: 1,1-7,7, p=0,038, для анализа VerifyNow P2Y12 скорректированное ОтнР 2,4 (95% ДИ: 1,0-6,3), p=0,046)). В исследовании R. Galeazzi и соавт. [89] риск развития "больших" кровотечений за период наблюдения (12 месяцев) был статистически значимо выше не только при сравнении с "нормальными", но и при сравнении с "медленными" метаболизаторами (n=100, этнически все европеоиды). У "сверхбыстрых" метаболизаторов риск кровотечений был статистически значимо выше (в 1,31 раза) по сравнению с "медленными" и "нормальными" метаболизаторами (22,7% в группе "сверхбыстрых" метаболизаторов против 0% в группах "медленных" и "нормальных" метаболизаторов; ОтнР 1,31 (95% ДИ: 1,033-1,67), $\chi^2 = 5,676$, p=0,048). Похожие результаты получены при сравнении носителей аллеля *CYP2C19*17* с носителями нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4*, *CYP2C19*5*, *CYP2C19*6*, *CYP2C19*7*, *CYP2C19*8*) в работе L. Wallentin и соавт. [81]: у носителей аллеля *CYP2C19*17* большие кровотечения (по PLATO) возникали статистически значимо чаще (11,9% и 9,5%; p=0,022). G. Camro и соавт. [79] (n=300) выявили, что у пациентов после ЧКВ (период наблюдения 1 год) носительство *CYP2C19*17* являлись статистически значимыми предикторами повышенного риска развития любых кровотечений (по шкалам TIMI и BleedScore) (по данным множественного регрессионного анализа ОтнР 2,3 (95% ДИ: 1,03-5,3), p=0,03). При однофакторном анализе возраст, клиренс креатинина, носительство *CYP2C19*17* (как на визите включения, так и через 1 месяц) являлись предикторами комбинированной конечной точки по кровотечениям [79].

Среди рассмотренных нами пациентов группа с сочетанием ИБС и ФП в составе ДАТТ принимала ПОАК (ривароксабан или апиксабан). Ранее D.A. Sychev и соавт. (2020 г.) [78] у пациентов с сочетанием ФП и ОКС при приеме ДАТТ (клопидогрел+ПОАК) в течение 1 года также обнаружили, что риск кровотечений выше у носителей аллеля *CYP2C19*17* ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы).

Однако, в некоторых исследованиях связь между носительством аллеля *CYP2C19*17* и развитием кровотечений отсутствовала [36, 60, 66, 74]. Необходимо отметить, что в этих работах дизайн несколько отличался от нашего исследования и от тех исследований, в которых подобная ассоциация была выявлена и которые цитируются выше [79, 81, 83, 87, 89, 394]. Так, в работу S.R. Lee и соавт. [90] помимо пациентов, получающих клопидогрел, были включены участники, которым была назначена альтернативная терапия (prasugrel или тикагрелор). В крупных

исследованиях CHARISMA (n=4537) [84], ACTIVE A (n=1156) [77], CURE (n=5059) [77], в которых сравнивали эффективность и безопасность клопидогрела по сравнению с плацебо, также не было выявлено прогностической значимости фармакогенетического тестирования. При этом в исследовании ACTIVE A [77] были включены пациенты с ФП, которые не могли принимать варфарин, в связи с чем антикоагулянтное лечение было замещено антиагрегантной терапией (клопидогред+АСК) или монотерапией АСК. В исследовании CHARISMA [84] принимали участие стабильные пациенты с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска. В этом исследовании носительство аллеля *CYP2C19*17* не было ассоциировано с повышением риска всех кровотечений и больших/тяжелых, в частности (по шкале GUSTO). У носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), принимавших клопидогрел, кровотечения возникали статистически значимо реже, хотя разница была небольшой (6,4%) и клинически значения не имела.

Кроме того, различия в полученных результатах с большой долей вероятности связано с тем, что характеристики пациентов в этих исследованиях [77, 84] отличаются от тех, которые были представлены выше [79, 81, 83, 87, 89, 394], где результаты фармакогенетических исследований были статистически значимо ассоциированы с развитием геморрагических осложнений. Так, в исследовании CURE [77] стентирование было произведено суммарно 14,5% пациентам, в исследовании CHARISMA [84] - 28,1% пациентам, в исследовании ACTIVE A [77] подобные данные не оценивались и не представлены в публикации.

Таким образом, исходя из полученных нами результатов и из данных научной литературы можно сделать вывод о том, что фармакогенетическое исследование не следует рассматривать как рутинное тестирование для всех пациентов, которым планируется назначение клопидогрела, но оно целесообразно в группах высокого риска геморрагических осложнений, к которым относятся пациенты, получающие ДАТ и ДАТТ.

Наконец, полученные нами результаты и данные исследований, которые подробно представлены выше [77, 81, 83, 84, 87, 89, 394] отличаются от результатов ряда работ [74, 86, 94], в которых принимали участие представители других рас/этнических групп, отличных от европеоидов. Так, например, в недавно опубликованной работе S.H. Lee и соавт. (2023 г.) [91] большие кровотечения на протяжении длительного периода наблюдения (5 лет), наоборот, чаще возникали у носителей нефункциональных аллелей гена *CYP2C19* – фенотипы "промежуточные" (*CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*1/*3*, *CYP2C19*2/*17*, *CYP2C19*3/*17*) / "медленные" (*CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*2/*3*, *CYP2C19*3/*3*) метаболизаторы по сравнению с "быстрыми" (*CYP2C19*1/*17*) / "нормальными" (*CYP2C19*1/*1*) метаболизаторами, однако различия не достигли статистической значимости. В этом исследовании все включенные пациенты были

азиатской расы (корейцы). В исследовании C.R. Lee и соавт. [90] 20% пациентов были афроамериканцами, а в исследовании ACTIVE A [77] 14,1% больных - латиноамериканцами.

Частота встречаемости аллеля *CYP2C19*17* выше у европеоидов (16-25,6%) и африканцев (16%), и ниже у азиатов (до 6%; например, китайцы - 1,15%, корейцы - 1,47%, малайцы Сингапура - 2,38% и китайцы Сингапура - 0,99%) [395-400]. Поэтому рутинное генотипирование *CYP2C19*17* может быть клинически незначимым в популяциях Юго-Восточной и Восточной Азии ввиду редкой встречаемости данного полиморфного варианта, за исключением индийцев Сингапура, у которых распространенность данного аллеля схожа с таковой у европеоидов и составляет 15,08% [395]. Напротив, среди азиатов чаще встречаются нефункциональные аллели гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*). Так, например, такие аллели были выявлены у 74% японских пациентов с ОКС [401]. При этом концентрация активного метаболита клопидогрела была ниже в группах фенотипов *CYP2C19* "промежуточные" / "медленные" метаболизаторы по сравнению с группой "нормальных" метаболизаторов как в европейской, так и в японской популяциях [92, 399, 400]. Кроме того, независимо от фенотипа *CYP2C19*, концентрация активного метаболита была ниже в популяции японского происхождения, чем в общей популяции европейцев (при сравнении одинаковых фенотипов) [400]. При дополнительном анализе было выявлено, что концентрация активного метаболита клопидогрела не зависела от массы тела, и была ниже у японцев при сравнении всех фенотипов *CYP2C19* [400].

Результаты некоторых отдельных исследований [401] позволяют предположить, что меньшая частота острых коронарных событий в азиатской популяции может быть связана с более благоприятным тромботическим статусом крови (меньшей склонностью к тромбозам), в то время как у жителей западных стран наблюдается предрасположенность к протромботическому статусу ввиду повышенной реактивности тромбоцитов, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции и воспаления [400, 401].

По мнению других авторов [402] одним из объяснений более низкой частоты встречаемости ИБС и острых коронарных событий по крайней мере в популяции коренных японцев, в сравнении с европеоидами, могут служить особенности каскада коагулологических и фибринолитических процессов, находящихся во взаимодействии с популяционными факторами риска протромботического статуса. В частности, D.A. Gorog и соавт. [402] продемонстрировали, что у коренных японцев, по сравнению с жителями Великобритании европеоидной расы в рамках теста глобального тромбоза (англ. Global Thrombosis Test) наблюдается увеличение времени окклюзии, т.е. времени образования тромба, что, по мнению авторов, может иметь одно из решающих значений при развитии острых коронарных событий. В то же время в этом же исследовании [402] показано, что у японцев в сравнении с американцами увеличено время естественного лизиса тромба, которое может определять большее бремя риска неблагоприятных

событий у представителей азиатской расы в случае, если тромбоз всё-таки развился. Поскольку частоты острых коронарных событий у японцев, переехавших в Америку и подверженных в связи с этим тем же факторам риска, что и коренные американцы, достигает тех же цифр, что и у других жителей США, исследователи не рассматривают роль генетически детерминированных факторов (в том числе определяющих коагулогический профиль человека) в развитии острых коронарных событий однозначно, а скорее трактуют их влияние на популяционном уровне во взаимосвязи (в комплексе) с факторами тромбогенеза.

Несмотря на то, что изофермент CYP2C19 играет основную роль на обоих этапах образования (44,9 и 20,6% соответственно) активного метаболита клопидогрела, существуют и другие изоферменты, участвующие в его метаболизме [157]: CYP1A2 (35,8%), CYP2B6 (19,4 и 32,9% соответственно), PON-1, CES1, CYP3A4 (39,8%), CYP3A5, CYP2C9 (6,79%) [157, 400]. Поэтому потенциально наличие мутаций в генах, кодирующих эти ферменты, может приводить к изменению метаболизма клопидогрела и развитию кровотечений. Так, существует значительная межиндивидуальная вариабельность экспрессии и активности CES1, ассоциированная с генетическими полиморфизмами [400]. На сегодняшний день, согласно имеющимся данным научной литературы, наибольшее клиническое значение имеет полиморфный вариант CES1 428G>A (rs71647871), однонуклеотидный полиморфизм с потерей функции, который ассоциирован с более высокими концентрациями активного метаболита клопидогрела H4 и улучшением антитромбоцитарного эффекта [403-405]. Однако этот полиморфный вариант (CES1 428G>A) встречается довольно редко (3,7% европейцев, 0% азиатов) [406], вследствие чего и вносит весьма ограниченный вклад в популяционные различия.

Среди генетических факторов, оказывающих негативное влияние на риск острых коронарных событий, необходимо упомянуть и полиморфные варианты генов, кодирующих рецепторы тромбоцитов P2Y1, P2Y12 [407]: некоторые гаплотипы (H1 и H2) ассоциированы со статистически значимо более низкой частотой высокой остаточной реактивности тромбоцитов по сравнению с H0 (диким типом) даже после корректировки на наличие различных полиморфных вариантов гена *CYP2C19* и демографические характеристики у некурящих пациентов [408].

Полиморбидные пациенты нуждаются в приеме различных ЛС для лечения сопутствующих заболеваний. Чем больше количество используемых ЛС, тем больше шанс развития межлекарственных взаимодействий [409]. В свою очередь, межлекарственные взаимодействия влияют на концентрацию активного метаболита клопидогрела в плазме крови [410]. Такое влияние описано при совместном приеме ИПП, статинов, БКК [158]. В результате происходит сдвиг фенотипа в зависимости от генотипа и сопутствующей медикаментозной терапии. Данный процесс получил название феноконверсии [411]. В исследовании M.G. den Uil и соавт. [409] феноконверсия выявлена у 10% пациентов психиатрического профиля. У таких пациентов с

феноконвертированным фенотипом *CYP2C19* и *CYP2D6* чаще возникали НР в виде депрессии и тошноты. Под модулятором активности цитохрома Р450 подразумевается вещество, оказывающее ингибирующее или индуцирующее действие на экспрессию генов, кодирующих изоферменты СYP [409]. Однако, к модуляторам могут относиться не только ЛС, но и ингредиенты, примеси пищевых продуктов: коллаген, гингко билоба, форсколин, куркума, рутоплодная эвodia, черный кунжут (сезамин) и другие [412]. Как известно, используемые продукты питания, пищевые предпочтения широко разнятся на территории разных стран. Популярность биологически активных добавок к пище (БАД) также неоднородна. Более того, в азиатских странах нередко употребление вышеуказанных веществ не в качестве БАДов, а в составе продуктов "здорового питания" [413]. Следовательно, полученные результаты могут отличаться в зависимости от рассматриваемой популяции пациентов.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что использование фармакогенетического тестирования целесообразно у пациентов высокого риска развития кровотечений (ДАТ или ДАТТ) / ишемических событий наряду с первичной общепринятой оценкой ишемического и геморрагического рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные результаты диссертационного исследования

1 этап исследования. У пациентов с сочетанием ИБС и ФП (n=187), включенных в исследование на 1 этапе, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: ХСН I–IV ФК по NYHA (100% (187 пациентов)), АГ (98,9% (185 пациентов)), анемия (35,3% (66 пациентов)), перенесенный инсульт (без указания типа инсульта) (32,1% (60 пациентов)), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) I–III ст. (30,5% (57 пациентов)), сахарный диабет 2 типа (27,8% (52 пациента)) и язвенная болезнь желудка / ДПК в анамнезе (22,5% (42 пациента)). У пациентов с ИБС и ФП, включенных в исследование на 1 этапе, медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 7 [6; 8] баллов, при этом только у 37 пациентов (19,8%) индекс коморбидности Чарлсон составил ≤ 5 баллов, а у большинства пациентов (150 пациентов (80,2%)) он был равен ≥ 6 баллам.

В подавляющем большинстве случаев пациенты, включенные в исследование на 1 этапе, принимали ≥ 5 ЛС (180 пациентов (96,3%)), а ≥ 10 ЛС были назначены 28 пациентам (15,0%); медиана максимального количества одновременно принимаемых ЛС одним пациентом, составила 7 [6; 9] ЛС.

При анализе назначенной антитромботических ЛС установлено, что среди пациентов с ИБС и ФП (n=187), включенных в исследование на 1 этапе, антикоагулянты принимали только 56 пациентов (30,0%) в том числе в составе ДАТТ – 8 человек (4,3%). ПОАК были назначены 49 пациентам (в том числе 7 пациентам в составе ДАТТ), чаще всего - ривароксабан (24 человека (12,8%), в том числе 3 пациентам в составе ДАТТ). Никому из пациентов не была назначена двойная антиагрегантная терапия, а двойная антитромботическая терапия (антиагрегант + антикоагулянт) была назначена 8 пациентам, чаще всего это была комбинация АСК + ривароксабан (5 пациентов (2,7%)). Антикоагулянты не были назначены 131 пациенту (70,1%), а 40 пациентов (21,4%) не получали никакой антитромботической терапии (ни антикоагулянтов, ни антиагрегантов). Монотерапию антиагрегантами получал 91 пациент (АСК - 84 пациент (44,9%)) или клопидогрел - 7 пациентов (3,7%)). Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, чем старше были пациенты, тем реже им были назначены ОАК: бета=-0,085, ОШ 0,918 (95% ДИ: 0,868-0,971), p=0,003.

При анализе соответствия лекарственных назначений STOPP / START критериям были выявлены 124 STOPP-критерия (у 99 пациентов (52,9%)) и 581 START-критерий (у 186 пациентов (99,5%)). Самыми распространенными STOPP-критериями были: 1) назначение ЛС с антихолинергической активностью пациентам с хроническим запором, а также при хронической глаукоме (соответственно, 67 пациентов (35,8%) и 11 пациентов (5,9%)) и 2) использование препаратов сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2 типа (13 пациентов (7,0%)). Самыми распространенными (их частота превышала 5%) START-критериями

были: 1) отсутствие назначений статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет (174 (93,1%)); 2) отсутствие назначений варфарина (или ПОАК) при наличии ФП (132 (70,6%)); 3) отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (65 (34,8%)).

При оценке лекарственных назначений по шкале антихолинергической нагрузки (АХН) было обнаружено, что у пациентов с ИБС и ФП, включенным в исследование на 1 этапе, медиана суммарного балла по данной шкале составила 1 [1; 2]. У 81 пациента (43,3%) суммарный балл по шкале АХН составил «1»: у таких пациентов (n=81) чаще всего были назначены метопролол (52 пациента (27,8%)), фуросемид (20 пациентов (10,7%)), изосорбида динитрат (6 пациентов (3,2%)). С общей суммой баллов «2» по шкале АХН было выявлено 70 пациентов (37,4%): чаще всего этим пациентам были назначены фуросемид в комбинации с метопрололом или изосорбидом динитрата. У пациентов, набравших «3» балла по шкале АХН, чаще всего встречались комбинации фуросемид + метопролол + изосорбида динитрат (5 пациентов (2,7%)) и фуросемид + изосорбида динитрат + галоперидол (2 пациента (1,1%)). Наконец, 3 пациентам (1,6%), набравшим 4 балла, были одновременно были назначены фуросемид + метопролол + изосорбида динитрат + варфарин.

2 этап исследования

Структурно-функциональные особенности сердца (по данным ЭхоКГ) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей ФП. При анализе результатов трансторакальной ЭхоКГ и speckle tracking ЭхоКГ обнаружено, что у пациентов с ИБС с наличием сопутствующей ФП по сравнению с пациентами с ИБС без сопутствующей ФП были: 1) статистически значимо больше передне-задний размер ЛП, также среди них было больше пациентов с увеличением передне-заднего размера ЛП (>4 см) ($p=0,007$ в обоих случаях); 2) статистически значимо больше максимальный и минимальный объёмы ЛП ($p=0,001$ для обоих сравнений), также среди них было статистически значимо больше лиц с индексом объема ЛП $>34,0$ мл/м² ($p=0,036$); 3) статистически значимо ниже значения стрейна ЛП ($p=0,002$); 4) статистически значимо ниже скорость стрейна ЛП ($p=0,002$); 5) статистически значимо выше индекс жесткости ЛП ($p=0,028$); 6) статистически значимо ниже абсолютные значения продольного стрейна ЛЖ ($p=0,016$); 7) статистически значимо ниже скорость глобального продольного стрейна ($p=0,019$) и скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ ($p=0,01$); 8) статистически значимо выше скорость пика Е трансмитрального кровотока ($p=0,042$); 9) статистически значимо выше скорость трикуспидальной регургитации ($p=0,048$).

Учитывая, что пациенты с сопутствующей ФП были статистически значимо старше и имели статистически значимо больший ИМТ по сравнению с пациентами без сопутствующей ФП, мы проанализировали возможную взаимосвязь между изучаемыми параметрами ЭхоКГ, с одной стороны, и возрастом и ИМТ, с другой стороны. Согласно результатам однофакторного линейного регрессионного анализа, с возрастом пациентов статистически значимо линейно были ассоциированы следующие параметры ЭхоКГ: 1) скорость пика Е (β : 0,237; $p=0,013$), 2) скорость трикуспидальной регургитации (β : 0,290; $p=0,003$), 3) минимальный объем ЛП (β : 0,300; $p=0,002$), 4) индекс объема ЛП (β : 0,270; $p=0,004$), 5) усредненный стрейн ЛП (β : -0,342; $p<0,001$), 6) скорость стрейна ЛП (β : -0,243; $p=0,012$), 7) индекс жесткости ЛП (β : 0,379; $p<0,001$), 8) продольный стрейн ЛЖ (β : 0,260; $p=0,007$), 9) скорость циркулярного стрейна ЛЖ (β : -0,278; $p=0,004$); с ИМТ статистически значимо линейно были ассоциированы следующие параметры ЭхоКГ: 1) передне-задний размер ЛП (β : 0,398; $p<0,001$), 2) минимальный объем ЛП (β : 0,276; $p=0,004$), 3) максимальный объем ЛП (β : 0,390; $p<0,001$), 4) индекс объема ЛП (β : 0,191; $p=0,046$), 5) глобальный продольный стрейн ЛЖ (β : 0,230; $p=0,017$), 6) скорость глобального продольного стрейна ЛЖ (β : -0,303; $p=0,002$). Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа качественных (категориальных) переменных с наличием ФП статистически значимо были ассоциированы индекс объема ЛП > 34 мл/м² (ОШ 2,687 (95% ДИ: 1,141-6,327), $p<0,001$) и передне-задний размер ЛП > 4 см (ОШ 3,455 (95% ДИ: 1,556-7,668), $p=0,004$); с возрастом ≥ 65 лет - $E/e' > 14$ (ОШ 6,362 (95% ДИ: 1,359-29,770), $p<0,001$) и индекс объема ЛП > 34 мл/м² (ОШ 2,889 (95% ДИ: 1,186-7,035), $p<0,001$); с ИМТ ≥ 28 кг/м² - передне-задний размер ЛП > 4 см (ОШ 3,387 (95% ДИ: 1,530-7,496), $p=0,004$).

Согласно результатам множественного логистического регрессионного анализа, **наличие ФП было статистически значимо ассоциировано с увеличением передне-заднего размера ЛП > 4 см** в том числе и после поправки на возраст (ОШ 3,471 (95% ДИ: 1,541-7,820), $p=0,003$) (модель 1), после поправки на ИМТ (ОШ 3,054 (95% ДИ: 1,338-6,972), $p=0,008$) (модель 2), после поправки и на возраст и на ИМТ одновременно (ОШ 3,145 (95% ДИ: 1,358-7,284), $p=0,008$) (модель 3). Кроме того, наличие ФП было статистически значимо ассоциировано **с увеличением индекса объема ЛП > 34 мл/м²** после поправки на возраст (ОШ 2,36 (95% ДИ: 1,08-5,67) $p=0,048$) (модель 1), после поправки на ИМТ (ОШ 2,592 (95% ДИ: 1,087-6,178), $p=0,032$) (модель 2), а также после поправки и на возраст и на ИМТ одновременно (ОШ 2,32 (95% ДИ: 1,15-5,62), $p=0,049$) (модель 3).

Когнитивный статус пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей ФП. При анализе результатов проведенных когнитивных тестов выявлено, что у пациентов с ИБС с наличием сопутствующей ФП по сравнению с пациентами с ИБС без сопутствующей ФП: 1) среди них было статистически значимо меньше лиц с итоговым количеством баллов по

КШОПС 28-30 ($p=0,003$); 2) было статистически значимо больше время выполнения части 3 теста Струпа ($p=0,048$).

Согласно результатам однофакторного линейного регрессионного анализа нами обнаружено, что результаты всех проведенных когнитивных тестов были статистически значимо линейно зависимы от возраста пациентов ($(p<0,05$ во всех случаях)), но ни один из результатов не зависил линейно от ИМТ ($p>0,05$ во всех случаях); от уровня креатинина в сыворотке крови статистически значимо линейно зависило только количество слов при отсроченном воспроизведении ($p=0,047$), тогда как от рСКФ статистически значимо линейно зависили итоговые баллы по МоСА ($p<0,001$) и КШОПС ($p=0,003$), время выполнения части А и части В теста ТМТ ($p=0,027$ и $p=0,003$ соответственно) и части 3 теста Струпа ($p=0,046$), а также количество названных слов при отсроченном воспроизведении в тесте "10 слов" ($p=0,038$). С учетом полученных результатов однофакторного линейного регрессионного анализа далее был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ качественных (категориальных) переменных. Согласно полученным результатам, наличие ФП было статистически значимо ассоциировано только с когнитивным снижением, определяемым как итоговый балл по КШОПС ≤ 27 (ОШ 2,33 (95% ДИ: 1,15-4,71), $p=0,019$), тогда как возраст ≥ 65 лет был статистически значимо ассоциирован с результатами всех трех когнитивных тестов (итоговый балл по КШОПС ≤ 27 , итоговый балл по МоСА ≤ 25 , время выполнения части 3 теста Струпа $\geq 175,0$ с; соответственно, $p=0,038$, $p=0,005$, $p=0,003$); рСКФ < 70 мл/мин/1,73 м² была предиктором наличия КН, определяемых как итоговый балл по МоСА ≤ 25 ($p=0,028$), а также была ассоциирована с увеличенным временем выполнения части 3 теста Струпа ($p=0,01$), а рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² - лишь с итоговый балл по МоСА ≤ 25 ($p=0,012$). Учитывая полученные результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, мы выполнили множественный логистический регрессионный анализ (с поправкой на возраст): **наличие ФП было по-прежнему ассоциировано с наличием когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по КШОПС ≤ 27 : ОШ 2,02 (95% ДИ: 1,05-4,20), $p=0,048$.**

Анализ кровотечений. При ретроспективном анализе среди всех 150 пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, кровотечения имели место у 45 (30,0%) пациентов, в том числе у 24 (31,2%) больных с ИБС без ФП (двойная антиагрегантная терапия АСК+клопидогрел) и у 21 (28,8%) пациента с ИБС+ФП (ДАТТ; клопидогрел + ривароксабан / апиксабан) (различия между группами 1 и 2 статистически незначимы, $p=0,86$). При анализе типа кровотечений обнаружено, что самыми распространенными были носовые кровотечения (22 (14,7%) пациента), гематомы (21 (14%) пациент), кровоточивость десен (10 (6,7%) пациентов) при чистке зубов или спонтанно. Кровотечения из мелких ран у обследованных пациентов отсутствовали в анамнезе. Структура и особенности всех видов кровотечений статистически значимо не различались у

пациентов с ИБС с наличием и отсутствием сопутствующей ФП. В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 недель по разным причинам выбыло 6 (4%) пациентов: 4 пациента (2,7%) не отвечали на телефонные звонки, из них у 1 пациента (0,7%) зафиксирован летальный исход (причина смерти - ИБС: ПИКС), у 1 пациентки (0,7%) после возникновения повторного ОИМ была изменена антиагрегантная терапия (замена клопидогрела на тикагрелор), 1 пациента (0,7%) перевели на прием другого перорального антикоагулянта (замена ривароксабана на дабигатран). В дальнейший анализ были включены данные 144 пациентов: выявлено 26 пациентов (18,1%) с кровотечениями за период наблюдения, из них 14 пациентов (9,7%) из группы ИБС ($n=73$; пациенты получали ДАТ - клопидогрел + АСК) и 12 пациентов (8,3%) из группы с сочетанием ИБС и ФП ($n=71$; пациенты получали ДАТТ - клопидогрел + ривароксабан или апиксабан) (различия между группами статистически незначимы, $p=0,89$). Чаще всего возникали носовые кровотечения (11 пациентов (7,6%)) и синяки (9 пациентов (6,3%)). При сравнении групп пациентов с ИБС с наличием и отсутствием сопутствующей ФП также как и при ретроспективном анализе никаких статистически значимых различий между группами по структуре и характеристикам кровотечений не обнаружено.

Анализ возможной роли факторов, ассоциированных с развитием кровотечений применением двойной антитромботической терапии на основе клопидогрела. Пациенты с ИБС±ФП (т.е. получавших ДАТ (клопидогрел + АСК) или ДАТТ (клопидогрел + ривароксабан или апиксабан)) с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще принимали НПВП (4 человека (15,4%) и 3 человека (2,5%) соответственно, $p=0,02$), других статистически значимых различий между подгруппами не было. Пациенты с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе статистически значимо чаще принимали ИПП (68,9% против 44,8% соответственно, $p=0,008$), других статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. По данным однофакторного логистического регрессионного анализа мы не установили статистически значимых ассоциаций развития кровотечений с возрастом пациентов, уровнями креатинина, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, рСКФ.

При сравнительном анализе ***параметров, полученных при рутинной трансторакальной ЭхоКГ и speckle tracking ЭхоКГ***, обнаружено, что в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдений были: 1) статистически значимо выше скорость глобального продольного стрейна ЛЖ ($p=0,008$); 2) количество пациентов со значениями стрейна ЛП меньше нормы было статистически значимо большим ($p=0,001$).

При анализе *результатов когнитивного тестирования* выявлено, что в группе пациентов с кровотечениями в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе 1) время, затраченное на выполнение части А теста последовательных соединений, было статистически значимо меньше ($p=0,031$); других статистически значимых различий между группами выявлено не было. В группе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения 1) было статистически значимо меньше пациентов с итоговым количеством баллов по КШОПС ≤ 24 ($p=0,017$), среди них большая часть пациентов набрала ≥ 25 баллов по КШОПС (92,3%) (при наличии кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования наблюдалась схожая тенденция – $p=0,09$); 2) была статистически значимо больше медиана количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении в тесте Word-List Recall ($p=0,003$). Следовательно, пациенты с наличием кровотечений имели лучшее когнитивное функционирование.

При сравнительном анализе *психического статуса* пациентов с использованием шкалы депрессии Гамильтона обнаружено, что у пациентов с кровотечениями за период наблюдения итоговый балл по данной шкале был статистически значимо больше по сравнению с пациентами без таковых ($p=0,014$).

При сравнительном анализе результатов анкетирования по анкете *качества жизни* SF-36 было выявлено, что у пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения медиана итогового количества баллов по общему состоянию здоровья была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без таковых ($p=0,013$).

Наличие кровотечений на фоне приема клопидогрела в составе ДАТ или ДАТТ и генотипы по полиморфным вариантам CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893), CYP2C19*17 (rs12248560) гена CYP2C19. В результате сравнительного анализа распределения генотипов по полиморфным вариантам CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893), CYP2C19*17 (rs12248560) гена CYP2C19 было выявлено, что среди пациентов с ИБС±ФП (т.е. получавших ДАТ (клопидогрел + АСК) или ДАТТ (клопидогрел + ривароксабан или апиксабан)) с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* (19,2% против 3,4%, $p=0,01$) по полиморфному варианту CYP2C19*17 (rs12248560) гена CYP2C19, также среди них было больше носителей аллеля Т (генотипы *TT* и *CT*) по полиморфному варианту CYP2C19*17 (rs12248560) гена CYP2C19 (53,9% против 37,3%), однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,13$). У пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (т.е. пациенты на ДАТ - клопидогрел + АСК) также был проведен сравнительный анализ распределения генотипов по полиморфным вариантам гена CYP2C19: в результате было обнаружено, что в подгруппе пациентов с наличием кровотечений за период

наблюдения также как и в общей группе больных с кровотечениями статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* по сравнению с подгруппой пациентов без кровотечений за период наблюдения (21,4% и 3,2% соответственно, $p=0,039$); для носителей аллеля Т (генотипы *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* наблюдалась схожая тенденция: их было больше в подгруппе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с подгруппой без кровотечений (57,1% и 36,5% соответственно, $p=0,25$). При ретроспективном анализе выявлены сходные тенденции, однако различия не достигли статистической значимости.

Среди обследованных нами пациентов с ИБС±ФП (т.е. получавших ДАТ (клопидогрел + АСК) или ДАТТ (клопидогрел + ривароксабан или апиксабан)) и наличием кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования), по сравнению с пациентами без кровотечений, было статистически значимо больше "сверхбыстрых" метаболизаторов ($p=0,01$), иных статистически значимых различий между подгруппами не выявлено.

У пациентов с ИБС±ФП (т.е. получавших ДАТ (клопидогрел+АСК) или ДАТТ (клопидогрел+ривароксабан или апиксабан)) мы проанализировали возможную взаимосвязь между фенотипическим статусом пациентов по метаболизирующей активности фермента *CYP2C19* и наличием кровотечений: среди обследованных нами пациентов с ИБС±ФП и наличием кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования) по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения, было статистически значимо больше "сверхбыстрых" метаболизаторов (19,2% и 3,4% соответственно, $p=0,01$), других статистически значимых различий между подгруппами не выявлено; в подгруппе пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (на ДАТ - клопидогрел+АСК) с наличием кровотечений за период наблюдения было статистически значимо больше "сверхбыстрых" метаболизаторов по сравнению с подгруппой больных без кровотечений за период наблюдения ($p=0,046$), сходная тенденция выявлена в отношении "сверхбыстрых"/"быстрых" метаболизаторов ($p=0,06$).

В подгруппе пациентов с кровотечениями в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования) "сверхбыстрых" и "быстрых" метаболизаторов было больше, чем в подгруппе пациентов без кровотечений, однако, эти различия не достигли статистической значимости (все $p>0,05$); среди пациентов с ИБС без сопутствующей ФП (т.е. получавших ДАТ - клопидогрел + АСК) статистически значимых различий между подгруппами с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективная часть 2 этапа исследования) выявлено не было, хотя наблюдалась тенденция к повышению числа "сверхбыстрых" и "сверхбыстрых" / "быстрых" метаболизаторов в подгруппе пациентов с наличием кровотечений в анамнезе.

Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа категориальных (качественных) переменных, наличие генотипа *TT* по полиморфному варианту

*CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* ("сверхбыстрые" метаболизаторы) было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (ОШ 6,79 (95% ДИ: 1,68-27,37), $p=0,007$); также с повышенным риском развития кровотечений было ассоциировано носительство аллеля Т (генотипов *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы) – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,87), $p=0,041$. В то же время не обнаружено статистически значимых ассоциаций между развитием кровотечений за период наблюдения, с одной стороны, и с другой стороны, с наличием стрейна ЛП меньше нормы, а также с фактом приема НПВП.

Согласно результатам множественного логистического регрессионного анализа категориальных переменных, наличие генотипа *TT* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* ("сверхбыстрые" метаболизаторы) было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (модель 1 (с поправкой на возраст): ОШ 8,64 (95% ДИ: 2,00-37,36), $p=0,004$; модель 2 (с поправкой на факт приема НПВП): ОШ 6,51 (95% ДИ: 1,58-26,77), $p=0,009$). Носительство аллеля Т (генотипов *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы) также было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений как в модели 1 (с поправкой на возраст) – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,91), $p=0,042$, так и в модели 2 (с поправкой на факт приема НПВП) – ОШ 2,57 (95% ДИ: 1,07-6,20), $p=0,035$.

Следовательно, в обследованной нами на 2 этапе когорте пациентов с ИБС±ФП, находящихся на ДАТ или ДАТТ, основной на клопидогреле, носительство генотипа *TT* ("сверхбыстрые" метаболизаторы) или аллеля Т (генотипов *TT* и *CT*) ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* было **единственным** фактором, значимо ассоциированным с развитием кровотечений.

Ограничения настоящего диссертационного исследования

В настоящем диссертационном исследовании период наблюдения был относительно небольшим (16 недель), кроме того, в течение всего периода наблюдения в нашем исследовании было отмечено небольшое количество случаев кровотечений. Следовательно, наши данные следует считать предварительными, и для их подтверждения необходимы новые более масштабные исследования с большим периодом наблюдения (~1 год).

В настоящем диссертационном исследовании мы также проанализировали несколько представляющих интерес клинических переменных, которые, как известно, влияют как на выбор антитромбоцитарной терапии, так и на риск кровотечения (например, возраст пациентов, одновременный прием НПВП, уровень креатинина в сыворотке крови, рСКФ и др.), и учли их в нашем регрессионном анализе. Однако другие "мешающие" переменные, например,

приверженность пациентов к лечению, количество употребляемого алкоголя и пр., могли быть неучтены или их невозможно было выявить.

Наконец, изучаемая популяция данного диссертационного исследования состояла только из пациентов европеоидной расы (в абсолютном большинстве (за исключением трех пациентов) - русские), поэтому его нельзя распространить на другие группы населения (представителей других рас / этнических групп).

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования

Учитывая полученные нами результаты, необходимо проведение более крупных наблюдательных исследований для определения факторов, влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС, получающих ДАТ или ДАТТ, включая риск кровотечений, риск развития неблагоприятных ишемических событий (острый инфаркт миокарда / нестабильная стенокардия, ишемический инсульт и др.), госпитализации в связи с декомпенсацией СН или для проведения процедур реваскуляризации миокарда, смертность (сердечно-сосудистая и от всех причин).

Также необходимо проведение исследований для изучения роли других факторов, влияющих на риск кровотечений и риск неблагоприятных ишемических событий у пациентов с ИБС, получающих два и более антитромбоцитарных препаратов: приверженность пациентов к лечению, расовая / этническая принадлежность, количество употребляемого алкоголя, уровень маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и др.) и т.д., а также изучение некоторых циркулирующих в кровотоке микроРНК (miR-223, miR-126, miR-197, miR-24, и miR-21), практически единственным источником которых считаются активированные тромбоциты [414, 415]. Содержание данных микроРНК в крови может отражать ингибирующее действие любых антиагрегантных препаратов, включая блокаторы P2Y₁₂ рецепторов в целом и клопидогрел в частности, поскольку перечисленные микроРНК модулируют экспрессию генов, ответственных за разные патогенетические звенья атеротромбоза, в том числе, адгезию тромбоцитов, воспалительные реакции, функции клеток эндотелия и т.д. [414].

Весьма актуальным направлением представляется поиск новых генов-кандидатов для оценки действия других антиагрегантов - тикагрелора и прасугрела: например, для тикагрелора *CYP3A4*, *CYP3A5*, *SLCO1B1*, *CYP3A43*, *UGT2B7* (фармакокинетические гены-кандидаты) и *P2RY12*, *PEAR1*, *CYP4F2* (фармакодинамические гены-кандидаты) [414, 416].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 1 этапе, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были хроническая сердечная недостаточность I–IV функциональных классов (100%), артериальная гипертензия (98,9%), анемия (35,3%), инсульт в анамнезе (32,1%), ожирение I–III степени (30,5%) и сахарный диабет 2 типа (27,8%); при этом у большинства пациентов (80,2%) индекс коморбидности Чарлсон был равен ≥ 6 баллам.

2. В подавляющем большинстве случаев (96,3%) пациенты с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенные в исследование на 1 этапе, принимали одновременно ≥ 5 лекарственных средств, а ≥ 10 медикаментов были назначены в 15% случаев; медиана максимального количества одновременно принимаемых медикаментов одним пациентом составила 7 [6; 9].

3. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе, оральные антикоагулянты принимали только 30% пациентов, в том числе прямые оральные антикоагулянты - 26,2% пациентов, чаще всего - ривароксабан (12,8%); монотерапию антиагрегантами получал 91 пациент (ацетилсалициловая кислота (44,9%) или клопидогрел (3,7%)), а 21,4% пациентов не получали никакой антитромботической терапии. Чем старше были пациенты, тем реже им были назначены оральные антикоагулянты: $\beta = -0,085$, ОШ 0,918 (95% ДИ: 0,868-0,971), $p = 0,003$.

4. У пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без сопутствующей фибрилляции предсердий статистически значимо больше линейные и объемные размеры левого предсердия, выше его индекс жесткости, более выражены нарушения деформационных характеристик миокарда левых камер сердца и диастолической функции левого желудочка ($p < 0,05$ во всех случаях). В группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдений были статистически значимо выше скорость глобального продольного стрейна левого желудочка ($p = 0,008$) и статистически значимо большим количество пациентов со значениями стрейна левого предсердия меньше нормы ($p = 0,001$).

5. У пациентов с ишемической болезнью сердца наличие сопутствующей фибрилляции предсердий ассоциировано с наличием когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по Краткой шкале оценки психического статуса ≤ 27 - с поправкой на возраст ОШ 2,02 (95% ДИ: 1,05-4,20), $p = 0,048$. В группе пациентов с кровотечениями в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе время, затраченное на выполнение части А теста последовательных соединений, было статистически значимо меньше ($p = 0,031$), а в группе

пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения была статистически значимо больше медиана количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении в тесте Word-List Recall ($p=0,003$).

6. У пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений медиана итогового балла по шкале депрессии Гамильтона была статистически значимо больше ($p=0,014$), а медиана итогового количества баллов по общему состоянию здоровья (анкета качества жизни SF-36) - статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без кровотечений ($p=0,013$).

7. Среди обследованных нами пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших двойную антиагрегантную (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) или двойную антитромботическую (клопидогрел + ривароксабан или апиксабан)) терапию, с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *TT* (19,2% против 3,4%, $p=0,01$) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19*, также среди них было больше носителей аллеля Т (генотипы *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* (53,9% против 37,3%, $p=0,13$).

8. Согласно результатам множественного логистического регрессионного анализа, наличие генотипа *TT* по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* ("сверхбыстрые" метаболизаторы) было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (модель 1 (с поправкой на возраст): ОШ 8,64 (95% ДИ: 2,00-37,36), $p=0,004$; модель 2 (с поправкой на факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов): ОШ 6,51 (95% ДИ: 1,58-26,77), $p=0,009$). Носительство аллеля Т (генотипов *TT* и *CT*) по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19* ("сверхбыстрые" и "быстрые" метаболизаторы) также было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений как в модели 1 (с поправкой на возраст) – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,91), $p=0,042$, так и в модели 2 (с поправкой на факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов) - ОШ 2,57 (95% ДИ: 1,07-6,20), $p=0,035$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов в возрасте 65 лет и старше с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий необходимо регулярно пересматривать назначенные лекарственные средства для выявления полипрагмазии, нерекомендуемых, но используемых препаратов и назначения рекомендуемых, но отсутствующих лекарственных средств, прежде всего антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых развиваются малые кровотечения, ассоциированные с приемом антитромботической терапии, рекомендуется проводить оценку психического статуса на предмет наличия депрессии и тревожных расстройств и качества жизни.

3. При использовании клопидогрела в составе двойной антитромботической терапии для выявления пациентов с повышенным риском кровотечений может быть рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту *CYP2C19*17* (rs12248560) гена *CYP2C19*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДФ – аденозиндифосфат
АК – аортальный клапан
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АХН – антихолинергическая нагрузка
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
АСК – ацетилсалициловая кислота
БА – бронхиальная астма
БKK – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДАТТ – двойная антитромботическая терапия
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗПА – заболевание периферических артерий
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИБРТ – время изоволюмического расслабления
иДПП4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМбпST – инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ

иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМпST – инфаркт миокарда со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КА – коронарные артерии

КАГ – коронарография

КДР – конечный диастолический размер

КДО – конечно-диастолический объём

КлКр – клиренс креатинина

КН – когнитивные нарушения

КШ – коронарное шунтирование

КШОПС (англ. MMSE, Mini-mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса

КСО – конечно-систолический объём

КФ – когнитивные функции

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левой коронарной артерии

ЛП – левое предсердие

ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а)

МНО – международное нормализованное отношение

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НС – нестабильная стенокардия

ОАК – оральные антикоагулянты

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОтнР – отношение рисков

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПД – пульсовое артериальное давления
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТАТ – тройная антитромботическая терапия
ТЗС – толщина задней стенки
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
УО – ударный объем
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХС-ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
СКD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C_{min,ss} – остаточная равновесная концентрация

CYP450 (англ. cytochrome P450) – цитохром P450

DT - время замедления раннего диастолического наполнения

E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка

E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца

MACE - англ. major adverse cardiac events (*русск.* большие сердечно-сосудистые события)

MoCA - Montreal Cognitive Assessment (*русск.* Монреальская шкала оценки когнитивных функций)

START – Screening Tool to Alert to Right Treatment

STOPP – Screening Tool of Older People's Prescriptions

T1/2 – период полувыведения

TMT - Trial Making Test (*русск.* тест последовательных соединений)

Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Montalescot, G. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. - № 38. – P. 2949–3003.
2. Dalen, J.E. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease / J.E. Dalen, J.S. Alpert, R.J. Goldberg, R.S. Weinstein. *The American Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 127. - № 9. – P. 807-12.
3. Смелов, П.А. Здоровоохранение в России. 2021: Статистический сборник. / П.А. Смелов, С.Ю. Никитина, Л.И. Агеева [и др.]. - М., 2021. – 171 с.
4. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. - № 11. – С. 4076.
5. Roger, V.L. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2012. - Vol. 125. - №1. - – P. e2-e220.
6. Kirchhof, P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Europace*. – 2016. - Vol. 18. - № 11. – P. 1609–78.
7. Liang, F. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. F. Liang, Y. Wang. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2021. - Vol. 320. - № 1. – P. H1-H12.
8. Krahn, A.D. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba Follow- Up Study. A.D. Krahn, J. Manfreda, R.B. Tate [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 1995. - Vol. 98. - №5. – P. 476–84.
9. Hohnloser, S.H. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. S.H. Hohnloser, H.J. Crijns, M. van Eickels [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 12. - № 7. – P. 668–78.
10. Rubboli, A. Periprocedural and medium-term antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary angiography and intervention. A. Rubboli, M. Colletta, J. Herzfeld [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2007. - Vol 18. - № 3. - P. 193-199.
11. Wang, T.Y. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry / T.Y. Wang, L.A. Robinson, F.S. Ou [et al.] // *American Heart Journal*. – 2008. - Vol. 155. - № 2. – P. 361-368.
12. Pérez-Gómez, F. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study / F. Pérez-

- Gómez, E. Alegría, J. Berjón [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2004. – Vol. 44. - № 8. – P. 1557-66.
13. Goto, K. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention / K. Goto, K. Nakai, S. Shizuta [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2014. - Vol. 114. - № 1. – P.70-78.
 14. Goto, S. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis / S. Goto, D.L. Bhatt, J. Rother [et al.] // American Heart Journal. – 2008. - Vol. 156. - № 5. – P. 855-63, 63 e2.
 15. Kawakami, S. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with coronary artery disease: shifting paradigm to a "less is more" concept regimen. S. Kawakami, S. Yasuda, H. Ogawa // Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 76. - № 1. – P. 35-43.
 16. Кочетков, А.И. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома / А.И. Кочетков, В.А. Дё, С.В. Батюкина [и др.] // Качественная клиническая практика. - 2024. - № 3. - С. 55-67.
 17. Аракелян М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 190-260.
 18. Барбараш, О.Л. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затеищikov [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. - Т.26. - № 4. – С. 4449.
 19. Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т.25. - № 11. – С. 4103.
 20. Baturina, O. Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Predictors of Major Bleeding Events in Patients with an Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation Receiving Combined Antithrombotic Therapy / O. Baturina, M. Chashkina, D. Andreev [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2023. – Vol. 13. - № 9. – P. 1371.
 21. Hahn, J.Y. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial / J.Y. Hahn, Y.B. Song, J.H. Oh [et al.] // JAMA. - 2019. – Vol. 321. - № 24. – P. 2428-2437.
 22. Сычев, Д.А. Полиморфизм генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические

- аспекты / Д.А. Сычев, В.В. Шпрах, Е.Ю. Китаева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т.28. - № 3. – С. 79-84.
23. Sawayama, Y. Comparison Between Clopidogrel and Prasugrel Associated With CYP2C19 Genotypes in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention in a Japanese Population / Y. Sawayama, T. Yamamoto, Y. Tomita [et al.] // Circ J. – 2020. – Vol. 84. - № 9. – P. 1575-1581.
 24. Дё, В.А. Когнитивный статус пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей фибрилляцией предсердий / В.А. Дё, С.В. Батюкина, А.И. Кочетков [и др.] // Фарматека. - 2024. – Том 31. - №4. – С. 40-47.
 25. Александрова, Г.А. Здравоохранение в России. Статистический сборник. / Г.А. Александрова, Р.Р. Ахметзянова, Н.А. Голубев [и др.]. - М., 2023. –179 с.
 26. Leonardi, S. Implementation of standardized assessment and reporting of myocardial infarction in contemporary randomized controlled trials: a systematic review / S. Leonardi, P.W. Armstrong, P.J. Schulte [et al.] // European Heart Journal. – 2013. - Vol. 34. - № 12. – P. 894-902d.
 27. Smolina, K. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. K. Smolina, F.L. Wright, M. Rayner, M.J. Goldacre // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2012. – Vol. 5. – № 4. – P. 532-540.
 28. Dohi, T. Etiology, Frequency, and Clinical Outcomes of Myocardial Infarction After Successful Drug-Eluting Stent Implantation: Two-Year Follow-Up From the ADAPT-DES Study / T. Dohi, A. Maehara, B. Witzenbichler [et al.] // Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2015. – Vol. 8. - № 12. – P. e002447.
 29. Mauri, L. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents / L. Mauri, D.J. Kereiakes, R.W. Yeh [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371. – № 23. – P. 2155-2166.
 30. Subherwal, S. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score / S. Subherwal, R.G. Bach, A.Y. Chen [et al.] // Circulation. - 2009. – Vol. 119. – № 14 – P. 1873-1882.
 31. Costa, F. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials / F. Costa, D. van Klaveren, S. James [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389. – № 10073. - P. 1025-1034.
 32. Pisters, R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 138. – № 5. – P. 1093-100.

33. Yao, X. Comparison of the CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA Risk Scores in Predicting Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants-Associated Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. X. Yao, B.J. Gersh, L.R. Sangaralingham [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 120. – № 9. – P. 1549-1556.
34. Friberg, L. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – № 19. – P. 2298-307.
35. Scott, S.A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update / S.A. Scott, K. Sangkuhl, C.M. Stein [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 94. – № 3. – P. 317-23.
36. Cargnin, S. Impact of CYP2C19 Genotype on Efficacy and Safety of Clopidogrel-based Antiplatelet Therapy in Stroke or Transient Ischemic Attack Patients: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Non-East Asian Studies / S. Cargnin, F. Ferrari, S. Terrazzino // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. - 2023.
37. McDonough, C.W. CYP2C19 metabolizer status and clopidogrel efficacy in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study / C.W. McDonough, L.A. McClure, B.D. Mitchell [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – № 6. – P. e001652.
38. Schulman, S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients / S. Schulman, C. Kearon // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3. - № 4. – P. 692–694.
39. Tomek, A. Impact of CYP2C19 Polymorphisms on Clinical Outcomes and Antiplatelet Potency of Clopidogrel in Caucasian Poststroke Survivors / A. Tomek, V. Mat’oška, A. Frýdmanová [et al.] // *American Journal of Therapeutics*. – 2018. – Vol. 25. – №2. – P. e202-e212.
40. Meschia, J.F. Efficacy of Clopidogrel for Prevention of Stroke Based on CYP2C19 Allele Status in the POINT Trial / J.F. Meschia, R.L. Walton, L.P. Farrugia [et al.] // *Stroke*. – 2020. - Vol. 51. – № 7. – P. 2058-2065.
41. Lopez, J. Role of genetic polymorphisms in clopidogrel response variability: a systematic review / J. Lopez, J. Mark, G.J. Duarte [et al.] // *Open Heart*. – 2023. – Vol. 10. – № 2. – P. e002436.
42. Cresci, S. Cytochrome p450 gene variants, race, and mortality among clopidogrel-treated patients after acute myocardial infarction / S. Cresci, J.P. Depta, P.A. Lenzini [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2014. – Vol. 7. – № 3. – P. 277-86.
43. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – № 23. – P. 2736-47.

44. Pan, Y. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Pan, W. Chen, Y. Xu [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135. – № 1. – P. 21-33.
45. Han, Y. Influence of Genetic Polymorphisms on Clopidogrel Response and Clinical Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke CYP2C19 Genotype on Clopidogrel Response / Y. Han, H.H. Lv, X. Liu [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 21. – № 9. – P. 692-7.
46. Yi, X. Association of Cytochrome P450 Genetic Variants with Clopidogrel Resistance and Outcomes in Acute Ischemic Stroke / X. Yi, J. Lin, Y. Wang [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2016. – Vol. 23. – № 10. – P. 1188-1200.
47. Sun, W. Variant recurrent risk among stroke patients with different CYP2C19 phenotypes and treated with clopidogrel / W. Sun, Y. Li, J. Li [et al.] // *Platelets*. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P. 558-62.
48. Lin, Y.J. The association between CYP2C19 genotype and of in-stent restenosis among patients with vertebral artery stent treatment / Y.J. Lin, J.W. Li, M.J. Zhang [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 20. – № 2. – P. 125-30.
49. Li, X.Q. Association of PON1, P2Y12 and COX1 with Recurrent Ischemic Events in Patients with Extracranial or Intracranial Stenting / X.Q. Li, N. Ma, X.G. Li [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 2. - e0148891.
50. Zhu, W.Y. Association of CYP2C19 Polymorphisms with the Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting in Asia / W.Y. Zhu, T. Zhao, X.Y. Xiong [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 25478.
51. Jeong, T.D. CYP2C19 genotype and early ischemic lesion recurrence in stroke patients treated with clopidogrel / T.D. Jeong, S.M. Kim, H.J. Kim [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 24. – № 2. – P. 440-6.
52. Jia, D.M. CYP2C19 polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China / D.M. Jia, Z.B. Chen, M.J. Zhang [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – № 6. – P. 1717-9.
53. Wang, Y. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack / Y. Wang, X. Zhao, J. Lin [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316. – № 1. – P. 70-8.
54. Qiu, L.N. Influence of CYP2C19 polymorphisms on platelet reactivity and clinical outcomes in ischemic stroke patients treated with clopidogrel / L.N. Qiu, Y. Sun, L. Wang [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – № 747. – P. 29-35.
55. Zhang, S. VASP phosphorylation and genetic polymorphism for clopidogrel resistance in Chinese patients with non-cardioembolic ischemic stroke / S. Zhang, X. Lai, W. Li [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2014. – Vol. 134. – № 6. – P. 1272-7.

56. Hoh, B.L. CYP2C19 and CES1 polymorphisms and efficacy of clopidogrel and aspirin dual antiplatelet therapy in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease / B.L. Hoh, Y. Gong, C.W. McDonough [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 124. – № 6. – P. 1746-51.
57. Spokoyny, I. Reduced clopidogrel metabolism in a multiethnic population: prevalence and rates of recurrent cerebrovascular events / I. Spokoyny, N. Barazangi, V. Jaramillo [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 23. – № 4. – P. 694-8.
58. Fang, L. Association of CYP2C19 gene polymorphisms with long-term recurrent risk of ischemic stroke among ethnic Han Chinese from Fujian / L. Fang, Y. Zhao, N. Wang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2015. – Vol. 32. – № 6. – P. 871-6. Chinese.
59. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction / GUSTO investigators // *The New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 329. – № 10. – P. 673-82.
60. Sheng, X.Y. High-Dose Clopidogrel versus Ticagrelor in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers after percutaneous coronary intervention: A Meta-Analysis of Randomized Trials / X.Y. Sheng, H.J. An, Y.Y. He [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 47. – № 8. – P. 1112-1121.
61. Zhang, Y. High-dose clopidogrel versus ticagrelor for treatment of acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention in CYP2C19 intermediate or poor metabolizers: a prospective, randomized, open-label, single-centre trial / Y. Zhang, Y. Zhao, M. Pang [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2016. – Vol. 71. – № 3. – P. 309-16.
62. Rao, A.K. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase / A.K. Rao, C. Pratt, A. Berke [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1988. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-11.
63. Biswas, M. Effects of the CYP2C19 LoF allele on major adverse cardiovascular events associated with clopidogrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / M. Biswas, C. Sukasem, M.S. Khatun Kali, B. Ibrahim // *Pharmacogenomics*. – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 207-220.
64. Pereira, N.L. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y₁₂ Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis / N.L. Pereira, C. Rihal, R. Lennon [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2021. – Vol. 14. – № 7. – P. 739-750.
65. Xiong, R. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes / R. Xiong, W. Liu, L. Chen [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8. – № 8. – P. 13310-6.

66. Biswas M. Risk of major adverse cardiovascular events for concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients inheriting CYP2C19 loss-of-function alleles: meta-analysis / M. Biswas, S. Rahaman, T.K. Biswas, B. Ibrahim // *International Journal of Clinical Pharmacy*. – 2021. – Vol. 43. – № 5. – P. 1360-1369.
67. Wang, X. Genotype-guided antiplatelet therapy compared with standard therapy for patients with acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis / X. Wang, S. Wang, J. Yang [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 193. – P. 130-138.
68. Xie, X. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial / X. Xie, Y.T. Ma, Y.N. Yang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 168. – № 4. – P. 3736-40.
69. Claassens, D.M.F. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI / D.M.F. Claassens, G.J.A. Vos, T.O. Bergmeijer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 17. – P. 1621-1631.
70. Tuteja, S. Prospective CYP2C19 Genotyping to Guide Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Pragmatic Randomized Clinical Trial / S. Tuteja, H. Glick, W. Matthai [et al.] // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. e002640.
71. Notarangelo, F.M. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial / F.M. Notarangelo, G. Maglietta, P. Bevilacqua [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71. – № 17. – P. 1869-1877.
72. Tomaniak, M. Can prasugrel decrease the extent of periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention? M. Tomaniak, Ł. Kołtowski, J. Kochman [et al.] // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 127. – № 11. – P. 730-740.
73. Tam, C.C. Genotyping-guided approach versus the conventional approach in selection of oral P2Y12 receptor blockers in Chinese patients suffering from acute coronary syndrome / C.C. Tam, J. Kwok, A. Wong [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2017. – Vol. 45. – № 1. – P. 134-146.
74. Kheiri, B. CYP2C19 pharmacogenetics versus standard of care dosing for selecting antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized clinical trials / B. Kheiri, M. Osman, A. Abdalla [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 93. – № 7. – P. 1246-1252.
75. Li, Y. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients / Y. Li, H.L. Tang, Y.F. Hu, H.G. Xie // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 10. – № 2. – P. 199-206.

76. Becker, R.C. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial / R.C. Becker, J.P. Bassand, A. Budaj [et al.] // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – № 23. – P. 2933-44.
77. Paré, G. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment / G. Paré, S.R. Mehta, S. Yusuf [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 18. – P. 1704-14.
78. Sychev, D.A. CYP2C19*17 May Increase the Risk of Death Among Patients with an Acute Coronary Syndrome and Non-Valvular Atrial Fibrillation Who Receive Clopidogrel and Rivaroxaban / D.A. Sychev, O.A. Baturina, K.B. Mirzaev [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2020. – Vol. 13. – P. 29-37.
79. Campo, G. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome / G. Campo, G. Parrinello, P. Ferraresi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57. – № 25. – P. 2474-83.
80. Serebruany, V. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events: assessment by different bleeding classifications / V. Serebruany, S.V. Rao, M.A. Silva [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 227–35.
81. Wallentin, L. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial / L. Wallentin, S. James, R.F. Storey [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – № 9749. – P. 1320-8.
82. James, S. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial / S. James, A. Akerblom, C.P. Cannon [et al.] // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 157. – № 4. – P. 599-605.
83. Sibbing, D. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 4. – P. 512-518.
84. Bhatt, D.L. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study / D.L. Bhatt, G. Paré, J.W. Eikelboom [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – № 17. – P. 2143-2150.
85. Bhatt, D.L. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D.L. Bhatt, K.A. Fox, W. Hacke [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354. – № 16. – P. 1706-1717.

86. Coons, J.C. Antiplatelet Therapy and Bleeding Outcomes With CYP2C19 Genotyping / J.C. Coons, J.M. Stevenson, A. Patel [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 27. – 10742484221143246.
87. Harmsze, A.M. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting / A.M. Harmsze, J.W. van Werkum, C.M. Hackeng [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2012. – Vol. 22. – № 3. – P. 169-175.
88. Cavallari, L.H. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention / L.H. Cavallari, C.R. Lee, A.L. Beitelshes [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – № 2. – P. 181-191.
89. Galeazzi, R. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 Genetic Variants Predicts Risk of Major Bleeding and Thrombotic Events in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel / R. Galeazzi, F. Olivieri, L. Spazzafumo [et al.] // *Drugs & Aging*. – 2018. – Vol. 35. – № 7. – P. 649-656.
90. Lee, C.R. Impact of the CYP2C19*17 Allele on Outcomes in Patients Receiving Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention / C.R. Lee, C.D. Thomas, A.L. Beitelshes [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 109. – № 3. – P. 705-715.
91. Lee, S.H. Clinical Impact of CYP2C19 Genotype on Clopidogrel-Based Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention / S.H. Lee, Y.H. Jeong, D. Hong [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2023. – Vol. 16. – № 7. – P. 829-843.
92. Ogawa, H. Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study / H. Ogawa, T. Isshiki, T. Kimura [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – № 1. – P. 29-36.
93. Siasos, G. Genotyping, Platelet Activation, and Cardiovascular Outcome in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: Two Pieces of the Puzzle of Clopidogrel Resistance / G. Siasos, E. Oikonomou, M. Vavuranakis [et al.] // *Cardiology*. – 2017. – Vol. 137. – № 2. – P. 104-113.
94. Zhong, Z. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on adverse cardiovascular events after drug-eluting stent implantation in a large Hakka population with acute coronary syndrome receiving clopidogrel in southern China / Z. Zhong, J. Hou, Q. Zhang [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 74. – № 4. – P. 423-431.
95. Cohen, M. Predictors of bleeding risk and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes / M. Cohen // *Current Medical Research and Opinion*. – 2005. – Vol. 21. – № 3. – P. 439-45.
96. Tennstedt, S.L. The ACTIVE study: study overview and major findings / S.L. Tennstedt, F.W. Unverzagt // *Journal of Aging and Health*. – 2013. – Vol. 25. – 8 Suppl. – P. 3S-20S.

97. Patel, M.R. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – № 10. – P. 883-91.
98. Xing, X. Multimorbidity, healthy lifestyle, and the risk of cognitive impairment in Chinese older adults: a longitudinal cohort study / X. Xing, X. Yang, J. Chen [et al.] // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 46.
99. AlHarkan K.S. Association between multimorbidity and cognitive decline in the elderly population of the Eastern Province, Saudi Arabia / K.S. AlHarkan, A.F. Aldhawyan, A.S. Bahamdan [et al.] // *Journal of Family and Community Medicine*. – 2024. – Vol. 31. – № 2. – P. 99-106.
100. Zhao, E. Prevalence and patterns of cognitive impairment in acute coronary syndrome patients: A systematic review / E. Zhao, N. Lowres, A. Woolaston [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2020. – № 27. – P. 284–293.
101. van Nieuwkerk A.C. Cognitive Impairment in Patients With Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice / A.C. van Nieuwkerk, R. Delewi, F.J. Wolters [et al.] // *Stroke*. – 2023. – Vol. 54. – № 8. – P. 2181-2191.
102. Volonghi, I. Cognitive outcomes after acute coronary syndrome: A population-based comparison with transient ischaemic attack and minor stroke / I. Volonghi, S.T. Pendlebury, S.J.V. Welch [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99. – №20. – P. 1509–1514.
103. Xu, X. Evaluation of Patients with Angiographically-Confirmed Coronary Artery Disease to Investigate the Association Between Epicardial Fat Thickness and Atrial Fibrillation / X. Xu, Q. Zhou, Z. Ren [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2022. – Vol. 28. – P. e936446.
104. Кочетков, А.И. Особенности структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий по данным рутинной и speckle tracking эхокардиографии / А.И. Кочетков, В.А. Дё, О.Д. Остроумова [и др.] // *Лечебное дело*. – 2024. – № 2. – С. 84-92.
105. Mohamed Sabry, A.S. Clinical and Echocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting // A.S. Mohamed Sabry, H.A. El-Kader Mansour, T.H. Abo El-Azm [et al.] // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2020. – Vol. 13. – № 4. – P. 2320.
106. Кочетков, А.И. Сравнительный анализ показателей жесткости и стрейна левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, В.А. Де, О.Д. Остроумова [и др.] // *РМЖ*. – 2024. – № 6. – С. 3-8.
107. Lopes, R.D. Spontaneous MI After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Managed Without Revascularization: The TRILOGY ACS Trial / R.D. Lopes, R.D. Lopes, S. Leonardi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67. – № 11. – P. 1289-97.

108. Greco, A. Therapeutic uncertainties: first finding of atrial fibrillation in acute coronary syndrome / A. Greco, D. Capodanno // *European Heart Journal Supplements*. – 2022. – Vol. 24. - Suppl I. – P. I43-I46.
109. Gibson, C.M. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI) / C.M. Gibson, R. Mehran, C. Bode [et al.] // *American Heart Journal*. – 2015. – Vol. 169. - № 4. – P. 472-8.e5.
110. Cannon, C.P. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation / C.P. Cannon, D.L. Bhatt, J. Oldgren [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2017. – Vol. 377. - № 16. - P. 1513-1524.
111. Lopes, R.D. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial / R.D. Lopes, A.N. Vora, D. Liaw [et al.] // *American Heart Journal*. – 2018. - Vol. 200. – P. 17-23.
112. Vranckx, P. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial / P. Vranckx, M. Valgimigli, L. Eckardt [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. - № 10206. – P. 1335-1343.
113. Dewilde, W.J. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial / W.J. Dewilde, T. Oirbans, F.W. Verheugt [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. - № 9872. – P. 1107-15.
114. Bonaca, M.P. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, M. Cohen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2015. – Vol. 372. - № 19. – P. 1791-800.
115. Furtado, R.H.M. Long-term ticagrelor for secondary prevention in patients with prior myocardial infarction and no history of coronary stenting: insights from PEGASUS-TIMI 54 / R.H.M. Furtado, J.C. Nicolau, G. Magnani [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. - № 17. – P. 1625-1632.
116. Pradhan, A. Ideal P2Y12 Inhibitor in Acute Coronary Syndrome: A Review and Current Status / A. Pradhan, A. Tiwari, G. Caminiti [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19. - № 15. – P. 8977.
117. Sabouret, P. Post-discharge and long-term follow-up after an acute coronary syndrome: International Collaborative Group of CNCF position paper / P. Sabouret, G. Lemesle, A. Bellemain-Appaix [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2022. – Vol. 18. - № 4. – P. 839-854.

118. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) / CAPRIE Steering Committee // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. - № 9038. – P. 1329-1339.
119. Cannon, C.P. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study / C.P. Cannon, R.A. Harrington, S. James [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. - № 9711. – P. 283-293.
120. Montalescot, G. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial / G. Montalescot, S.D. Wiviott, E. Braunwald [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. - № 9665. – P. 723-31.
121. McCarthy, C.P. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum / C.P. McCarthy, G. Steg, D.L. Bhatt // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. - № 47. – P. 3488-3492.
122. Damluji, A.A. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. A.A. Damluji, D.E. Forman, T.Y. Wang [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147. - № 3. – P. e32-e62.
123. Does, H. Compliance of pharmacological treatment for non-ST-elevation acute coronary syndromes with contemporary guidelines: influence on outcomes / H. Does, C. Aguiar, J. Ferreira [et al.]. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. - 2014. – Vol. 4. - № 1. – P. 13-20.
124. Bahit, M.C. Patient Adherence to Secondary Prevention Therapies After an Acute Coronary Syndrome: A Scoping Review / M.C. Bahit, S. Korjian, Y. Daaboul [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2023. – Vol. 45. - № 11. – P. 1119-1126.
125. Mehran, R. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study / R. Mehran, U. Baber, P.G. Steg [et al.] // *Lancet*. - 2013. – Vol. 382. - № 9906. – P. 1714-1722.
126. Толпыгина, С.Н. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2) / С.Н. Толпыгина, Ю.Н. Полянская, С.Ю. Марцевич // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2013. – Т.9. - № 5. – С. 494-499.
127. Byrne, R.A. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne, X. Rossello, J.J. Coughlan [et al.] // *European heart journal*. – 2023. – № 44. – P. 3720-3826.
128. Winter, M.P. // Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS - SWITCH study / M.P. Winter, D. von Lewinski, M. Wallner [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. - № 1. – P. 8194.
129. Zettler, M.E. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate

Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study / M.E. Zettler, E.D. Peterson, L.A. McCoy [et al.] // *American Heart Journal*. – 2017. – № 183. – P. 62-68.

130. Storey, R.F. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study. R.F. Storey, K.P. Bliden, S.B. Patil // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56. - № 3. – P. 185-93.

131. Steg, P.G. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis / P.G. Steg, S. James, R.A. Harrington [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. - № 21. – P. 2131-2141.

132. Angiolillo, D.J. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor–Inhibiting Therapies / D.J. Angiolillo, F. Rollini, R.F. Storey [et al.] // *Circulation*. - 2017. – Vol. 136. – № 20. - P. 1955-1975.

133. Sørensen, R. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data / R. Sørensen, M.L. Hansen, S.Z. Abildstrom // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. - № 9706. – P. 1967-1974.

134. Mannucci, P.M. Mechanism of hemostasis defects and management of bleeding in patients with acute coronary syndromes / P.M. Mannucci, M. Franchini // *European Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 21. - № 4. – P. 254-259.

135. Nicolau, J.C. The bleeding risk score as a mortality predictor in patients with acute coronary syndrome / J.C. Nicolau, H.G. Moreira, L.M. Baracioli [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2013. – Vol. 101. - № 6. – P. 511-518.

136. Abu-Assi, E. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction / E. Abu-Assi, J.M. Gracia-Acuña, I. Ferreira-González [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. - № 22. – P. 2419-2426.

137. Sun, Y. In-hospital major bleeding in patients with acute coronary syndrome medically treated with dual anti-platelet therapy: Associated factors and impact on mortality / Y. Sun, L. Feng, X. Li [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 878270.

138. Manzano-Fernández, S. Comparison of the Global Registry of Acute Coronary Events Risk Score Versus the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Risk Score to Predict In-Hospital Mortality

- and Major Bleeding in Acute Coronary Syndromes / S. Manzano-Fernández, M. Sánchez-Martínez, P.J. Flores-Blanco [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 117. - № 7. – P. 1047-1054.
139. Piccolo, R. Mortality after bleeding versus myocardial infarction in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / R. Piccolo, A. Oliva, M. Avvedimento [et al.] // *EuroIntervention*. – 2021. – Vol. 17. - № 7. – P. 550-560.
140. Pandey, A. Revascularization Trends in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG) / A. Pandey, D.K. McGuire, J.A. de Lemos [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2016. – Vol. 9. - № 3. – P. 197-205.
141. Ariza-Solé, A. Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes / A. Ariza-Solé, F. Formiga, V. Lorente [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2014. – Vol. 67. - № 6. – P. 463-470.
142. Faustino, A. Non-ST-elevation acute coronary syndromes in octogenarians: applicability of the GRACE and CRUSADE scores / A. Faustino, P. Mota, J. Silva [et al.] // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2014. – Vol. 33. - № 10. – P. 617-627.
143. Edmiston, M.K. Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation: Helpful or Harmful? / M.K. Edmiston, W.R. Lewis // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. - № 18. – e010582.
144. Valgimigli, M. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial / M. Valgimigli, F. Costa, Y. Lokhnygina [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. - № 11. – P. 804-810.
145. Caneiro-Queija, B. Differential Prognostic Impact on Mortality of Myocardial Infarction Compared With Bleeding Severity in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients / B. Caneiro-Queija, E. Abu-Assi, S. Raposeiras-Roubín [et al.] // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2018. – Vol. 71. - № 10. – P. 829-836.
146. Lip, G.Y.H. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants / G.Y.H. Lip, F. Skjøth, P.B. Nielsen [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 131. - № 5. - P. 574.e13-574.e27.
147. Guo, T. Prognostic value of GRACE and CHA2DS2-VASc score among patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention / T. Guo, Z. Xi, H. Qiu [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2021. – Vol. 53. - № 1. – P. 2215-2224.

148. Choi, S.Y. Comparison of AQUIITY, CRUSADE, and GRACE Risk Scales for Predicting Clinical Outcomes in Patients Treated with Dual-Antiplatelet Therapy / S.Y. Choi, M.H. Kim, V. Serebruany // *TH Open*. – 2018. – Vol. 2. - № 4. - P. e399-e406.
149. Lin, T.H. Additive effect of in-hospital TIMI bleeding and chronic kidney disease on 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: Data from Taiwan Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Registry / T.H. Lin, W.T. Lai, C.T. Kuo [et al.] // *Heart and Vessels*. – 2015. – Vol. 30. - № 4. – P. 441-450.
150. Харченко, М.С. Добавление уровня цистатина к подсчету баллов по шкале grace повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом / М.С. Харченко, А.Д. Эрлих, Е.И. Косенков [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т.11. - № 6. – С. 38-43.
151. Olesen, J.B. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study / J.B. Olesen, G.Y. Lip, J. Lindhardsen [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2011. – Vol. 106. - № 4. – P. 739-749.
152. Lip, G.Y. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. – 2010. - Vol. 137. – № 2. - P. 263–272.
153. Lip, G.Y. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project / G.Y. Lip, N. Clementy, L. Pericart [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. - № 1. – P. 143-50.
154. Savi, P. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel / P. Savi // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2000. – Vol. 84. - № 5. – P. 891-896.
155. Зырянов, С.К. Клиническая фармакология сердечно-сосудистых средств / Под редакцией С.К. Зырянова, Е.А. Ушкаловой. – «МИА», 2021. – 432 с.
156. Sanofi-Aventis. PRODUCT MONOGRAPH: Plavix Clopidogrel 75 and 300 mg Tablets, Manufacturer's Standard. - 2011. – P.1-60.
157. Сычев, Д.А. Прикладная фармакогенетика: монография / под ред. Д. А. Сычева. - М. Тверь: Издательство «Триада», 2021. - 496 с.
158. Jiang, X.L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel / X.L. Jiang, S. Samant, L.J. Lesko [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2015. – Vol. 54. - № 2. – P. 147-166.
159. Taubert, D. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption / D. Taubert, N. von Beckerath, G. Grimberg [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2006. – Vol. 80. - № 5. – P. 486-501.

160. Zhu, H.J. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation / H.J. Zhu, X. Wang, B.E. Gawronski [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2013. – Vol. 344. - № 3. – P. 665-672.
161. Bonello, L. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate / L. Bonello, U.S. Tantry, R. Marcucci [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56. - № 12. – P. 919-933.
162. Hackeng, C.M. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy / C.M. Hackeng, C. Hirschhäuser, C. Waldmann [et al.] // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17. - № 1. – P. 110-116.
163. Мирзаев, К.Б. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы / К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев // *Российский кардиологический журнал*. - 2015. - № 10. – С. 92-98.
164. Мирзаев, К.Б. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона / К.Б. Мирзаев, Е.М. Зеленская, О.Л. Барбараш [и др.] // *Креативная кардиология*. – 2017. – Т.11. - № 1. – С. 8–19.
165. Мирзаев, К.Б. Частота полиморфных маркеров сур2с19*2, сур2с19*3, сур2с19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности сур2с19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев / К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, В.Н. Каркищенко [и др.] // *Биомедицина*. - 2013. - № 1. - С. 117-122.
166. Кропачева, Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы // *Атеротромбоз*. - 2018. - № 2. – С. 115-129.
167. Huang, B. Effect of cytochrome P450 2C19*17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel-treated patients: A systematic review and meta-analysis / B. Huang, D.J. Cui, Y. Ren [et al.] // *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. - 2017. - № 22. – P. 109.
168. Grosdidier, C. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications / C. Grosdidier, J. Quilici, M. Loosveld [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 111. - № 7. – P. 985-990.
169. Spencer, F.A. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? / F.A. Spencer, M. Moscucci, C.B. Granger [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. - № 24. – P. 2793-2801.
170. Zeitouni, M. Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial / M. Zeitouni, A. Giczewska, R.D. Lopes [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. - № 10. – P. 1145-1155.

171. Alexander, K.P. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial / K.P. Alexander, M.A. Brouwer, H. Mulder [et al.] // *American Heart Journal*. - 2019. - Vol. 208. – P. 123-131.
172. Боголепова, А.Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.А. Гомзякова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т.121. - № 10. – С. 6-137.
173. Левин, О.С. Преддементные нейрокогнитивные нарушения у пожилых / О.С. Левин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2019. – Т. 119. - № 9-2. – С. 10-17.
174. Васенина, Е.Е. Додементные когнитивные расстройства: современные подходы к терминологии, диагностике и лечению / Е.Е. Васенина, Д.А. Гуторова, И.М. Смирнова [и др.] // *Фарматека*. - 2018. - №14. - С.8-16.
175. Jessen, F. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease / F. Jessen, R.E. Amariglio, M. van Boxtel [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. – 2014. – Vol. 10. - № 6. – P. 844-852.
176. Локшина, А.Б. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств / А.Б. Локшина // *Российский журнал гериатрической медицины*. - 2020. - № 3. – С. 199-204.
177. Abete, P. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis / P. Abete, D. Della-Morte, G. Gargiulo [et al.] // *Ageing Research Reviews*. - 2014. - Vol. 78. – P. 41.
178. Hugo, J. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment / J. Hugo, M. Ganguli // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2014. – Vol. 30. - № 3. – P. 421-442.
179. Чердак, М.А. Распространенность когнитивных расстройств у пациентов старшего возраста в Российской Федерации / М.А. Чердак, Э.А. Мхитарян, Н.В. Шарашкина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2024. – Vol.124. - № 4-2. - С. 5-11.
180. Skaria, A.P. The economic and societal burden of Alzheimer disease: managed care considerations / A.P. Skaria // *The American Journal of Managed Care*. – 2022. – Vol. 28. - №10 Suppl). - S188-S196.
181. Hauber, A.B. Potential savings in the cost of caring for Alzheimer's disease. Treatment with rivastigmine / A.B. Hauber, A. Gnanasakthy, E.H. Snyder [et al.] // *Pharmacoeconomics*. - 2000. – Vol. 17. - № 4. – P. 351-360.
182. Desai, U. Trends in health service use and potentially avoidable hospitalizations before Alzheimer's disease diagnosis: A matched, retrospective study of US Medicare beneficiaries / U. Desai,

- N.Y. Kirson, W. Ye [et al.] // *Alzheimer's & dementia* (Amsterdam, Netherlands). - 2019. - № 11. – P. 125-135.
183. Boivin-Proulx, L.A. Association between cardiovascular diseases and dementia among various age groups: a population-based cohort study in older adults / L.A. Boivin-Proulx, J. Brouillette, M. Dorais [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. - № 1. – P. 14881.
184. Wolters, F.J. Epidemiology of Vascular Dementia / F.J. Wolters, M.A. Ikram // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. - 2019. – Vol. 39. - № 8. – P. 1542-1549.
185. Forette, F. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study / F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staessen [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. - 2002. – Vol. 162. - № 18. – P. 2046-2052.
186. Stewart, R.A.H. Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors and Cognitive Function in Patients With Stable Coronary Heart Disease / R.A.H. Stewart, C. Held, S. Krug-Gourley [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2019. – Vol. 8. - № 7. - P. e010641.
187. Hogue, C.W. Jr. Preexisting cognitive impairment in women before cardiac surgery and its relationship with C-reactive protein concentrations / C.W. Hogue Jr., T. Hershey, D. Dixon [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2006. – Vol. 102. - № 6. – P. 1602-1608.
188. Cossa, F.M. Valutazione longitudinale delle funzioni cognitive dopo intervento cardiocirurgico di bypass coronarico [Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery] / F.M. Cossa // *Italian heart journal. Supplement*. - 2001. – Vol. 2. - № 6. – P. 689-91. Italian.
189. Тополянский, А.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Руководство для практических врачей / А.В. Тополянский, Е.В. Саютина; под редакцией А.Л. Вёрткина. – Бомбора, 2022. – 130 с.
190. Silva, M. Neurocognitive impairment after acute coronary syndrome: Prevalence and characterization in a hospital-based cardiac rehabilitation program sample / M. Silva, E. Pereira, A. Rocha [et al.] // *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. - 2018. - № 10. – P. 70–75.
191. Goldberg, R.J. Characteristics of contemporary patients discharged from the hospital after an acute coronary syndrome / R.J. Goldberg, J.S. Saczynski, D.D. McManus [et al.] // *The American Journal of Medicine*. - 2015. - Vol. 128. – № 10. - P. 1087–1093.
192. Sanchis, J.M.D. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome / J.M.D. Sanchis, C.M.D. Bonanad, V.P. Ruiz [et al.] // *American Heart Journal*. – 2014. – Vol. 168. - № 5. – P. 784-91.
193. Marzec, L.N. Cognitive dysfunction and poor health literacy are common in veterans presenting with acute coronary syndrome: Insights from the medication study / L.N. Marzec, E.P. Carey, A.C. Lambert-Kerzner [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. - 2015. - № 9. – P. 745–751.

194. Lawton, J.S. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J.S. Lawton, J.E. Tamis-Holland, S. Bangalore [et al.] // *Circulation*. - 2022. - № 145. - P. e4–e17.
195. Gu, S.Z. Cognitive decline in older patients with Non-ST elevation acute coronary syndrome / S.Z. Gu, B. Beska, D. Chan [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2019. - № 8. - P. e011218.
196. Zheng, F. Progression of cognitive decline before and after incident stroke / F. Zheng, L. Yan, B. Zhong [et al.] // *Neurology*. - 2019. - № 93. - P. e20–e12.
197. Greaves, D. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis / D. Greaves, P.J. Psaltis, D.H.J. Davis [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2020. - № 9. - P. e017275.
198. Shang, J. Trends in cognitive function before and after myocardial infarction: findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study / J. Shang, J. Dong, S. Zhu [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. - 2024. - Vol. 16. - P. 1283997.
199. Imahori, Y. Association of ischemic heart disease with long-term risk of cognitive decline and dementia: A cohort study / Y. Imahori, D.L. Vetrano, P. Ljungman [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2023. - Vol. 19. - № 12. - P. 5541-5549.
200. Wolters, F.J. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis / F.J. Wolters, R.A. Segufa, S.K.L. Darweesh [et al.] // *Alzheimer's & Dementia*. - 2018. - № 14. - P. 1493–1504.
201. Deckers, K. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis / K. Deckers, S.H.J. Schievink, M.M.F. Rodriguez [et al.] // *PLoS One*. - 2017. - № 12. - P. 9.
202. Xie, W. Cognitive Decline Before and After Incident Coronary Events / W. Xie, F. Zheng, L. Yan [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2019. - Vol. 73. - № 24. - P. 3041–3050.
203. Johansen, M.C. Association Between Acute Myocardial Infarction and Cognition / M.C. Johansen, W. Ye, A. Gross [et al.] // *JAMA Neurology*. - 2023. - Vol. 80. - № 7. - P. 723-731.
204. Baran, G. Evaluation of Cognitive Functions in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prospective Pilot Study / G. Baran, S.S. Yildiz, O.G. Oner [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. - 2024. - Vol. 14. - № 14. - P. 1492.
205. Roberts, O.R. Coronary heart disease is associated with non-amnesic mild cognitive impairment / O.R. Roberts, D.S. Knopman, Y.E. Geda [et al.] // *Neurobiology of Aging*. - 2010. - Vol. 31. - № 11. - P. 1894–1902.

206. Saleem, M. Association Between Endothelial Function and Cognitive Performance in Patients With Coronary Artery Disease During Cardiac Rehabilitation / M. Saleem, N. Herrmann, A. Dinoff [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 2019. – Vol. 81. - № 2. – P. 184-191.
207. Hachinski, V. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards / V. Hachinski, C. Iadecola, R.C. Petersen [et al.] // *Stroke*. - 2006. – Vol. 37. - № 9. – P. 2220-2241.
208. Benedict, R.H. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity / R.H. Benedict, D. Schretlen, L. Groninger [et al.] // *Psychological assessment*. - 1996. – Vol. 8. - № 2. – P. 145.
209. Joy, S. Speed and memory in the WAIS-III Digit Symbol--Coding subtest across the adult lifespan / S. Joy, E. Kaplan, D. Fein // *Archives of Clinical Neuropsychology*. - 2004. – Vol. 19. - № 6. – P. 759-767.
210. MacLeod, C.M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review / C.M. MacLeod // *Psychological Bulletin*. - 1991. – Vol. 109. - № 2. – P. 163-203.
211. Delis, D.C. CVLT-II. Second United States of America The Psychological Corporation / D.C. Delis, J.H. Kramer, E. Kaplan, B.A. Ober // *Psychology*. - 2000. – Vol. 6. - № 4. – P. 458-463.
212. Ivnik, R.J. Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-R reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO / R.J. Ivnik, J.F. Malec, G.E. Smith [et al.] // *The Clinical Neuropsychologist*. - 1996. – Vol. 10. – № 3. - P. 262–278.
213. Troyer, A.K. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test / A.K. Troyer, L. Leach, E. Strauss // *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. – 2006. – Vol. 13. - № 1. – P. 20-35.
214. Fujiyoshi, K. Endothelial Dysfunction Is Associated with Cognitive Impairment of Elderly Cardiovascular Disease Patients / K. Fujiyoshi, M. Yamaoka-Tojo, Y. Minami [et al.] // *International Heart Journal*. - 2018. – Vol. 59. - № 5. – P. 1034-1040.
215. Sundbøll, J. Higher Risk of Vascular Dementia in Myocardial Infarction Survivors / J. Sundbøll, E. Horváth-Puhó, K. Adelborg [et al.] // *Circulation*. - 2018. – Vol. 137. - № 6. – P. 567-577.
216. Dikić, A. Cognitive impairment and depression after acute myocardial infarction: associations with ejection fraction and demographic characteristics / A. Dikić, L. Radmilo, Ž. Živanović [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. - 2021. – Vol. 121. - № 6. – P. 1615-1622.
217. Manoukian, S.V. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial / S.V. Manoukian, F. Feit, R. Mehran [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2007. – Vol. 49. - № 12. – P. 1362-1368.

218. Dirjayanto, V.J. Cognitive impairment and outcomes in older adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome / V.J. Dirjayanto, M. Alkhalil, J. Dodson [et al.] // *Heart*. - 2024. – Vol. 110. - № 6. – P. 416-424.
219. Wang, S.S. Impact of frailty on outcomes of elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis / S.S. Wang, W.H. Liu // *World Journal of Clinical Cases*. - 2024. – Vol. 12. - № 1. – P. 107-118.
220. Kanenawa, K. Frailty and Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention / K. Kanenawa, K. Yamaji, H. Tashiro [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. - 2021. – Vol. 148. – P. 22-29.
221. Kurobe, M. Impact of the clinical frailty scale on clinical outcomes and bleeding events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / M. Kurobe, Y. Uchida, H. Ishii [et al.] // *Heart and Vessels*. - 2021. – Vol. 36. - № 6. – P. 799-808.
222. Wang, H. Association of intellectual disability with overall and type-specific cardiovascular diseases: a population-based cohort study in Denmark / H. Wang, P.M.Y. Lee, J. Zhang [et al.] // *BMC Medicine*. - 2023. – Vol. 21. - № 1. – P. 41.
223. Bagai, A. Association of Cognitive Impairment With Treatment and Outcomes in Older Myocardial Infarction Patients: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry / A. Bagai, A.Y. Chen, J.A. Udell [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. - 2019. – Vol. 8. - № 17. - e012929.
224. Ergui, I. In-Hospital Outcomes in Patients With Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction and Concomitant Neurodevelopmental Disorders in the United States: Insights From the National Inpatient Sample 2011-2020 / I. Ergui, N. Griffith, J. Salama [et al.] // *Cureus*. - 2024. – Vol. 16. - № 5. - e60289.
225. Kannel, W.B. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study / W.B. Kannel, R.D. Abbott, D.D. Savage [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. - 1983. – Vol. 106. - № 2. – P. 389–396.
226. Romanov, A. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study / A. Romanov, M. Martinek, H. Pürerfellner [et al.] // *Europace*. - 2018. - № 20. – P. 263–270.
227. Aronow, W.S. Correlation of atrial fibrillation, paroxysmal supraventricular tachycardia, and sinus rhythm with incidences of new coronary events in 1,359 patients, mean age 81 years, with heart disease / W.S. Aronow, C. Ahn, A.D. Mercado [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. - 1995. – Vol. 75. - № 2. – P. 182-4.
228. Batta, A. Atrial fibrillation and coronary artery disease: An integrative review focusing on therapeutic implications of this relationship / A. Batta, J. Hatwal, A. Batta [et al.] // *World journal of cardiology*. - 2023. – Vol. 15. - № 5. – P. 229-243.

229. Michniewicz, E. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble / E. Michniewicz, E. Mlodawska, P. Lopatowska [et al.] // *Advances in Medical Sciences*. - 2018. – Vol. 63. - № 1. – P. 30-35.
230. Yan, T. Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Bidirectional Mendelian Randomization Study / T. Yan, S. Zhu, C. Xie [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. - 2022. – Vol. 9. - № 3. – P. 69.
231. Motloch, L.J. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm / L.J. Motloch, S. Reda, R. Larbig [et al.] // *Hellenic Journal of Cardiology*. - 2017. – Vol. 58. - № 3. – P. 204-212.
232. Ганаев, К.Г. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования / К.Г. Ганаев, Э.Е. Власова, А.А. Авалян [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. - 2022. – Т. 27. - № 7. – С. 5026.
233. Her, A.Y. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / A.Y. Her, J.Y. Kim, Y.H. Kim [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. - 2013. – Vol. 29. – № 3. – P. 377-383.
234. Abdelrazek, G. Strain and strain rate echocardiographic imaging predict occurrence of atrial fibrillation in post-coronary artery bypass grafting patients / G. Abdelrazek, K. Mandour, M. Osama [et al.] // *Egyptian Heart Journal*. - 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 62.
235. van Mourik, M.J.W. Evaluating subclinical left ventricular and left atrial dysfunction in idiopathic atrial fibrillation: A speckle-tracking based strain-analysis / M.J.W. van Mourik, D. Linz, H.J.A. Verwijs [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2023. – Vol. 383. – P. 159-165.
236. Gao, L. Clinical Utility of Strain Imaging in Assessment of Myocardial Fibrosis / L. Gao, L. Zhang, Z. Zhang [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. - 2023. – Vol. 12. - № 3. – P. 743.
237. Gaczol, M. Ventricular–arterial coupling indices reflect early stage of left ventricular remodelling in atrial fibrillation / M. Gaczol, A. Olszanecka, K. Stolarz-Skrzypek [et al.] // *Arterial Hypertension*. - 2013. – Vol. 27. - № 4. – P. 240-251.
238. Hammoudeh, A. The Intersection of Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease in Middle Eastern Patients. Analysis from the Jordan Atrial Fibrillation Study / A. Hammoudeh, Y. Badaine, R. Tabbalat [et al.] // *Global Heart*. - 2024. – Vol. 19. - № 1. – P. 29.
239. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. - № 3. – С. 149–218.
240. Khosla, T. Indices of obesity derived from body weight and height / T. Khosla, C.R. Lowe // *British Journal of Preventive and Social Medicine*. - 1967. – Vol. 21. - № 3. – P. 122-128.

241. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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 / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. - № 5. – P. 373 – 498.
242. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // *Journal of chronic diseases*. - 1987. – Vol. 40. - № 5. – P. 373–383.
243. Bowman, M. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease / M. Bowman, G. Mundell, J. Grabell [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2008. – Vol. 6. - № 12. – P. 2062-2066.
244. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2005. – Vol. 53. - № 4. – P. 695–699.
245. Folstein, M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research*. – 1975. – Vol. 12. - № 3. – P. 189 – 198.
246. Reitan, R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage / R. Reitan // *Perceptual and Motor Skills*. – 1958. – № 8. – P. 271–276.
247. Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary / – 3d edition. - Oxford: Oxford University Press, 2006. – 1240 p.
248. Morris, J.C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease / J.C. Morris, A. Heyman, R.C. Mohs [et al.] // *Neurology*. – 1989. – № 39. – P. 1159–1165.
249. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56-62.
250. Beck, A.T. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties / A.T. Beck, N. Epstein, G. Brown [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1988. – Vol. 56. - № 6. – P. 893 – 897.
251. Lins, L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F.M. Carvalho // *SAGE Open Medicine*. – 2016. – Vol. 4. – P. 2050312116671725.
252. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-издание. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. - С.272

253. Salahudeen, M.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review / M.S. Salahudeen, S.B. Duffull, P.S. Nishtala // *BMC Geriatrics*. – 2015. – Vol. 15. – P. 31.
254. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
255. Galderisi, M. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. - 2017. – Vol. 18. - № 12. – P. 1301-1310.
256. Lang, R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28. - № 1. – P. 1–39.e14.
257. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. - 2016. – Vol. 29. - № 4. – P. 277-314.
258. Donal, E. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. - 2016. – Vol. 17. - № 4. – P. 355-383.
259. Badano, L.P. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / L.P. Badano, T.J. Kolias, D. Muraru [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. - 2018. – Vol. 19. - № 6. – P. 591-600.
260. Mor-Avi, V. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – Vol. 24. - № 3. – P. 277–313.
261. Shang, Q. Increase in ventricular–arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis / Q. Shang, L.S. Tam, J.E. Sanderson [et al.] // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51. - № 12. – P. 2215–2223.

262. Borlaug, B.A. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study / B.A. Borlaug, M.M. Redfield, V. Melenovsky [et al.] // *Circulation-Heart Failure Impact Factor*. – 2013. – Vol. 6. - № 5. – P. 944–952.
263. Boyd, A.C. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy / A.C. Boyd, Q. Lo, K. Devine [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2013. – Vol. 26. - № 12. – P. 1415–1423.
264. Nikitin, N.P. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / N.P. Nikitin, N.K. Witte, S. D. Thackray [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2003. – Vol. 4. - № 1. – P. 36–42.
265. Zhao, Y. Left atrial stiffness index as a marker of early target organ damage in hypertension / Y. Zhao, Q. Sun, J. Han [et al.] // *Hypertension Research*. - 2021. – Vol. 44. - № 3 – P. 299–309.
266. Де, В.А. К вопросу о роли полиморфных вариантов гена CYP2C19 в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий / В.А. Де, А.И. Кочетков, К.Б. Мирзаев [и др.] // *Клинический разбор в общей медицине*. – 2024. – Т. 5. - № 11. – С. 18-23.
267. Masunaga, N. Association of Concomitant Coronary Artery Disease With Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation - The Fushimi AF Registry / N. Masunaga, H. Ogawa, K. Minami [et al.] // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. - 2002. – Vol. 86. - № 8. – P. 1252–1262.
268. Лукьянов, М.М. Сочетание фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца у пациентов в клинической практике: сопутствующие заболевания, фармакотерапия и исходы (данные регистров РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, Е.Ю. Андреев [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2021. – Т. 7. - № 5. – С. 702-711.
269. Дубинина, А.В. Анализ структуры сопутствующих заболеваний и фармакотерапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца / А.В. Дубинина, А.И. Кочетков, А.Е. Воробьева [и др.] // *Фарматека*. - 2023. - Т. 30. - № 14. - С. 68-77.
270. Де, В.А. Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара / В.А. Де, А.И. Кочетков, М.С. Черняева [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. - 2023. – Т. 19. - № 5. - С. 32-42.
271. Guo, X. Multimorbidity, polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly patients with atrial fibrillation: A report from the China Atrial Fibrillation Registry Study / X. Guo, M. Li, X. Du [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – P. 988799.

272. Schneider, J. High Prevalence of Multimorbidity and Polypharmacy in Elderly Patients With Chronic Pain Receiving Home Care are Associated With Multiple Medication-Related Problems / J. Schneider, E.A.E. Algharably, A. Budnick [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 686990.
273. Millenaar, D. Cardiovascular Outcomes According to Polypharmacy and Drug Adherence in Patients with Atrial Fibrillation on Long-Term Anticoagulation (from the RE-LY Trial) / D. Millenaar, H. Schumacher, M. Brueckmann [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2021. – Vol. 149. – P. 27-35.
274. Proietti, M. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial / M. Proietti, V. Raparelli, B. Olshansky, G.Y. Lip // *Clin Res Cardiol.* – 2016. – Vol. 105. – № 5. – P. 412-420.
275. Wang, Y. Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation / Y. Wang, S. Singh, B. Bajorek // *Pharm Pract (Granada).* – 2016. – Vol. 14. – № 2. – P. 706.
276. Gallagher, C. Polypharmacy and health outcomes in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, K. Nyfort-Hansen, D. Rowett [et al.] // *Open Heart.* – 2020. – Vol. 7. – №1. – P. e001257.
277. Chen, N. Polypharmacy, Adverse Outcomes, and Treatment Effectiveness in Patients ≥ 75 With Atrial Fibrillation / N. Chen, A.B. Alam, P.L. Lutsey [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – № 11. – P. e015089.
278. Lip, G.Y.H. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among non-valvular atrial fibrillation patients with polypharmacy / G.Y.H. Lip, A. Keshishian, A. Kang [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2021. – Vol. 7. – № 5. – P. 405-414.
279. Wang, X. Prevalence and trends of polypharmacy in U.S. adults, 1999-2018 / X. Wang, K. Liu, K. Shirai [et al.] // *Glob Health Res Policy.* – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 25.
280. Martínez-Montesinos, L. Polypharmacy and adverse events in atrial fibrillation: Main cause or reflection of multimorbidity? / L. Martínez-Montesinos, J.M. Rivera-Caravaca, S. Agewall [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2023. – Vol. 158. – P. 114064.
281. Slater, N. Polypharmacy in atrial fibrillation: A prospective analysis of mortality and ischemic stroke using the Clinical Practice Research Datalink / N. Slater, S. White, M. Frisher // *J Arrhythm.* – 2023. – Vol. 40. – № 1. – P. 47-56.
282. Kim, H.J. Clinical Implications of Polypharmacy for Patients with New-Onset Atrial Fibrillation Based on Real-World Data: Observations from the Korea National Health Insurance Service Data / H.J. Kim, P.S. Yang, D. Kim [et al.] // *Rev Cardiovasc Med.* – 2024. – Vol. 25. – № 5. – P. 164.
283. Sheikh-Taha, M. Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States / M. Sheikh-Taha, M. Asmar // *BMC Geriatr.* – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 233.

284. Onyebeke, C. Polypharmacy and Guideline-Directed Medical Therapy Initiation Among Adults Hospitalized With Heart Failure / C. Onyebeke, D. Zhang, M. Musse [et al.] // JACC Adv. – 2024. – Vol. 3. - № 9. – P. 101126.
285. Степина, Е.В. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА / Е.В. Степина, М.М. Лукьянов, М.А. Бичурина [и др.] // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2017. – Т. 16. - № 2. – С. 33-38.
286. Окшина, Е.Ю. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клиничко-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН / Е.Ю. Окшина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. - № 5. – С. 656-662.
287. O'Connor, P.J. Clinical inertia and outpatient medical errors / P.J. O'Connor, J.M. Sperl-Hillen, P.E. Johnson [et al.] // Advances in Patient Safety. – 2005. - P.293–308.
288. Cannon, C.P. Patients and Their Physician's Perspectives About Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation Not Receiving an Anticoagulant / C.P. Cannon, J.M. Kim, J.J. Lee [et al.] // JAMA network open. – 2023. - Vol. 6. - № 4. – P. e239638.
289. Azizi, Z. Sociodemographic determinants of oral anticoagulant prescription in patients with atrial fibrillations: findings from the PINNACLE registry using machine learning / Z. Azizi, A.T. Ward, D.J. Lee [et al.] // Heart Rhythm O2. – 2022. – Vol.4. - № 3. – P. 158-168.
290. Apenteng, P.N. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry / P.N. Apenteng, H. Gao, F.R. Hobbs [et al.] // BMJ open. – 2018. – Vol. 8. - № 1. – P. e018905.
291. Steinberg, B.A. 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 / B.A. Steinberg, H. Gao, P. Shrader [et al.] // American heart journal. - 2017. -Vol.194. – P.132–140.
292. Devereaux, P.J. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study / P.J. Devereaux, D.R. Anderson, M.J. Gardner [et al.] // BMJ (Clinical research ed.). - 2001. – Vol. 323. - № 7323. – P. 1218–1222.
293. Bahri, O. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude / O. Bahri, F. Roca, T. Lechani [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. - 2015. – Vol.63. - № 1. – P. 71–76.

294. Ding, J. Effects of Anticoagulant Therapy and Frailty in the Elderly Patients with Atrial Fibrillation / J. Ding, Y. Sun, K. Zhang [et al.] // *Clinical interventions in aging*. - 2024. – Vol. 19. – P. 247–254.
295. Raposeiras-Roubín, S. Impact of malnutrition in the embolic-haemorrhagic trade-off of elderly patients with atrial fibrillation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* / S. Raposeiras-Roubín, E. Abu-Assi, R.C. Paz [et al.] // - 2020. – Vol. 22. - № 6. – P. 878–887.
296. Воробьева, Н.М. Применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с гериатрическими синдромами: что нового? / Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2020. – Т. 16. - № 6. – С. 984-993.
297. Shah, S.J. Geriatric Syndromes and Atrial Fibrillation: Prevalence and Association with Anticoagulant Use in a National Cohort of Older Americans / S.J. Shah, M.C. Fang, S.Y. Jeon [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2021. - Vol. 69. - № 2. – P. 349–356.
298. McGrath, E.R. Which risk factors are more associated with ischemic stroke than intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation? / E.R. McGrath, M.K. Kapral, J. Fang [et al.] // *Stroke*. - 2012. – Vol. 43. - № 8. – P. 2048–2054.
299. Hill-Taylor, B. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact / B. Hill-Taylor, I. Sketris, J. Hayden [et al.] // *J Clin Pharm Ther*. – 2013. – Vol. 38. - № 5. – P. 360-372.
300. Ryan, C. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care / C. Ryan, D. O'Mahony, J. Kennedy [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2009. – Vol. 68. - № 6. – P.936-947.
301. García-Gollarte, F. Inappropriate drug prescription at nursing home admission / F. García-Gollarte, J. Baleriola-Júlvez, I. Ferrero-López [et al.] // *J Am Med Dir Assoc*. – 2012. – Vol. 13. - № 1. – P. 83.e9-15.
302. Lee, S.J. Survey of Potentially Inappropriate Prescription Using STOPP/START Criteria in Inha University Hospital / S.J. Lee, S.W. Cho, Y.J. Lee [et al.] // *Korean journal of family medicine*. - 2013. – Vol. 34. - № 5. – P. 319–326.
303. Gallagher, P. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria / P. Gallagher, D. O'Mahony // *Age and ageing*. - 2008. – Vol. 37. - № 6. – P. 673–679.
304. Szoszkiewicz, M. Potentially Inappropriate Prescribing Identified Using STOPP/START Version 3 in Geriatric Patients and Comparison with Version 2: A Cross-Sectional Study / M.

- Szozzkiewicz, E. Deskur-Śmielecka, A. Styszyński [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol.13. – № 20. – P. 6043.
305. Boustani, M. Impact of Anticholinergics on the Aging Brain: A Review and Practical Application / M. Boustani, N. Campbell, S. Munger [et al.] // *Aging Health*. - 2008. – Vol.4. - № 3. – P. 311–320.
306. Pasina, L. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study / L. Pasina, C.D. Djade, U. Lucca [et al.] // *Drugs & aging*. - 2013. – Vol. 30. - № 2. – P.103–112.
307. Fox, C. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study / C. Fox, K. Richardson, I.D. Maidment [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2011. – Vol.59. - № 8. – P. 1477–1483.
308. Campbell, N.L. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population / N.L. Campbell, M.A. Boustani, K.A. Lane [et al.] // *Neurology*. - 2010. – Vol. 75. - № 2. – P. 152–159.
309. Gorup, E. Anticholinergic Burden and Most Common Anticholinergic-acting Medicines in Older General Practice Patients / E. Gorup, J. Rifel, M. Petek Šter // *Zdravstveno varstvo*. – 2018. – Vol. 57. - № 3. – P. 140–147.
310. Ramos, H. CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints / H. Ramos, L. Moreno, J. Pérez-Tur [et al.] // *Journal of personalized medicine*. - 2022. – Vol. 12. - № 2. – P. 207.
311. Ancelin, M.L. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study / M.L. Ancelin, S. Artero, F. Portet [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. - 2006. – Vol. 332. - № 7539. – P. 455–459.
312. Grossi, C.M. Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: a UK cohort study / C.M. Grossi, K. Richardson, C. Fox [et al.] // *BMC geriatrics*. - 2019. – Vol. 19. - № 1. – P. 276.
313. Coupland, C.A.C. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study / C.A.C. Coupland, T. Hill, T. Denning [et al.] // *JAMA internal medicine*. - 2019. – Vol. 179. - № 8. – P. 1084–1093.
314. Gray, S.L. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study / S.L. Gray, M.L. Anderson, S. Dublin [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2015. – Vol. 175. - № 3. – P. 401–407.

315. Zaninotto, P. Polypharmacy is a risk factor for hospital admission due to a fall: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing / P. Zaninotto, Y.T. Huang, G. Di Gessa [et al.] // BMC public health. - 2020. – Vol. 20. - № 1. – P. 1804.
316. Wilson, N.M. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care / N.M. Wilson, S.N. Hilmer, L.M. March [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. - 2011. – Vol. 59. - № 5. – P. 875–880.
317. Lechevallier-Michel, N. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study / N. Lechevallier-Michel, M. Molimard, J.F. Dartigues [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 2005. – Vol. 59. - № 2. – P. 143–151.
318. Soundararajan, K. Staff Awareness of Anti-Cholinergic Burden (ACB) - A Qualitative Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital / K. Soundararajan, P. Balchandra // Cureus. - 2021. – Vol. 13. - № 3. - P. e14141.
319. Marchandise, S. Prediction of Left Atrial Fibrosis and Success of Catheter Ablation by Speckle Tracking Echocardiography in Patients Imaged in Persistent Atrial Fibrillation / S. Marchandise, Q. Garnir, C. Scavée [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 856796.
320. Kupczyńska, K. Left atrial strain - a current clinical perspective / K. Kupczyńska, G.E. Mandoli, M. Cameli, J.D. Kasprzak // Kardiologia Pol. – 2021. – Vol. 79. - № 9. – P.955-964.
321. Farinha, J.M. Left atrial stiffness measured by echocardiography is a stronger predictor of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation than left atrial volume / J.M. Farinha, M. Fonseca, L. Parreira [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. - № 1. – P. ehab724.0510.
322. Bastos, L. Echocardiographic markers for left atrial stiffness and fibrosis in patients with silent paroxysmal atrial fibrillation compared to age-matched controls / L. Bastos, F. Al-Khalili, M. Bäck [et al.] // Authorea. - 2024.
323. Liang, F. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle / F. Liang, Y. Wang // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2021. – Vol. 320. - № 1. – P. H1-H12.
324. van Diepen, S. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial / S. van Diepen, H. Siha, Y. Fu [et al.] // J Electrocardiol. - 2010. – Vol. 43. - № 4. – P.351-358.
325. Aronson, D. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction / D. Aronson, M. Boulos, A. Suleiman [et al.] // Am J Cardiol. – 2007. – Vol. 100. - № 5. – P.753-757.
326. Marcus, G.M. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study / G.M. Marcus, M.A. Whooley, D.V. Glidden [et al.] // Am Heart J. - 2008. – Vol. 155. - № 2. – P.303-309.

327. Lockett, L.R. Interleukin-6 (IL-6) modulates migration and matrix metalloproteinase function in dermal fibroblasts from IL-6KO mice / L.R. Lockett, R.M. Gallucci // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 156. - № 6. - P. 1163-1171.
328. Zhang, P. Toll-Like Receptors 2 and 4 Predict New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction Patients / P. Zhang, L. Shao, J. Ma // *Int Heart J.* – 2018. – Vol. 59. - № 1. – P. 64-70.
329. Liao, S.S. Value of segmental myocardial strain by 2-dimensional strain echocardiography for assessment of scar area induced in a rat model of myocardial infarction / S.S. Liao, Q.Y. Ruan, M.Y. Lin [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2012. – Vol. 10. – P. 17.
330. Vasan, R.S. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction / R.S. Vasan, M.G. Larson, E.J. Benjamin [et al.] // *N Engl J Med.* -1997. – Vol. 336. - № 19. – P.1350-1355.
331. Fent, G.J. The utility of global longitudinal strain in the identification of prior myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction / G.J. Fent, P. Garg, J.R.J. Foley [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 33. - № 10. – P. 1561-1569.
332. Hung, C.L. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction / C.L. Hung, A. Verma, H. Uno [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. - № 22. - P. 1812-1822.
333. Smiseth, O.A. Myocardial Strain Imaging: Theory, Current Practice, and the Future / O.A. Smiseth, O. Rider, M. Cvijic [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* - 2024. – P. S1936-878X(24)00301-2.
334. Hamanaka, Y. Persistent Systemic Inflammation Is Associated With Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients / Y. Hamanaka, Y. Sotomi, A. Hirata [et al.] // *Circ J.* – 2020. – Vol. 84. - № 3. – P. 411-418.
335. Nso, N. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge / N. Nso, K.R. Bookani, M. Metzl, F. Radparvar // *J Arrhythm.* – 2020. – Vol. 37. - № 1. – P. 1-10.
336. Lisi, M. Left atrial strain by speckle tracking predicts atrial fibrosis in patients undergoing heart transplantation / M. Lisi, G.E. Mandoli, M. Cameli [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2022. – Vol. 23. - № 6. – P. 829-835.
337. Григорик, В.А. Процессы когнитивного контроля в тесте Струпа и их отражение в связанных с событиями потенциалах (обзор) / В.А. Григорик, М.В. Пронина, М.Г. Старченко. Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12. - № 1. – С. 114–128.
338. Killian, G. The Stroop Color-Word Interference Test. Test Critiques / ed. by D. Keyser, R. Sweetland // Vol 2. Kansas City: Test Corporation of America. - 1985. - P. 751–758.

339. Chugh, S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – № 8. – P. 837–847.
340. Manolis, T.A. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? / T.A. Manolis, A.A. Manolis, E.J. Apostolopoulos [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71. – № 6. – P. 498-519.
341. Остроумова, О.Д. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1) / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С.105-110.
342. Diener, H.C. Atrial Fibrillation and Cognitive Function / H.C. Diener, R.G. Hart, P.J. Koudstaal [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 5. – P. 612-619.
343. Дзамихов, К.К. Когнитивный статус полиморбидных пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18 / Дзамихов Кантемир Каральбиевич. – М., 2024. – 304 с.
344. Близнюк, С.А. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том 2. / С.А. Близнюк, И.В. Голобородова, И.А. Гузеев [и др.]. Под ред. Сычева Д.А., Остроумовой О.Д., Кочеткова А.И. // Москва: «Прометей». – 2022. – 536 с.
345. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения / О.Д. Остроумова, М.И. Куликова, Т.М. Остроумова [и др.]. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 11–18.
346. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения и деменция / О.Д. Остроумова, Т.М. Остроумова, А.И. Кочетков [и др.]. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2024. – Т. 124. – № 42. – С. 77-85.
347. Шаталова, Н.А. Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н.А. Шаталова, К.К. Дзамихов, А.И. Кочетков [и др.]. // *Медицинский алфавит*. – 2023. – № 33. – С.50-56.
348. Батюкина С.В. Персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек. 2023: дис. ... канд. мед. наук: 3.3.6., 3.1.18 / Батюкина Светлана Владимировна. – М., 2023. – 186 с.
349. Шаталова Н.А. Факторы риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан. 2024: дис. ... канд. мед. наук: 3.3.6., 3.1.18 / Шаталова Наталья Андреевна. – М., 2024. – 270 с.

350. Lapa, M.E. Association of Depression and Adherence to Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation / M.E. Lapa, G.M. Swabe, J.W. Magnani // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – Vol. 12. - № 22. – P. e031281.
351. Thombs, B.D. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction / B.D. Thombs, E.B. Bass, D.E. Ford [et al.] // *Journal of general internal medicine*. - 2006. – Vol.21. – № 1. - P. 30–38.
352. Feng, L. Prevalence of depression in myocardial infarction: A PRISMA-compliant meta-analysis / L. Feng, L. Li, W. Liu [et al.] // *Medicine*. - 2019. – Vol. 98. - № 8. – P. e14596.
353. Raič, M. Depression and Heart Diseases: Leading Health Problems / M. Raič // *Psychiatria Danubina*. - 2017. – Vol. 29. - Suppl 4. – P. 770–777.
354. Strine, T.W. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults / T.W. Strine, A.H. Mokdad, S.R. Dube [et al.] // *General hospital psychiatry*. - 2008. – Vol. 30. - № 2. – P. 127–137.
355. Friberg, L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip // *European heart journal*. - 2012. – Vol. 33. - № 12. – P. 1500–1510.
356. Shah, R.S. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke / R.S. Shah, J.W. Cole // *Expert review of cardiovascular therapy*. - 2010. – Vol. 8. - № 7. – P. 917–932.
357. Richardson, S. Smoking and quitting behaviours by mental health conditions in Great Britain (1993-2014) / S. Richardson, A. McNeill, L.S. Brose // *Addictive behaviors*. - 2019. – №90. – P. 14–19.
358. Fenger-Grøn, M. Depression and Uptake of Oral Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: A Danish Nationwide Cohort Study / M. Fenger-Grøn, C.H. Vestergaard, L. Frost [et al.] // *Medical care*. - 2020. – Vol. 58. - № 3. – P. 216–224.
359. Suzuki, T. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation / T. Suzuki, T. Shiga, H. Omori [et al.] // *Journal of cardiology*. - 2017. – Vol. 70. - № 3. – P. 238–243.
360. Essien, U.R. Social determinants of atrial fibrillation. *Nature reviews* / U.R. Essien, J. Kornej, A.E. Johnson [et al.] // *Cardiology*. – 2021. – Vol. 18. - № 11. – P. 763–773.
361. Carney, R.M. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease / R.M. Carney, K.E. Freedland, S.A. Eisen [et al.] // *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. – 1995. – Vol. 14. - № 1. – P. 88–90.
362. Ziegelstein, R.C. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction / R.C. Ziegelstein, J.A. Fauerbach, S.S. Stevens [et al.] // *Archives of internal medicine*. - 2000. – Vol. 160. - № 12. – P. 1818–1823.

363. Blumenthal, J.A. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction / J.A. Blumenthal, R.S. Williams, A.G. Wallace [et al.] // *Psychosomatic medicine*. - 1982. – Vol. 44. - № 6. – P. 519–527.
364. Druss, B.G. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction / B.G. Druss, D.W. Bradford, R.A. Rosenheck [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. - № 4. – P. 506–511.
365. Poole, L. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation / L. Poole, C. Dickens, A. Steptoe // *Journal of psychosomatic research*. - 2011. – Vol. 71. - № 2. – P. 61–68.
366. Lawrence, D. Inequalities in healthcare provision for people with severe mental illness / D. Lawrence, S. Kisely // *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. – 2010. – №24(4 Suppl). – P. 61–68.
367. Teppo, K. The impact of mental health conditions on oral anticoagulation therapy and outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / K. Teppo, J. Jaakkola, M. Lehto [et al.] // *American journal of preventive cardiology*. – 2021. – Vol. 7. – P. 100221.
368. Pan, S. Associations between anticoagulant treatment pathways and self-reported harms in patients recently diagnosed with venous thromboembolism / S. Pan, F. Allahwerdy, K. Kim [et al.] // *Thrombosis research*. – 2019. – Vol. 182. – P. 95–100.
369. Baumgartner, C. Anxiety, Depression, and Adverse Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Starting Warfarin: Cardiovascular Research Network WAVE Study / C. Baumgartner, D. Fan, M.C. Fang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. - № 8. – P. e007814.
370. Diug, B. The unrecognized psychosocial factors contributing to bleeding risk in warfarin therapy / B. Diug, S. Evans, J. Lowthian [et al.] // *Stroke*. - 2011. – Vol. 42. - № 10. – P. 2866–2871.
371. Paradise, H.T. Outcomes of anticoagulation therapy in patients with mental health conditions / H.T. Paradise, D.R. Berlowitz, A. Ozonoff [et al.] // *Journal of general internal medicine*. - 2014. – Vol. 29. - № 6. – P. 855–861.
372. Walker, G.A. Mental illness and warfarin use in atrial fibrillation / G.A. Walker, P.A. Heidenreich, C.S. Phibbs [et al.] // *The American journal of managed care*. - 2011. – Vol. 17. -№ 9. – P. 617–624.
373. Dodson, J.A. Incidence and Determinants of Traumatic Intracranial Bleeding Among Older Veterans Receiving Warfarin for Atrial Fibrillation / J.A. Dodson, A. Petrone, D.R. Gagnon [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2016. – Vol. 1. - № 1. – P. 65–72.
374. Michal, M. Relevance of depression for anticoagulation management in a routine medical care setting: results from the ThrombEVAL study program / M. Michal, J.H. Prochaska, A. Ullmann [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. - 2014. – Vol. 12. - № 12. – P. 2024–2033.

375. Moussavi, S. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys / S. Moussavi, S. Chatterji, E. Verdes [et al.] // *Lancet*. – 2007. - № 370. – P. 851–858.
376. Lyness, J.M. The clinical significance of subsyndromal depression in older primary care patients / J.M. Lyness, J. Kim, W. Tang [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2007. – №.15. – P. 214–23.
377. Lee, M.J. Comparison of major depressive disorder and subthreshold depression among older adults in community long-term care / M.J. Lee, L.K. Hasche, S. Choi [et al.] // *Aging Ment Health*. – 2013. - № 17. – P. 461–469.
378. Schmitz, N. Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes / N. Schmitz, G. Gariepy, K.J. Smith [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. - № 37. – P. 970–978.
379. Sogaard, M. Atrial fibrillation in patients with severe mental disorders and the risk of stroke, fatal thromboembolic events and bleeding: a nationwide cohort study / M. Sogaard, F. Skjøth, J. Kjældgaard [et al.] // *BMJ open*. - 2017. – Vol. 7. - № 12. – P. e018209.
380. Schmitt, S.K. Anticoagulation in atrial fibrillation: impact of mental illness / S.K. Schmitt, M.P. Turakhia, C.S. Phibbs [et al.] // *The American journal of managed care*. - 2015. – Vol. 21. - № 11. – P. e609–e617.
381. Rumsfeld, J.S. History of depression, angina, and quality of life after acute coronary syndromes / J.S. Rumsfeld, D.J. Magid, M.E. Plomondon [et al.] // *American heart journal*. – 2003. – Vol. 145. - № 3. – P. 493–499.
382. Nieuwsma, J.A. Diagnostic Accuracy of Screening Tests and Treatment for Post-Acute Coronary Syndrome Depression: A Systematic Review / J.A. Nieuwsma, J.W. Williams, N. Jr, Namdari [et al.] // *Annals of internal medicine*. - 2017. - Vol. 167. - № 10. – P. 725–735.
383. Ruo, B. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study / B. Ruo, J.S. Rumsfeld, M.A. Hlatky [et al.] // *JAMA*. – 2003. - Vol. 290. - № 2. – P. 215–221.
384. Res, L.C.S. Health-related quality of life after adverse bleeding events associated with antithrombotic drug therapy. A systematic review / L.C.S. Res, B. Lubberts, Sh.H. Shah, Ch.W. DiGiovanni // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol.60. - № 1. – P. 3-10.
385. Balci, K.G. Comparison of health-related quality of life among patients using novel oral anticoagulants or warfarin for non-valvular atrial fibrillation / K.G. Balci, M.M. Balci, U. Canpolat [et al.] // *Anatolian journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 16. - № 7. – P. 474–481.
386. Lancaster, T.R. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators / T.R. Lancaster, D.E. Singer, M.A. Sheehan [et al.] // *Archives of internal medicine*. - 1991. – Vol. 151. – № 10. – P. 1944–1949.

387. Amin, A.P. Nuisance bleeding with prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction and its impact on health status / A.P. Amin, A. Bachuwar, K.J. Reid [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61. - № 21. – P. 2130e2138.
388. Amin, A.P. Impact of Bleeding on Quality of Life in Patients on DAPT: Insights From TRANSLATE-ACS / A.P. Amin, T.Y. Wang, L. McCoy [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2016. – Vol. 67. - № 1. – P. 59e65.
389. van der Sangen, N.M.R. Impact of recurrent ischaemic and bleeding events on quality of life in patients with acute coronary syndrome: Insights from the FORCE-ACS registry / N.M.R. van der Sangen, J. Azzahhafi, D.R.P.P. Chan Pin Yin [et al.] // Open heart. - 2023. – Vol.10. - № 2. – P. e002405.
390. Wang, K. Magnuson, Impact of spontaneous extracranial bleeding events on health state utility in patients with atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial / K. Wang, H. Li, W.J. Kwong [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6. - № 8. – P. e006703.
391. Sun, Yi. Stroke Risk Status, Anticoagulation Treatment, and Quality-of-Life in Chinese Patients with Atrial Fibrillation: China Registry of Atrial Fibrillation (CRAF) / Yi. Sun, Ju. Zhu, Ch. Ma [et al.] // Cardiovascular Therapeutics. – 2019. - Article ID 7372129.
392. Vidula, M.K. Causes and predictors of early readmission after percutaneous coronary intervention among patients discharged on oral anticoagulant therapy / M.K. Vidula, C.P. McCarthy, N.M. Butala [et al.] // PloS one. – 2018. – Vol. 13. - № 10. – P. e0205457.
393. Fujita, K. Bleeding risk factors and real-world antithrombotic therapies in elderly patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective study / K. Fujita, N. Kohyama, M. Sato [et al.] // Journal of pharmaceutical health care and sciences - 2023. – Vol. 9. - № 1. – P. 41.
394. Saiz-Rodríguez, M. Influence of CYP2C19 Phenotype on the Effect of Clopidogrel in Patients Undergoing a Percutaneous Neurointervention Procedure / M. Saiz-Rodríguez, D. Romero-Palacián, C. Villalobos-Vilda [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2019. – Vol. 105. - № 3. – P. 661-671.
395. Dorji, P.W. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: A systematic review / P.W. Dorji, G. Tshering, K. Na-Bangchang // J Clin Pharm Ther. – 2019. – Vol. 44. - № 4. - P. 508-524.
396. Martis, S. Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes / S. Martis, I. Peter, J.S. Hulot [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2013. – Vol. 13. - № 4. – P. 369-77.
397. Kim, K.A. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles / K.A. Kim, W.K. Song, K.R. Kim, J.Y. Park // J Clin Pharmacy Ther. – 2010. – Vol. 35. - № 6. – P.697-703.

398. Nestorovska, K.A. Distribution of the most common genetic variants associated with a variable drug response in the population of the Republic of Macedonia / K.A. Nestorovska, K. Jakovski, Z. Naumovska [et al.] // *Balkan J Med Genet.* – 2014. – Vol.17. - № 2. – P. 5-14.
399. Samer, C.F. Applications of CYP450 testing in the clinical setting / C.F. Samer, K.I. Lorenzini, V. Rollason [et al.] // *Mol Diagn Therapy.* – 2013. – Vol. 17. - № 3. – P. 165-184.
400. Duong, J.K. A physiologically based pharmacokinetic model of clopidogrel in populations of European and Japanese ancestry: An evaluation of CYP2C19 activity / J.K. Duong, R.A. Nand, A. Patel [et al.] // *Pharmacol Res Perspect.* – 2022. – Vol. 10. - № 2. – P. e00946.
401. Nagashima, Z. Platelet reactivity in the early and late phases of acute coronary syndromes according to cytochrome P450 2C19 phenotypes / Z. Nagashima, K. Tsukahara, S. Morita [et al.] // *J Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. - № 3. – P.158-164.
402. Gorog, D.A. First direct comparison of platelet reactivity and thrombolytic status between Japanese and Western volunteers: possible relationship to the "Japanese paradox" / D.A. Gorog, J. Yamamoto, S. Saraf [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol. 152. - № 1. – P. 43-48.
403. Lewis, J.P. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response / J.P. Lewis, R.B. Horenstein, K. Ryan [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2013. – Vol. 23. - № 1. – P. 1-8.
404. Tarkiainen, E.K. Carboxylesterase 1 c.428G>A single nucleotide variation increases the antiplatelet effects of clopidogrel by reducing its hydrolysis in humans / E.K. Tarkiainen, M.T. Holmberg, A. Tornio [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 97. - № 6. – P. 650-658.
405. Jiang, X.L. Development of a physiology-directed population pharmacokinetic and pharmacodynamic model for characterizing the impact of genetic and demographic factors on clopidogrel response in healthy adults / X.L. Jiang, S. Samant, J.P. Lewis [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* – 2016. – Vol. 82. – P. 64-78.
406. Zhu, H.J. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis / H.J. Zhu, K.S. Patrick, H.J. Yuan [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2008. – Vol. 82. - № 6. – P. 241-248.
407. Rudez, G. Common variation in the platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual on-clopidogrel platelet reactivity in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions / G. Rudez, H.J. Bouman, J.W. van Werkum [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2009. – Vol. 2. - № 5. – P. 515-521.
408. Nie, X.Y. Haplotype of platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual clopidogrel on-treatment platelet reactivity / X.Y. Nie, J.L. Li, Y. Zhang [et al.] // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2017. – Vol. 18. - № 1. – P. 37-47.

409. den Uil, M.G. Pharmacogenetics and phenoconversion: the influence on side effects experienced by psychiatric patients / M.G. den Uil, H.W. Hut, K.R. Wagelaar [et al.] // *Front Genet.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1249164.
410. Klomp, S.D. Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review / S.D. Klomp, M.L. Manson, H.J. Guchelaar, J.J. Swen // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. - № 9. – P. 2890.
411. Hahn, M. The Influence of Pharmacogenetics on the Clinical Relevance of Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions: Drug–Gene, Drug–Gene–Gene and Drug–Drug–Gene Interactions / M. Hahn, S.C. Roll // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14. - № 5. – P. 487.
412. Sasaki, T. Effect of health foods on cytochrome P450-mediated drug metabolism / T. Sasaki, Y. Sato, T. Kumagai [et al.] // *J Pharm Health Care Sci.* – 2017. – Vol. 3. – P. 14.
413. Djaoudene, O.A. Global Overview of Dietary Supplements: Regulation, Market Trends, Usage during the COVID-19 Pandemic, and Health Effects / O. Djaoudene, A. Romano, Y.D. Bradai [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15. -№ 15. – P. 3320.
414. Хакимова, М.Б. Персонификация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее / М.Б. Хакимова, А.Л. Комаров, А.Б. Добровольский, Е.П. Панченко // *Кардиологический вестник.* – 2022. – Т. 17. - № 4. – С. 5-15.
415. Pordzik, J. The Potential Role of Platelet-Related microRNAs in the Development of Cardiovascular Events in High-Risk Populations, Including Diabetic Patients: A Review / J. Pordzik, K. Pisarz, S. De Rosa [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 74.
416. Varenhorst, C. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes / C. Varenhorst, N. Eriksson, Å. Johansson [et al.] // *European Heart Journal.* – 2015. – Vol. 36. - № 29. – P. 1901-1912.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Данные научной литературы о возможной взаимосвязи риска кровотечений с носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19* у пациентов, получающих терапию клопидогрелем

Таблица № п1.1. Систематические обзоры и метаанализы, посвященные изучению вопроса о возможной взаимосвязи риска кровотечений с носительством полиморфных вариантов гена *CYP2C19* у пациентов, получающих терапию клопидогрелем [36, 41, 60, 63, 64, 66, 67, 74, 75].

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
Cargnin S. et al., 2023 [36]	Метаанализ 8 исследований (из них - семь когортных и одно – <i>post hoc</i> анализ рандомизированного контролируемого исследования [РКИ]), посвященный оценке возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> , ведущих к утрате функции фермента <i>CYP2C19</i> , и показателями эффективности и безопасности антиагрегантной терапии, основанной на клопидогреле, у пациентов с наличием в анамнезе инсульта / транзиторной ишемической атаки (ТИА) из 8 стран, не относящихся к восточной Азии (n=1673).	От 3 месяцев до 2 лет	Конечная точка в виде кровотечений анализировалась в трех исследованиях из всех включенных в метаанализ (n=1053): 1) Исследование №1: международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование. Средняя продолжительность наблюдения - 3,4 года (от 0 до 8,2 лет). Включены пациенты (n=493; из них европеоидов – 176 человек, афроамериканцев – 73, латиноамериканцев - 244), перенесшие инсульт/ТИА, принимавшие клопидогрел 75 мг в сутки + ацетилсалициловая кислота (АСК) 325 мг и имевшие полиморфные варианты гена <i>CYP2C19</i> - *2 (утрата функции) и *17 (усиление функции). В аспекте безопасности оценивали большие внемозговые кровотечения, критериями которых являлись (1) серьезное или угрожающее жизни кровотечение, требующее переливания эритроцитарной массы или хирургического вмешательства, или (2)	Статистически значимых взаимосвязей между носительством полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> , ведущих к утрате функции фермента <i>CYP2C19</i> , и риском кровотечений по сравнению с теми пациентами, у кого данные аллели отсутствовали выявлено не было: для всех участников, у кого изучалась конечная точка по безопасности, - отношение рисков (ОтнР) 0,84 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,38–1,86, p=0,67); отдельно для участников европейского происхождения - ОтнР 1,74 (95% ДИ: 0,58-5,23), p=0,32).

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
			приводящее к стойким функциональным последствиям или (3) летальному исходу [37]. 2) Исследование №2: когортное, включено 113 пациентов, европеоидов, проживающих в Чехии, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг в монотерапии. Средняя продолжительность периода наблюдения - 14,9 месяцев. В аспекте безопасности оценивали большие кровотечения согласно критериям International Society on Thrombosis and Haemostasis [38]. За период наблюдения возникло 4 эпизода кровотечений, все из них не относились к категории больших [39]. 3) Исследование №3: когортное исследование. Включено 932 пациентов из 10 стран; из них европеоиды - 660 человек, афроамериканцы – 216 человек; другая раса – 56 человек. На основании наличия различных сочетаний полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> (аллели <i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i> и <i>CYP2C19*17</i>) классифицировалась активность данного изофермента. Пациенты принимали клопидогрел (нагрузочная доза 600 мг с переходом на поддерживающую дозу 75 мг в сутки + АСК 50-325 мг в сутки). Период наблюдения - 3 месяца. В аспекте	

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
			безопасности оценивали большие кровотечения: внутричерепное кровоизлияние с наличием клинической симптоматики; внутриглазное кровоизлияние, ведущее к потере зрения; факт переливания пациенту ≥ 2 единиц эритроцитарной массы или эквивалентного количества цельной крови, необходимость повторной госпитализации или увеличение срока текущей, или смерть в результате кровоизлияния [40].	
Lopez J. et al., 2023 [41]	Систематический обзор 41 публикации, из которых среди прочих результатов конечную точку в виде кровотечений анализировали в двух статьях: (1) субанализе [42] многоцентрового проспективного исследования TRIUMPH (Translational research Investigating underlying disparities in acute myocardial infarction patients' health status), в которое в большинстве приняли участие европеоиды, перенесшие острый инфаркт миокарда и (2) метаанализ 15 исследований (13 когортных и 2 post hoc анализа РКИ). Во всех исследованиях принимали участие пациенты с инсультом, а в 5 исследованиях также	Период наблюдения: в первом исследовании - 1 год; во втором - от 5 дней до 3,4 лет	Исследование №1: многоцентровое проспективное, регистровое исследование (n=72732; из них европеоиды – 72062 человек, афроамериканцы – 670 человек) пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Коронарная ангиография проведена 92% пациентам, АКШ выполнено 9%. Большинство европеоидов (79%) и афроамериканцев (64,4%) после выписки принимали клопидогрел в дозе 75 мг, 95% пациентов принимали также АСК (доза не указана). Кровотечения оценивали по Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [44]. Исследование №2 (метаанализ): 4762 пациента с инсультом или ТИА в анамнезе, принимавших клопидогрел в дозе 75 мг [45-47] / клопидогрел 75 мг + АСК 100 мг [48-51] / клопидогрел 75 мг ≥ 3 месяца + озагрел 80 мг 7 дней [52] / клопидогрел 75	1) В исследовании №1 обнаружено, что у афроамериканцев носительство CYP2C19*17 было ассоциировано с развитием кровотечений по сравнению с пациентами без данного полиморфного варианта (для гомозигот: ОтнР 3,820 (95% ДИ: 1,174-12,420), p=0,027; для гетерозигот: ОтнР 0,663 (95% ДИ: 0,2850-1,5440), p=0,342; общее значение p для эффекта данного полиморфного варианта составляло 0,034). У носителей CYP2C19*2 статистически значимых ассоциаций с кровотечениями не выявлено (p=0,43). У европеоидов связи с развитием кровотечений выявлено не было. 2) Результаты исследования №2: частота кровотечений у носителей

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
	участвовали пациенты с ТИА [43].		мг + АСК 325 мг [37] / клопидогрел 75 мг (нагрузочная доза 300 мг) + АСК 75 мг (нагрузочная доза 75-300 мг) [53] / не указана [54-58]. Конечными точками были как ишемические события, так и любое кровотечение по шкале GUSTO [59].	нефункционирующих аллелей гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> и <i>CYP2C19*8</i>) фермента <i>CYP2C19</i> по сравнению с пациентами с отсутствием таковых статистически значимо не различалась (2,4% против 3,1%; ОтнР 0,89 (95% ДИ: 0,58-1,35), $p=0,59$).
Sheng X.Y. et al., 2022 [60]	Метаанализ 12 РКИ с участием 2034 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) или после проведенного аортокоронарного шунтирования (АКШ) в анамнезе, которым проведено или планируется проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В анализ вошли пациенты-носители полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> с утратой функции фермента <i>CYP2C19</i> , которые были разделены на две группы в зависимости от варианта антиагрегантной терапии (1) АСК (доза не указана) + клопидогрел 150 мг/сут (нагрузочная доза 300 или 600 мг); в одном исследовании [61] – АСК (доза не указана) + клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 150 мг 7 дней,	Медиана периода наблюдения - 6 месяцев (от 0,1 до 12 месяцев)	Кровотечения оценивали по шкале Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) [62] (данные о том, какие именно кровотечения (большие и/или малые) анализировались в данной работе, в публикации отсутствуют). Все пациенты из Китая.	Кровотечения возникли у 9,98% пациентов (12 исследований). Статистически значимых различий в риске развития кровотечений между пациентами-носителями нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , принимающими в комбинации с АСК тикагрелор или клопидогрел в высокой дозе не выявлено (отношение шансов [ОШ] 0,89 (95% ДИ: 0,53-1,49), $p=0,30$).

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
	затем по 75 мг в сутки) (2) АСК (доза не указана) + тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки (нагрузочная доза 180 мг).			
Biswas M. et al., 2022 [63]	Метаанализ с участием пациентов с ОКС после проведения ЧКВ (n=8802): из них 3767 пациентов с отсутствием аллели потери функции CYP2C19 принимали клопидогрел, 1 931 - клопидогрел и ингибиторы протонной помпы (ИПП), а носители нефункциональных аллелей гена CYP2C19 (n=2146) – клопидогрел ±ИПП (n=958).	Нет доступных данных	Оценивали большие кровотечения или любые кровотечения по BARC	У носителей нефункциональных гена CYP2C19 не наблюдалось статистически значимых различий в количестве кровотечений по сравнению с пациентами, у которых такие аллели отсутствовали (ОтнР 0,99 (95% ДИ: 0,85-1,15), p=0,87).
Pereira N.L. et al., 2021 [64]	Метаанализ: 6 РКИ с участием пациентов с ИБС (не менее 50% из них претерпели ЧКВ) - носителей нефункционирующих аллелей гена CYP2C19 (n=6 309) и 3 РКИ с участием пациентов, не являющихся носителями нефункциональных аллелей гена CYP2C19 (n=9 466). Сравнивали носителей нефункциональных аллелей гена CYP2C19 с пациентами, у которых носительство данных аллелей отсутствовало. Пациенты принимали клопидогрел 75 мг	От 1 месяца до 1,5 года	Кровотечения оценивали по шкале TIMI (по данной шкале анализировались большие и малые кровотечения).	Как у носителей нефункциональных аллелей гена CYP2C19, так и у пациентов с отсутствием таковых статистически значимых различий в риске больших и малых кровотечений при использовании клопидогрела по сравнению с тикагрелором или прасугрелем выявлено не было: частота кровотечений при использовании клопидогрела - 6,8%, прасугрела/тикагрелора - 6,7%, (относительный риск (ОР) 0,91, (95% ДИ: 0,64-1,30), p=0,084). У пациентов, у которых отсутствовали полиморфные варианты гена CYP2C19, ведущие к утрате функции фермента CYP2C19, риск кровотечений также не

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
	(нагрузочная доза 300 или 600 мг); в одном исследовании [65] клопидогрел 150 мг (нагрузочная доза 600 мг) или альтернативную антиагрегантную терапию (prasugrel 10 мг, нагрузочная доза 60 мг/ 3,75 мг, нагрузочная доза 20 мг) / тикагрелор 90 мг (нагрузочная доза 180 мг).			различался между подгруппами пациентов, получающих клопидогрел и prasugrel/тикагрелор - ОР 0,99 (95% ДИ: 0,86-1,14), $p=0,67$.
Biswas M. et al., 2021 [66]	Метаанализ 9 исследований (6 наблюдательных исследований и 3 РКИ), $n=16132$. Оценивалось влияние на прогноз наличия полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> , ведущих к утрате функции изофермента <i>CYP2C19</i> (различные варианты <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> , <i>CYP2C19*4</i> , <i>CYP2C19*5</i> , <i>CYP2C19*6</i> , <i>CYP2C19*8</i>) и возможности персонализации терапии в виде назначения тикагрелора или prasugrela в условиях генетически детерминированной потери активности <i>CYP2C19</i> .	От 1 до 18 месяцев	Клинически значимые кровотечения согласно шкале Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) [59] и TIMI.	Различий в риске развития кровотечений между пациентами-носителями полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> , ведущих к утрате функции изофермента <i>CYP2C19</i> , в группах терапии клопидогрелем и prasugrelom/или тикагрелором обнаружено не было (ОПР 1,06, (95% ДИ: 0,88-1,28), $p=0,55$).
Wang X. et al., 2020 [67]	Систематический обзор и метаанализ 7 РКИ ($n = 4859$). Пациенты с ОКС/после плановой ЧКВ, которые	От 7 дней до 2 лет	Оценивалось возникновение больших кровотечений (тип 3-5 по критериями BARC или по шкале TIMI).	Статистически значимых различий в риске больших кровотечений между пациентами из группы стандартного лечения и пациентами из группы, в которой назначение ингибитора P2Y12

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
	принимали АСК (нагрузочная доза составила 300 мг в 1 из исследований [68], в других исследованиях доза АСК не указана [69-72]) + ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов (клопидогрел – нагрузочная доза 300 или 600 мг, с переходом на поддерживающую дозу 75 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки [73]). Сравнивали две стратегии: стандартная антитромбоцитарная терапия (выбор ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями) или назначение ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов с учетом генотипа пациента (при наличии полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i>, ведущих к утрате функции изофермента <i>CYP2C19</i>, назначался антиагрегант, отличный от клопидогрела).			рецепторов проводилось исходя из генотипа, выявлено не было (ОтнР 0,83 (95% ДИ: 0,60-1,15), $p=0,25$, $I^2 = 0\%$). Также был проведен субанализ, в котором исследования разделили по периодам наблюдения >30 дней (5 РКИ, $n=4540$) и < 30 дней (2 РКИ, $n=319$). В данных подгруппах аналогичным образом статистически значимых различий в рисках кровотечений исходя из стратегии назначения ингибитора P2Y12-рецепторов обнаружено не было – соответственно, ОтнР 0,79 (95% ДИ: 0,57-1,11), $p=0,18$, $I^2= 4\%$ и ОтнР 2,09 (95% ДИ: 0,39-11,22), $p=0,39$, $I^2 = 0\%$.
Kheiri B. et al., 2018 [74]	6 РКИ ($n=2\ 371$): 2 многоцентровых исследования (США, Европа), 4 одноцентровых исследования (два китайских и по одному из	От 1 месяца до 2 лет	Кровотечения оценивали по BARC (в 4 исследованиях), TIMI (в 1 исследовании), в 1 исследовании критерии оценки геморрагических событий представлены не были.	Статистически значимых различий в рисках кровотечений в зависимости от стратегии назначения ингибиторов P2Y12, базирующейся на результатах фармакогенетического тестирования и

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
	Италии и Канады), в которые вошли пациенты, перенесшие ЧКВ. Фармакогенетическое исследование, направленное на выявление носителей полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i>, ведущих к утрате функции изофермента <i>CYP2C19</i> было проведено во всех исследованиях на вариант <i>CYP2C19*2</i>, в некоторых исследованиях - на варианты <i>CYP2C19*3</i>, <i>CYP2C19*17</i>; в некоторых работах также определялось носительство полиморфных вариантов гена <i>ABCB1</i>. В конечном счете сравнивалось две стратегии – (1) стандартный подход к назначению ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (согласно клиническим рекомендациям) и (2) подход, базирующийся на результатах фармакогенетического тестирования			на клинических рекомендациях, не обнаружено - ОтнР 0,68 (95% ДИ: 0,43-1,06), p=0,09.
Li Y. et al., 2012 [75]	11 клинических исследований (РКИ и когортные исследования), в 8 из которых (n=17302) анализировались в том числе нежелательные реакции, ассоциированные с	От 1 месяца до 1 года	Кровотечения оценивали по шкале TIMI (большие и малые кровотечения; в 2 исследованиях), PLATelet inhibition and Outcomes (PLATO) [76] (большие кровотечения; в 1 исследовании), CURE (большие кровотечения; в 2	Зарегистрировано 782 случая кровотечений. У пациентов с ИБС - носителей аллеля <i>CYP2C19*17</i> кровотечения возникали на 23% чаще по сравнению с теми, у кого данный полиморфный вариант

Авторы и год публикации	Дизайн	Период наблюдения	Кровотечения	Результаты
	приемом клопидогрела, а в 3 исследованиях (n=951) изучалась активность тромбоцитов при приеме клопидогрела. В рамках метаанализа также изучалось влияние полиморфного варианта <i>CYP2C19*17</i> , ведущего к повышению активности изофермента <i>CYP2C19</i> , на эффективность и безопасность терапии клопидогрелем. Конечная точка по кровотечениям оценивалась среди 12228 пациентов.		исследованиях), GUSTO (в 2 исследованиях)	отсутствовал (8,0% против 6,5%; ОИШ 1,25 (95% ДИ: 1,07–1,47), p=0,006).

Примечания: АКШ - аортокоронарное шунтирование, АСК – ацетилсалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОР - относительный риск, ОтнР – отношение рисков, ОИШ – отношение шансов, РКИ – рандомизируемое клиническое исследование, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; BARC - Bleeding Academic Research Consortium; GUSTO - Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries; TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction; PLATO - PLATelet inhibition and Outcomes.

Таблица № 1.2. Обзор исследований с наличием сведений о рисках геморрагических событий, ассоциированных с наличием полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, у пациентов, принимающих клопидогрел [70, 77-79, 81, 83, 84, 86, 87, 89-94].

Авторы, год публикации	Количество и характеристика участников исследования	Дизайн исследования	Тип анализируемых кровотечений	Период наблюдения	Результаты по геморрагическим событиям
------------------------	---	---------------------	--------------------------------	-------------------	--

Paré G. et al., 2010 [77]	n=5059 1) Исследование CURE - пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST. 2) Исследование ACTIVE A: у пациентов с ФП и как минимум 1 дополнительным фактором риска развития инсульта, у которых применение варфарина не представлялось возможным. С целью снижения риска инсульта сравнили применение клопидогрела 75 мг в сутки + АСК (75-100 мг в сутки) по сравнению с плацебо + АСК (75-100 мг в сутки). Проведена оценка возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i>, <i>CYP2C19*17</i>) и показателями эффективности и безопасности приема антиагрегантных препаратов.	Субанализ двух РКИ: 1) CURE - рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. 2) ACTIVE A - рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование. Включены пациенты с ФП.	Большие кровотечения по CURE	1) От 3 до 12 месяцев (в среднем 9 месяцев) 2) Медiana наблюдения 3,6 лет	1) Исследование CURE: при субанализе частоты больших кровотечений при приеме клопидогрела по сравнению с приемом плацебо их частота статистически значимо не различалась как в подгруппе больных, прошедших фармакогенетическое тестирование - 4,0% против 3,0% (отношение рисков [ОтнР] 1,33 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,99-1,79)); так и в общей популяции всех пациентов – соответственно 3,7% против 2,7% (ОтнР 1,38 (95% ДИ: 1,13-1,67)). У носителей аллеля <i>CYP2C19*17</i> (усиление функции <i>CYP2C19</i>) кровотечения возникли у 41 пациента, принимавших клопидогрел, и 32 человек в группе плацебо; а у пациентов с отсутствием носительства аллеля <i>CYP2C19*17</i> кровотечения возникли у 61 пациента на фоне приема клопидогрела и у 43 пациентов при приеме плацебо ($p=0,86$ по log-rank test). У носителей аллелей потери функции кровотечения возникали реже: 21 человек, принимавших клопидогрел, против 81 пациента с отсутствием носительства аллелей потери функции; и у 15 носителей аллели потери функции, принимавших плацебо, против 60 человек с отсутствием аллелей потери функции ($p=0,21$ по log-rank test). Исследование ACTIVE A: при отдельном анализе пациентов, получавших клопидогрел, носители аллелей потери функции по сравнению с теми, у кого отсутствовали аллели потери функции <i>CYP2C19</i>, имели повышенный риск кровотечений (ОтнР 2,47 (95% ДИ: 1,23-4,97); $p=0,01$). Однако, когда в сравнение были включены все пациенты (включая тех, кто получал плацебо), взаимосвязи между носительством и отсутствием аллелей потери
---------------------------	---	--	-------------------------------------	---	---

					функции и развитием кровотечений выявлено не было (ОтнР 1,13 (95% ДИ: 0,45 - 2,89); $p=0,79$).
Sychev D.A. et al., 2020 [78]	n=103 Пациенты с ОКС и неклапанной ФП, в т.ч. после ЧКВ со стентированием принимали клопидогрел + ПОАК. Исследование проведено для оценки возможного влияния носительства полиморфных вариантов <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*17</i>), <i>CYP3A5*3</i> (rs776746), <i>CYP3A4*22</i> ($C>T$ intron 6 rs35599367), <i>ABCB1</i> (rs4148738, rs1045642) на агрегационную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела, концентрацию ПОАК и показатели эффективности и безопасности приема антиагрегантных препаратов.	Многоцентровое проспективное регистровое	Проводился анализ наличия любых кровотечений в общей когорте пациентов. В качестве компонента первичной конечной точки выступали большие кровотечения.	1 год	В результате наблюдения у 19,4% пациентов возникли кровотечения, из них в 10,6% случаях – большие кровотечения. Для полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> авторы рассматривают риск кровотечений через функциональную активность тромбоцитов: носители <i>CYP2C19*17</i> ($CT + TT$) имели риск кровотечений в 2 раза выше - низкая реактивность тромбоцитов (platelet reactivity unit (PRU) – единицы реактивности тромбоцитов <95) наблюдалась у 17,2% носителей и у 33,3% не носителей (ОтнР 0,42 (95% ДИ: 0,17-1,05, $p=0,059$).
Campo G. et al., 2011 [79]	n=300 Пациенты с ОКС, принимали клопидогрел 75 мг (нагрузочная 600 мг) + АСК 100 мг (нагрузочная 300 мг). Пациентам проведено фармакогенетическое тестирование <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*17</i>), <i>ABCB1</i> (<i>C3435T</i>), <i>CYP3A5</i> (<i>CYP3A5*3</i>).	Проспективное, когортное	Кровотечения оценивали по шкалам TIMI (большие и незначительные кровотечения), BleedScore [80] (любые кровотечения)	1 год	У 6,3% пациентов возникли кровотечения, в том числе у 1,3% - большие кровотечения (по шкале TIMI). По шкале BleedScore произошло 5 угрожающих, 21 внутреннее и 30 малых (спонтанные внутрикожные кровоизлияния, кровотечения от небольших порезов, петехии, синяки) поверхностных кровотечений. При однофакторном анализе возраст, клиренс креатинина, носительство <i>CYP2C19*17</i> и реактивность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела (как на визите включения, так и через 1 месяц) являлись предикторами комбинированной конечной точки по кровотечениям.

					По данным многофакторного регрессионного анализа носительство <i>CYP2C19*17</i> было статистически значимо ассоциировано с развитием кровотечений (ОтнР 2,3 (95% ДИ: 1,03-5,3), $p=0,03$).
Wallentin L. et al., 2010 [81]	n=4886 Пациенты с ОКС, которые принимали клопидогрел 75 мг или тикагрелор 180 мг в сут. Пациентам проведено фармакогенетическое тестирование <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> , <i>CYP2C19*4</i> , <i>CYP2C19*5</i> , <i>CYP2C19*6</i> , <i>CYP2C19*7</i> , <i>CYP2C19*8</i> , <i>CYP2C19*17</i>).	<i>Post hoc</i> анализ РКИ PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) [82]	PLATO (большие кровотечения)	1 год	Пациенты-носители аллеля гена <i>CYP2C19</i> с усилением функции (<i>CYP2C19*17</i>), принимавшие клопидогрел, имели статистически значимо более высокую частоту больших кровотечений (11,9%), чем пациенты без аллелей, связанных с усилением функции или аллелей с потерей функции (<i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> , <i>CYP2C19*4</i> , <i>CYP2C19*5</i> , <i>CYP2C19*6</i> , <i>CYP2C19*7</i> , <i>CYP2C19*8</i>) изофермента <i>CYP2C19</i> (9,5%; $p=0,022$).
Sibbing D. et al., 2010 [83]	n=1524 В исследовании включены пациенты после проведения ЧКВ со стентированием, включая пациентов со стабильной / нестабильной стенокардией, ОКС с подъемом / без подъема ST. Нагрузочная доза клопидогрела составила 600 мг, а после проведения оперативного лечения - клопидогрел по 75 мг в сут + АСК по 100 мг x 2 раза в сутки. Оценивали влияние носительства <i>CYP2C19*17</i> на индуцированную АДФ	<i>Post hoc</i> анализ проспективного когортного исследования	Первичной конечной точкой клинической безопасности исследования была частота комбинированных больших и малых кровотечений по шкале TIMI, оцененная через 30 дней. 45 случаев кровотечений (88%) произошли в течение первых	30 дней (± 7 дней)	Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, носительство аллеля <i>CYP2C19*17</i> статистически значимо ассоциировалось с повышенным риском кровотечений (суммарно больших и малых по шкале TIMI) (ОтнР 1,80 (95% ДИ: 1,03-3,14)). Самый высокий риск развития кровотечений наблюдался у гомозигот по <i>CYP2C19*17</i> (χ^2 -тест, $p=0,01$, при сравнении вариантов <i>CYP2C19 *1/*1</i> и <i>CYP2C19 *17/*17</i> - ОтнР 3,27 (95% ДИ: 1,33-8,10)). Поправки проводили на возраст пациентов, пол, индекс массы тела, факт приема ингибиторов протонной помпы, абциксимаба, функцию почек (уровень креатинина в крови) и разницу

	агрегацию тромбоцитов, риск кровотечений, тромбоз стента.		24 часов после ЧКВ, а 49 эпизодов кровотечений (96%) - за период госпитализации.		временных интервалов приема нагрузочной дозы клопидогрела. Множественная логистическая регрессия показала, что носительство аллеля <i>CYP2C19*17</i> является независимым предиктором развития кровотечений (по шкале TIMI) в течение 30 дней после проведения ЧКВ (ОтнР 1,85 (95% ДИ: 1,19-2,86) для носительства аллеля <i>CYP2C19*17</i>; ОтнР 3,41 (95% ДИ: 1,42-8,17) для носителей <i>CYP2C19*17/*17</i> по сравнению с отсутствием носительства аллеля <i>CYP2C19*17</i>; $p=0,006$). Частота малых кровотечений у носителей <i>CYP2C19*1/*1</i> составила 2,0%, у носителей <i>CYP2C19*1/*17</i> - 2,9% и у носителей <i>CYP2C19*17/*17</i> - 6,6% (ОтнР для объединенной группы «<i>CYP2C19*1/*17</i> + <i>CYP2C19*17/*17</i>» по сравнению с <i>CYP2C19*1/*1</i> = 1,72 (95% ДИ: 0,92 - 3,22); ОтнР для <i>CYP2C19*1/*1</i> против <i>CYP2C19*17/*17</i> = 3,46 (95% ДИ: 1,30 - 9,27); значение p для общего тренда = 0,025). В случае только больших кровотечений по шкале TIMI частота их встречаемости в зависимости от генотипа <i>CYP2C19*17</i> была следующей: 0,6% у пациентов с генотипом <i>CYP2C19*1/*1</i>, 1,1% у пациентов с генотипом <i>CYP2C19*1/*17</i> и 1,3% у пациентов с генотипом <i>CYP2C19*17/*17</i> (χ^2 тест на тенденцию, $p=0,22$; <i>CYP2C19*1/*17</i> и <i>CYP2C19*17/*17</i> по сравнению с <i>CYP2C19*1/*1</i>: ОтнР 2,04 (95% ДИ: 0,68 - 6,12); <i>CYP2C19*1/*1</i> против <i>CYP2C19*17/*17</i>: ОтнР 2,39 (95% ДИ: 0,95 - 2,10)).
--	---	--	--	--	---

Bhatt D.L. et al., 2012 [84]	n=4819 В исследование включены пациенты 45 лет и старше с наличием как минимум 1 из нижеперечисленных состояний: множественные факторы риска атеросклероза, документированное коронарное / цереброваскулярное заболевание, или документированное симптоматическое заболевание периферических артерий. Пациенты принимали клопидогрел 75 мг в сутки + АСК (75-162 мг в сутки) или плацебо + АСК (75-162 мг в сутки). Оценивали возможное влияние носительства полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i>, <i>CYP2C19*17</i>) на эффективность и безопасность использования антиагрегантных препаратов.	Работа представляла собой ветвь исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [85]	Конечной точкой безопасности в этом анализе была частота тяжелых или умеренных кровотечений по шкале GUSTO (основной конечной точкой безопасности в первом исследовании CHARISMA было тяжелое кровотечение по шкале GUSTO). В качестве дополнительной конечной точки безопасности использовалась совокупность всех кровотечений по шкале GUSTO.	Медиана периода наблюдения в исследовании и CHARISMA составила 28 месяцев	Носительство нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i> и <i>CYP2C19*3</i>) у пациентов, принимавших клопидогрел, было ассоциировано с меньшим количеством любых кровотечений (36,1% у носителей против 42,5% у пациентов с отсутствием данных аллелей; ORP 0,80 (95% ДИ: 0,69-0,93), p=0,003). У носителей нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>, принимавших клопидогрел, кровотечения возникали статистически значимо реже (p=0,023). Различий в частоте тяжелых и умеренных кровотечений по шкале GUSTO, связанных со статусом носителя нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>, выявлено не было (по log-rank test p=0,59). Носительство аллеля <i>CYP2C19*17</i> не было ассоциировано с повышением риска кровотечений как всех вместе, так и больших/тяжелых, в частности (по log-rank test p=0,677 и p=0,203 соответственно).
Coons J.C. et al., 2022 [86]	n=2091 Пациенты после проведения ЧКВ (из них 30% со стабильной ИБС, 16% - ОКСнST, 54% - ОКСбпST), которым на момент выписки из стационара был назначен ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов (26%), АСК (64%), антикоагулянт (12%). Из ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов 72% пациентов был	Проспективное одноцентровое когортное (ряд данных собирался также ретроспективно).	Первичной конечной точкой являлось время до развития первого кровотечения любой степени тяжести в течение 1 года после проведения ЧКВ. Вторичной конечной точкой было время до	1 год	Кровотечение любой степени тяжести встречалось у 33% пациентов. При оценке по шкале BARC кровотечения распределились следующим образом: BARC 1 - у 45% пациентов, BARC 2 - у 36%, BARC 3 – у 18%, и неизвестный тип кровотечения - у 1% пациентов. Однако при сравнении группы пациентов, принимавших клопидогрел, у носителей аллелей потери функции по сравнению с пациентами без таковых, риски развития кровотечений были сопоставимы (для всех кровотечений:

	назначен клопидогрел, 26% - тикагрелор, 2% - прасугрел. Среди тех пациентов, которые завершили полный период наблюдения (n=1533) 73,2% принимали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ). Тройную антитромботическую терапию (ДАТ+антикоагулянт) после выписки из стационара принимали 14,1%. Пациентам проведено фармакогенетическое тестирование гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i>, <i>CYP2C19*4</i>, <i>CYP2C19*5</i>, <i>CYP2C19*6</i>, <i>CYP2C19*7</i>, <i>CYP2C19*8</i>, <i>CYP2C19*17</i>). Большая часть исследуемых была представлена мужчинами европейцами среднего возраста.		первого большого кровотечения, определенное по критериям BARC 3a, 3b, 3c или 5.		скорректированное ОтнР 1,04 (95% ДИ: 0,83-1,32), p=0,72; для больших кровотечений (BARC 3-5): скорректированное ОтнР 0,69 (95% ДИ: 0,41-1,16), p=0,16).
Harmsze A.M. et al., 2012 [87]	n=820 Пациенты после проведения ЧКВ со стентированием принимали клопидогрел 75 мг + АСК 80-100 мг. В исследовании изучали влияние носительства <i>CYP2C19*2</i> и <i>CYP2C19*17</i> на агрегационную способность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов, а	Проспективное, когортное	ТІМІ (большие кровотечения). Оценивали возникновение больших кровотечений после выписки (> 48 ч) по критериям ТІМІ. Информация о возникновении	1 год	«Быстрые» и «сверхбыстрые» метаболиты (<i>CYP2C19*1/*17</i> , <i>CYP2C19*17/*17</i>) имели риск кровотечений более чем в 2,5 раза выше по сравнению с «нормальными» метаболитами (ОтнР 2,6 (95% ДИ: 1,0-6,4, p=0,046). После поправки на спутывающие переменные эта связь оставалась также статистически значимой (скорректированное ОтнР 2,7 (95% ДИ: 1,1-7,0, p=0,039). После включения данных об агрегационной способности тромбоцитов в качестве потенциального спутывающего фактора

	также на развитие больших кровотечений.		кровотечений была получена с помощью телефонного звонка на 30 день и через 12 месяцев и проверена по документам из медицинских карт.		эта связь оставалась статистически значимой (скорректированное ОтнР 2,8 (95% ДИ: 1,1-7,7, $p=0,038$, для анализа VerifyNow P2Y12 скорректированное ОтнР 2,4 (95% ДИ: 1,0-6,3), $p=0,046$). По сравнению с "нормальными" метаболиторами (<i>CYP2C19*1/*1</i>), "промежуточные" / "медленные" метаболиторы (<i>CYP2C19*1/*2</i> , <i>CYP2C19*2/*17</i> , <i>CYP2C19*2/*2</i>) не имели более высокого риска больших кровотечений (ОтнР 1,3 (95% ДИ: 0,45-4,0), $p=0,60$).
Tuteja S. et al., 2020 [70]	n=504 Пациенты после ЧКВ со стентированием (50% с ОКС, 50% со стабильной ИБС) были разделены на две группы: пациенты 1 группы (n=255) получали стандартное лечение; во 2 группе (n=249) носители аллелей потери функции (28% - имели как минимум 1 нефункциональный аллель гена <i>CYP2C19</i> - <i>CYP2C19*2</i> или <i>CYP2C19*3</i> , а 3% - имели 2 нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>) принимали тикагрелор или прасугрел, а пациенты без подобных аллелей получали клопидогрел.	Проспективное, открытое РКИ	Кровотечения тип 2, 3 или 5 по шкале BARC	16,4±7,8 месяцев	Большие кровотечения возникли у 1,8% пациентов с отсутствием нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , у 4,4% носителей нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , принимавших клопидогрел, а также у 1,9% носителей нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , принимавших прасугрел/тикагрелор (скорректированное ОтнР для пациентов с аллелями потери функции <i>CYP2C19</i> , находящихся на терапии клопидогрелем по сравнению с пациентами без нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , - 3,03 (95% ДИ: 0,81–11,3), $p=0,10$; скорректированное ОтнР для пациентов с наличием нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , находящихся на терапии прасугрелом или тикагрелором по сравнению с пациентами без нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> , - 0,99 (95% ДИ: 0,12–8,44), $p=0,99$).
Cavallari L.H. et al., 2018 [88]	n=1815 Пациенты после ЧКВ (из них 66,7% перенесли ОКС, у 98,8% проведено стентирование). В рамках исследования анализировались различия в	Проспективное, когортное, многоцентровое	В рамках исследования оценивали конечные точки по эффективности.	Медиана периода наблюдения - 4,8 месяца	Кровотечения возникли у 2,3% из всех участников исследования; их частота статистически значимо не отличалась между группами (иных статистических данных, включая значения «р» в публикации не приводится).

	частоте неблагоприятных исходов между пациентами с наличием нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>, которым был назначен клопидогрел 75 мг/сут, и пациентами также с наличием нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>, но которые получали ингибиторы P2Y12-рецепторов, отличные от клопидогрела (прасугрел или тикагрелор). Также анализировались исходы между пациентами с наличием нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>, которым была назначена альтернативная терапия ингибиторами P2Y12-рецепторов (прасугрел / тикагрелор / клопидогрел 150 мг), и пациентами без нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>, получавшими любой ингибитор P2Y12. Помимо ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов 98,2% пациентов также принимали АСК (доза в публикации не приводится). Этническая принадлежность: европеоиды – 78%, афроамериканцы – 15,7%, другие – 6,3%).		Вместе с тем авторами приводятся данные по кровотечениям, относящимся к категории тяжелых/жизне-угрожающих по шкале GUSTO в течение 12 месяцев после проведения ЧКВ	(0,6-9,9 месяцев)	
Galeazzi R. et al., 2018 [89]	n=100 Пожилые пациенты с ОКС, этнические европеоиды, в	Проспективное когортное	Большие кровотечения	12 месяцев	У «сверхбыстрых» метаболизаторов риск кровотечений был статистически значимо выше в 1,31 раза по сравнению с «медленными» и

	возрасте 68-95 лет, которые принимали клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем по 75 мг в сут) + АСК (нагрузочная доза 300 мг, затем по 100 мг/сут.). По результатам фармакогенетического тестирования пациенты разделены на «сверхбыстрых» (<i>CYP2C19*1/*17</i>, <i>CYP2C19*17/*17</i> при отсутствии <i>CYP2C19*2</i> и <i>ABCB1 CT/CC 3435C>T</i>), «нормальных» (отсутствие или гетерозиготы по полиморфному варианту <i>CYP2C19*2</i> и отсутствие <i>CYP2C19*17</i>, а также <i>CT/CC ABCB1 3435C>T</i>) и «медленных» (носители как минимум 1 аллеля <i>CYP2C19*2</i>, при отсутствии <i>CYP2C19*17</i> и <i>TT ABCB1 3435C>T</i>) метаболизаторов.				«нормальными» метаболизаторами (22,7% в группе «сверхбыстрых» метаболизаторов против 0% в группах «медленных» и «нормальных» метаболизаторов; ОтнР 1,31 (95% ДИ: 1,033-1,67), $\chi^2 = 5,676$, $p=0,048$).
Lee C.R. et al., 2021 [90]	n=3342 Пациенты после ЧКВ (68,5% в связи с ОКС). На основе фармакогенетического исследования пациентов разделили на «сверхбыстрых» (<i>CYP2C19*17/*17</i>), «быстрых» (<i>CYP2C19*1/*17</i>), «нормальных» (<i>CYP2C19*1/*1</i>), «промежуточных» (<i>CYP2C19*2/*17</i>, <i>CYP2C19*1/*2</i>)	Проспективное, когортное, многоцентровое	Кровотечения составляли вторичную конечную точку и включали клинически значимые кровотечения согласно шкале GUSTO, определяемые как умеренные	Медиана периода наблюдения - 6,3 (1,0-11,0) месяцев	Клинически значимые кровотечения зафиксированы у 3,7% пациентов (для всех групп $p=0,64$ по log rank критерию). При сравнении «быстрых» или «сверхбыстрых» метаболизаторов, принимавших клопидогрел, с «нормальными» метаболизаторами отличий в риске кровотечений не выявлено (7,9 событий против 6,0 событий на 100 пациенто-лет, соответственно; скорректированное ОтнР 1,34 (95% ДИ: 0,83-2,17), $p=0,224$).

	и «медленных» (<i>CYP2C19*2/*2</i>) метаболитов. Альтернативная антиагрегантная терапия, включающая прасугрел или тикагрелор при отсутствии противопоказаний, была рекомендована вместо клопидогрела для «промежуточных» и «медленных» метаболитов. Клопидогрел принимали 72,1% пациентов, прасугрел – 17%, тикагрелор – 10,9%; дополнительно 97,8% пациентов принимали АСК. Этническая принадлежность: афроамериканцы – 20%, европейцы – 73%.		(требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики) или тяжелые / угрожающие жизни (внутричерепные кровоизлияния или кровотечения, приводящие к нарушению гемодинамики)		
Lee S.H. et al., 2023 [91]	n=8163 Пациенты азиатской расы (корейцы), у 56,7% из них - ОКС. Проведена оценка возможной взаимосвязи между носительством полиморфных вариантов гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i>, <i>CYP2C19*17</i>) и показателями эффективности и безопасности приема клопидогрела у пациентов, перенесших ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием.	Субанализ популяционного исследования	Кровотечения входили во вторичную конечную точку, анализировали большие кровотечения (тип 3-5) по шкале BARC.	5 лет	Кровотечения возникли у 4,8% «быстрых» (<i>CYP2C19*1/*17</i>) / «нормальных» (<i>CYP2C19*1/*1</i>) метаболитов по <i>CYP2C19</i> и у 5,3% «промежуточных» (<i>CYP2C19*1/*2</i>, <i>CYP2C19*1/*3</i>, <i>CYP2C19*2/*17</i>, <i>CYP2C19*3/*17</i>) / «медленных» (<i>CYP2C19*2/*2</i>, <i>CYP2C19*2/*3</i>, <i>CYP2C19*3/*3</i>) метаболитов (log-rank p=0,939).

Ogawa H. et al., 2016 [92]	n=1363 Пациенты азиатской расы (японцы) с ОКС после ЧКВ (50% - нестабильная стенокардия / ОКСбпST). Проведена оценка возможной взаимосвязи между носительством нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i>) и показателями эффективности и безопасности приема ДАТТ. Фармакогенетическое тестирование выполнено 773 пациентам (из них прасугрел принимали 390 пациентов - нагрузочная доза 20 мг, затем по 3,75 мг в сут); клопидогрел – 383 пациента, нагрузочная доза 300 мг, затем по 75 мг в сут). Все пациенты также принимали АСК (первая доза 81-330 мг, затем 81-100 мг в сут).	<i>Post hoc</i> анализ рандомизированного двойного слепого исследования в параллельных группах	Жизнеугрожающее / фатальное, клинически значимое, большое, малое или любое другое кровотечение по шкале TIMI.	От 24 до 48 недель лечения, по окончании которого - еще + 14-дневный период наблюдения .	Среди «промежуточных»+«медленных» метаболизаторов, частота больших кровотечений составила 0,4% в группе прасугрела и 1,2% в группе клопидогрела. Частота больших или малых кровотечений составила 3,4% в группе прасугрела и 3,2% в группе клопидогрела. Частота больших, малых или клинически значимых кровотечений, не связанных с проведением ЧКВ, составила 5,9% в группе пациентов, принимавших прасугрел, и 9,3% в группе пациентов, принимавших клопидогрел. В целом, частота кровотечений (любые кровотечения) была статистически значимо выше при приеме прасугрела, чем в группе клопидогрела (50,2% против 31,9%; ОтнР 1,80 (95% ДИ: 1,35-2,39), значение p в публикации не приведено), но частота спонтанных кровотечений была одинаковой в обеих группах (14,3% против 13,7%; ОтнР 1,03 (95% ДИ: 0,64-1,65)). При анализе результатов фармакогенетического исследования (n=773) частота не связанных с ЧКВ больших, малых или клинически значимых кровотечений составила 7,2% в группе прасугрела и 9,4% в группе клопидогрела. Среди «нормальных» метаболизаторов частота больших кровотечений составила 2,6% в группе прасугрела и 1,5% в группе клопидогрела. Частота больших спонтанных кровотечений была одинаковой в обеих группах. Частота больших или малых кровотечений составила 4,6% в группе прасугрела и 3,7% в группе клопидогрела, а частота спонтанных больших или мелких кровотечений - 0,7% в группе прасугрела и 1,5% - в группе клопидогрела. В группе клопидогрела частота всех кровотечений у «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов была
----------------------------	---	---	--	---	---

					статистически значимо ниже, чем у «нормальных метаболизаторов» (31,9% против 45,2%; ОтнР 0,66 (95% ДИ: 0,47-0,92), значение р в публикации не приведено).
Siasos G. et al., 2017 [93]	n=408 Пациенты (этнически европеоиды) со стабильной ИБС, перенесшие 1 месяц назад ЧКВ и принимающие клопидогрел 75 мг/сут + АСК (доза не указана). На этапе включения в исследование все пациенты уже принимали β-блокаторы, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента также не менее 1 месяца. Для оценки возможной связи между исходом и носительством нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19</i>*2) пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование.	Проспективное	Первичная точка по безопасности – большие кровотечения, трактуемые как смертельное кровотечение или вызывающее гиповолемический шок или тяжелую гипотензию, требующее применения вазопрессоров или хирургического вмешательства, или значительно инвалидизирующее (например, внутриглазное кровотечение с потерей зрения), или повлекшее снижение гемоглобина более чем на 30 г/л, или требующее переливания более 2 единиц цельной крови или	Медиана периода наблюдения - 13 месяцев	Большие кровотечения зарегистрированы у 15,7% носителей нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> и у 13,3% пациентов с отсутствием таковых (ОтнР 1,26 (95% ДИ: 0,69-2,30), p=0,45).

			эритроцитарной массы.		
Zhong Z. et al., 2018 [94]	n=934 В исследование, проведенном в Китае, включены пациенты с ОКС после ЧКВ. Среди пациентов преобладали носители дикого типа полиморфного варианта гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*1/*1</i>) (40,36%). Из 934 пациентов, включенных в данное исследование, 557 (59,64%) пациентов были носителями нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> (<i>CYP2C19*2</i>, <i>CYP2C19*3</i>), из них 14,03% пациентов - носителями двух нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i>. Относительно фенотипа метаболизатора пациенты распределились следующим образом: 14,03% пациентов – «медленные» метаболизаторы, 45,61% пациентов (1 нефункциональный аллель гена <i>CYP2C19</i>) – «промежуточные» метаболизаторы, 40,36% - «нормальные» метаболизаторы. Носители нефункциональных аллелей гена <i>CYP2C19</i> принимали клопидогрел 150 мг/сут или тикагрелор 90 мг x 2 р/сут, а пациенты с отсутствием нефункциональных аллелей гена	Ретроспективное, когортное	Безопасность оценивалась по наличию кровотечений (шкала и тип кровотечений не указаны).	1 год	Риск кровотечений у «нормальных» (9,55%), «промежуточных» (11,97%) и «медленных» (13,74%) метаболизаторов не отличался (p=0,365).

	CYP2C19 принимали клопидогрел 75 мг/сут.				
--	---	--	--	--	--

Примечания: АДФ – аденозиндифосфат, АСК – ацетилсалициловая кислота, ДАТ - двойная антиагрегантная терапия, ДАТТ - двойная антитромботическая терапия, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКСбпСТ - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОтнР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ПОАК - пероральные антикоагулянты, РКИ – рандомизируемое клиническое исследование, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТАТТ - тройная антитромботическая терапия, ТИА - транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

CYP2C19*2 (rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893), CYP2C19*4 (rs28399504), CYP2C19*5 (rs56337013), CYP2C19*6 (rs72552267), CYP2C19*7 (rs72558186), CYP2C19*8 (rs41291556), CYP2C19*9 (rs17884712), CYP2C19*17 (rs12248560).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Дополнительные расчеты к главе 4

При проведении сравнительного анализа параметров диастолической функции ЛЖ у пациентов с ИБС и у пациентов с ИБС с сопутствующей пароксизмальной ФП статистически значимых различий между группами выявлено не было (Дополнительная Таблица № п4.2.1).

Таблица № п4.2.1. Сравнительный анализ параметров диастолической функции левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии у пациентов с ИБС ± пароксизмальной формой ФП

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=54	Группа 2 ИБС+ФП (пароксизмальная форма) n=45	p
Пик E, см/сек	62,9 [55,33; 81,93]	71,3 [58,25; 87,6]	0,13
Ускорение пика E, см/сек ²	787,0 [681,0; 1083,75]	896 [673; 1169,5]	0,12
E/e' лат.	8,2 [6,07; 10,61]	8,39 [6,39; 10,88]	0,91
E/e' септ.	11,1 [8,59; 15,23]	11,65 [9,38; 16,29]	0,36
E/e' сред.	9,3 [7,24; 13,24]	9,88 [7,81; 12,85]	0,67
Число больных с E/e' сред. >14, абс. (%)	9 (16,7%)	6 (13,3%)	0,78
Vp, см/сек	40,45 [32,93; 59,33]	39,8 [26,8; 72,3]	0,78
E/Vp	1,61 [1,1; 2,09]	1,74 [1,03; 2,64]	0,38
ИБРТ, мс	114 [98; 135,5]	108 [93,5; 133,5]	0,34
DT в легочных венах, мс	203,0 [143,5; 246,0]	190 [145,5; 248,5]	0,89
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,14 [1,96; 2,44]	2,40 [2,20; 2,63]	0,12

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБРТ – время изоволюмического расслабления; DT - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛЖ у пациентов с ИБС ± ФП с сохраненной ФВ выявлены следующие статистически значимые различия (Дополнительная Таблица № п4.2.2): у пациентов с наличием сопутствующей ФП (2 группа) была статистически значимо меньше скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ и конечно-систолическая эластичность ЛЖ. Также в этой группе было статистически больше больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению (Дополнительная Таблица № п4.2.2).

Таблица № 4.2.2. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking в подгруппах пациентов с сохраненной фракцией выброса

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=30	Группа 2 ИБС+ФП n=32	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-19,03 [-20,68; -15,97]	-17,17 [-19,83; -14,43]	0,09
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	15 (50%)	24 (75%)	0,033*
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2,13 [1,82; 2,3]	1,97 [1,8; 2,23]	0,14
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-25,13 [-29,72; -21,17]	-22,15 [-27,31; -18,56]	0,24
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	3,17 [2,85; 3,82]	2,88 [2,27; 3,47]	0,03*
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,08 [3,04; 4,4]	3,41 [2,41; 4,1]	0,046*
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,15 [0,09; 0,19]	0,12 [0,09; 0,18]	0,25
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,2 [0,17; 0,25]	0,19 [0,15; 0,24]	0,46

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p < 0,05); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛП статистически значимых различий между пациентами с ИБС ± ФП с сохраненной ФВ не выявлено (Дополнительная Таблица № 4.2.3).

(2) Таблица № 4.2.3. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking эхокардиографии в подгруппах пациентов с сохраненной фракцией выброса

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=30	Группа 2 ИБС+ФП n=32	p
Усредненный стрейн ЛП, %	25 [19,43; 27,5]	21,68 [11,79; 26,29]	0,07
% больных со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовой нормой $\geq 32,2\%$; для пациентов с ФП нормой $\geq 30,0\%$)	26 (86,7%)	25 (78,1%)	0,73
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	2,55 [1,98; 3,1]	2,28 [1,55; 2,95]	0,08
Индекс жесткости ЛП	0,38 [0,27; 0,51]	0,43 [0,24; 0,84]	0,46
Индекс растяжимости ЛП	1,05 [0,87; 1,74]	1,14 [0,51; 1,44]	0,56

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда статистически значимых различий между пациентами с ИБС ± ФП с сохраненной ФВ не выявлено (Дополнительная Таблица № п4.2.4).

Таблица № п4.2.4. Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики (Me [Q1; Q3]) в подгруппах пациентов с сохраненной фракцией выброса

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=30	Группа 2 ИБС+ФП n=32	p
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	1,92 [1,67; 2,12]	1,89 [1,46; 2,44]	0,69
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,23 [1,0; 1,38]	1,16 [0,84; 1,66]	0,56

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛЖ у пациентов с ИБС ± ФП с сохраненной и промежуточной ФВ выявлено следующее статистически значимое различие (Дополнительная Таблица № п4.2.5): у пациентов с наличием сопутствующей ФП (2 группа) была статистически значимо меньше скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ.

Таблица № п4.2.5. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking у пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=51	Группа 2 ИБС+ФП n=50	p
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-18,73 [-20,58; -16,98]	-17,17 [-20,5; -13,85]	0,29
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абс. значению, абс. (%)	31 (60,8%)	37 (74%)	0,29
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2,13 [1,82; 2,35]	1,93 [1,72; 2,25]	0,08
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-24,13 [-29,05; -19,88]	-22,52 [-27,26; -17,91]	0,28
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	3,23 [2,82; 3,82]	2,90 [2,23; 3,5]	0,025*
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,08 [2,98; 3,82]	3,02 [2,13; 4,2]	0,2
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,13 [0,09; 0,18]	0,12 [0,09; 0,17]	1,00
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,2 [0,16; 0,25]	0,19 [0,14; 0,24]	0,55

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p < 0,05); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛП у пациентов с ИБС ± ФП с сохраненной и промежуточной ФВ выявлены следующие статистически значимые различия (Дополнительная Таблица № п4.2.6): у пациентов с наличием сопутствующей ФП (2 группа) были статистически значимо меньше значения усредненного стрейна ЛП и статистически значимо больше усредненная скорость стрейна ЛА и индекс жесткости ЛП.

Таблица № п4.2.6. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking эхокардиографии у пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=51	Группа 2 ИБС+ФП n=50	p
Усредненный стрейн ЛП, %	24,03 [19,48; 28,04]	20,03 [10,71; 25,73]	0,005*
% больных со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма ≥ 32,2%); для пациентов с ФП <30% (норма ≥ 30,0%))	45 (88,24%)	43 (86%)	0,78
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	2,55 [2,13; 3,03]	2,15 [1,4; 2,91]	0,006*
Индекс жесткости ЛП	0,36 [0,24; 0,47]	0,48 [0,26; 0,65]	0,024*
Индекс растяжимости ЛП	1,14 [0,83; 1,47]	1,07 [0,56; 1,35]	0,19

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛП – левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При сравнительном анализе параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда статистически значимых различий между пациентами с ИБС ± ФП с сохраненной и промежуточной ФВ не выявлено (Дополнительная Таблица № п4.2.7).

Таблица № п4.2.7. Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики (Me [Q1; Q3]) у пациентов с сохраненной и промежуточной фракцией выброса

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=51	Группа 2 ИБС+ФП n=50	P
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	1,88 [1,61; 2,14]	1,84 [1,54; 2,17]	0,94
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,24 [1,02; 1,4]	1,19 [0,94; 1,62]	0,71

Примечания: различия между группами статистически не значимы; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].