

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
им. И. К. АХУНБАЕВА**

**КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
им. С. Б. ДАНИЯРОВА**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Диссертационный совет Д 14.23.679**

На правах рукописи  
УДК 616.125-008.313:615.273.53

**КИНДЕРБАЕВА НАЗГУЛЬ КАЖИБЕКОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ  
АНТИКОАГУЛЯНТАМИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С  
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

14.01.30 – геронтология и гериатрия  
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

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

**Бишкек – 2024**

**Работа выполнена** на кафедре госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева.

**Научные руководители:**

**Маматов Сагынали Мурзаевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

**Кундашев Улан Кельгинович**

доктор медицинских наук, и.о. профессора,  
и.о. профессора кафедры базисной и клинической фармакологии им. академика М. Т. Нанаевой Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

**Официальные оппоненты:**

**Прощаев Кирилл Иванович**

доктор медицинских наук, профессор,  
первый заместитель председателя Республиканского общественного объединения «Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение»

**Самородов Александр Владимирович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра семейной медицины и кафедра фармакологии и клинической фармакологии (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85).

Защита диссертации состоится «20» декабря 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук Д 14.23.679 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, соучредители Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова и Ошский государственный университет по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, конференц-зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-bjr-dou-ttk>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова (720040, г. Бишкек, ул. Боконбаева, 144а), Ошского государственного университета (723500, г. Ош, ул. Ленина, 331) и на сайте: <https://vak.kg>

Автореферат разослан «20» ноября 2024 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук**



**М. А. Арстанбекова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной устойчивой сердечной аритмией у взрослых во всем мире, которая ассоциирована со значительной заболеваемостью и смертностью, что оказывает ощутимую нагрузку на пациентов, общественное здоровье и экономику здравоохранения [I. C. Van Gelder et al., 2024]. Из-за высокого риска инсульта у пожилых людей с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии все пациенты если нет противопоказаний должны получать пероральные антикоагулянты [R. G. Hart et al., 2007; G. Y. H. Lip et al., 2010], так как показатели антикоагуляции снижаются с возрастом, и это связано с худшим прогнозом [S. J. Shah et al., 2019]. Недостаточное использование антикоагулянтной терапии в этой группе населения, связаны с назначением антагонистов витамина К (варфарин), где многое зависит от принимаемой пищи, лекарств, периодического мониторинга международного нормализованного отношения или частой корректировки дозы [H. Alnsasra et al., 2019; L. P. T. Joosten et al., 2024].

Новые препараты, как прямые пероральные антикоагулянты, преодолевают подавляющее большинство ограничений АВК и кажутся более безопасными [D. Ko et al., 2022]. Так, по сравнению с варфарином, риск внутримозгового кровоизлияния снижается при применении новых пероральных антикоагулянтов независимо от возраста [R. G. Hart et al., 2007; J. Steffel et al., 2016; G. Y. H. Lip et al., 2018].

Из-за ряда факторов, таких как большое количество сопутствующих заболеваний, когнитивные нарушения или полипрагмазия, соблюдение антикоагулянтной терапии может быть затруднено у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии [A. L. Parks et al., 2021]. Однако имеется мало информации о соблюдении антикоагулянтной терапии в этой популяции и о том, может ли введение прямых антикоагулянтов в клиническую практику изменить соблюдение режима приема лекарств [C. Wilkinson et al., 2020; M. Proietti et al., 2022].

При назначении антикоагулянтов имеющиеся на сегодня международные руководства по фибрилляции предсердий, рекомендуют сосредоточиться в первую очередь на риске инсульта. Но есть исследования, подчеркивающие важность гериатрических синдромов при назначении антикоагулянтов [S. K. Inouye et al., 2007; P. E. Papakonstantinou et al., 2018], причем мало известно о распространенности гериатрических синдромов у пожилых людей с фибрилляцией предсердий и о их связи с использованием антикоагулянтов [J. S. Saczynski et al., 2018; M. Madhavan et al., 2019].

Многие аспекты назначения антикоагулянтной терапии пожилым пациентам в республике до сих пор остаются не решенными. Имеется только одна работа, которая посвящена изучению реальной ситуации при назначении

антикоагулянтной терапии в Кыргызской Республике [Канат к. Базира, 2023]. Вышеперечисленное диктует необходимость дальнейшей оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Тема инициативная.

**Цель исследования.** Оптимизировать антикоагулянтную терапию при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии у пациентов пожилого и старческого возраста на основе оценок, влияющей на эффективность пероральных антикоагулянтов.

**Задачи исследования:**

1. Оценить полиморбидный фон, полипрагмазию, а также частоту назначения прямых и непрямых пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (14.01.30 – геронтология и гериатрия).

2. Провести комплексную гериатрическую оценку у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, с последующим выявлением связи между гериатрическими синдромами и применением антикоагулянтов (14.01.30 – геронтология и гериатрия).

3. Изучить сравнительную клиническую эффективность и безопасность препаратов ривароксабан и варфарин у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология).

4. Определить целесообразность дозирования и назначения препарата ривароксабан у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология).

5. Оценить состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, в зависимости от препарата, времени приема и дозы антикоагулянта (14.01.30 – геронтология и гериатрия), (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология).

**Научная новизна полученных результатов:**

1. Исследование подтвердило, что антикоагулянтный контроль у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии является неоптимальным, медиана TTR менее 40%, одна треть решений по корректировке дозы не соответствовали действующим рекомендациям, а прямые пероральные антикоагулянты были назначены всего 7,8% пациентам.

2. Результаты исследования показали возможность для улучшения антикоагулянтного контроля при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии путем выявления полиморбидного фона, проведением комплексной гериатрической оценки и индивидуальным планом введения пациента.

3. Впервые обосновано назначение уменьшенной дозы (15 мг в сутки) препарата ривароксабан у пациентов пожилого и старческого возраста, клиническая эффективность и безопасность которой не уступала назначению стандартной дозы препарата.

4. Впервые в случае пациентов более старческого возраста (80 лет и старше) с учетом полиморбидного фона и наличия нескольких гериатрических синдромов доказана клиническая эффективность и безопасность низкой дозы препарата ривароксабан (10 мг в сутки), которая не уступала назначению стандартной и уменьшенной дозы препарата.

#### **Практическая значимость полученных результатов:**

1. Результаты проведенного исследования обозначили важность индивидуального подхода в введении пациента, верификации полиморбидного фона и проведения комплексной гериатрической оценки для выявления основных гериатрических синдромов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии для оптимизации антикоагулянтной терапии.

2. В рамках проведенного исследования показана эффективность разных доз препарата ривароксабан у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с учетом клинических характеристик пациентов и возраста для проведения безопасной и эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений, включая низкие дозы препарата.

3. На основе современных методик исследования коагуляционных параметров гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема препарата ривароксабан, рекомендовано принимать суточную дозу препарата в два приема: утром и вечером.

4. Полученные теоретические и практические результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (акт внедрения от 15.06.2022 г.) и в лечебную практику Клинической многопрофильной больницы г. Бишкек (акт внедрения от 17.04.2023 г.).

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

1. Пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии характеризуются полиморбидным фоном,

полипрагмазией и низкой частотой адекватной коррекции тромбоэмболических осложнений.

2. Наиболее часто встречаемыми гериатрическими синдромами являются падение, зависимость от посторонней помощи, когнитивные расстройства и недержание мочи, своевременное выявление этих синдромов способствует улучшению качества антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста.

3. Назначение уменьшенной дозы препарата ривароксабан (15 мг в сутки) у пациентов пожилого и старческого возраста и низкой дозы (10 мг в сутки) препарата у пациентов 80 лет и старше при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии не уступала приему стандартной дозы антикоагулянта и показала свою клиническую безопасность.

4. Состояние коагуляционного гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, измеренная в зависимости от времени приема препарата ривароксабан, позволяет рекомендовать прием суточной дозы препарата в два приема: утром и вечером.

**Личный вклад соискателя.** При проведении исследования автором, лично выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, предложены цель и задачи, под его руководством применены клинические и инструментальные методы обследования пациентов, полученные результаты систематизированы и статистически обработаны.

**Апробации результатов диссертации.** Основные положения диссертационной работы доложены на: ежегодном проводимом Международном научном форуме КГМА им. И. К. Ахунбаева: «Дни науки КГМА» (Бишкек, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023); XXIV, XXV и XXVI Международных научно-практических конференциях «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2019, 2020, 2021; 2022); Российском Форуме по тромбозу и гемостазу в рамках Российско-Киргизского симпозиума (Москва, 2018, 2020; 2022).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 научных статей, из них 3 - в журналах, индексируемых системой РИНЦ, 5 - в журналах, индексируемых системой Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 120 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методов исследования, двух глав собственных исследований и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций и приложений. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами, 11 рисунками и 2 приложениями. Библиографический указатель включает 177 источников, в том числе 144 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** диссертации представлена актуальность исследования, обоснование необходимости его проведения, цель, задачи, научно-практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

**Глава 1.** Современные данные о фибрилляции предсердий (обзор литературы). В данной главе представлен анализ научных публикаций о распространенности фибрилляции предсердий, индивидуальные подходы к лечению, описаны коморбидные состояния, влияющие на качество антикоагулянтной терапии. Описана взаимосвязь фибрилляции предсердий с возрастом, сердечно-сосудистым анамнезом, а также с гериатрическими синдромами. В заключении дано обоснование проведения данного исследования.

### **Глава 2. Материалы и методы исследования.**

**2.1. Объект исследования.** Исследование включало ретроспективное и проспективное наблюдение. В ретроспективное исследование вошли 370 пациентов от 60 до 89 лет, состоящие на диспансерном учете при центрах семейной медицины Кыргызской Республики с установленным клиническим диагнозом ФПНЭ. Характеристика этапов исследования представлена в таблице 2.1.1.

**Предмет исследования:** результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов, эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, выбор оптимальной дозы прямого перорального антикоагулянта.

Таблица 2.1.1 – Характеристика этапов исследования

Этап	Задача этапа	Характеристика пациентов	Контрольные точки
1	Ретроспективный этап 2020-2021 годы	370 пациентов в возрасте 60-89 лет (средний возраст $77,9 \pm 7,3$ лет), из них 212 мужчины и 158 женщин	- оценка полиморбидного фона и полипрагмазии; - оценка качества антикоагулянтной терапии
2	Проспективный этап 2021-2023 годы	301 пациент в возрасте $\geq 65$ лет (средний возраст $83,6 \pm 8,7$ лет), из них 140 мужчин и 161 женщин	- оценка полиморбидного фона и полипрагмазии; - комплексная гериатрическая оценка; - оценка эффективности использования разных доз ривароксабана: 20 мг; 15 мг; 10 мг; - изучение параметров коагуляционного гемостаза в разное время от приема ривароксабана

Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение, куда вошли 301 пациент с ФПНЭ

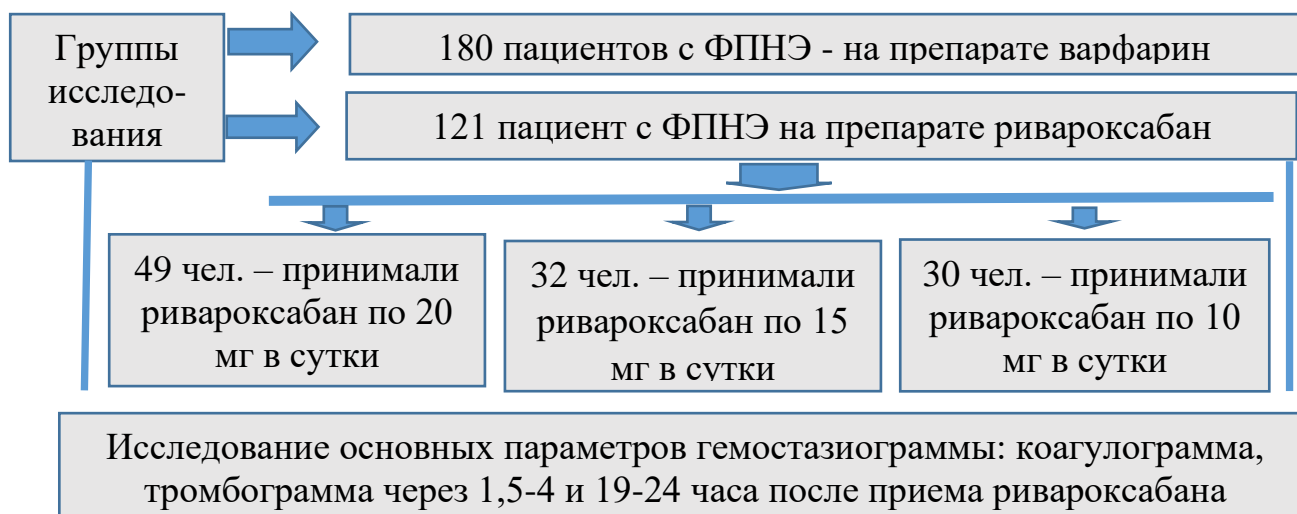


Рисунок 2.1.1 – Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от вида и дозы антикоагулянта

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациента старше 60 лет, фибрилляция предсердий неклапанной этиологии в анамнезе и впервые установленная, подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты, которые не попадали в критерии включения, были исключены. Это исследование одобрено Комитетом по этике КГМА им. И.К. Ахунбаева, все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

**2.2 Методы исследования.** При проведении диссертационного исследования применялись следующие методы исследования. Всем пациентам проводился стандартный опрос с выявлением фоновых заболеваний и полипрагмазии и клинический осмотр с определением возраста и индекса массы тела. Комплексная гериатрическая оценка проведена в соответствии с методическими рекомендациями по ведению пациентов со старческой астенией [Горелик С. Г., 2014]. Изучение когнитивного статуса - при помощи опросника «Mini-mental state examination» [Pangman V. C. et al., 2000; Arevalo-Rodriguez I. et al., 2021] и независимость в повседневной жизни - использованием анкеты «Индекс Бартел» [Tennant A. et al., 1996].

При необходимости проводились инструментальные исследования: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭХО-КГ), суточное мониторирование артериального давления. Помимо инструментальных, также проводились и лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы, а также коагулограмма. Оценка МНО проводилась как традиционным способом – при внутривенном заборе капиллярной крови, так и экспресс методикой при помощи портативного аппарата CoaguChek XS (Roche).



Шкала CHA2DS2-VASc использовалась при расчете риска тромбоэмболических осложнений, а шкала HAS-BLED - для выявления потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы «SPSS», версия 16.0 для Windows. Вычислялись показатели относительной величины. Для расчета достоверности различий средних величин полученных результатов, применялся t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при достижении вероятности  $p < 0,05$ .

**В главе 3-4 представлены результаты собственных исследований и их обсуждение.**

**Глава 3. Антикоагулянтная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ретроспективная часть исследования)**

**3.1 Качество антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получающих варфарин при центрах семейной медицины.** Медианное (IQR) количество измерений МНО на одного пациента в год составило 7,0 (4,0–9,0), что значительно меньше общепринятых значений. Более половины (65,1%) доступных значений МНО находились за пределами целевого диапазона, в основном ниже 2,0. Медианный TTR составил 38,1%, и лишь у 22,4% пациентов TTR был  $\geq 65\%$ . В течение одного года наблюдения у 28,4% пациентов по крайней мере два значения МНО были ниже 1,5 (таблица 3.1.3). Корреляция между количеством измерений МНО и TTR была незначительной (0,089;  $p = 0,074$ ).

Таблица 3.1.3 - Характеристики антикоагулянтного контроля у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

№	Параметра антикоагулянтного контроля	Количество
<b>Международное нормализованное соотношение (МНО)</b>		
1	Общее количество измерений МНО, n	2961
2	Значение МНО, медиана (IQR)	2,3 (1,5–2,9)
3	МНО в пределах 2,0–3,0, n (%)	940 (31,7)
4	МНО <2,0, n (%)	1399 (47,2)
5	МНО >3,0, n (%)	529 (17,9)
6	МНО >8,0, n (%)	13 (0,4)
7	Пациенты с двумя значениями МНО <1,5	80 (2,7)
<b>Время в терапевтическом диапазоне (TTR)</b>		
8	TTR, медиана (IQR), %	38,1 (23,0–58,0)
9	TTR <50%, n (%)	207 (55,9)
10	TTR 50–65%, n (%)	80 (21,6)
	TTR $\geq 65\%$ , n (%)	83 (22,4)

Наиболее распространенными корректирующими действиями, предпринимаемыми врачами, были увеличение дозы варфарина в случае  $MHO < 2,0$  и снижение дозы в случае  $MHO > 3,0$  (таблица 3.1.4). Однако в 38% случаев  $MHO$ , значения которой находились за пределами целевого диапазона, коррекция дозы не проводилась. Было принято 2023 (68,3%) решения о коррекции дозы варфарина, согласующихся с рекомендованной дозировкой варфарина, и 938 (31,7 %) несогласованных решений.

Таблица 3.1.4 – Коррекция дозы препарата варфарин у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

№	Коррекция дозы варфарина	
I	$MHO < 2,0$	
1	Увеличение дозы, n (%)	529 (37,8)
2	Доза уменьшилась, n (%)	74 (5,3)
3	Без коррекции дозы, n (%)	796 (56,9)
II	$MHO > 3,0$	
1	Увеличение дозы, n (%)	17 (3,2)
2	Доза уменьшилась, n (%)	314 (59,3)
3	Без коррекции дозы, n (%)	198 (37,4)
III	TTR $< 65\%$	
1	Увеличение дозы, n (%)	60 (20,9)
2	Доза уменьшилась, n (%)	57 (19,9)
3	Без коррекции дозы, n (%)	170 (59,2)
IV	TTR $\geq 65\%$	
1	Увеличение дозы, n (%)	13 (15,7)
2	Доза уменьшилась, n (%)	8 (9,6)
3	Без коррекции дозы, n (%)	62 (74,7)

Контроль антикоагуляции, выраженный медианным количеством измерений  $MHO$  на одного пациента, существенно не отличался между мужчинами и женщинами, пациентами пожилого и старческого возраста, среди пациентов с различной трудоспособностью или риском кровотечения. Медиана TTR была значительно ниже у пациентов с высоким риском кровотечения (38,2%) по сравнению с пациентами с низким риском (52,7%,  $p < 0,002$ ).

**3.2 Сравнительная оценка антикоагулянтной терапии и факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.** Артериальная гипертензия выявлена у большинства пациентов (243/65,7%). Осложнения, связанные с мерцательной аритмией, наблюдались у 209 (56,5%) пациентов. Наше исследование выявило застойную сердечную недостаточность как основное осложнение у пациентов с

ФПНЭ (127/34,3%), за которым следует инсульт – 36 (17,2%) чел. и инфаркт миокарда - 18 (8,6%) больных.

Помимо артериальной гипертензии (АГ – 65,7%), относительно часто встречались также сахарный диабет 2 типа (СД2 - 16,2%) и ожирение (ОЖ - 14,3%) ( $p < 0,0001$ ). Незначительным фактором риска были гиперхолестеринемия (ЛПНП-Х – 6,7%), гипертриглицеридемия (ГТГЦ - 2,7%) и дисфункция щитовидной железы (ДЩЖ - 2,7%). У пациентов с мерцательной аритмией было обнаружено множество сопутствующих патологий, каждая из которых дополнительно увеличивала риск осложнений и смертности (рисунок 3.2.5).

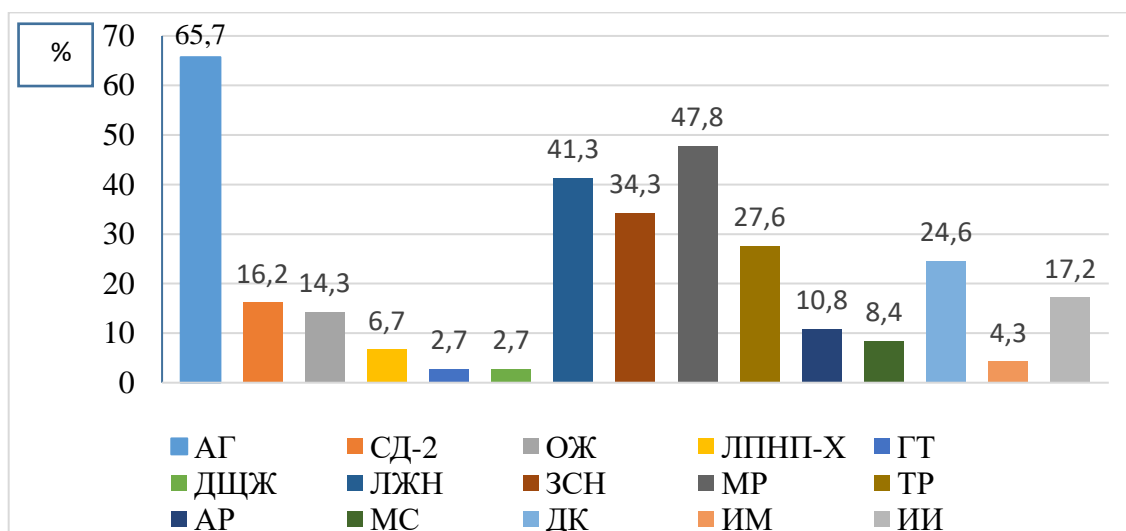


Рисунок 3.2.5 - Сопутствующие заболевания у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

Среднее количество одновременно принимаемых типов лекарств и таблеток/капсул, принимаемых ежедневно, составляло 4 (IQR, 3–6) и 8 (IQR, 4–13). Около половины больных (49,5%) получали пять и более различных видов лекарств (полипрагмазия). Количество препаратов достоверно увеличивалось с возрастом ( $p < 0,05$ ) и сопутствующими заболеваниями ( $p < 0,001$ ). При возрастном анализе через каждые 5 лет, полипрагмазия присутствовала у 29,9%, 37,3%, 45,7% и 54,2% участников в возрасте 65–69, 70–74, 75–79 лет и в возрасте  $\geq 80$  лет соответственно.

Наиболее часто используемыми препаратами были бета-блокаторы (57,0%), за ними следуют статины (43,9%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина (и-АПФ/БРА, 40,2%). Пероральные антикоагулянты использовались у 34,5% участников (30,8% на варфарине и 3,7% на препаратах ПОАК, не являющихся антагонистами витамина К). Более трети участников принимали антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, Аспирин Кардио,

кардиомагнил, тромбо АСС, клопидогрел), которая была назначена в качестве альтернативы антикоагулянтам.

Лабильный МНО был обнаружен в 30% случаев ( $p=0,0001$ ), в то время как у 8% пациентов наблюдалось нарушение функции почек и/или печени ( $p<0,001$ ). Оба эти фактора можно изменить назначением лекарственных средств. Среди немодифицируемых факторов риска все пациенты были в возрасте 60 лет и старше ( $p<0,001$ ), 17,2% перенесли инсульт ( $p<0,001$ ), в то время как у 10% наблюдалось геморрагическое событие ( $p<0,0001$ ).

#### **Глава 4. Антикоагулянтная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (проспективная часть исследования)**

**4.1 Клинический профиль пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от типа антикоагулянтов и приверженности к терапии.** Исследование включало 301 пациент пожилого и старческого возраста с ФПНЭ, которые были поделены на группу, принимающие АВК (варфарин, 2,5 мг после индивидуального подбора и достижения целевого уровня МНО) и группу, принимающие ППОАК (ривароксабан). Группы по возрасту, полу, среднему баллу CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED были сбалансированы.

В целом, 180 (59,8%) пациентов принимали варфарин (среднее время лечения 33,7±14,2 месяца) и 121 (40,2%) - ривароксабан (среднее время лечения 29,3±11,5 месяца). Гипертония, постоянная форма фибрилляции предсердий, высокий геморрагический риск и более высокий балл HAS-BLED были связаны с использованием АВК, тогда как предшествующее кровотечение и более высокий балл CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc были связаны с назначением ППОАК.

Результаты исследования показали, что пациенты, принимавшие варфарин, были значительно моложе по сравнению с пациентами, принимавшими ривароксабан (67,6 против 77,3 года;  $p=0,026$ ). Однако у пациентов, принимавших ривароксабан, чаще диагностировали застойную сердечную недостаточность (67,8 против 54,4%, ( $p<0,05$ )) и имели анамнез кровотечений (27 против 11,6%,  $p<0,001$ ) по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин. Пациенты, принимавшие ривароксабан, также реже принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), чем пациенты на варфарине (19 против 28,3%, ( $p<0,001$ )). Не было выявлено существенных различий в показателях риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS BLED между группами ривароксабан и варфарина ( $p=0,318$  и  $p=0,609$  соответственно).

Анализ также показал, что не было никаких существенных различий в риске ишемического инсульта (ОШ, 1,1; 95 ДИ: 0,4-3,6;  $p = 0,8$ ) между сравниваемыми группами. Что касается побочных эффектов, использование ривароксабан было связано со значительно более высокой частотой желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином (ОШ, 5,9; 95% ДИ: 2,9-

11,7;  $p = 0,001$ ). Однако не было отмечено никаких различий в отношении не гастроинтестинальных кровотечений (ОШ, 0,9; 95% ДИ: 0,4-1,9;  $p = 0,8$ ) между группами сравнения.

При изучении гериатрических синдромов у большинства участников наблюдался один или несколько из них, а у 15,7% (95% ДИ, 12%–19%) не было. Многие участники 59 (71%) чел. отмечали падение в течение предыдущих 2 лет. Из них 51,0% (95% ДИ, 45%–83%) сообщили о падении без травм, а остальные 38,6% (95% ДИ, 25%–41%) сообщили о падении с травмой (таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6 – Распространенность гериатрических синдромов у пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

Гериатрические синдромы	Распространенность (95% ДИ)
Падения за последние 2 года, (n, %)	
Никаких падений	48/57,8 (7–16)
Падение без травм	35/42,2 (43–60)
Травматическое падение	17/20,5 (21–41)
ADL, (n, %)	
Никаких нарушений (ни затруднений, ни помощи в выполнении повседневных действий)	44/53,0 (46–58)
Сложность (трудности с $\geq 1$ ADL, не требуется помощь с любыми ADL)	21/25,3 (16–28)
Зависимость (помощь при $\geq 1$ ADL)	18/21,7 (16–27)
IADL, %	
Никаких нарушений (ни затруднений, ни помощи с IADL)	43/51,8 (45–60)
Сложность (сложность с $\geq 1$ IADL, не требуется помощь с любым IADL)	28/33,7 (22–31)
Зависимость (помощь при $\geq 1$ IADL)	12/2,4 (25–38)
Когнитивные расстройства, (n, %)	
Нет	48/57,8 (49–68)
Когнитивные нарушения, а не деменция	29/34,9 (27–39)
Деменция	6/7,2 (5–12)
Недержание мочи, (n, %)	29/34,9 (29–47)
Количество гериатрических синдромов, (n, %)	
0	13/15,7 (9–20)
1	20/25,3 (18–28)
2	17/20,5 (14–27)
3	13/15,7 (11–21)
4	12/14,5 (8–16)
5	8/9,6 (6–13)

Функциональные нарушения были распространены: 25,3% (95% ДИ, 18%–29%) сообщили о трудностях с ADL, а 21,7% (95% ДИ, 17%–26%) сообщили о получении помощи с ADL. Аналогичным образом, 25,3% (95% ДИ, 12%–17%) сообщили о трудностях с IADL, а 21,7% (95% ДИ, 25%–31%) сообщили о получении помощи с IADL.

Касательно когнитивных функций, 34,9% (95% ДИ, 19%–27%) были классифицированы как имеющие когнитивные нарушения, но без деменции, а 7,2% (95% ДИ, 3%–11%) были классифицированы как имеющие деменцию. Наконец, 34,9% (95% ДИ, 39%–47%) участников сообщили о недержании мочи. Пациенты с большим количеством гериатрических синдромов реже сообщали об использовании антикоагулянтов. Использование антикоагулянтов было в значительной степени связано с некоторыми, но не всеми, гериатрическими синдромами.

Участники с зависимостью от посторонней помощи реже сообщали об использовании антикоагулянтов по сравнению с участниками без нарушений (прогнозируемое использование антикоагулянтов в популяции = 57%, против 66% соответственно (–9,1%; 95% ДИ = –17,1% до –1,2%).

Аналогичным образом, участники с зависимостью от инструментальной деятельности реже сообщали об использовании антикоагулянтов по сравнению с участниками без нарушений (прогнозируемое использование антикоагулянтов в популяции = 63% против 70% соответственно (ОШ, 7,0%; 95% ДИ = –16,6% до –1,4%). Самая достоверная связь была замечена у участников с деменцией. Участники с деменцией с наименьшей вероятностью сообщали об использовании антикоагулянтов по сравнению с теми, у кого не было когнитивных нарушений (прогнозируемое использование антикоагулянтов в популяции = 52% против 73% соответственно (ОШ, 8,7%; 95% ДИ = –29,3% до –8,8%). Пациенты с большим количеством гериатрических синдромов реже сообщали об использовании антикоагулянтов. Для каждого дополнительного гериатрического синдрома сообщалось об уменьшении использования антикоагулянтов (ОШ, 3,7%; 95% ДИ, от –5,9% до –1,4%). Результаты этого исследования четко показали, что у пожилых людей с фибрилляцией предсердий сложные гериатрические сопутствующие заболевания являются скорее правилом, чем исключением.

**4.2. Назначение разных доз препарата ривароксабан пожилым пациентам 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.** Препарат ривароксабан в уменьшенной дозе (15 мг в сутки) был назначен 32 пациентам в возрасте 65 лет и старше. Эти пациенты были отнесены в основную группу. Контрольную группу составили 49 (40,5%) чел., также в возрасте 65 лет и старше, которые получали стандартные дозы препарата ривароксабан - 20 мг в сутки. Пациенты основной группы, показали более низкие

значения клиренса креатинина по сравнению с контролем ( $63,4 \pm 24,2$  против  $73,2 \pm 18,0$  мл/мин,  $p < 0,001$ ).

При анализе клинической эффективности и безопасности препарата ривароксабан не было выявлено существенных различий в риске ишемического инсульта между двумя группами (ОШ, 1,1; 95% доверительный интервал (клиренс креатинина): 0,4-3,4;  $p=0,8$ ). Но при этом были различия при изучении частоты кровотечений. Так, частота кровотечений была положительно и значимо связана с дозой препарата ривароксабан, и разница между группами была статистически значимой ( $\chi^2 = 12,241$ ,  $p < 0,001$ ). Частота кровотечений в группе, получавшей 20 мг каждый день, была значительно выше, чем в группе, получавшей 15 мг каждый день на протяжении всего периода ( $p < 0,002$ ). В обеих группах исследования за период наблюдения тромбоемболические осложнения не регистрировались.

При стратификации по возрасту частота кровотечений была положительно связана с возрастом ( $\chi^2 = 12,341$ ,  $p = 0,001$ ), а кровотечение в более старшей группе  $\geq 75$  лет было значительно выше, чем в группе в возрасте от 60 до 74 лет ( $p < 0,013$ ). Сравнение исходных данных между группами с кровотечением и без кровотечения показало, что следующие факторы риска кровотечений, как возраст (коэффициент шансов [OR]: 2,831, 95% ДИ: 1,416-5,413) и суточная доза препарата ривароксабан (OR: 2,192, 95% ДИ: 1,395-3,741) были независимыми факторами риска кровотечений (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 - Анализ факторов, влияющих на возникновение кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

№	Параметры	b	Wald c2	OR	95%	P
1	Возраст	1,079	1,079	2,831	1,416-5,413	<0,001
2	Суточная доза ривароксабан	0,761	0,761	2,192	1,395-3,741	<0,001

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – статистически значимо при сравнении

Анализ связи между суточной дозой препарата ривароксабан и возрастом у пациентов исследования с кровотечением показал, что, хотя суточная доза ривароксабан снижалась с увеличением возраста пациента, у пациентов пожилого возраста по-прежнему был более высокий риск кровотечения по сравнению с более молодыми пожилыми пациентами.

Назначение препарата ривароксабан в низкой дозировке (10 мг в сутки) изучено у 40 пациентов старческого возраста  $\geq 80$  лет, которые составили основную группу. Контролем послужили 43 пациента в возрасте  $\leq 80$  лет, получающие ривароксабан в дозе 20 мг в сутки. Сравнительный анализ показал, что у одного пациента основной группы развился острый инфаркт миокарда по сравнению с нулевым показателем в контрольной группе. За время наблюдения

не было случаев внутричерепного кровоизлияния в обеих сравниваемых группах. Желудочно-кишечное кровотечение было обнаружено у 2 пациентов основной группы, которое регистрировалось в верхнем отделе пищеварительного тракта. В контрольной группе желудочно-кишечное кровотечение отмечалось у 3 пациентов, при этом достоверных различий между группами не наблюдалось (ОШ 2,17; 95% ДИ 0,62–3,94;  $p=0,371$ ; после корректировки ОШ 2,03; 95% ДИ 0,83–3,49;  $p=0,419$ ).

Кровотечения, отличные от кровоизлияния в мозг и желудочно-кишечного кровотечения наблюдались у 5 (12,5%) пациентов основной группы. Они включали подкожное кровотечение ( $n=1$ , 2,4%), носовое кровотечение ( $n=1$ , 2,5%), кровотечение из слизистой полости рта ( $n=2$ , 5,0%) и анемию ( $n=1$ , 2,5%). Частота кровотечений в этой группе была достоверно ниже, чем в контрольной группе (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,15–2,95;  $p=0,05$ ; после корректировки ОШ 1,83; 95% ДИ 0,43–3,03;  $p=0,037$ ).

Таким образом, для пациентов более старшего возраста (80 лет и старше), выбор дозы антикоагулянтных препаратов по-прежнему требует осторожности. Хотя эффективность является основной целью, прием низкой (10 мг в сутки) дозы, чем рекомендуемая, безопаснее для пациентов крайне старческого возраста.

**4.3 Сравнительный анализ коагуляционных параметров пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии между группами варфарин и ривароксабан, и в зависимости от времени после приема антикоагулянта.** В исследование вошли 44 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получавших ривароксабан – в стандартной дозе 20 мг в сутки ( $n=21$ ) и варфарин ( $n=23$ ). Все пациенты исследования не имели нарушения функции почек (СКФ > 50 мл/мин;  $174 \pm 85$  пмоль/л против  $90 \pm 54$  пмоль/л). Две группы были хорошо сбалансированы по своим исходным характеристикам.

Результаты исследования показали, что из 23 пациентов, получавших варфарин, был один случай смерти от сердечной недостаточности, по сравнению с группой ривароксабан, где не было клинических нежелательных явлений. В обеих группах не было серьезных кровотечений.

Изучение коагуляционного статуса в обеих группах через 6 часов после приема препарата показало следующее. В группе варфарина среднее значение МНО составило  $1,7 \pm 0,21$  единиц. При детальном анализе у 1 (4,3%) пациента МНО был в терапевтическом диапазоне ( $2,0 \pm 0,39$ ), у 18 пациентов (78,3%) – были выше верхней границы нормального диапазона, а у 4 (17,4%) пациентов – ниже верхней границы нормальных значений. В группе ривароксабана среднее значение МНО составило  $1,6 \pm 0,33$ . При их детальном анализе выявлено, что у 3 (14,3%) пациентов МНО был в терапевтическом диапазоне, их среднее значение



составило  $2,0 \pm 0,43$ , у 17 пациентов (80,9%) – было выше и у 1 (4,8%) пациента – ниже верхней границы нормальных значений (рисунок 4.3.1).

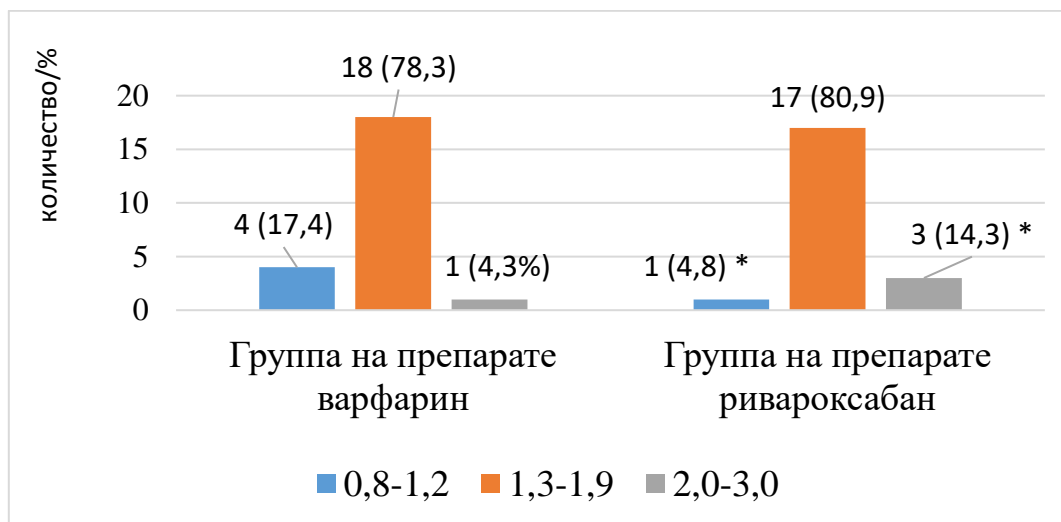


Рисунок 4.3.1 - Колебание средних значений МНО в группах исследования: группа на препарате варфарин и группа на препарате ривароксабан

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверно при сравнении между группами.

Значения протромбинового времени и активированное частичное тромбопластиновое время существенно не различались между группой ривароксабан и группой варфарина ( $16,9 \pm 1,6$  с против  $17,3 \pm 1,9$  с и  $30,8 \pm 3,6$  с против  $31,9 \pm 2,1$  с соответственно). Тем не менее, F1+2 уровни были значительно выше в группе ривароксабан, чем в группе варфарина ( $221,6 \pm 12,9$  пмоль/л против  $127 \pm 10,3$  пмоль/л,  $p < 0,001$ ). В группе варфарина значения F1+2 у 5 (34,8%) пациентов было на уровне нижней границы нормального диапазона (69–229 пмоль/л). Напротив, у пациентов, получавших ривароксабан, все значения F1+2 были в пределах нормального диапазона (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2 - Значение коагуляционного статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на фоне приема варфарина и ривароксабана

№	Показатели	Пациенты группы варфарина	Пациенты группы ривароксабан	P
1	ПВ (10,7-12,9 сек)	$17,3 \pm 1,9$	$16,9 \pm 1,6$	$p=0,241$
2	АЧТВ (24-39 сек)	$31,9 \pm 2,1$	$30,8 \pm 3,6$	$p=0,263$
3	Уровень F1+2, (69–229 пмоль/л)	$127 \pm 10,3$	$221,6 \pm 12,9$ *	$p < 0,002$

Примечание: \* -  $p < 0,002$  – достоверно при сравнении между группами.

В группе варфарина была выявлена слабая взаимосвязь между уровнями ПВ и F1+2 ( $r=0,261$ ,  $p < 0,001$ ) а также между АЧТВ и уровнями F1+2

( $r = 0,127, p = 0,0138$ ). В группе ривароксабана эти связи не наблюдались ( $r = 0,113, p = 0,066$  и  $r = 0,086, p = 0,192$ , соответственно).

Мы также провели исследование показателей коагуляционного статуса в зависимости от времени после приема ривароксабана. Для этого у 17 из 21 пациента, принимавших ксарелто, нами собраны образцы крови через 12 часов и на 8 часов утра, после приема препарата. В последующем эти значения были сравнены с результатами образцов крови через 6 часов после приема ривароксабана, у этих же пациентов.

Как видно из таблицы средние значения МНО через 6 часов, 12 часов и на утро 8 часов после приема препарата были выше нормы. Значения ПВ были выше нормы (10,7–12,9 с) в большинстве проб как через 6, 12 ч и на утро 8 ч после приема препарата. Только у одного пациента значение ПВ в пределах нормы оказалось в указанные часы после приема препарата: 5,9% ( $n = 1/17$ ), 5,9% ( $n = 1/17$ ) и 5,9% ( $n = 1/17$ ), соответственно (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3 - Значение коагуляционного статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на фоне приема препарата ривароксабан

Показатели	На фоне приема варфарина			На фоне приема ривароксабана		
	через 6 часов	ч-з 12 часов	На утро 8 часов	через 6 часов	ч-з 12 часов	На утро 8 часов
МНО (0,8-1,2)	1,5 ± 0,14	1,6 ± 0,19	1,7 ± 0,20	1,5 ± 0,12	1,7 ± 0,18	1,7 ± 0,22
ПВ (10,7-12,9 сек)	22,9 ± 2,82	16,9 ± 1,91*	16,7 ± 1,82 *	23,5 ± 3,41	16,2 ± 2,53*	15,8 ± 1,94 *
АЧТВ (24-39 сек)	39,3 ± 3,84	29,4 ± 2,82*	28,7 ± 2,74 *	37,7 ± 4,32	28,1 ± 5,64*	29,5 ± 4,75 *
Уровень F1+2 (69–229 пмоль/л)	219,8 ± 10,7	212,5 ± 11,5	213,2 ± 12,6	221,6 ± 12,9	213,3 ± 14,1	215,8 ± 10,3

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверно при сравнении с образцами крови через 6 часов после приема ривароксабан.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов группы ксарелто (3 чел. или 14,3%,  $p < 0,05$ ) был статистически значимо выше, чем у пациентов группы варфарина (1 чел. или 4,3%). Значения ПВ и АЧТВ существенно не различались между группой ривароксабана и группой варфарина (16,9±1,6 с против 17,3±1,9 с и 30,8±3,6 с против 31,9±2,1 с соответственно). Уровни F1+2 были значительно выше в каждый момент времени у пациентов, получавших ривароксабан, чем у пациентов, получавших варфарин ( $p < 0,05$ ). Наши результаты показали, что уровень образования тромбина был стабильным независимо от концентрации

ривароксабан. Однако, несмотря на длительное сохранение ингибирующего эффекта препарата, выраженность его антикоагулянтного действия снижалась в течение суток, особенно значимо через 19-24 часа.

Учитывая данный факт, нами назначаемая стандартная доза препарата ривароксабана (20 мг в сутки) была поделена на два приема: 10 мг утром и 10 мг вечером. Всего в исследование было включено 21 пациент в возрасте 65 лет и старше, что составили основную группу. Контролем послужили пациенты, которые принимали ривароксабан в стандартной дозе 20 мг в один прием (таблица 4.3.6). Так, при исследовании через 19-24 часов после приема препарата, эффект ингибитора фХа четко сохранялся, и значимо отличался от значений этого же времени после однократного приема ривароксабана.

Таблица 4.3.6 – Показатели тромбограмм пациентов через 19-24 часа после приема препарата ривароксабан в один и два приема (утром и вечером)

№	Показатели	Здоровая группа, n=15	Группа на ривароксабане: в один прием	Группа на ривароксабане: в два приема
			Через 19-24 часа n=17	Через 19-24 часа, n=17
1	ETP-rh-ТМ (нМоль*мин)	1635,27 (1221,2-2201,1)	872,70 (632,84-2074,05)	1591,38 * (1347,2-2084,8)
2	ETP+rh-ТМ (нМоль*мин)	792,03 (493,47-1292,46)	493,36 (140,14-547,87)	631,03 * (257,05-879,90)
3	Peak thrombin: -rh-ТМ (нМ)	273,82 (183,72-394,09)	223,31 (37,49-195,52)	262,66 * (88,21-237,49)
4	Peak thrombin: +rh-ТМ (нМ)	169,56 (197,38-336,13)	99,41 (27,39-143,18)	141,28 * (49,50-179,71)
5	Чувствительность к ТМ по ETP (%)	48,67 (19,4-73,35)	76,53 (44,79-89,52)	53,94 * (44,79-89,52)
6	Чувствительность к ТМ по Peak thrombin (%)	37,92 (16,9-56,43)	54,9 (19,4-63,8)	42,3 * (11,4-63,8)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверно при сравнении с одним приемом.

Таким образом, при приеме стандартной дозы ривароксабана 20 мг в сутки в два приема (10 мг утром и 10 мг вечером) у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии антикоагулянтное действие препарата стабильно сохраняется в течение 24 часов, что четко подтверждается исследованием тромбограммы и является более действенной мерой в профилактике тромбоэмболических осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. У пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии наблюдался полиморбидный фон (78,3%), полипрагмазия (65,1%), а также низкое качество использования антикоагулянта: среднее значение времени пребывания МНО в целевом диапазоне не достигает 40%, одна треть решений по корректировке дозы не соответствовали действующим рекомендациям, а новые прямые пероральные антикоагулянты были назначены всего 7,8% пациентам.

2. Большинство пациентов (65,4%) в исследуемой выборке имели один или несколько гериатрических синдромов, в том числе 49% - с падением, 38% - с зависимостью от посторонней помощи, 42% - с нарушением повседневной инструментальной активности, 37% с когнитивными нарушениями и 43% - с недержанием мочи. Использование антикоагулянтного препарата снижалась с каждым дополнительным гериатрическим синдромом, а более низкая частота использования антикоагулянтов была зарегистрирована у участников с низким уровнем функциональности и когнитивными нарушениями.

3. Исследование не выявило существенных различий в риске ишемического инсульта или кровотечения между группами ривароксабана и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Однако было обнаружено, что пациенты, принимающие ривароксабан имеют значительно более высокий риск желудочно-кишечного кровотечения.

4. Уменьшенная (15 мг в сутки) и низкая (10 мг в сутки) дозы ривароксабана показали свою одинаковую эффективность, к тому же низкая доза оказалась безопаснее для пациентов более старческого возраста (80 лет и старше) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Было обнаружено, что частота кровотечений достоверно выше по мере увеличения дозы перорального ривароксабана ( $p < 0,001$ ) и с возрастом, особенно у пациентов  $\geq 80$  лет ( $p = 0,001$ ). Возраст (коэффициент шансов (ОШ: 2,963, 95% ДИ: 1,627–5,396) и суточная доза ривароксабана (ОШ: 2,325, 95% ДИ: 1,483–3,645) были независимыми факторами риска кровотечения.

5. Уровень образования тромбина у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии был стабильным независимо от концентрации ривароксабана, но в то же время был менее выраженным при приеме стандартной дозы препарата не в один, а в два приема: утром и вечером. При сравнении с варфарином не было существенных различий кроме высокочувствительного маркера образования тромбина (F1+2), значения которого были выше в группе препарата ривароксабан.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Решения о назначении антикоагулянтной терапии должны быть адаптированы к возрастным характеристикам пациента, включая полиморбидный фон и полипрагмазию с оценкой потенциальных результатов как продолжения, так и прекращения приема оральных антикоагулянтов.

2. Пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии рекомендуется проведение комплексной гериатрической оценки для выявления основных синдромов, которые значительно снижают качество приема антикоагулянтов.

3. При назначении ривароксабана пациентам пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с сопутствующими заболеваниями и нарушением функции почек рекомендуется применение уменьшенных доз (15 мг в сутки); а пациентам более старческого возраста (80 лет и старше) - низких доз (10 мг в сутки).

4. Пациентам, принимающим новые прямые пероральные антикоагулянты, при длительном приеме препарата рекомендуется в динамике контроль коагуляции, с целью определения неоптимальных и малоэффективных режимов терапии.

## **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Современные аспекты антикоагулянтной терапии во врачебной клинической практике [Текст] / [Канат кызы Базира, А. О. Мусакеев, С. М. Маматов и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2020. - Т. 20, № 5. - С. 131-136; - То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43049149>

2. Антикоагулянтная терапия пожилых людей во врачебной клинической деятельности центров семейной медицины Кыргызской Республики [Текст] / [Канат кызы Базира, А. О. Мусакеев, С. М. Маматов и др.] // Клиническая геронтология. - Москва, 2020. - Т. 26, № 9-10. - С. 3-8; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44010052>

3. Пути повышения приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике [Текст] / [Канат кызы Базира, Н. К. Киндербаева, А. К. Нартаева, М. Маматов] // Клиническая геронтология. – Москва, 2021. – Т. 27, № 9-10. - С. 10-15; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46660015>

4. Анти тромботическая терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в реальной клинической практике врача семейной медицины [Текст] / [Канат кызы Базира, Н. К. Киндербаева, С. О. Турдалиев, Ж. А.

и др.] // Acta biomedical scientifica. - Irkutsk, 2021. - Vol. 6, №. 2. - P. 61-66; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46186413>

5. Анализ антитромботической терапии пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и пути повышения приверженности к лечению [Текст] / [Канат кызы Базира, Н. К. Киндербаева, Н. К. Карабекова и др.] // Казанский медицинский журнал. - Казань, 2021. - Т. 102, № 4. - С. 439-445; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46390387>

6. Анализ антикоагулянтной терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики [Текст] / [Канат кызы Базира, С. М. Маматов, А. О. Мусакеев и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - Москва, 2021. - Т. 17, № 2. - С. 228-232; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45674242>

7. Анализ антитромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики [Текст] / [Канат кызы Базира, А. О. Мусакеев, Н. К. Киндербаева и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - Москва, 2021. - № 1. - С. 40-46; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44836821>

8. Adherence to Anti-coagulant therapy in elderly patients with Atrial fibrillation in the Kyrgyzstan [Text] / [Kanat k. B., N. K. Kinderbaeva, G. Karataeva et al.] // Biomedicine. – Chennai, 2021. – Vol. 41, № 3. - P. 682-685; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://biomedicineonline.org/index.php/home/article/view/1207/331>

**Киндербаева Назгуль Кажибековнанын «Кыргыз Республикасында жүрөк дүйлөйчөсүнүн фибрилляциясы менен жабыркаган улгайган бейтаптарды ичиле турган антикоагулянттар менен дарылоону оптимизациялоо» деген темада 14.01.30 – геронтология жана гериатрия, 14.03.06 – фармакология, клиникалык фармакология адистиктери боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** улгайган адамдар, клапан эмес этиологиядагы жүрөк дүйлөйчөлөрүнүн фибрилляциясы, антиагреганттык терапия, антикоагулянттык терапия, антикоагулянттык көзөмөл бөлмөсү.

**Изилдөөнүн максаты.** Жаш курагы менен айкалышкан патологияларды пероралдык антикоагулянттардын натыйжалуулугуна таасир этүүчү баалоонун негизинде улгайган жана карылыгы жеткен бейтаптардагы клапандык эмес этиологиядагы жүрөк дүйлөйчөлөрүнүн фибрилляциясында антикоагулянттык терапияны оптимизациялоо.

**Изилдөөнүн объектиси:** иштин ретроспективдүү этабында Кыргыз Республикасынын үй-бүлөлүк медицина борборлорунда катталган клапандык эмес этиологиядагы жүрөк фибрилляциясы клиникалык диагнозу менен каттоодо турган 60 жаштан 89 жашка чейинки 370 бейтаптын маалымат базасы түзүлдү, иштин экинчи келечектүү этабында клапандык эмес этиологиядагы жүрөк фибрилляциясы менен жабыркаган 301 бейтап болду.

**Изилдөө предмети:** клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык методдордун натыйжалары, антикоагулянттык терапиянын натыйжалуулугу жана коопсуздугу, түз иче турган антикоагулянттын оптималдуу дозасын тандоо.

**Изилдөө ыкмалары:** жалпы клиникалык, лабораториялык, аспаптык жана статистикалык методдор.

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы.** Клапандык эмес дүлөйчө фибрилляциясы бар улгайган жана гериатриялык бейтаптарда антикоагулянттык көзөмөл субоптималдуу болуп саналат, орточо TTR 40% дан кем эмес, дозаны тууралоо боюнча чечимдердин үчтөн бири учурдагы сунуштарга ылайык болгон эмес жана тике оозеки антикоагулянттар бейтаптардын 7,8% гана белгиленген. Изилдөөнүн натыйжалары мультиморбиддик фонду, полифармацияны аныктоо жана комплекстүү гериатриялык баа берүү аркылуу антикоагулянттык контролду жакшыртуу мүмкүнчүлүгүн көрсөттү. Улгайган жана улгайган бейтаптарга ривароксабан препаратынын кыскартылган дозасын (күнүнө 15 мг), ал эми улгайган пациенттерде (80 жана андан улуулар) полиморбиддик фонду жана бир нече гериатриялык оорулардын болушун эске алуу менен негиздүү. синдромдордо, ривароксабан препаратынын төмөнкү дозасынын клиникалык эффективдүүлүгү жана коопсуздугу далилденген (күнүнө 10 мг), бул стандарттык жана дарынын кыскартылган дозасынан кем эмес.

**Колдонуу көлөмү же колдонуу боюнча сунуштар.** Иштин жүрүшүндө алынган негизги корутундулар жана сунуштар үй-бүлөлүк медицина борборлорунун күнүмдүк клиникалык практикасында, ошондой эле окуу процессинде жана илимий изилдөөлөрдө колдонулушу мүмкүн.

**Колдонуу чөйрөсү:** геронтология жана гериатрия, клиникалык фармакология, терапия, кардиология, үй-бүлөлүк медицина.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Киндербаевой Назгуль Кажибековны на тему: «Оптимизация терапии пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.30 – геронтология и гериатрия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Ключевые слова:** лица пожилого и старческого возраста, фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, антикоагулянтная терапия, гемостаз.

**Цель исследования.** Оптимизировать антикоагулянтную терапию при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии у пациентов пожилого и старческого возраста на основе оценок, влияющей на эффективность пероральных антикоагулянтов.

**Объект исследования:** в ретроспективное исследование вошли 370 пациентов от 60 до 89 лет, состоящие на диспансерном учете при Центрах семейной медицины Кыргызской Республики с установленным клиническим диагнозом фибрилляции предсердий неклапанной этиологии, 301 больной - на проспективном этапе исследования.

**Предмет исследования:** результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов, эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, выбор оптимальной дозы прямого перорального антикоагулянта.

**Методы исследования:** общеклинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы.

**Полученные результаты и их новизна.** Антикоагулянтный контроль у пациентов пожилого и старческого возраста фибрилляции предсердий неклапанной этиологии является неоптимальным, медиана TTR менее 40%, одна треть решений по корректировке дозы не соответствовали действующим рекомендациям, а прямые пероральные антикоагулянты были назначены всего 7,8% пациентам. Результаты исследования показали возможность для улучшения антикоагулянтного контроля путем выявления полиморбидного фона, полипрагмазии и проведением комплексной гериатрической оценки. Обосновано назначение уменьшенной дозы (15 мг в сутки) препарата ривароксабан у пациентов пожилого и старческого возраста, а в случае пациентов более старческого возраста (80 лет и старше) с учетом полиморбидного фона и наличия нескольких гериатрических синдромов доказана клиническая эффективность и безопасность низкой дозы препарата ривароксабан (10 мг в сутки), которая не уступала назначению стандартной и уменьшенной дозы препарата.

**Степень использования или рекомендации по использованию.** Основные выводы и рекомендации, полученные в процессе работы, могут быть использованы в повседневной клинической практике центров семейной медицины, а также в учебном процессе и научных исследованиях.

**Область применения:** геронтология и гериатрия, клиническая фармакология, терапия, кардиология, семейная медицина.

## RESUME

on dissertation of **Kinderbaeva Nazgul Kazhibekovna** on the topic: "Optimization of therapy with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic" for the degree of Candidate of



**Medical Sciences in the specialty 14.01.30 – gerontology and geriatrics, 14.03.06 – pharmacology, clinical pharmacology**

**Key words:** elderly people, atrial fibrillation of non-valvular etiology, antiaggregant therapy, anticoagulant therapy, anticoagulant control room.

**Purpose of the study.** To optimize anticoagulant therapy for age-associated pathology - atrial fibrillation of non-valvular etiology in elderly and senile patients based on assessments that affect the effectiveness of oral anticoagulants.

**Object of the study:** The retrospective study included 370 patients from 60 to 89 years old, registered at the family medicine centers of the Kyrgyz Republic with an established clinical diagnosis of FPNE, 301 patients - at the prospective stage of the study

**Subject of the study:** the results of clinical, laboratory and instrumental methods, efficacy and safety of anticoagulant therapy, selection of the optimal dose of direct oral anticoagulant.

**Research methods:** risk stratification of thromboembolism and bleeding, general clinical, laboratory-instrumental and statistical methods.

**Obtained results and their novelty.** Anticoagulant control in elderly and senile patients with non-valvular atrial fibrillation is suboptimal, the median TTR is less than 40%, one third of dose adjustment decisions did not comply with current recommendations, and direct oral anticoagulants were prescribed to only 7.8% of patients. The study results showed the possibility of improving anticoagulant control by identifying a polymorbid background, polypharmacy and conducting a comprehensive geriatric assessment. The prescription of a reduced dose (15 mg per day) of rivaroxaban in elderly and senile patients is justified, and in the case of older patients (80 years and older), taking into account a polymorbid background and the presence of several geriatric syndromes, the clinical efficacy and safety of a low dose of rivaroxaban (10 mg per day) was proven, which was not inferior to the prescription of a standard and reduced dose of the drug.

**Extent of use or recommendations for use.** The main conclusions and recommendations obtained in the process of work can be used in the daily clinical practice of family medicine centers, as well as in the educational process and scientific research.

**Field of application:** gerontology and geriatrics, clinical pharmacology, therapy, cardiology, family medicine.



Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 1,5 п. л.  
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.  
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмась»  
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92