

**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, доцент,  
доцент кафедры базисной и клинической фармакологии им. академика М. Т. Нанаевой Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

**Официальные оппоненты:**

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

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 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, *Кыргызском государственном медицинском институте переподготовки и повышения квалификации* им. С. Б. Даниярова и Ошском государственном университете 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 \_\_\_\_\_ 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 [G. Hindricks et al., 2021].

Из-за высокого риска инсульта у пожилых людей с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ) все пациенты если нет противопоказаний должны получать пероральные антикоагулянты [G. Adeboyeje et al., 2017; G. Hindricks et al., 2020], так как показатели антикоагуляции снижаются с возрастом, и это связано с худшим прогнозом [J. V. Briere et al., 2019]. Недостаточное использование антикоагулянтной терапии в этой группе населения, связаны с назначением антагонистов витамина К (АВК), где многое зависит от принимаемой пищи, лекарств, периодического мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) или частой корректировки дозы [J. V. Briere et al., 2019; C. T. January et al., 2019].

Новые препараты, как прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), преодолевают подавляющее большинство ограничений АВК и кажутся более безопасными [J. Carmo et al., 2016; G. Maura et al., 2018]. Так, по сравнению с варфарином, риск внутримозгового кровоизлияния снижается при применении ППОАК независимо от возраста [G. Y. N. 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. Однако имеется мало информации о соблюдении антикоагулянтной терапии в этой популяции и о том, может ли введение ППОАК в клиническую практику изменить соблюдение режима приема лекарств [C. T. January et al., 2019].

Имеющиеся на сегодня международные руководства по фибрилляции предсердий, при назначении антикоагулянтов рекомендуют сосредоточиться в первую очередь на риске инсульта. Но есть исследования, подчеркивающие важность гериатрических синдромов при назначении антикоагулянтов [M. P. Rao et al., 2018]. Тем более что мало известно о распространенности гериатрических синдромов у пожилых людей с фибрилляцией предсердий и о их связи с использованием антикоагулянтов [M. El Kadri et al., 2019].

Учитывая, что фибрилляция предсердий это типичная возраст - ассоциированная паталогия, поскольку частота ее развития возрастает по мере увеличения хронологического возраста и с точки зрения полиморбидного гериатрического пациента важно рассматривать ее не изолированно, а в комплексе имеющихся заболеваний и снижения функциональности, предлагая в каждом конкретном случае индивидуальный план ведения.

**Цель исследования.** Оптимизировать антикоагулянтную терапию при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии у пациентов пожилого и старческого возраста на основе оценки, влияющих 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 при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии.

2. Провести комплексную гериатрическую оценку у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии, с последующим оцениванием связи между выявленными гериатрическими синдромами и применением антикоагулянтов.

3. Изучить сравнительную эффективность и безопасность ксарелто (ривароксабан) и варфарина у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии.

4. Определить целесообразность дозирования и назначения ксарелто (ривароксабан) у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии при индивидуальном плане введения.

5. Оценить состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии, в зависимости от типа, времени приема и дозы антикоагулянта.

**Научная новизна полученных результатов:**

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 новые прямые пероральные антикоагулянты были назначены всего 7,8% пациентам.

Результаты исследования показали возможности 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.

Впервые обосновано назначение стандартных и уменьшенных доз (20 мг, 15 мг в сутки) ксарелто у пациентов пожилого возраста, а в случае пациентов крайне старческого возраста ( $\geq 80$  лет) с учетом полиморбидного фона и наличия нескольких гериатрических синдромов - низкие дозы ксарелто (10 мг в сутки),

эффективность и безопасность которой не уступала назначению стандартной дозы препарата.

Впервые на основе современных методик исследования коагуляционных параметров гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема ксарелто, рекомендовано принимать суточную дозу препарата в два приема: утром и вечером.

#### **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 при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии для оптимизации антикоагулянтной терапии.

2. В рамках исследования показана эффективность разных доз ксарелто у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии с учетом клинических характеристик пациентов и возраста для проведения безопасной и эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений, включая низкие дозы ксарелто.

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. В реальной клинической практике у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии выявлен неоптимальный уровень назначения и низкое качество контроля антикоагулянтной терапии.

2. Выявление полиморбидного фона и проведение комплексной гериатрической оценки пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии является фактором улучшения антикоагулянтной терапии.

3. Назначение уменьшенной дозы (15 мг в сутки) ксарелто у пациентов пожилого и старческого возраста и низких (10 мг в сутки) - у пациентов крайне старческого возраста ( $\geq 80$  лет) при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии с учетом полиморбидности и наличия нескольких гериатрических синдромов была эффективной и при сравнении не уступала приему стандартной дозы антикоагулянта.

4. Определение коагуляционных параметров гемостаза у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема ксарелто, позволяет рекомендовать прием суточной дозы препарата в два приема: утром и вечером.

**Личный вклад соискателя.** Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производила сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 90%.

**Апробации результатов диссертации.** Основные положения диссертационной работы доложены на: ежегодно 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 128 страницах, состоит из введения, главы обзор литературы, главы методология и методы исследования, двух глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и приложений. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 11 рисунками и 2 приложениями. Библиографический указатель включает 216 источников, в том числе 166 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 главе представлен анализ научных публикаций о распространенности фибрилляции предсердий, классификация, заболевания и коморбидные состояния, влияющие на качество антикоагулянтной терапии. Описана взаимосвязь фибрилляции предсердий с возрастом, сердечно-сосудистым анамнезом, застойной сердечной недостаточностью, а также с множественными гериатрическими синдромами. В заключении дано обоснование проведения данного исследования.

## Глава 2. Материал 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.

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, которые находились под индивидуальным наблюдением	- оценка полиморбидного фона и полипрагмазии; - комплексная гериатрическая оценка; - оценка эффективности использования разных доз ксарелто: 20 мг; 15 мг; 10 мг

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

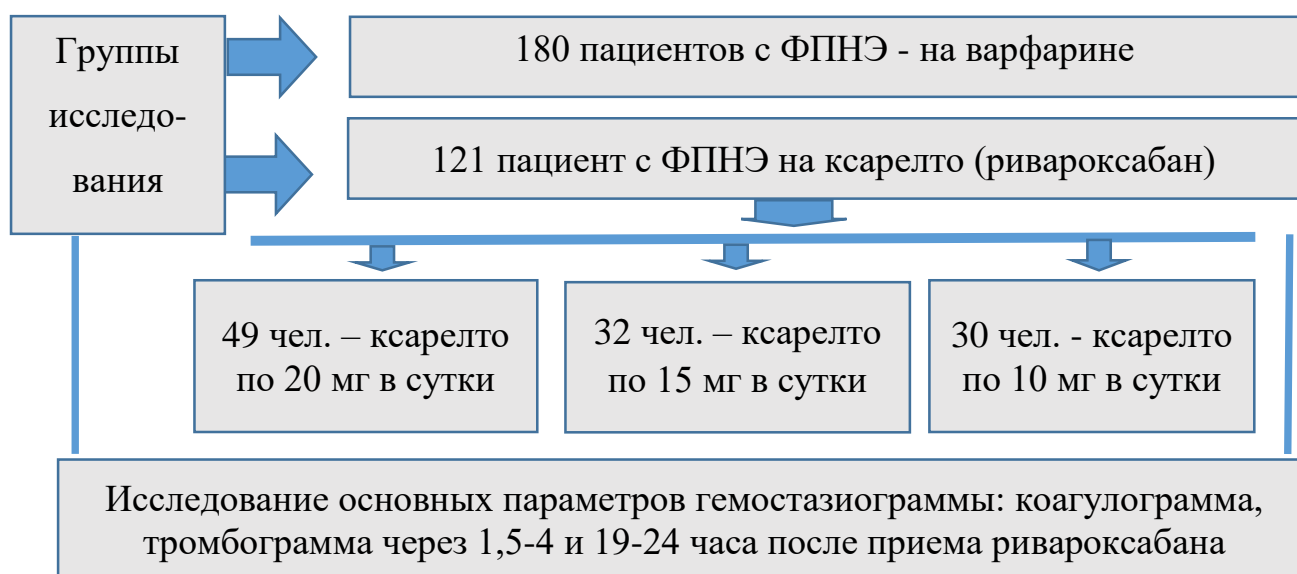


Рисунок 2.1.1 – Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от вида и дозы антикоагулянта

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.

## 2.2 Методы исследования

Всем пациентам проводился стандартный опрос с фиксацией анамнеза жизни и анамнеза заболевания, выявления фоновых заболеваний, а также было проведено обследование с определением возраста и индекса массы тела.

При необходимости проводились инструментальные исследования: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭХО-КГ), суточное мониторирование АД для выявления и адекватной коррекции терапии АГ. Помимо инструментальных, также проводились и лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы, а также коагулограмма.

Оценка МНО проводилась как традиционным способом – при внутривенном заборе крови с использованием цитрата натрия, так и в капиллярной крови, где определение проводилось при помощи портативного аппарата для экспресс-диагностики МНО – CoaguChek XS (Roche).

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc использовалась при расчете риска тромбоэмболических осложнений. Для выявления потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений и дальнейшего воздействия на них, нами использовалась шкала HAS-BLED.

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  $p < 0,05$ .

## **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 пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

Характеристики	Количество
Международное нормализованное соотношение (МНО)	
Общее количество измерений МНО, n	2961
Значение МНО, медиана (IQR)	2,3 (1,5–2,9)
МНО в пределах 2,0–3,0, n (%)	940 (31,7)
МНО <2,0, n (%)	1399 (47,2)
МНО >3,0, n (%)	529 (17,9)
МНО >8,0, n (%)	13 (0,4)
Пациенты, по крайней мере, с двумя значениями МНО<1,5	80 (2,7)
Время в терапевтическом диапазоне (TTR)	
TTR, медиана (IQR), %	38,1 (23,0–58,0)
TTR <50%, n (%)	207 (55,9)
TTR 50–65%, n (%)	80 (21,6)
TTR ≥65%, n (%)	83 (22,4)
Коррекция дозы варфарина	
МНО <2,0	
Увеличение дозы, n (%)	529 (37,8)
Доза уменьшилась, n (%)	74 (5,3)
Без коррекции дозы, n (%)	796 (56,9)
МНО >3,0	
Увеличение дозы, n (%)	17 (3,2)
Доза уменьшилась, n (%)	314 (59,3)
Без коррекции дозы, n (%)	198 (37,4)
TTR <65%	
Увеличение дозы, n (%)	60 (20,9)
Доза уменьшилась, n (%)	57 (19,9)
Без коррекции дозы, n (%)	170 (59,2)
TTR ≥65%	
Увеличение дозы, n (%)	13 (15,7)
Доза уменьшилась, n (%)	8 (9,6)
Без коррекции дозы, n (%)	62 (74,7)

Наиболее распространенными корректирующими действиями, предпринимаемыми врачами, были увеличение дозы варфарина в случае МНО<2,0 и снижение дозы в случае МНО>3,0. Однако в 38% случаев МНО, значения которой находилась 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. Контроль антикоагуляции, выраженный медианным количеством измерений МНО на одного пациента, существенно не отличался между мужчинами и женщинами, пациентами пожилого и старческого возраста, среди пациентов с различной трудоспособностью или риском кровотечения. Медиана ТТТ 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 (рисунок 3.2.5).

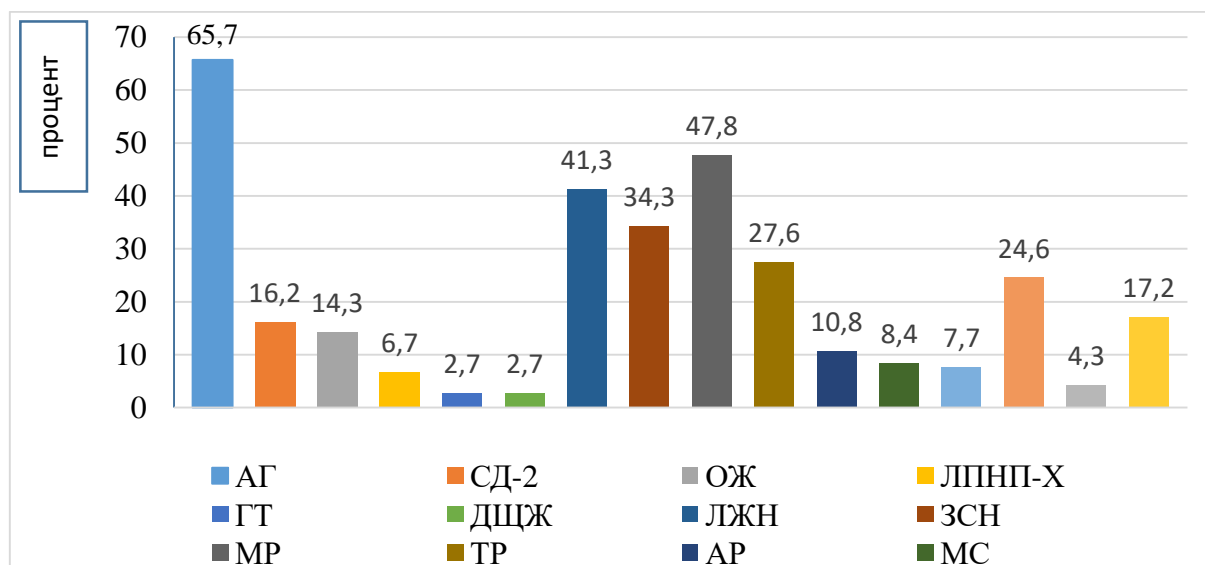


Рисунок 3.2.5 - Сопутствующие заболевания у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

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, которые представлены на рисунке 3.2.5.

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 (ксарелто-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  $33,7 \pm 14,2$  месяца) и 121 (40,2%) - ксарелто (среднее время лечения  $29,3 \pm 11,5$  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.

Первая дата назначения варфарина или ксарелто была выбрана в качестве индексной даты. Пациенты наблюдались с индексной даты до событий ишемического инсульта, желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), негастроинтестинального кровотечения (не-ЖКК) (приведших к госпитализации) или до конца периода наблюдения (30 марта 2024 года), в зависимости от того, какое событие произошло раньше.

Результаты исследования показали, что пациенты, принимавшие варфарин, были значительно моложе по сравнению с пациентами, принимавшими ксарелто (67,6 против 77,3 года;  $p=0,026$ ). Однако у пациентов, принимавших ксарелто, 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 ксарелто, 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 ксарелто 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 ксарелто 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.

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.

Что касается 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 (таблица 4.1.6).

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

Переменная	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)

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. Хотя гериатрические синдромы оказывают существенное влияние на качество жизни и играют важную роль в принятии клинических решений, их влияние на уход за людьми с фибрилляцией предсердий редко учитывалось.

#### **4.2. Назначение разных доз ксарелто (ривароксабан) пожилым пациентам 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии**

*Назначение ксарелты в уменьшенной дозировке – по 15 мг в сутки.* Из 121 больного, которые получали ксарелто, 32 пациентам в возрасте 65 лет и старше, препарат был назначен в уменьшенной дозировке - 15 мг в сутки. 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 ксарелто - 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 эффективности и безопасности ксарелто 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 ксарелто, 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 тромбоэмболические 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 ксарелто (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
Возраст	1,079	1,079	2,831	1,416-5,413	<0,001
Суточная доза ксарелто	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 ксарелто и возрастом у пациентов исследования с кровотечением показал, что, хотя суточная доза ксарелто снижалась с увеличением возраста пациента, у пациентов пожилого возраста по-прежнему был более высокий риск кровотечения по сравнению с более молодыми пожилыми пациентами.

*Назначение ксарелты в низкой дозировке – по 10 мг в сутки.* Дальнейшим шагом мы изучили эффективность и безопасность ксарелто в низкой дозе 10 мг в сутки у 40 пациентов старческого возраста  $\geq 80$  лет, которые составили основную группу. Контролем послужили 43 пациента в возрасте  $\leq 80$  лет, получающие ксарелто 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 крайне 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 ксарелто, и в зависимости от времени после приема антикоагулянта

В исследование вошли 44 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получавших ксарелто – 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 ксарелто, 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 (рисунок 4.3.1).

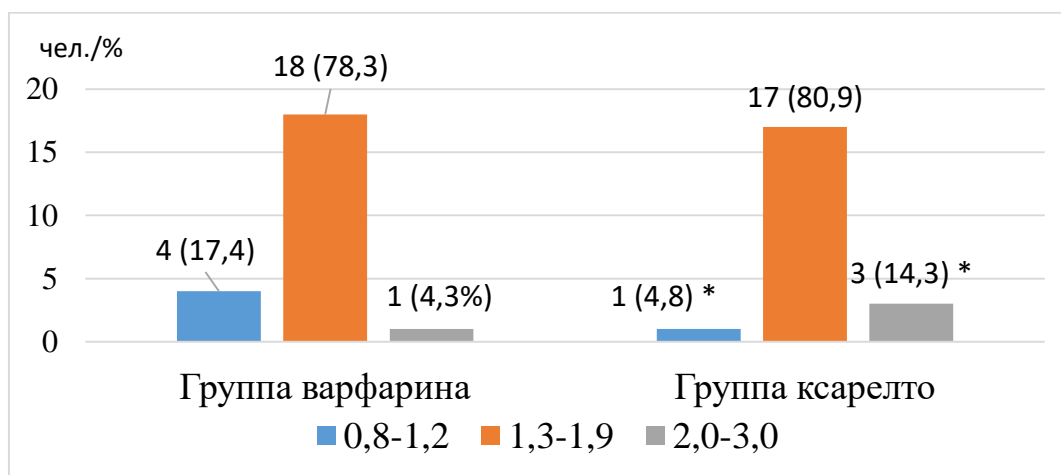


Рисунок 4.3.1 - Колебание средних значений МНО в группах исследования: группа варфарин и группа ксарелто

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



В группе ксарелто 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.

Значения протромбинового времени и активированное частичное тромбопластиновое время существенно не различались между группой ксарелто 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 ксарелто, 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 ксарелто, все значения F1+2 были в пределах нормального диапазона, ближе к верхней границе (таблица 4.3.2).

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

Показатели	Пациенты группы варфарина	Пациенты группы ксарелто	P
ПВ (10,7-12,9 сек)	$17,3 \pm 1,9$	$16,9 \pm 1,6$	$p=0,241$
АЧТВ (24-39 сек)	$31,9 \pm 2,1$	$30,8 \pm 3,6$	$p=0,263$
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 ксарелто 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 ксарелто. 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 ксарелто, 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 ксарелто

Показатели	На фоне приема варфарина			На фоне приема ксарелто		
	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 ксарелто

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 ксарелто 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). Уровни F1+2 были значительно выше в каждый момент времени у пациентов, получавших ксарелто, чем у пациентов, получавших варфарин ( $p < 0,05$ ). Наши результаты показали, что уровень образования тромбина был стабильным независимо от концентрации ксарелто. Однако, несмотря на длительное сохранение ингибирующего эффекта препарата, выраженность его антикоагулянтного действия снижалась в течение суток, особенно значимо через 19-24 часа.

Учитывая это обстоятельство, нами проведено дополнительное исследование, где назначаемая стандартная доза ксарелто (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 ксарелто в стандартной дозе 20 мг в один прием (таблица 4.3.6).

Данные таблицы свидетельствуют о выраженном антикоагулянтном действии препарата при приеме стандартной дозы ксарелто в два приема. 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 ксарелты.

Таблица 4.3.6 – Показатели тромбограмм пациентов через 1,5-4 и 19-24 часа после приема ксарелты в два приема (утром и вечером)

Показатели	Здоровая группа, n=15	Группа ксарелто в один прием	Группа ксарелто- в два приема
		Через 19-24 часа, n=17	Через 19-24 часа n=14
ETP-rh-TM (нМоль*мин)	1635,27 (1221,21-2201,17)	1291,38 (1327,29-2384,81)	872,70 * (632,84-2074,05)
ETP+rh-TM (нМоль*мин)	792,03 (493,47-1292,46)	531,03 (257,05-879,90)	192,36 * (140,14-547,87)
Peak thrombin: -rh-TM (нМ)	273,82 (183,72-394,09)	162,66 (88,21-237,49)	63,31 * (37,49-195,52)
Peak thrombin: +rh-TM (нМ)	169,56 (197,38-336,13)	101,28 (49,50-179,71)	49,41 * (27,39-143,18)
Чувствительность к ТМ по ETP (%)	48,67 (19,4-73,35)	63,94 (44,79-89,52)	76,53 * (44,79-89,52)
Чувствительность к ТМ по Peak thrombin (%)	37,92 (16,9-56,43)	46,3 (11,4-63,8)	54,9 * (11,4-63,8)

Примечание: \* -  $p < 0,05$  – достоверно при сравнении по группам

Таким образом, при приеме стандартной дозы ксарелто 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 ксарелто имеют значительно более высокий риск желудочно-кишечного кровотечения. Стандартные дозы ксарелто были надлежащим образом назначены большинству пациентов, небольшая часть группы получила уменьшенную и более низкую дозу ксарелто.

4. Уменьшенная (15 мг в сутки) и низкая (10 мг в сутки) дозы ксарелто показали свою одинаковую эффективность, к тому же низкая доза (10 мг в сутки) оказалась безопаснее для пациентов более старческого возраста ( $\geq 80$  лет) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Было обнаружено, что частота кровотечений достоверно выше по мере увеличения дозы перорального ксарелто ( $p < 0,001$ ) 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 ксарелто (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 ксарелто, 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 которой были выше в группе ксарелто.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. Решение о назначении антикоагулянтной терапии должны быть адаптированы к индивидуальным 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 ксарелто пациентам пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с сопутствующими заболеваниями и нарушением функции почек рекомендуются уменьшенные дозировки ксарелто (15 мг в сутки); а пациентам более старческого возраста ( $\geq 80$  лет) - низкие дозы (10 мг в сутки).

4. Пациенты, принимающих новые прямые пероральные антикоагулянты, при длительном приеме препарата нуждаются в контроле 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, Н. К. Киндербаева, Мамажакып у. Ч.] // 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, Н. К. Киндербаева, У. К. Кундашев] // 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, С. 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. Антитромботическая 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. Махмудова, У. К. Кундашев, С. М. Маматов] // 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, Р. М. Маматова, Асел к. Жениш, А. К. Нартаева, С. М. Маматов] // 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, Н. К. Киндербаева, Т. Ж. Тагаев] // 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 антиромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики [Текст] / [Канат кызы Базира, А. О. Мусакеев, Н. К. Киндербаева, У. К. Кундашев, Мамажакып у. Чынгыз, О. Э. Эсенгелдиева, С. М. Маматов] // 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, S. Mamatova, U. Kundashev, S. Mamatov] // 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>

## РЕЗЮМЕ

**Киндербаева Назгуль Кажибековнанын «Кыргыз Республикасында жүрөк дүлөйчөлөрүнүн фибрилляциясы менен жабыркаган улгайган бейтаптарга иче турган антикоагулянттар менен терапияны оптималдаштыруу» деген темада диссертация 14.01.30 – геронтология жана гериатрия, 03/2009-ж. 14/06 - фармакология, клиникалык фармакология**

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

**Изилдөөнүн максаты:** Иче турган антикоагулянттардын натыйжалуулугуна таасир этүүчү факторлорду баалоонун негизинде клапандык эмес этиологиядагы жүрөк дүлөйчөлөрүнүн фибрилляциясы менен жабыркаган улгайган бейтаптарда антикоагулянттык терапияны оптималдаштыруу.

**Изилдөөнүн объекти:** ретроспективдүү этабында 370 бейтап, изилдөөнүн келечектүү этабында 301 бейтап.

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

**Изилдөө ыкмалары:** тромбоэмболия жана кан кетүү коркунучун стратификациялоо, жалпы клиникалык, лабораториялык, аспаптык жана статистикалык методдор.

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы.** Оптималдуу эмес антикоагулянттык терапиянын натыйжаларын жакшыртуу жана

татаалдашуулардын алдын алуу үчүн негизги оорунун өзгөрүлүүчү тобокелдик факторлорун аныктоо жана жоюу зарыл. Негизги гериатриялык синдромдорду аныктоо да талап кылынат жана анын жогорку таралышы улгайган кишилерде антикоагулянттарды күтүлгөндөн төмөн колдонууну түшүндүрүшү мүмкүн. Клапандык эмес этиологиядагы жүрөк дүлөйчөсүнүн фибрилляциясы бар улгайган бейтаптарда ксарелтонун стандарттуу дозаларын (суткасына 20 мг) башкаруу натыйжалуу болгон. Өтө улгайган бейтаптарда ( $\geq 80$  жашта), фон өзгөчөлүктөрүн жана коштолгон ооруларды эске алуу менен, биринчи жолу ксарелтонун аз дозалары (суткасына 10 мг) колдонулган, алардын натыйжалуулугу жана коопсуздугу боюнча дарынын стандарттык дозасы жагынан кем калышкан эмес. Ксарелтону кабыл алуу убактысына жараша, клапандык эмес этиологиядагы жүрөк дүлөйчөлөрүнүн фибрилляциясы менен жабыркаган улгайган жана карылыгы жеткен бейтаптарда гемостаздын коагуляциялык параметрлеринин натыйжалары, ксарелтону кабыл алуу убактысына жараша, дары каражатынын суткалык дозасын эки дозада (эртен менен жана кечинде) алууну сунуштайт.

**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, 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 специальности 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 у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на основе оценки, влияющих на эффективность пероральных антикоагулянтов.

**Объект исследования:** 370 пациентов на ретроспективном этапе, 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:** стратификация риска тромбоза и кровотечения, общеклинические, лабораторно-инструментальные и статистические методы.

**Полученные результаты и их новизна.** Для улучшения результатов неоптимальной антикоагулянтной терапии и предотвращения осложнений необходимо выявление и устранение модифицируемых факторов риска основного заболевания. Также требуется выявление основных гериатрических синдромов, а ее высокая распространенность может объяснить более низкое, чем ожидалось, использование антикоагулянтов у пожилых людей. Назначение стандартных доз (20 мг в сутки) ксарелто у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии оказалась эффективной. В случае пациентов крайне старческого возраста ( $\geq 80$  лет) с учетом сопутствующих заболеваний впервые применены низкие дозы ксарелто (10 мг в сутки), эффективность и безопасность которой не уступала назначению стандартной дозы препарата. Результаты коагуляционного гемостаза, которые были проведены в зависимости от времени приема ксарелто рекомендуют суточную дозу препарата принимать в два приема (утром и вечером).

**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, 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 in elderly patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology based on the evaluation affecting the efficacy of oral anticoagulants.

**Object of the study:** 370 patients at the retrospective stage, 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.** To improve the results of non-optimal anticoagulant therapy and prevent complications, it is necessary to identify and eliminate modifiable risk factors of the underlying disease. Identification of underlying geriatric syndromes is also required, and its high prevalence may explain the lower than expected use of anticoagulants in the elderly. Prescribing standard doses (20 mg daily) of Xarelto in elderly patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology has been effective. In case of extremely elderly patients ( $\geq 80$  years old), taking into account background characteristics and comorbidities, low doses of xarelto (10 mg per day) were used for the first time, the efficacy and safety of which was not inferior to the prescription of the standard dose of the drug. The results of coagulation parameters of hemostasis depending on the time of xarelto administration recommend the daily dose of the drug to be taken in two doses (morning and evening).

**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, therapy, cardiology, family medicine.

