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

На правах рукописи

**УДК 614.255 – 053.9 (575.2)**

****

**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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Маматов Сагынали Мурзаевич**

доктор медицинских наук, доцент

**Кундашев Улан Кельгинович**

**Бишкек – 2024**

**СОДЕРЖАНИЕ**

Стр. с-по

|  |  |
| --- | --- |
| **СОДЕРЖАНИЕ………………………………………………………** | **2-3** |
| **ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ……………...** | **4-4** |
| **ВВЕДЕНИЕ…………………………………………………………...** | **5-10** |
| **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ………………………..** | **11-29** |
| 1.1 Фибрилляция предсердий в гериатрии: эпидемиология и мультиморбидность у пожилых людей ……….................................. | 11-13 |
| 1.2 Индивидуальный подход к лечению фибрилляции предсердий у пожилых людей ………..……………………………....................... | 13-16 |
| 1.3 Снижение интенсивности лечения, симптомы и клинические проявления фибрилляции предсердий ..…………………………….  1.4 Балансирование рисков и преимуществ пероральных антикоагулянтов для тромбопрофилактики ….……………………. | 17-23  23-29 |
| **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...** | **30-39** |
| 2.1. Объект исследования ………………………………………......... | 30-33 |
| 2.2. Методы исследования …………………………………………... | 33-39 |
| **ГЛАВА 3. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ) ……………………………………………….** | **40-57** |
| 3.1. Качество антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получающих варфарин при центрах семейной медицины………………………... | 40-47 |
| 3.2. Сравнительная оценка антикоагулянтной терапии и факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии ...…………….. | 47-57 |
| **ГЛАВА 4. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (ПРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ) …………………………………………………** | **58-92** |
| 4.1. Клинический профиль пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от типа, дозы пероральных антикоагулянтов и приверженности к терапии ……………………. | 58-72 |
| 4.2. Назначение уменьшенной и низкой дозы ксарелто (ривароксабан) пациентам 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии ……………………………. | 73-79 |
| 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 ……….......................................................................... | 79-92 |
| **ЗАКЛЮЧЕНИЕ………………………………………………………** | **93-94** |
| **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…………………………...** | **94-94** |
| **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ………………** | **95-117** |
| **ПРИЛОЖЕНИЯ……………………………………………………...** | **118-120** |

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| ФП | фибрилляция предсердий |
| ФПНЭ | фибрилляция предсердий неклапанной этиологии |
| АВК | антагонисты витамина К |
| ОАК | оральные антикоагулянты |
| НОАК | новые оральные антикоагулянты |
| МНО | международное нормализованное отношение |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| ВПН | время, проведенное ниже диапазона |
| ВПВ | время, проведенное выше диапазона |
| ТЭО | тромбоэмболические осложнения |
| TTR (time in therapeutic range | время, проведенное в терапевтическом окне |
| КМБ | клиническая многопрофильная больница |
| АГ | артериальная гипертензия |
| ИБС | ишемическая болезнь сердца |
| СД | сахарный диабет |
| ОНМК | острое нарушение мозгового кровообращения |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточность |
| ХБП | хроническая болезнь почек |
| СКФ | скорость клубочковой фильтрации |
| НПВП | нестероидные противовоспалительные препараты |
| ВТД | время терапевтического диапозона |
| ЦСМ | центр семейной медицины |
| ИМТ | индекс массы тела |
| ДИ | доверительный интервал |
| ОШ | отношение шансов |
| и-АПФ | ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| БРА | блокаторы рецепторов ангиотензина |

**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 (варфарина), 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 варфарина 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 ривароксабана и варфарина 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 вида 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: ежегодно проводимом Международном научном форуме КГМА им. И. К. Ахунбаева: «Дни науки КГМА» (Бишкек, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023); XXIV, XXV и ХХVI 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 173 источника, в том числе 144 иностранных.

**ГЛАВА 1**

**СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ГЕРИАТРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**1.1 Фибрилляция предсердий в гериатрии: эпидемиология и мультиморбидность у пожилых людей**

Фибрилляция предсердий в основном поражает людей старше 65 лет и является одним из наиболее изученных клинических состояний, однако существует разрыв между научными данными и реальным лечением пожилых людей. В большинстве рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), рекомендациях и недавних обзорах фибрилляция предсердий рассматривается в относительной изоляции. Такой подход подходит для "здоровых" пожилых людей, у которых фибрилляция предсердий является единственным преобладающим заболеванием [167].

Однако большинство людей с фибрилляцией предсердий ослаблены, страдают от множества сопутствующих заболеваний и как минимум от одного гериатрического синдрома, и их индивидуальные приоритеты в лечении различаются [67, 94, 96, 110]. Для этой группы пациентов лечение фибрилляции предсердий, основанное на существующих доказательствах и рекомендациях без учёта контекста, может принести больше вреда, чем пользы, и не охватывать то, что важнее всего для пациентов. Например, для гипотетического пациента с пятью распространёнными хроническими заболеваниями следование рекомендациям по клинической практике означало бы приём 12 препаратов в день (некоторые из которых взаимодействуют друг с другом), 14 видов деятельности, таких как физические упражнения и рекомендации по питанию (некоторые из которых противоречат друг другу), многократные посещения поликлиники и тысячи долларов в качестве личных расходов, при этом мало внимания уделялось бы приоритетам пациентов [58, 173].

Фибрилляция предсердий — это возраст-ассоциированное заболевание. Бремя заболеваний сосредоточено у пожилых людей — 80% взрослых с фибрилляцией предсердий составляют люди в возрасте 65 лет и старше [106]. Фибрилляция предсердий не только чаще встречается у пожилых людей, но и многочисленные исследования показывают, что частота фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом. Даже после корректировки на различия в известных факторах риска частота фибрилляции предсердий экспоненциально увеличивается с возрастом [118, 153]. Анализ Фрэмингемского исследования показал, что пожизненная частота фибрилляции предсердий среди 65-летних составила 33% [111]. Как и в случае со многими другими заболеваниями, распространёнными среди пожилых людей, фибрилляция предсердий часто сопровождается гериатрическими синдромами.

Гериатрические синдромы — это клинические состояния, возникающие в результате нарушений в работе нескольких систем органов, которые часто встречаются у пожилых людей и влияют на качество и продолжительность жизни [101]. Например, в национальной когорте пожилых американцев с фибрилляцией предсердий 20% сообщили о падениях с травмами, а 25% сообщили, что зависят от других людей при выполнении одного или нескольких повседневных дел [94]. Старческая астения часто встречается у пожилых людей с фибрилляцией предсердий (распространённость 39–51%) [78, 92]. У пожилых людей с фибрилляцией предсердий также наблюдается высокая распространённость мультиморбидности и полипрагмазии, которые связаны с ухудшением физического и психического здоровья и качества жизни [54].

Совокупное бремя болезни подтверждается многочисленными эпидемиологическими исследованиями, которые показывают, что смертность в первый год после постановки диагноза «фибрилляция предсердий» у пожилых людей составляет 20–25% [50, 100, 104]. Таким образом, уход за пожилыми людьми с фибрилляцией предсердий требует комплексного подхода, учитывающего все бремя болезней и различные цели в области здравоохранения для пожилых людей с несколькими хроническими заболеваниями.

**1.2 Индивидуальный подход к лечению фибрилляции предсердий у пожилых людей**

Многие люди знакомы с растущей распространённостью фибрилляции предсердий и сложностями ухода за стареющим населением, но вопрос о том, как лучше адаптировать клиническую практику, остаётся открытым. В недавно обновлённых рекомендациях по лечению фибрилляции предсердий признаются эти сложности, и в них рекомендуется проводить комплексное многопрофильное лечение в специализированных клиниках, использовать «персонализированный пакет услуг», изучать ценности пациентов и совместно принимать решения [38, 87, 116]. Но как реализовать это на практике, остаётся неясным.

Руководство по клинической практике по лечению фибрилляции предсердий содержит рекомендации, основанные на наилучших имеющихся данных клинических испытаний, с целью уменьшения симптомов фибрилляции предсердий и предотвращения осложнений, особенно инсульта и связанной с ним заболеваемости и смертности. В целом рекомендации, основанные на заболевании, подходят для пациентов с единственным преобладающим заболеванием, которые преследуют одинаковые цели в отношении результатов лечения, например, для пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых мало сопутствующих заболеваний и несколько конкурирующих приоритетов в области здравоохранения, которые принимают небольшое количество сопутствующих лекарств и имеют ожидаемую продолжительность жизни более 10 лет [87, 122, 167]. Простое экстраполирование рекомендаций руководства на всех пожилых людей является сложной задачей, поскольку люди с мультиморбидностью и ослабленным здоровьем недостаточно представлены в РКИ [161, 163]. Даже в тех исследованиях, в которых участвуют пожилые люди, могут быть недостаточно учтены неоднородные состояния здоровья пожилых людей, которые затем не получают должного освещения в руководствах.

Мультиморбидность пожилых людей и связанная с ней нагрузка на лечение (например, полипрагмазия и лекарственное взаимодействие) могут негативно влиять на повседневную деятельность и качество жизни, а также повышать риск причинения вреда лекарствами и процедурной терапией при фибрилляции предсердий [94]. Несмотря на то, что предотвращение инсульта и связанных с ним случаев заболеваемости и смертности остается важной целью, эта польза может быть отсрочена или сведена на нет побочными эффектами лечения, такими как внутричерепное кровоизлияние и крупные кровотечения при приеме пероральных антикоагулянтов, а также процедурные осложнения после катетерной абляции и окклюзии ушка левого предсердия [70, 90, 91, 102, 169]. С другой стороны, недостаток данных о пожилых людях означает, что они могут получить еще большую пользу от лечения, которое еще не было опробовано. Наконец, пожилые люди с полиморбидностью и ослабленностью часто имеют конкурирующие приоритеты в области здравоохранения и значительные индивидуальные различия в целях в области здравоохранения [96, 169].

Одним из научно обоснованных методов оказания индивидуальной помощи при фибрилляции предсердий является согласование лечения с приоритетами здоровья пациентов [167]. Этот подход признает, что предпочтения пожилых людей в уходе различаются и что принятие решений требует четкого рассмотрения широкого спектра услуг, доступных при фибрилляции предсердий, в соответствии с потенциальным вредом, бременем, пользой и прогнозом [58]. Для принятия обоснованного решения клиницисты должны проводить оценку уровня работоспособности и слабости каждого пациента. Одним из практических средств оценки физической формы и старческой астении является клиническая шкала старческой астении, которая представляет собой основанную на суждениях девятибалльную шкалу, варьирующуюся от очень здоровой до неизлечимо, больной [144]. Наиболее углубленным методом является комплексное гериатрическое обследование, междисциплинарная, многомерная оценка медицинских, психологических и функциональных возможностей пожилого человека [146].

Общеизвестно, что оценить прогноз сложно, но валидированные прогностические показатели могут быть полезны для уточнения предположений, влияющих на клинические решения. Эпрогноз ([https://eprognosis.ucsf.edu](https://eprognosis.ucsf.edu/) /) - это единое хранилище, содержащее ссылки на прогностические инструменты с доказательствами высочайшего качества для точности прогноза у пожилых людей с полиморбидностью, которые могут быть полезны как для оценки ожидаемой продолжительности жизни, так и траектории развития здоровья. Располагая этой информацией, окончательное решение о лечении может определяться конкретными целями человека. Важно отметить, что лечение, основанное на приоритетах, может привести к непредвиденным результатам — например, лечение, ориентированное на рекомендации, соответствует целям некоторых пациентов с полиморбидностью, а некоторые здоровые пациенты могут отказаться от него, что подчеркивает важность индивидуального ухода.

Одним из примеров такого подхода является программа «Приоритеты в лечении пациентов», которая на сегодняшний день является наиболее эффективным методом снижения нагрузки на систему здравоохранения и нежелательных процедур для пациентов с мультиморбидностью [51, 167]. С помощью этого подхода определяются приоритеты в лечении пациентов и конкретные, измеримые, достижимые, актуальные и ограниченные по времени («SMART») цели, которые согласовываются с клинической командой, включая врача общей практики, специалистов и других медицинских работников [56]. Личные цели пациентов в отношении здоровья могут включать в себя восстановление функций (например, пройти два квартала без одышки), продление жизни (например, увидеть, как мой внук закончит школу через пять лет), улучшение самочувствия (например, снизить тревожность из-за риска инсульта или сильного кровотечения) или сохранение профессиональной роли (например, работать ещё три года) [51, 167]. Затем предпочтения пациентов в отношении лечения оцениваются с точки зрения «стоимости» или объёма работы, которую они готовы выполнять для достижения желаемой цели в отношении здоровья.

“Стоимость” пациента включает финансовые затраты и время, а также рабочую нагрузку, связанную с лечением, такую как взаимодействие с врачами (например, посещение офиса и согласование противоречивых рекомендаций), прием лекарств (например, соблюдение сложного графика приема перед процедурами и устранение межлекарственных взаимодействий), задачи по самоуправлению (например, соблюдение последовательного режима питания при приеме антагонистов витамина К), диагностические и лабораторные исследования (например, мониторинг международного нормализованного соотношения и функции почек), а также дискомфорт, осложнения и замедленное восстановление после инвазивных процедур [96, 169]. Пациент и обслуживающий персонал принимают клинические управленческие решения, чтобы максимизировать ценность для пациента, концептуализируемую как превышение личных результатов лечения над “затратами” пациента. Приоритетными являются процедуры и мероприятия по уходу, которые предлагают высокую ценность. Важным ограничением этого процесса является то, что даже при четко определенных целях часто имеется мало данных, позволяющих предположить, какая стратегия лечения с наибольшей вероятностью их достигнет [89].

**1.3 Снижение интенсивности лечения, симптомы и клинические проявления фибрилляции предсердий**

Для пожилых людей с фибрилляцией предсердий, приближающихся к концу жизни (то есть ожидаемая продолжительность жизни которых составляет менее одного года), целесообразным является паллиативная помощь, направленная на устранение симптомов (например, учащённого сердцебиения и одышки), улучшение качества жизни и обеспечение комфорта. Следует рассмотреть возможность снижения интенсивности лечения, если риск побочных эффектов, связанных с лечением, превышает пользу от него или если польза от лечения в условиях прогрессирующего заболевания сомнительна. Решение о прекращении антикоагулянтной терапии должно приниматься индивидуально с учётом прогноза для пациента (например, неизлечимая болезнь), риска серьёзного кровотечения или инсульта в течение оставшегося срока жизни, факторов, влияющих на качество жизни (например, лабораторный мониторинг), а также предпочтений пациента и его семьи.

Симптомы фибрилляции предсердий могут быть неспецифическими и непостоянными и могут проявляться по-разному у пожилых и молодых людей. Такие симптомы, как учащённое сердцебиение, головокружение, одышка и дискомфорт в груди, распространены во всех возрастных группах, в то время как пожилые люди чаще всего жалуются на усталость или общую слабость [67]. Обморок встречается редко при отсутствии дополнительных нарушений проводимости, таких как длительные паузы в проведении импульса или быстро проводящие дополнительные пути. Приписать любой из этих симптомов фибрилляции предсердий может быть сложнее у пожилых людей с множественными сопутствующими заболеваниями, поскольку сопутствующие заболевания лёгких, сердечная недостаточность, другие аритмии или побочные эффекты лекарств могут затруднить выявление конкретных причин. Облегчение симптомов является ключевой целью для многих пациентов с фибрилляцией предсердий [161].

В многочисленных клинических исследованиях использовались показатели результатов, сообщаемые врачами и пациентами, для документирования влияния различных стратегий лечения фибрилляции предсердий на качество жизни [171]. Проверенные меры, о которых сообщили пациенты, также могут использоваться клинически. Одним из примеров результата, о котором сообщили врачи, является классификация симптомов фибрилляции предсердий Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), в которой используется аналоговая шкала (1 = отсутствие симптомов; 4 = приостановка повседневной деятельности) [163]. Наиболее широко используемый результат, о котором сообщают пациенты, - опросник влияния фибрилляции предсердий на качество жизни (AFEQT), измеряет области, включая симптомы, социальное функционирование, физическое функционирование, эмоциональное функционирование, опасения по поводу лечения и удовлетворенность лечением [55]. Когда показатель результата, о котором сообщил конкретный пациент с фибрилляцией предсердий, был интегрирован в клиническую практику на постоянной основе, худшие показатели коррелировали с более высокой нагрузкой на фибрилляцию предсердий и более высоким использованием медицинских услуг, а также с более широким использованием контроля ритма вместо контроля частоты сердечных сокращений [162].

Систематическое измерение опыта пациентов может помочь выявить симптомы фибрилляции предсердий и их более широкое влияние на качество жизни, сформулировать цели лечения, разработать рекомендации по лечению и отслеживать прогресс. Пациентам с симптомами, потенциально связанными с фибрилляцией предсердий — или с ее лечением антиаритмическими препаратами или средствами, контролирующими частоту сердечных сокращений, может потребоваться специальное направление ведения, включающее официальное применение показателей качества жизни наряду с другими сердечно-сосудистыми тестами, для выяснения вклада фибрилляции предсердий в жизненный опыт пациентов.

В недавно опубликованном в 2023 году руководстве Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца / Американского колледжа клинической фармации / Общества сердечного ритма (ACC / AHA / ACCP / HRS) по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (ACC / AHA / ACCP/ HRS) по сравнению с предыдущими рекомендациями рекомендуется существенный сдвиг в сторону более широкого и раннего использования контроля ритма вместо контроля частоты как при пароксизмальной, так и при персистирующей фибрилляции предсердий [72]. В исследованиях, на основе которых составлены эти рекомендации, контроль ритма улучшил ряд клинических исходов благодаря обнадеживающим данным по безопасности, и пожилые люди были относительно широко представлены, хотя возможность распространения на немощную популяцию с множественными заболеваниями остается проблемой. В этих рекомендациях содержится настоятельная рекомендация по контролю ритма у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренная рекомендация по контролю ритма при симптоматической фибрилляции предсердий и в течение первого года после постановки диагноза «фибрилляция предсердий», а также в других группах [130].

Рекомендации основаны на тщательных клинических исследованиях с использованием современных технологий, которые неизменно показывают, что контроль ритма предпочтительнее контроля частоты сердечных сокращений с точки зрения клинических результатов. Например, в исследовании Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Rillation (EAST-AFNET4) рандомизированы 2789 человек с фибрилляцией предсердий (средний возраст ~ 70 лет; 43% с по крайней мере умеренными когнитивными нарушениями, 88% с артериальной гипертензией, 28% с сердечной недостаточностью и 12% с хроническим заболеванием почек), которым в предыдущем году был поставлен диагноз фибрилляции предсердий, для раннего контроля ритма с помощью антиаритмических препаратов или катетерной абляции вместо обычного лечения [120].

Обычная медицинская помощь ограничивалась устранением симптомов, в основном ограничиваясь только контролем частоты сердечных сокращений. Исследование было остановлено при медиане наблюдения в пять лет. У пациентов, рандомизированных для раннего контроля ритма, наблюдался значительно более низкий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта или госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности или острых коронарных синдромов (3,9 против 5,0 на 100 человеко-лет; коэффициент риска 0,79, 95% ДИ от 0,66 до 0,94). Эти результаты были сопоставимы по всем компонентам комбинированной конечной точки, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Примечательно, однако, что показатели качества жизни, такие как индекс EHRA, не различались между группами. В то время как EAST-AFNET4 включал в качестве стратегий лечения как антиаритмические препараты, так и абляцию, выбранную по усмотрению исследователя, другие клинические испытания показали, что катетерная абляция превосходит медикаментозное лечение в поддержании синусового ритма и имеет низкий уровень осложнений. В исследовании «Влияние катетерной абляции по сравнению с антиаритмической медикаментозной терапией на смертность, инсульт, кровотечение и остановку сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий» (CABANA) 2204 пациента с симптоматической фибрилляцией предсердий (средний возраст 68 лет; 15% с сердечной недостаточностью, 25% с диабетом, 23% с апноэ во сне и 19% с ишемической болезнью сердца) были рандомизированы для проведения катетерной абляции по сравнению с медикаментозной терапией, включая контроль частоты сердечных сокращений и/или ритма [62].

При анализе намерения начать лечение первичная конечная точка смерти, инвалидизирующего инсульта, серьезного кровотечения и остановки сердца достоверно снижена не была (отношение рисков 0,86, 95% ДИ 0,65 - 1,15). Вторичная конечная точка смерти и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была значительно снижена в группе, рандомизированной для катетерной абляции (отношение рисков 0,83, 95% ДИ 0,74 -0,93). Более того, выживаемость без фибрилляции предсердий и качество жизни были выше среди пациентов, рандомизированных для катетерной абляции [74].

Результаты CABANA согласуются с метаанализами, показывающими большую свободу от симптоматических предсердных аритмий и меньшее использование ресурсов здравоохранения при катетерной абляции по сравнению с антиаритмическими препаратами [Mark DB 2019]. Данные о безопасности CABANA позволяют оценить соотношение риска и пользы, поскольку как врачи, так и пациенты могут опасаться абляции из-за предполагаемого риска осложнений и времени восстановления. Тампонада сердца произошла у 0,8% пациентов, которым проводилась катетерная абляция. Наиболее распространёнными побочными эффектами были небольшие гематомы (2,3%) и псевдоаневризмы (1,1%). Важно отметить, что частота осложнений при катетерной абляции в CABANA у пожилых людей не была значительно выше [63].

В группе медикаментозной терапии у 1,6% пациентов были выявлены нарушения работы щитовидной железы, а у 0,8% — дополнительные нарушения сердечного ритма. Эти результаты показывают, что как абляция, так и медикаментозная терапия имеют побочные эффекты, но их частота в целом невелика. Возможность применения этих результатов за пределами тщательно отобранных групп пациентов с опытными специалистами остаётся неизвестной. Ранние данные свидетельствуют о том, что катетерная абляция может улучшить когнитивные способности у пожилых людей с фибрилляцией предсердий. Обсервационные исследования связали фибрилляцию предсердий с уменьшением объема мозга, снижением когнитивных функций и повышением риска развития деменции [52, 53].

Вопрос о том, может ли восстановление синусового ритма снизить эти риски, является областью активного изучения [90, 110]. Например, 96 пациентов с фибрилляцией предсердий, рефрактерных по крайней мере к одному антиаритмическому препарату, были рандомизированы для продолжения медикаментозной терапии или абляции [42, 103]. Хотя у пациентов, рандомизированных для абляции, чаще наблюдалась послеоперационная когнитивная дисфункция (14% против 2%; Р = 0,03), вероятно, связанная с анестезией и "тихой" церебральной эмболией, этот эффект полностью исчез к одному году (0% против 2%; Р≥0,05). Кроме того, у 14% пациентов, рандомизированных для абляции, наблюдалось улучшение когнитивных функций на один год по сравнению с 0% в группе продолжающейся медикаментозной терапии (Р = 0,007). Как и в предыдущем случае, средний возраст пациентов, участвовавших в исследовании EAST-AFNET4, составлял 70 лет, а в исследовании CABANA — 68 лет.

Таким образом, здоровым и функциональным пациентам старше 65 лет следует предлагать раннюю коррекцию ритма, при этом предпочтительна катетерная абляция, поскольку она доказанно эффективнее в поддержании синусового ритма и улучшении качества жизни. Однако при выборе между абляцией и антиаритмическими препаратами для пожилых людей с множественными заболеваниями/слабым здоровьем следует учитывать индивидуальные особенности. Антиаритмические препараты имеют обширные взаимодействия с другими препаратами и фармакокинетические взаимодействия с нарушением функции печени и/или почек.

Эти риски необходимо тщательно сопоставлять с краткосрочными рисками анестезии и процедурных осложнений, подбирая лечение с учетом индивидуальных особенностей, особенно у пожилых людей с множественными заболеваниями/слабым здоровьем. Хотя можно предположить, что пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний и более короткой продолжительностью жизни получат меньше пользы от контроля ритма на ранних стадиях, это не всегда так (например, в случае сердечной недостаточности). Множественные сопутствующие заболевания затрудняют контроль ритма у пожилых людей с фибрилляцией предсердий, но для некоторых снижение нагрузки, связанной с фибрилляцией предсердий, может иметь большее значение. В конце жизни контроль ритма редко является важным фактором, за исключением облегчения симптомов.

**1.4 Балансирование рисков и преимуществ пероральных антикоагулянтов для тромбопрофилактики**

Пероральные антикоагулянты уменьшают инсульты, связанные с фибрилляцией предсердий, но за счет увеличения кровотечения [117]. Старение влияет на множество аспектов оценки соотношения риска и пользы, или “чистой клинической пользы” антикоагулянтов [36, 45, 83, 140, 162]. Риск инсульта увеличивается с возрастом, но также увеличивается и кровотечение, связанное с антикоагулянтами [128]. В отношении распространенности фибрилляции предсердий в популяционных РКИ по применению антикоагулянтов для профилактики инсульта недостаточно охвачены люди в возрасте 80 лет и старше [88, 112]. Кроме того, по мере старения людей и достижения ими полной ожидаемой продолжительности жизни потенциальная польза от профилактики инсульта с помощью антикоагулянтов может быть снижена конкурирующим риском развития смерть и инвалидизация по причинам, не связанным с инсультом.

Текущие согласованные рекомендации рассматривают всех пациентов в возрасте 75 лет и старше как лиц с высоким риском развития инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий, и рекомендуют антикоагулянтную терапию [87, 116, 122, 130]. Однако в недавно выпущенных рекомендациях ESC прямо указано, что “Недостаточно доказательств ОАК у пожилых пациентов, ослабленных пациентов с полипрагмазией, у лиц с когнитивными нарушениями / деменцией” [87]. Важно отметить, что в рекомендациях ACC/AHA/ACCP/HRS 2023 года прямо не рекомендуется использовать показатели прогнозирования риска кровотечения (например, HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA), поскольку они плохо различают людей, у которых может развиться кровотечение, и тех, у кого его не будет. Вместо этого рекомендуется снижать обратимые факторы риска кровотечения [87].

Руководства, как правило, рекомендуют прямые пероральные антикоагулянты (ППА) вместо варфарина из-за схожей эффективности, более низкой частоты кровотечений, меньшего количества лекарственных взаимодействий и меньшей потребности в мониторинге [87, 116, 122, 130]. Следует отметить, что врачам не следует заменять антикоагулянты аспирином в качестве компромисса, поскольку применение аспирина при фибрилляции предсердий в настоящее время считается вредным воздействием III класса на основании исследований, показавших, что он вызывает такой же риск кровотечений, но менее эффективен для профилактики инсульта [126].

В обновлении 2023 года Критериев Американского общества гериатрии Beers для потенциально ненадлежащего применения лекарств у пожилых людей также рекомендуется назначать ДОАК вместо варфарина при назначении антикоагулянтов и делается еще один шаг вперед, рекомендуя апиксабан вместо других ДОАК из-за более низкой частоты кровотечений [59]. Сравнение между DOAC остается сложной задачей, и результаты нескольких текущих прямых РКИ будут очень информативными (например, NCT03266783, NCT04642430, NCT03129555, NCT03129490). Для подгруппы здоровых и функциональных пациентов с фибрилляцией предсердий оправдано без колебаний рекомендовать антикоагулянты. Недавние исследования помогли применить эти рекомендации к индивидуальным потребностям пожилых людей с полиморбидностью / ослабленным здоровьем. Несколько исследований ставят под сомнение общепринятое мнение о том, что антикоагулянты приносят пользу всем пожилым людям [123].

Обсервационные исследования вызвали обеспокоенность по поводу потенциального недостаточного использования антикоагулянтов, согласно оценкам, более 40% пациентов, которые, согласно рекомендациям, имеют право на антикоагулянтную терапию, не получают ее [97, 105]. Однако более глубокое изучение показывает, что антикоагулянты могут подходить не всем этим пациентам; недавнее перекрестное исследование показало, что почти треть жителей домов престарелых с фибрилляцией предсердий и прогрессирующей деменцией продолжали получать антикоагулянты в течение последних шести месяцев жизни, а те, у кого наиболее тяжелые маркеры деменции и самый высокий риск кровотечения, вопреки здравому смыслу, чаще подвергались лечению антикоагулянтами [41].

Старческая астения и гериатрические синдромы распространены среди пожилых людей и связаны со сниженной вероятностью назначения антикоагулянтов [94]. Исследование, в котором моделировалась чистая клиническая польза антикоагулянтов в течение всей жизни, показало, что польза антикоагулянтов существенно снижается из-за конкурирующего риска смерти от причин, не связанных с фибрилляцией предсердий [124]. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу более тонкого подхода к применению текущих рекомендаций, учитывающего пожилой возраст и сопутствующую патологию.

Результаты недавних исследований дают рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с множественными заболеваниями / ослабленных пациентов. Были исследованы антикоагулянты в сниженных дозах. В исследовании Edoxaban Low-Dose for Elder Care для пациентов с фибрилляцией предсердий (ELDERCARE-AF) 984 японских пациента в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий, которые считались неподходящими кандидатами для приема антикоагулянтов в стандартных дозах — из-за тяжелой хронической болезни почек, сопутствующих препаратов с высоким риском кровотечений, низкой массы тела или значительных кровотечений в анамнезе - были рандомизированы для получения уменьшенной дозы эдоксабана по сравнению с плацебо [104]. Уменьшенная доза эдоксабана была лучше плацебо в профилактике инсульта или системной эмболии (в годовом исчислении 2,3% в группе эдоксабана по сравнению с 6,7% в группе плацебо; отношение рисков 0,34, 95% ДИ 0,19-0,61) без увеличения риска кровотечения (отношение рисков 1,87, 0,90-3,89) или общей смертности (0,97, 0,69-1,36).

В ходе эмуляционного анализа данных программы Medicare в рамках одного целевого исследования изучалось, влияет ли наличие старческой астении на эффективность и безопасность ДОАК по сравнению с варфарином [90]. Исследование показало, что апиксабан снизил относительный риск комбинированной конечной точки, включающей смерть, ишемический инсульт или серьёзное кровотечение, на треть по сравнению с варфарином во всех подгруппах пациентов с ослабленным здоровьем, в то время как дабигатран и ривароксабан снизили частоту событий только у пациентов без ослабленного здоровья. В дополнение к рекомендации принимать апиксабан на основе достоверных данных наблюдений, свидетельствующих о более низком риске кровотечений, критерии Beers также рекомендовали не переводить пожилых пациентов, получавших варфарин, на DOACs; эта рекомендация подтверждается открытым рандомизированным исследованием превосходства FRAIL-AF, проведенным с участием 1330 пожилых, ослабленных пациентов, которое было прекращено из-за бесполезности после того, как промежуточный анализ показал, что переход с варфарина на DOAC был связан с большим количеством осложнений кровотечения (17,8 против 10,5 на 100 пациенто-лет после полного наблюдения; отношение рисков 1,69, 95% ДИ 1,23-2,32) без снижения тромбоэмболических осложнений (отношение рисков 1,26, 0,60 -2,61) [148].

Пожилые люди с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (ХБП) заслуживают особого обсуждения, поскольку заболевание почек связано с более высокой частотой фибрилляции предсердий и повышенным риском инсульта и кровотечений [106, 135 154]. Антикоагулянтная терапия с применением ДОАК у пациентов с легкой или умеренной ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл / мин или стадия 3a и 3b) может быть полезной [40]. У пациентов с фибрилляцией предсердий и терминальной стадией заболевания почек РКИ не проводились [49, 72, 73].

Использование антикоагулянтов при диализе связано с высокой частотой кровотечений и смертностью. Чтобы получить более убедительные доказательства, в настоящее время проводится несколько исследований, в которых сравнивается эффективность антикоагулянтов и плацебо у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [121]. Также неясно, что лучше использовать при терминальной стадии почечной недостаточности — ингибиторы фактора ха или варфарин, хотя предварительные данные исследований показывают, что ингибиторы фактора Ха могут быть приемлемой альтернативой варфарину [32, 121]. Рекомендации поддерживают применение варфарина или ингибиторов фактора Ха у пациентов с ХБП лёгкой или средней степени, а также варфарина или апиксабана у пациентов с тяжёлой ХБП [157, 130].

Несколько мер могут снизить риск кровотечения, связанного с применением антикоагулянтов. Одним из вмешательств, которое может снизить риск кровотечения, связанный с приемом антикоагулянтов, является отмена назначения антитромбоцитарных препаратов, которые повышают риск кровотечения в 1,5-2 раза без уменьшения тромбоза [48, 108, 159]. Рекомендации экспертов по одновременному приему антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов рекомендуют избегать приема аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, избегать “тройной терапии” (двойная антитромбоцитарная терапия плюс антикоагулянты), за исключением очень короткой продолжительности в клинических условиях высокого риска (например, недавнее чрескожное коронарное вмешательство), антикоагулянтная монотерапия для длительного лечения пациентов с показаниями к антитромбоцитарной терапии и антикоагулянтной терапии (например, стабильная ишемическая болезнь сердца и от шести до 12 месяцев после острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства) и антикоагулянтная монотерапия для пациентов с цереброваскулярными заболеваниями без каротидного стентирования [170]. Следует снизить обратимые факторы риска кровотечения, включая артериальную гипертензию и нестероидные противовоспалительные препараты, и рассмотреть возможность применения ингибиторов протонной помпы для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих два или более антитромботических средства [34].

Таким образом, каждый аспект решения о начале и продолжении антикоагулянтной терапии для предотвращения инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий, у пожилых людей требует тщательного, индивидуального принятия решения. Для пациентов с более высокой ожидаемой продолжительностью жизни антикоагулянты оказывают наибольший потенциальный эффект, и с возрастом польза от них уменьшается. У большинства пациентов, включая пациентов с ослабленным здоровьем и мультиморбидностью, предпочтение отдается ДОАК, а не варфарину, но при принятии решения необходимо учитывать стоимость / страховку, предпочтения пациента и факторы, связанные с пациентом (такие как дозировка один раз в день и лекарственное взаимодействие). Медицинские работники должны стремиться прекратить антикоагулянтную терапию у пациентов в конце жизни, у которых, вероятно, недостаточно ожидаемой продолжительности жизни, чтобы получить пользу, и которые могут понести вред [69].

**Заключение к главе 1.** Десятилетия исследований и клинической практики, посвящённых фибрилляции предсердий, значительно снизили заболеваемость и смертность. Тем не менее фибрилляция предсердий остаётся типичным заболеванием, связанным со старением, при котором использование исключительно узконаправленного подхода может привести к тому, что за деревьями не будет видно леса. Выше представлена концепция, позволяющая применить существующие данные к разнородным потребностям пожилых людей. При этом также подчёркивается необходимость целенаправленных усилий по сбору данных, которые помогут в индивидуальном подходе к лечению растущего числа пожилых людей с фибрилляцией предсердий. Радует тот факт, что все больше прагматичных клинических исследований включают в себя сложных, ослабленных участников и изучают результаты, которые важны для пожилых людей, например, когнитивные способности. В будущих клинических исследованиях следует избегать строгих критериев исключения и включать в них пациентов, похожих на тех, с которыми мы сталкиваемся в клинике. Основываясь на растущем использовании результатов, о которых сообщают пациенты, первичные и вторичные результаты клинических исследований должны основываться на приоритетах пациентов, уделяя особое внимание качеству жизни и функциональным возможностям, а не узким клиническим показателям. Основанные на фактических данных совместные подходы к принятию решений, которые наиболее хорошо разработаны для антикоагулянтной терапии, должны быть расширены, чтобы включать все решения о лечении фибрилляции предсердий. Признавая, что большинство пациентов с фибрилляцией предсердий также должны придерживаться рекомендаций по лечению множества других тяжелых хронических заболеваний, мы должны придерживаться концепции, основанной на оказании помощи, направленной на достижение целей пациентов.

**ГЛАВА 2**

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1 Объект исследования**

Объектом исследования явились пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, состоящие на диспансерном учете при Центрах семейной медицины Кыргызской Республики и госпитализированные в кардиологические отделения Городской клинической больницы №1 и Клинической многопрофильной больницы №2 города Бишкек.

Предмет исследования: назначение антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, качество назначения, выявление модифицируемых факторов риска, подбор дозы ривароксабана

Источник информации:

- учетные и отчетные формы: истории болезни, медицинские карты амбулаторного больного, выписки из истории болезни;

- данные текущего клинико-лабораторного обследования пациентов

В исследование вошли пациенты в возрасте ≥60 лет с диагнозом фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Согласно поставленным задачам, программа исследования включала 2 этапа: ретроспективная часть исследования и проспективное наблюдение (таблица 2.1.1).

Ретроспективный этап работы включил базу данных 370 пациентов, а в проспективное наблюдение вошли 301 больной. Возраст пациентов составил от 60 до 89 лет, где большинство составили лица пожилого и старческого возраста, состоящие на диспансерном учете при Центрах семейной медицины (ЦСМ) Кыргызской Республики с установленным клиническим диагнозом ФПНЭ за период с 2020 по 2023 годы. Характеристика этапов исследования представлена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Характеристика этапов исследования

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Этап | Задача этапа | Характеристика пациентов | Контрольные точки |
| 1 | Ретроспективная часть  исследования | 370 пациентов в возрасте 60-89 лет (средний возраст 77,9±7,3 лет), из них 212 мужчины и 158 женщин, состоящие на учете при центрах семейной медицины Кыргызской Республики | - оценка качества антикоагулянтной терапии,  - выявление  модифицируемых факторов риска |
| 2 | Проспективная часть исследования | 301 пациент в возрасте ≥65 лет (средний возраст 83,6±8,7 лет), из них 140 мужчин и 161 женщин, наблюдающиеся непосредственно под контролем мультидисциплинарной команды | - сравнительная оценка эффективности варфарина и ксарелто;  - оценка эффективности использования разных доз ксарелто:  - 20 мг;  - 15 мг;  - 10 мг  - оценка параметров коагуляционного гемостаза |

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст пациентов старше 60 лет.

2. Наличие у пациентов фибрилляции предсердий неклапанной этиологии, т.е., фибрилляция предсердий у пациентов без ревматического поражения митрального клапана, протезирования или реконструкции митрального клапана на фоне предшествующего приема антикоагулянтов или без антикоагулянтной терапии.

3. Наличие показаний к назначению антикоагулянтной терапии (CHA2DS2-VASc ≥ 1 балл).

4. Согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное добровольное согласие).

Критериями не включения в исследование были:

1. Возраст моложе 60 лет

2. Обратимые причины фибрилляции предсердий (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем)

3. Наличие у пациента следующей сопутствующей патологии:

- фибрилляция предсердий клапанной этиологии (искусственные механические клапаны сердца, митральная недостаточность и/или стеноз ревматической этиологии); заболевания крови, влияющие на гемостаз; системные заболевания и васкулиты; антифосфолипидный синдром; онкологические заболевания

4. Пациенты, перенесшие в течение 3 месяцев до начала исследования любое оперативное вмешательство

5. Пациенты с декомпенсированной почечной и/или печеночной недостаточностью (СКФ<15 мл/мин/1,73 м2; Чайлд-Пью>10 баллов)

7. Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, влияющими на приверженность лечению

8. Пациенты с тяжелой степенью и терминальной стадией онко-гематологических заболеваний

Пациенты проспективного наблюдения были разделены на две группы исследования: получающие препарат варфарин (180 чел.) и препарат ривароксабан (121 чел.). В свою очередь группа, получающая ривароксабан в зависимости от дозы препарата, были разделены на подгруппы сравнения (рисунок 2.1.1).

Группы исследо-вания

180 пациентов с ФПНЭ на антикоагулянте - варфарин

121 пациент с ФПНЭ на антикоагулянте –

ривароксабан

49 чел. - принимали

ривароксабан по 20 мг в сутки

30 чел. - принимали ривароксабан по 10 мг в сутки

32 чел. - принимали ривароксабан по 15 мг в сутки

Исследование основных параметров гемостазиограммы: коагулограмма, тромбограмма через 1,5-4 и 19-24 часа после приема ривароксабана

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

**2.2 Методы исследования**

При выполнении ретроспективной части исследования в историях болезни пациентов была собрана следующая информация: пол, возраст, этиология ФП и ее форма (постоянная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная), выраженность ФП по критериям EHRA, наличие факторов риска геморрагических и тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалами HAS-BLED и CHA2DS2-VАSc. У пациентов с известным уровнем креатинина по формуле CKD-EPI был проведен расчет скорости клубочковой фильтрации. Детально изучался контроль состояния свертывающей системы, значения МНО в динамике, наличие рекомендаций по профилактике тромбоэмболических осложнений в выписном эпикризе.

Во время первого визита пациента нами проводился коллегиальный совместный осмотр, обсуждался план дальнейшего ведения и лечения каждого пациента. Второй и последующие визиты, как правило, не требовали коллегиальных осмотров, продолжалось динамическое наблюдение за пациентом и проводимой терапией. В ходе визитов был продолжен сбор информации об особенностях течения заболевания и фармакотерапии на амбулаторном этапе. Для всех пациентов заполнялась анкета для оценки риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA2DS2-VASc и геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED, уточнялся и фиксировался прием антикоагулянтной, гипотензивной, антиаритмической и гиполипидемической терапии, фиксировались данные о возможных осложнениях терапии антикоагулянтами.

В анкете также были отражены вопросы, позволяющие проанализировать образ жизни пациента с выявлением вредных привычек, таких как курение, прием алкоголя и возможная увлеченность диетами. Отдельным пунктом были выделены вопросы, отражающие приверженность к назначенной терапии. Всем пациентам проводился стандартный опрос с фиксацией анамнеза жизни и анамнеза заболевания, выявления фоновых заболеваний, а также было проведено обследование с определением возраста, индекса массы тела. Проводился физикальный осмотр, во время которого исследователем осуществлялась в случае необходимости коррекция антиаритмической, антикоагулянтной и антигипертензивной терапии, а также проводилась консультация по выявлению и борьбе с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений.

Всем пациентам рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по формуле Chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI), проводилась разъяснительная беседа о характере заболевания, причинах возникновения ФП, возможных осложнениях, антикоагулянтной терапии. Обсуждались режимы приема и возможные побочные явления при использовании антикоагулянтов.

Среди пациентов, включенных в исследование, проводилась не только индивидуальная разъяснительная работа, но и распространялась специальная памятка, где очень подробно сообщались основные сведения о фибрилляции предсердий и способах ее коррекции, отдельное внимание было уделено необходимости проведения адекватной антикоагулянтной терапии, особый акцент был сделан на изменении образа жизни пациентов.

При необходимости проводились инструментальные исследования: ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиография (ЭХО-КГ) для выявления патологии клапанов и/или весомого снижения фракции выброса (<45 %), 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру с целью выявления латентно протекающей пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, суточное мониторирование АД (СМАД) для выявления и адекватной коррекции терапии АГ.

Помимо инструментальных, также проводились и лабораторные исследования: клинический, биохимический, кислотно-щелочной анализ крови. Инструментальные исследования выполнялись на базе двух городских больниц г. Бишкек, а также в частных медицинских лабораториях.

Также пациентам предоставлялась возможность ежедневного контакта с врачом посредством телефонной связи, электронной почты, сообщений в социальных сетях. При необходимости в связи с экстренным обращением пациента без предварительной записи проводились внеплановые консультации.

Во время совместного осмотра определялись дальнейшая тактика ведения пациента, оценка клиники, гемодинамики, наличие сопутствующих патологий, необходимость проведения плановой электрической кардиоверсии. Назначалась антикоагулянтная терапия, проводилось тщательное динамическое наблюдение за эффективностью назначенной терапии (при назначении варфарина контроль МНО, титрование дозы лекарства).

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). Результаты МНО, полученные в течение минуты, оценивались врачом-кардиологом, с немедленной коррекцией дозы антикоагулянта в случае необходимости (в сравнении с методом традиционного контроля МНО).

У пациентов, принимающих варфарин, имелась возможность контролировать МНО не только в наших условиях, но также в поликлинике по месту жительства или коммерческих лабораториях (по желанию пациента). При измерении МНО вне нас, результаты сообщались с помощью телефонного звонка, электронной почты, текстовых сообщений. В таком случае плановые визиты осуществлялись по мере необходимости. При измерении МНО в условиях кабинета кратность визитов назначалась в зависимости от значения МНО. Если МНО находилось в терапевтическом диапазоне в трех последовательных измерениях, визит назначался один раз в месяц. Если МНО находилось вне целевых значений, частота визитов назначалась индивидуально.

В качестве инструментов стратификации риска и в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) мы использовали шкалу CHA2DS2-VASc для оценки риска инсульта у пациентов с ФП, а также шкалу HAS-BLED для оценки риска осложнений, связанных с кровотечением. Эти шкалы стратификации риска выявляют пациентов, которым может потребоваться более тщательное наблюдение или корректировка их лечения антитромботическими препаратами.

Шкала CHA2DS2-VASc учитывает различные клинические факторы риска, связанные с инсультом, и присваивает балл каждому фактору, суммируя баллы, присвоенные каждому параметру (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 - Шкала CHA2DS2-VASc

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Congestive heart failure | Застойная сердечная недостаточность | 1 балл |
| Hypertension | Артериальная гипертензия | 1 балл |
| Age | Возраст старше 75 лет | 2 балла |
| Diabetes mellitus | Сахарный диабет | 1 балл |
| Stroke | Инсульт / ТИА / системные эмболии в анамнезе | 2 балла |
| Vascular disease | Заболевание сосудов: инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий | 1 балл |
| Age | Возраст 65–74 года | 1 балл |
| Sex category | Женский пол | 1 балл |

Общий балл может варьироваться от 0 до 9, более высокий балл указывает на более высокий риск инсульта. Застойная сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (ЛЖ) определяется как фракция выброса ЛЖ≤40%. Гипертония включает пациентов, которые в настоящее время принимают антигипертензивные препараты. Сосудистое заболевание относится к предшествующему инфаркту миокарда, заболеванию периферических артерий или аортальным бляшкам. Антикоагулянтная терапия назначалась обследованным пациентам при сумме баллов по шкале CHA2DS2-VASc 2 балла и более у мужчин и 3 балла и более у женщин (рекомендации ЕОК, 2016).

Расчет показателя HAS-BLED включает различные параметры (таблица 2.2.2). Каждый параметр имеет оценку 1, в результате чего общий балл варьируется от 0 до 9. Более высокий балл указывает на повышенный риск осложнений, связанных с кровотечением.

Таблица 2.2.2 - Шкала HAS-BLED

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hypertension | Неконтролируемая АГ, систолическое  АД >160 мм рт. ст. | 1 балл |
| Abnormal renal / liver function | Нарушение функции почек (креатинин сыворотки >200 мкмоль/л) или печени (повышение АЛТ / АСТ / щелочной фосфатазы >3 раза от верхней границы нормы) | 1 балл |
| Stroke | Инсульт в анамнезе | 1 балл |
| Bleeding history | Кровотечения в анамнезе | 1 балл |
| Labile INR | Неустойчивое МНО (<60 % времени в терапевтическом диапазоне) | 1 балл |
| Elderly | Пожилой возраст (>65 лет) | 1 балл |
| Drugs / alcohol  concomitantly | Сопутствующий прием лекарств (антиагреганты, НПВС) или злоупотребление алкоголем (> 8 стаканов в неделю) | балл |

Полимедикаментозное лечение определялось как регулярный прием не менее пяти таблеток в день на момент визита. Сопутствующая патология определялась по индексу коморбидности Чарлсона. Высокая коморбидность определялась по индексу коморбидности Чарлсона 3 или более [1[17](https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2017-0034#core-B17)].

Для оценки гериатрического статуса пациентов старших возрастных групп нами использовался специализированный гериатрический осмотр. Каждый показатель оценивался в баллах. Данные осмотра заносились в специально разработанную «Карту специализированного гериатрического осмотра» и обрабатывались с помощью оригинальной компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении» [27]. Изучение когнитивного статуса при помощи опросника «Mini-mental state examination» [128]. Для определения независимости в повседневной жизни была использована анкета «Индекс Бартел» [81, 160].

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Данные были проанализированы с использованием пакета статистического программного обеспечения SPSS версии 20.

Для описательного анализа количественные переменные были описаны с помощью мер центральной тенденции и дисперсии (среднее и стандартное отклонение), а качественные переменные были описаны как абсолютные (n) и относительные (%) частоты. В двумерном анализе для сравнения двух средних значений был применен непараметрический U-тест Манна-Уитни. Для сравнения процентов использовался тест χ2 или тест Фишера в зависимости от размера выборки. Пошаговый бинарный логистический регрессионный анализ был выполнен для выявления переменных, связанных с использованием ривароксабана (по сравнению с АВК), приверженностью лечению (хорошая приверженность по сравнению с плохой приверженностью) и использованием низких доз ривароксабана (по сравнению с обычными дозами). Переменные со значением p<0,10 в одномерном анализе были включены в многомерный анализ. Для описания результатов многомерного анализа использовались коэффициенты шансов и их соответствующие 95% ДИ. Статистическая значимость была установлена ​​на уровне значения 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 пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получающих варфарин при Центрах семейной медицины Кыргызской Республики**

В исследование вошли 370 пациентов, состоящие на учете в Центрах семейной медицины Кыргызской Республики, в период с января 2018 г. по сентябрь 2020 г. Были проанализированы медицинские записи выбранных пациентов с установленным клиническим диагнозом фибрилляции предсердий неклапанной этиологии, в возрасте от 60 до 89 лет, которые лечились варфарином в течение как минимум 12 месяцев.

Средний возраст пациентов составил 77,8 (7,9) года, 53,2% (197 чел.) составляли мужчины, остальные 46,7% (173) – женщины; 92,7% (343 чел.) были пенсионерами. Продолжительность лечения варфарином колебалась от 1 до 5 лет. Средняя продолжительность лечения у мужчин и женщин не различалась (2,9 (2,5) и 3,1 (2,6) года соответственно; р=0,934).

Всего 258 пациентов (69,7%) одновременно принимали препараты с известным потенциалом взаимодействия с варфарином, а 112 больных – лекарственные средства, снижающие эффект варфарина (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Социально-демографические и клинические характеристики исследуемой популяции пациентов

|  |  |
| --- | --- |
| Характеристики | Количество |
| Тип медицинского учреждения | |
| частный, n (%) | 21 (5,8) |
| государственный, n (%) | 349 (94,2) |
| Возраст, средний, лет | 77,8 (7,9) |
| Пол |  |
| мужчины, n (%) | 197 (53,2%) |
| женщины, n (%) | 173 (46,7%) |
| Расстояние до медицинского центра, среднее значение, км | 3,51 (2,62) |
| Возможность работать | |
| полностью трудоспособен, n (%) | 49 (13,3) |
| пенсионеры, n (%) | 230 (62,2) |
| инвалиды, n (%) | 59 (15,9) |
| не самодостаточен, n (%) | 32 (8,7) |
| Продолжительность лечения варфарином, среднее значение, лет | 3,0 (2,1) |
| Сопутствующие препараты с известным потенциалом взаимодействия с варфарином | |
| усиление эффекта варфарина, n (%) | 183 (49,5) |
| снижение эффекта варфарина, n (%) | 126 (34,1) |

По показателям HAS-BLED, пациенты были разделены на две группы риска кровотечения в соответствии с общим показателем HAS-BLED: низкий риск (оценка ≤2) или высокий риск (оценка ≥3). Был рассчитан также показатель CHA2DS2-VASc [Р. Kirchhof et al., 2016].

Для оценки времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (time in theraupeutical range – TTR) рассчитывали все значения МНО, которые находились в пределах диапазона от 2,0 до 3,0, затем полученное число делили на общее количество тестов. Таким образом, пациенты были разделены на группу с хорошим контролем TTR ≥65% и плохим - TTR <65%, что явилось индикатором плохого антикоагулянтного контроля [1[13](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/#B13-medicina-55-00015)].

Были проанализированы решения врачей о корректировке дозы варфарина, которое считалось соответствующим утвержденной дозировке варфарина [1[14](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/#B14-medicina-55-00015)], если доза варфарина увеличивалась при МНО <2,0 или уменьшалась при МНО >3,0 или не менялась при МНО в пределах 2,0–3,0. Решение считалось несогласованным, если доза варфарина не изменялась в случае выхода МНО за пределы целевого диапазона (т.е. от 2,0 до 3,0) или увеличивалась при МНО >3,0 или уменьшалась при МНО <2,0.

У большинства пациентов (337/91,1%) был высокий риск инсульта (оценка CHA2DS2VASc ≥3), а у 53,5% (198) пациентов был высокий риск кровотечения (оценка HAS-BLED ≥3). Показатели HAS-BLED и CHA2DS2-VASc показали умеренную корреляцию (r=0,476; p<0,001) (таблица [3.1.2](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t001/)).

Таблица 3.1.2 - Показатель HAS-BLED и CHA2DS2-VASc у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

|  |  |
| --- | --- |
| Характеристики | Количество |
| HAS-BLED | |
| Общий балл, средний (SD) | 2,91 (1,14) |
| Низкий риск кровотечения (балл ≤ 2), n (%) | 172 (46,5) |
| Высокий риск кровотечения (балл ≥ 3), n (%) | 198 (53,5) |
| Общий балл CHA2DS2-VASc | |
| Среднее (SD) | 4,5 (1,9) |

Медианное (IQR) количество измерений МНО на одного пациента в год составило 7,0 (4,0–9,0). Более половины (65,1%) доступных значений МНО находились за пределами целевого диапазона, в основном ниже 2,0. Медианный TTR составил 38,1% ([таблица 3.1.3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t002/)).

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) |
| ТТР <65% |  |
| Увеличение дозы, n (%) | 60 (20,9) |
| Доза уменьшилась, n (%) | 57 (19,9) |
| Без коррекции дозы, n (%) | 170 (59,2) |
| ТТР ≥65% |  |
| Увеличение дозы, n (%) | 13 (15,7) |
| Доза уменьшилась, n (%) | 8 (9,6) |
| Без коррекции дозы, n (%) | 62 (74,7) |

Лишь у 22,4% пациентов TTR был ≥65%. В течение одного года наблюдения у 28,4% пациентов по крайней мере два значения МНО были ниже 1,5. Корреляция между количеством измерений МНО и TTR была незначительной (0,089; р=0,074). Наиболее распространенными корректирующими действиями, предпринимаемыми врачами, были увеличение дозы варфарина в случае МНО<2,0 и снижение дозы в случае МНО>3,0. Однако примерно в 37% случаев МНО, значения которой находился 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 ([таблица 3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t003/).1.4).

Таблица 3.1.4 – Сравнение антикоагулянтного контроля в подгруппах пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристики | МНО за измерение | | ТТР | |
| Медиана (IQR) | *р* | Медиана (IQR) | *р* |
| Пол | | | | |
| мужчины | 8,0 (6,0–10,0) |  | 38,6 (20,1–51,7) |  |
| женщины | 8,0 (6,0–10,0) | 0,731 | 38,2 (21,8–53,4) | 0,319 |
| Возраст | | | | |
| <65 лет | 8,0 (5,0–11,0) |  | 37,0 (24,3–57,1) |  |
| ≥65 лет | 9,0 (6,0–12,0) | 0,649 | 37,5 (22,5–58,3) | 0,183 |
| HAS-BLED | | | | |
| низкий риск кровотечения | 8,0 (5,0–11,0) |  | 52,7 (31,7–66,4) |  |
| высокий риск кровотечения | 8,0 (6,0–11,0) | 0,821 | 38,2 (20,3–46,3) | <0,001 |

Таблица 3.1.4 – продолжение таблицы

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сопутствующие препараты с потенциалом взаимодействия | | | | | | |
| нет | 8,0 (6,0–10,0) |  | 38,0 (20,3–55,6) | |  | |
| усиление эффекта варфарина | 7,0 (6,0–10,0) | 0,031 | 39,1 (19,9–56,5) | | 0,473 | |
| снижение эффекта варфарина | 9,0 (6,0–11,0) | 0,077 | 35,3 (21,6–55,2) | | 0,631 | |
| усиление, и/или снижение эффекта варфарина | 8,0 (6,0–10,0) | 0,384 | 37,8 (27,4–53,4) | | 0,327 | |
| Возможность работать | | | | | | |
| полностью работоспособен | 9,0 (7,1–11,7) |  | 43,8 (28,3–56,3) | |  | |
| Расстояние до медицинского центра | | | | | | |
| <5 км | 8,2 (6,0–12,0) |  | | 40,3 (27,0–54,8) | |  |
| ≥5 км | 8,0 (6,1–11,3) | 0,631 | | 37,3 (19,5–53,3) | | 0,572 |
| Место жительства | | | | | | |
| село | 9,8 (7,4–11,5) |  | | 32,3 (20,3–54,3) | |  |
| город | 8,0 (6,0–13,0) | <0,001 | | 44,8 (25,2–62,1) | | 0,050 |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении

Медиана TTR была значительно ниже у пациентов с высоким риском кровотечения (38,2%) по сравнению с пациентами с низким риском (52,7%, р<0,002) ([таблица 3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t003/).1.4). Среди пациентов, одновременно принимавших лекарства, которые, как известно, усиливают эффект варфарина, медианное количество измерений МНО было ниже по сравнению с пациентами, не принимавшими лекарств, потенциально способных взаимодействовать с варфарином. Среднее количество измерений МНО было ниже среди пациентов, живущих в городе, при этом не наблюдалось различий в зависимости от расстояния до медицинского учреждения. Напротив, медиана TTR была значительно выше у городских, чем у проживающих в сельской местности ([таблица 3](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t003/).1.4).

В одномерном анализе более высокие показатели HAS-BLED и CHA2DS2-VASc были значимо связаны с более низкими отношениями шансов для достижения TTR ≥65,0% ([таблица](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t004/) 3.1.5).

Таблица 3.1.5 – Одномерный логистический регрессионный анализ для значений TTR≥65,0%

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменная | Коэфф. шансов | | 95% доверит. интервал | р – значение |
| Возраст | 0,85 | | 0,82–1,00 | 0,124 |
| Мужской пол | 0,77 | | 0,52–1,26 | 0,273 |
| Возможность работать | | | | |
| пенсионер (по сравнению с полностью трудоспособным) | 0,89 | | 0,41–2,27 | 0,462 |
| инвалид (по сравнению с полностью работоспособным) | 0,90 | | 0,30–2,63 | 0,383 |
| не самодостаточен (по сравнению с полностью работоспособным) | 1,37 | | 0,48–3,90 | 0,478 |
| Место жительства (сельское) | 0,70 | | 0,29–1,44 | 0,251 |
| Расстояние до медицинского центра | 0,88 | | 0,69–1,07 | 0,392 |
| CHA2DS2-VASc 2 балла | 0,85 | | 0,61–1,03 | 0,033 |
| Количество измерений МНО в год | | 0,92 | 0,86–1,19 | 0,263 |
| Продолжительность лечения варфарином | | 1,01 | 0,88–1,27 | 0,242 |
| Использование лекарств, взаимодействующих с варфарином (в отличие от неиспользования взаимодействующих лекарств) | | 1,13 | 0,69–1,93 | 0,532 |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении

В многомерном логистическом анализе, пол (*р* = 0,033), показатель HAS-BLED (*р* <0,001) и продолжительность лечения варфарином (р=0,021) были достоверно связаны с TTR ≥65,0% (таблица [3.1.6](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359001/table/medicina-55-00015-t005/)).

Таблица 3.1.6 - Многомерный логистический регрессионный анализ для значений TTR ≥65,0%

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Переменная | Коэффициент шансов | 95% доверит. интервал | *р* |
| Мужской пол | 0,53 | 0,23–0,99 | 0,033 |
| HAS-BLED балл | 0,44 | 0,29–0,68 | <0,001 |
| Продолжительность лечения варфарином | 1,19 | 1,11–1,22 | 0,021 |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении

Как видно из таблицы, мужской пол и более высокий показатель HAS-BLED были связаны со снижением отношения шансов хорошей антикоагулянтной терапии.

**3.2 Сравнительная оценка антикоагулянтной терапии и факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии**

В данном разделе исследования также анализировалась группа ретроспективного исследования, то есть пациенты пожилого и старческого возраста в количестве 370 чел. с клиническим диагнозом: «Фибрилляция предсердий неклапанной этиологии». Средний возраст пациентов составил 77,8 (7,9) года, 53,2% (197 чел.) составляли мужчины, остальные 46,7% (173) – женщины (рисунок 3.2.1.).

Рисунок 3.2.1 - Распределение пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии по полу

Нами исследованы стратегии лечения и модифицируемые факторы риска, связанные с ФПНЭ, с целью улучшения результатов лечения, снижения осложнений и улучшения ухода за пациентами. Также уделялось внимание оценке сравнительной эффективности и безопасности различных антикоагулянтных терапий (АВК против ППОАК) для профилактики инсульта у пациентов с ФПНЭ.

У включенных пациентов была диагностирована постоянная форма ФПНЭ с умеренной частотой сердечных сокращений, некоторые из них неоднократно госпитализировались в течение многих лет, и всем им не удалось восстановить синусовый ритм. Устойчивость фибрилляции предсердий создает более высокий риск тромбоэмболических осложнений, при этом в анамнезе некоторых пациентов уже были тромбоэмболические события.

Исходные параметры, которые мы отслеживали, включали возрастную группу, пол, количество дней госпитализации, факторы риска ФПНЭ и сопутствующие патологии, осложнения ФПНЭ, антикоагулянтную терапию до поступления, антикоагулянтную терапию во время госпитализации, антитромботическую терапию, назначенную при выписке, и мониторинг приема лекарств.

Большинство случаев (243 пациента, 65,7%) в этом исследовании были включены в возрастную категорию 75-89 лет. Возрастная группа 60-74 года составила 125 (33,9%) чел., и возрастная группа 90 лет и старше была представлена 2 (0,4%) пациентами в возрасте 90 и 91 год, соответственно. Частота возникновения мерцательной аритмии значительно снижалась с возрастом, что подтверждается небольшим числом более молодых пациентов (31 чел.), анализированных дополнительно по ходу нашего поиска, но не вошедших в исследование: 7 (1,7%) чел. в группе 20–24 лет, 10 (2,5%) в группе 35–44 лет и 14 (3,5%) в возрастной группе 45–54 лет (p=0,01) (рисунок 3.2.2).

Рисунок 3.2.2 - Распределение пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии при разбивке по возрасту

Пациенты ФПНЭ имеют особенности, связанные с пожилым возрастом и полиморбидным фоном, которые требуют тщательного обследования и длительного наблюдения. Так, 70% пациентов были госпитализированы на 6–10 дней. Такой длительный период, конечно, подразумевал более высокие расходы на лечение. В то же время, 9% больных исследования были госпитализированы на срок более 10 дней, а 4% провели в больнице более 2 недель (в среднем 15 дней). Самый короткий период госпитализации, отмеченный в 17% случаев, составил 3–5 дней (p˂0,001) (рисунок 3.2.3).

Рисунок 3.2.3 - Длительность госпитализации у пожилых пациентов 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., 18 (8,6%) пациентов перенесли инфаркт миокарда (рисунок 3.2.4).

Рисунок 3.2.4 – Осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

В этом исследовании среди основных факторов риска, 17,2% пациентов перенесли инсульт, при этом 49,3% пациентов были в возрасте старше 75 лет. Хотя застойная сердечная недостаточность (ЗСН) (34,3%) и артериальная гипертензия (АГ) (65,7%) считаются незначительными факторами, они были распространены довольно часто (p = 0,02) (рисунок 3.2.5).

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

Помимо артериальной гипертонии (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. Артериальная гипертензия была основным сопутствующим заболеванием, присутствующая в 65,7% случаев, за ней следовали левожелудочковая недостаточность (ЛЖН) (41,3%) и застойная сердечная недостаточность (34,3%) (p =0,28). Однако регургитация митрального клапана (МР) (степень 2–4) представляла собой наиболее частую сопутствующую патологию, наблюдаемую в 47,8% случаев, в то время как у 27,6% пациентов наблюдалась трикуспидальная регургитация (ТР), а у 10,8% — аортальная регургитация (АР). Митральный или аортальный стеноз (МС и АС) занимал более низкую позицию, у 8,4% и 7,7% пациентов были диагностированы эти патологии. Дилатационная кардиомиопатия (ДК) наблюдалась у 25% участников исследования, и только у 4,3% из них был инфаркт миокарда (ИМ) (p˂0,0001).

Изучение полипрагмазии у пациентов исследования показало, что медианное количество сопутствующих типов лекарств в виде таблеток и капсул, ежедневно принимаемых пациентами, составило от 4 (межквартильный размах, 3–6) до 8 (межквартильный размах, 4–13) наименований. При этом 49,5% больных принимали пять или более различных типов лекарственных препаратов, а количество лекарств значительно увеличивалось с возрастом (p<0,05) и полиморбидным фоном (p<0,001). При анализе по возрасту с 5-летними интервалами полипрагмазия присутствовала у пациентов 65-69 лет - 29,9% случаев, 70-74 лет – 37,3%, 75-79 лет – 45,7% и 80 лет и старше - 54,2%.

Наиболее часто используемыми лекарственными препаратами были три группы препаратов, это бета-блокаторы - 57,0%, статины - 43,9% и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина - 40,2%. За этой группой следовали пероральные антикоагулянты, применение которых верифицировали у 34,5% больных, в основном назначался антагонисты витамина К - варфарин (30,8%), а процент использования новых пероральных антикоагулянтов был низким, и составил всего 3,7%. Следует добавить, что треть участников исследования принимали антиагрегантную терапию в виде таких препаратов как аспирин, Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо АСС и Клопидогрель, эти лекарственные препараты были назначены как альтернатива антикоагулянтам.

Лабильный МНО был обнаружен в 30% случаев (p=0,0001), в то время как у 8% пациентов наблюдалась аномальная функция почек и/или печени (АГ и АР) (p˂0,001). Оба эти фактора можно изменить назначением лекарственных средств. Среди немодифицируемых факторов риска 86% пациентов были в возрасте 65 лет и старше (p˂0,001) и 16% перенесли инсульт (p˂0,001), в то время как у 10% наблюдалось геморрагическое событие (p˂0,0001) (рисунок 3.2.5).

Сердечные заболевания были не единственной патологией, обнаруженной у участников этого исследования. Сопутствующие заболевания легких присутствовали в относительно высокой пропорции: легочная гипертензия (ЛГ) присутствовала в 25% случаев, а хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — в 12,7% случаев (p<0,001). Другие сопутствующие заболевания дыхательных путей (плевральный выпот, пневмония, астма) были обнаружены в 8,9% случаев (p<0,001).

Наиболее часто используемыми антитромботическими препаратами до поступления в больницу был АВК (варфарин), причем 223 (60,2%) пациента использовали эти препараты в монотерапии. Новые прямые пероральные антикоагулянты (ривароксабан) получали 29 (7,8%) больных, АВК вместе с аспирином принимали 18 (4,9%) и 100 (27,0%) принимали только антиагреганты (рисунок 3.2.6).

Во время госпитализации, когда требовалось срочное лечение, в 9,5% случаев в монотерапии использовался низкомолекулярный гепарин (фраксипарин). Низкомолекулярный гепарин и АВК использовались вместе у 21,4% пациентов с ударной дозой варфарина в течение 2–3 дней и двойной поддерживающей дозой (4–6 мг) с последующим поддерживающим лечением 2 мг/день.

Рисунок 3.2.6 - Антитромботические препараты у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии перед госпитализацией

Низкомолекулярный гепарин прерывали, когда МНО достигало терапевтического значения в течение 2 последовательных дней. В общей сложности 6% пациентов получали комбинацию низкомолекулярный гепарин, АВК и аспирин, а еще 6% использовали варфарин и аспирин вместе (p˂0,001), и до 10% пациентов получали ППОАК во время госпитализации (p=0,70) (рисунок 3.2.7).

Рисунок 3.2.7 - Антитромботические препараты у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии во время госпитализации в стационар

При выписке из стационара 239 (64,9%) пациентам был назначен варфарин в качестве монотерапии, ППОАК продолжали пить – 83 (22,4%, p<0,002), аспирин вместе с варфарином – 45 (12,2%), низкомолекулярный гепарин – 3 (0,8%, p<0,002) чел. Мониторинг МНО требовался один раз в две недели. Случаев назначения антиагрегантов не было (рисунок 3.2.8).

Рисунок 3.2.8 - Антитромботическая терапия, назначенная пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии при выписке из стационара

Заключение к главе 3**.** В результате нашего исследования получена ценная информация о лечении и факторах риска, связанных с фибрилляцией предсердий (ФП). Результаты подчеркивают важность выявления и устранения факторов риска для предотвращения осложнений и улучшения результатов лечения пациентов. Антикоагулянтная терапия, включая АВК и НОАК, играет важную роль в профилактике инсульта у пациентов с ФП. Выбор антикоагулянтной терапии должен быть адаптирован к индивидуальным факторам пациента, учитывая преимущества и риски, связанные с каждым вариантом.

Наше исследование подтвердило, что ФПНЭ чаще встречается у мужчин, особенно в старших возрастных группах. Митральная регургитация была наиболее распространенным фактором риска, за которым следуют левожелудочковая недостаточность, высокое кровяное давление, застойная сердечная недостаточность, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа и ожирение. Эти модифицируемые факторы риска должны быть направлены на изменение образа жизни и соответствующие медицинские вмешательства для снижения заболеваемости и прогрессирования ФПНЭ.

Очень важно управление факторами риска и соответствующей антикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ. Устраняя модифицируемые факторы риска, оптимизируя управление сопутствующими заболеваниями и внедряя соответствующие антитромботические стратегии, специалисты здравоохранения могут уменьшить осложнения, улучшить результаты лечения пациентов и повысить качество жизни людей, живущих с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

У наших пациентов на препарате варфарин, TTR ≥65% наблюдался только у 20% пациентов, МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 имели менее половины (43%) больных. Большинство значений МНО, выходивших за пределы терапевтического диапазона, были обусловлены неадекватной антикоагулянтной терапией (т.е. <2,0). Наше ретроспективное исследование не выявило конкретных причин гипер- и недостаточной коагуляции у пациентов, получающих варфарин. В этом исследовании частыми причинами недостаточной свертываемости крови были реакция на предыдущее изменение дозировки (16,4%), несоблюдение режима или ошибки дозирования (16,3%) и начало терапии (15,6%).

Неожиданным результатом нашего исследования стал менее интенсивный мониторинг МНО у пациентов, одновременно принимающих лекарства, которые, как известно, усиливают эффект варфарина. У нас не было информации, которая могла бы объяснить такие результаты. Однако возможно, что такие пациенты принимают больше сопутствующих лекарств из-за более тяжелого состояния и, следовательно, не могут регулярно посещать кабинет врача для сдачи анализов крови.

Обнаружено, что дозы варфарина не корректировались примерно в 38% случаев, когда МНО выходило за пределы целевого диапазона. Почти 30% решений по корректировке дозы не соответствовали рекомендованной дозировке варфарина. Кроме того, у наших пациентов в среднем было 8,0 измерений МНО в год, что меньше, чем количество, предлагаемое международными руководствами (то есть 12 измерений МНО в год).

Это исследование подтвердило, что антикоагулянтный контроль в рутинной клинической практике является неоптимальным со средним TTR 38%. В то же время, есть возможности для улучшения антикоагулянтного контроля при центрах семейной медицины страны, с проведением дальнейших общенациональных исследований, сосредоточенных на факторах, связанных с заболеванием, пациентом и врачом, чтобы определить потенциальные цели для действий, должны быть продолжены.

Результаты показали небольшое преобладание ФП у мужчин (54,3%), с самой высокой частотой у лиц в возрасте 75 лет и старше (65,7%). Общие факторы риска включали артериальную гипертензию (65,6%), дислипидемию, сахарный диабет 2 типа (16,2%) и ожирение (14,3%). Сопутствующие заболевания, такие как застойная сердечная недостаточность (34,3%), регургитация митрального клапана (47,8%) и левожелудочковая недостаточность (41,3%), были распространены среди пациентов. К основным осложнениям относятся застойная сердечная недостаточность (34,3%), инсульт (17,2%) и инфаркт миокарда (8,6%). Оценка риска тромбоэмболии и кровотечения с использованием шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED продемонстрировала высокий риск тромбоэмболии у всех пациентов. Большинство пациентов принимали варфарин до поступления в стационар (51,3%), в то время как ППОАК при выписке было назначено 24,4% пациентов, что значительно превышает данные до госпитализации.

**Глава 4**

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧСЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**(ПРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**4.1 Клинический профиль пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от типа, дозы пероральных 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). Средний возраст пациентов составил 81,7±6,31 лет, мужчины - 57,1%, средние баллы CHA2DS2 –VASc - 5,0±1,4 и HAS-BLED - 2,2±0,7 (таблица 3.1.1).

В целом, 180 (59,8%) пациентов принимали варфарин (среднее время лечения 33,7±14,2 месяца) и 121 (40,2%) - ксарелто (среднее время лечения 29,3±11,5 месяца). Постоянная форма фибрилляций предсердий, гипертония и риск кровотечения были более распространены у пациентов, принимавших АВК, по сравнению с пациентами, принимавшими ППОАК. Гипертония, постоянная ФП, высокий геморрагический риск и более высокий балл HAS-BLED были связаны с использованием АВК, тогда как предшествующее кровотечение и более высокий балл CHADS 2 были связаны с назначением ППОАК (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Клинические характеристики пациентов пожилого и старческого возраста с ФПНЭ в зависимости от используемого перорального антикоагулянта

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменная | Всего  (n = 301, 100%) | АВК  (n=180, 59,8%) | ППОАК  (n=121, 40,2%) | P – значение | |
| Социально-демографические данные | | | | | |
| Возраст (лет) | 78,1 ± 6,8 | 75,6 ± 5,2 | 77,3 ± 4,9 | 0,069 | |
| Пол мужской (%) | 45,5 | 42,7 | 43,8 | 0,066 | |
| Зависимость (%): – нет зависимости – частичная зависимость – полная зависимость | 50,3 41,4 8,3 | 48,4 42,1 9,5 | 52,1 39,3 8,6 | 0,068 0,079 0,073 | |
| Тип ФП (%): – пароксизмальная – персистирующая – постоянная | 15,3 5,4 79,3 | 16,2 4,6 79,2 | 17,1 6,0 76,9 | 0,068 0,072 0,087 | |
| Масса тела (кг) | 70,5 ± 7,73 | 68,4±9,51 | 73,1±10,8 | 0,079 | |
| Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний | | | | | |
| Гипертония (%) | 68,1 | 109/60,5 | 101/83,5 | 0,02 | |
| Сахарный диабет (%) | 23,6 | 33/18,3 | 37/30,5 | 0,05 | |
| Сердечно-сосудистые заболевания | | | | | |
| Сердечная недостаточность (%) | 58,7 | 98/54,4 | 82/67,8 | | 0,05 |
| Цереброваскулярные заболевания (%) | 19,2 | 17,5 | 20,9 | | 0,106 |
| Ишемическая болезнь сердца (%) | 30,6 | 29,4 | 33,8 | | 0,077 |

Таблица 4.1.1 - продолжение

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменная | Всего  (n = 301, 100%) | АВК  (n=180, 59,8%) | ППОАК  (n=121, 40,2%) | P – значение |
| Заболевание  периферических артерий (%) | 6,9 | 6,6 | 5,8 | 0,092 |
| Почечная недостаточность (%) | 4,9 | 5,5 | 4,1 | 0,068 |
| Клиренс креатинина (мл/мин): – >80 мл/мин (%) – 50–80 мл/мин (%) – 30–49 мл/мин (%) – 15–29 мл/мин (%) – <15 мл/мин (%) | 52,3±14,6  8,3 34,9 40,2 14,3 2,3 | 50,7±17,2  8,5 37,0 36,3 16,1 2,1 | 53,1±15,9  9,1 38,7 38,3 11,6  2,3 | 0,082  0,068 0,082 0,093 0,073 0,105 |
| Риск тромбоэмболии и кровотечения | | | | |
| Средний балл CHADS: – Высокий риск тромбоэмболии (%) | 3,3±1,3  93,0 | 3,3±1,2  89,7 | 3,2±1,2  95,0 | 0,063  0,082 |
| Средний балл CHA2DS2 -VASc: – Высокий тромбо -эмболический риск (%) | 4,9±1,4  100 | 5,2 ± 1,3  100 | 4,7 ± 1,3  100 | 0,073  0,092 |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении

Cогласно индексу коморбидности Чарлсона и шкале FRAI, коморбидность была высокой и наблюдалась у 55,8% пациентов, средний индекс коморбидности Чарлсона составил 3,1±1,4 (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Показатели коморбидности и полипрагмазии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Всего  (n = 301, 100%) | АВК  (n=180, 59,8%) | ППОАК  (n=121, 40,2%) | P – значение |
| Индекс коморбидности Чарлсона: – средний балл, скорректированный с учетом возраста – высокая коморбидность (%) | 3,1±1,4  6,5±2,1  55,8 | 2,9±1,7  6,7±2,3  53,8 | 3,2±1,9  6,6±2,3  58,7 | 0,173  0,227  0,141 |
| Полимедикаментозное лечение (%) | 93,0 | 90,0 | 95,0 | 0,262 |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении между группами принимаемых препаратов

В таблице 4.1.3 приводятся переменные, связанные с использованием прямого перорального антикоагулянта по сравнению с антагонистами витамина К. В то же время переменные, которые не достигли статистической значимости были исключены из описания: возраст, пол, место проживания пациентов, зависимость, масса тела, диабет, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, почечная недостаточность, индекс коморбидности Чарлсона, шкала FRAI, падения и прием полимедикаментов.

Согласно тесту, Мориски-Грина, 47 (15,6%) пациентов плохо соблюдали антикоагулянтную терапию (16,7% среди пациентов, принимавших АВК, и 12,3% среди пациентов, принимавших ППОАК). Пациенты с хорошей приверженностью лечению имели более высокий риск тромбоэмболии.

Таблица 4.1.3 – Параметры, связанные с использованием прямого перорального антикоагулянта по сравнению с антагонистами витамина К

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Переменные | ОШ (95% ДИ) | Р -значение |
| Предшествующее кровотечение | 5,121 (3,640–9,391) | <0,001 |
| Оценка CHADS 2 (высокий риск против низкого риска) | 1,433 (1,237–1,682) | 0,0016 |
| Гипертония | 0,483 (0,294–0,872) | 0,0290 |
| Тип фибрилляции предсердий: |  |  |
| – пароксизмальный | – | \_ |
| - персистирующий | 1,607 (0,339–3,543) | – |
| - постоянный | 0,433 (0,242–0,727) | – |
| Геморрагический риск (оценка HAS-BED): | | |
| - Средний | – | 0,0281 |
| - Высокий | 0,485 (0,241–0,904) | – |
| Оценка HAS-BLED (высокий риск против низкого риска) | 0,253 (0,148–0,393) | <0,001 |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении

В многофакторном анализе высокий балл по шкале CHADS2 был связан с хорошей приверженностью лечению, тогда как более высокие баллы по шкале FRAIL были связаны с плохой приверженностью лечению (таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 - Клиническая характеристика пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии по приверженности лечению

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Переменная | Хорошая приверженность  (n=254, 84,4%) | Плохая  приверженность  (n=47, 15,6%) | Р-  значе-ние |
| Возраст (лет) | 80,3 ± 6,13 | 83,3 ± 7,28 | 0,064 |
| Пол мужской (%) | 48,0 | 53,2 | 0,233 |
| Место проживания  пациентов (%): – у себя дома – дом-интернат | 94,5 5,5 | 95,7 4,3 | 0,192 0,085 |
| Зависимость (%): – нет зависимости – частичная зависимость – полная зависимость | 54,4 38,1 7,5 | 59,2 36,1 4,7 | 0,317 0,251 0,05 |
| Тип ФП (%): – пароксизмальная – персистирующая – постоянная | 13,8 4,0 82,3 | 12,0 4,6 83,4 | 0,082 0,061 0,271 |
| Масса тела (кг) | 73,8 ± 13,7 | 73,4 ± 14,4 | 0,328 |
| Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний | | | |
| Артериальная гипертензия (%) | 85,0 | 82,4 | 0,072 |
| Сахарный диабет (%) | 39,5 | 33,4 | 0,063 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | | | |
| Сердечная недостаточность (%) | 61,8 | 65,3 | 0,065 |
| Цереброваскулярные заболевания (%) | 21,7 | 18,8 | 0,071 |
| Ишемическая болезнь сердца (%) | 23,8 | 19,8 | 0,068 |
| Заболевание периферических артерий (%) | 7,9 | 9,3 | 0,062 |
| Почечная недостаточность (%) | 7,4 | 9,3 | 0,075 |
| Клиренс креатинина (мл/мин): | 50,6 ± 21,6 | 51,1 ± 22,8 | 0,083 |

Таблица 4.1.4 – продолжение таблицы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Переменная | Хорошая приверженность  (n=254, 84,4%) | Плохая  приверженность  (n=47, 15,6%) | p-  значе-ние |
| Риск тромбоэмболии и кровотечения | | | |
| Средний балл CHADS2: – Высокий риск тромбоэмболии (%) | 3,5 ± 1,3  94,5 | 3,3 ± 1,2  95,7 | 0,061  0,062 |
| Средний балл CHA 2 DS 2 -VASc: – Высокий тромбоэмболический риск (%) | 5,1 ± 1,4  100 | 4,9 ± 1,4  100 | 0,071  0,327 |
| Средний балл HAS-BLED: – Высокий риск кровотечения (%) – Предшествующее кровотечение (%) | 2,0 ± 0,9  27,5  17,9 | 2,1 ± 0,9  31,8  16,3 | 0,063  0,072  0,074 |
| Другие условия | | | |
| Индекс коморбидности Чарлсона: – Средний балл, скорректированный с учетом возраста – Высокая коморбидность (%) | 2,9 ± 1,9  6,5 ± 2,1  49,3 | 2,7 ± 2,1  6,4 ± 2,3  47,8 | 0,072  0,076  0,060 |
| Полимедикаментозное лечение (%) | 88,9 | 91,8 | 0,091 |

Переменными, не достигшими статистической значимости и исключенными из модели, были: возраст, пол, место проживания пациентов, зависимость, тип ФП, масса тела, артериальная гипертензия, диабет, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, почечная недостаточность, оценка по шкале CHA2DS2 -VASc, оценка по шкале HAS-BLED, индекс коморбидности Чарлсона, падения и прием полимедикаментозных препаратов.

Нами в исследовании проведена сравнительная эффективность и безопасность варфарина (180 чел.) и ривароксабана (121 чел.) для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Первая дата назначения варфарина или ривароксабана 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. Отобранные пациенты наблюдались нами в течение ≥12 месяцев после индексной даты, чтобы уменьшить смещение, вызванное разным временем наблюдения из-за различий во времени приема варфарина и ривароксабана.

У пациентов были выявлены специфические сопутствующие заболевания и принимаемые лекарства. Для оценки наличия этих сопутствующих заболеваний использовались две шкалы для расчета рисков инсульта и кровотечения для каждого пациента на индексную дату: CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Оценка также включает показатель для пациентов с историей нестабильно высокого МНО. Оценка подразделяется на 3 группы: низкий (1), умеренный (2) или высокий (≥3) риск кровотечения.

Исходы были определены как ишемический инсульт (ИИ), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) и не гастроинтестинальное кровотечение (не-ЖКК) (приводящие к госпитализации), и регистрировалось количество каждого исходного события.

В таблице 4.1.5 описаны характеристики пациентов на дату индекса. В общей сложности 44,2% (133/301) когорты были мужчинами. Тремя наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертония (67,8%; 204/301), застойная сердечная недостаточность (37,5%; 113/301) и сахарный диабет (17,9%; 54/301) и.

Таблица 4.1.5 - Исходные демографические данные, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты на индексную дату

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Варфарин  (n=180) | | Ривароксабан (n=121) | | P-значение |
| Демографические показатели | | | | | |
| Возраст | | | | |  |
| М±m, лет | 67,6 | 5,2 | 77,3 | 4,9 |  |
| 60-74, n (%) | 51 | 28,3% | 17 | 14,0% |  |
| 75-89, n (%) | 129 | 71,7% | 104 | 86,0% |  |
| Пол, n (%) |  |  |  |  | 0,779 |
| Женский | 103 | 57,2% | 68 | 56,2% |  |
| Мужской | 77 | 42,7% | 53 | 43,8% |  |
| Сопутствующие заболевания, n (%) | | | | | <0,001 |
| Застойная сердечная недостаточность | 59 | 32,8% | 54 | 44,6% |  |
| Сахарный диабет | 37 | 20,5% | 17 | 14,5% |  |
| Гипертония | 108 | 60,0% | 96 | 79,3% |  |
| Заболевание печени | 0 | 0,0% | 2 | 1,6% |  |
| Заболевание периферических артерий | 4 | 6,6% | 13 | 5,8% |  |
| Анамнез предыдущих кровотечений | 21 | 11,6% | 27 | 22,5% |  |
| Лекарственные средства, n (%) | | | | | 0,185 |
| Предшествующий инфаркт миокарда | 13 | 7,2% | 21 | 17,3% |  |
| Заболевание почек | 10 | 5,5% | 19 | 15,7% |  |
| Инсульт/Транзиторная ишемическая атака | 11 | 6,1% | 13 | 10,7% |  |

Таблица 4.1.5 – продолжение таблицы

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Варфарин  (n=180) | | Ривароксабан (n=121) | | P-значение |
| Антиагрегант | 14 | 7,7% | 9 | 7,4% |  |
| Нестероидные противовоспалительные препараты | 51 | 28,3% | 23 | 19,0% |  |
| Ингибиторы протонной помпы | 71 | 39,4% | 58 | 47,9% |  |
| Статины | 134 | 74,4% | 102 | 84,3% |  |
| Оценки риска | | | | | |
| CHA2DS2VASc оценка, | | | | | 0,329 |
| Среднее ± SD | 2,2 | (1,1) | 2,3 | (1,2) |  |
| Низкий риск, (%) | 27 | 15,0% | 18 | 14,8% |  |
| Умеренный риск, (%) | 83 | 46,1% | 53 | 43,8% |  |
| Высокий риск, (%) | 70 | 38,8% | 50 | 41,3% |  |
| HAS BLED оценка b | | | | | 0,451 |
| Среднее ± SD | 2,2 | (1,0) | 2,2 | (0,9) |  |
| Низкий риск, (%) | 57 | 31,7% | 33 | 27,3% |  |
| Умеренный риск, (%) | 69 | 38,3% | 50 | 41,3% |  |
| Высокий риск, (%) | 54 | 30,0% | 38 | 31,4% |  |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении

Тремя наиболее часто назначаемыми группами лекарств были статины (81,7%; 246/301), ингибиторы протонной помпы (36,2%; 109/301) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая аспирин (25,6%; 77/301). Доля пациентов с высокими показателями риска CHA2DS2VASc (≥2) и HAS-BLED (≥3) составила 40,9% (123/301) и 41,9% (126/301) соответственно.

Как видно из таблицы, 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 (ЗСН) (67,8 против 54,4%) и имели анамнез кровотечений (27 против 11,6%) по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин. Пациенты, принимавшие ривароксабан, также реже принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), чем пациенты на варфарине (19 против 28,3%). Не было выявлено существенных различий в показателях риска CHA2DS2VASc и HAS BLED между группами ривароксабана и варфарина (p=0,318 и p=0,609 соответственно).

Что касается целесообразности ривароксабана, результаты показали 100% (121/121) о необходимости дозирования и назначения этого препарата пациентам с ФПНЭ. На начальном этапе исследования два пациента получали более низкую дозу (5 мг в сутки) ривароксабана с нормальной функцией почек (Кл/Кр ≥50 мл/мин), из-за пристрастия к алкогольным напиткам. Кроме того, одному пациенту ривароксабан был назначен в качестве терапии первой линии без факторов риска, то есть сопутствующих заболеваний и без причин, так как у больного была выявлена аллергия на варфарин.

Анализ также показал, что не было никаких существенных различий в риске ишемического инсульта (ОШ, 1,1; 95 CI: 0,4-3,6; p = 0,8) между сравниваемыми группами. Что касается побочных эффектов, использование ривароксабана было связано со значительно более высокой частотой желудочно-кишечного кровотечения по сравнению с варфарином (ОШ, 5,9; 95% CI: 2,9-11,7; p = 0,001). Однако не было отмечено никаких различий в отношении не гастроинтестинальных кровотечений (HR, 0,9; 95% CI: 0,4-1,9; p = 0,8) между группами ривароксабан и варфарин.

Для изучения распространенности гериатрических синдромов среди участников исследования были отобраны 83 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в возрасте 65 лет и старше. Средний возраст составил 77,2±6,26 лет, 53% были женщинами. Нами оценены следующие гериатрические синдромы: падения, нарушение активности в повседневной жизни (ADL), нарушение шкалы оценки инструментальной деятельности в повседневной жизни (IADL), когнитивные нарушения и недержание мочи. Это основные синдромы, имеющие отношение к клиническому ведению пациентов с ФПНЭ.

Изучение сопутствующих заболеваний показало высокий процент сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе 78,3% случаев приходилось на артериальную гипертонию, 32,5% сообщили о застойной сердечной недостаточности и 20,5% - о предшествующем ишемическом инсульте/транзиторной ишемической атаке. Об удовлетворительно состоянии о своем здоровье сообщили всего 39,7% участников, остальные - о плохом. Медианный балл CHA2DS2 -VASc в когорте составил 4 (межквартильный размах = 3–5). Среди участников исследования все пациенты получали антикоагулянтную терапию (варфарин – 51 чел. и 32 чел. – ривароксабан).

У большинства участников наблюдался один или несколько гериатрических синдромов; у 15,7% (95% ДИ, 12%–19%) не было гериатрических синдромов. Многие участники 59 (71%) 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 (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 ≥1 ADL, не требуется помощь с любыми ADL) | 21/25,3 (16–28) |
| Зависимость (помощь при ≥1 ADL) | 18/21,7 (16–27) |
| IADL, % | |
| Никаких нарушений (ни затруднений, ни помощи с IADL) | 43/51,8 (45–60) |
| Сложность (сложность с ≥1 IADL, не требуется помощь с любым IADL) | 28/33,7 (22–31) |
| Зависимость (помощь при ≥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) |

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 (таблица 4.1.6).

Участники с большим количеством гериатрических синдромов реже сообщали об использовании антикоагулянтов. Для каждого дополнительного гериатрического синдрома сообщалось об уменьшении использования антикоагулянтов (−3,7%; 95% ДИ, от −5,9% до −1,4%) (рисунок 4.1.1).

Рисунок 4.1.1 - Связь использования антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с количеством гериатрических синдромов

Использование антикоагулянтов было в значительной степени связано с некоторыми, но не всеми, гериатрическими синдромами. Участники с зависимостью от ADL реже сообщали об использовании антикоагулянтов по сравнению с участниками без нарушений ADL (прогнозируемое использование антикоагулянтов в популяции = 57% против 66% соответственно (−9,1%; 95% ДИ = −17,1% до −1,2%). Аналогичным образом, участники с зависимостью от IADL реже сообщали об использовании антикоагулянтов по сравнению с участниками без нарушений (прогнозируемое использование антикоагулянтов в популяции = 63% против 70% соответственно (−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 = 51% против 71% соответственно (−20,3%; 95% ДИ = −30,1% до −10,5%). Хотя участники, сообщившие о травматических падениях и недержании мочи, также с меньшей вероятностью сообщали об использовании антикоагулянтов, эти различия не были статистически значимыми.

Таким образом, в нашей репрезентативной когорте пожилых людей с ФПНЭ обнаружили, что гериатрические синдромы распространены и связаны с более низкими показателями использования антикоагулянтов. С каждым дополнительным гериатрическим синдромом частота использования антикоагулянтов заметно снижалась. Мы наблюдали различия в ассоциациях между конкретными гериатрическими синдромами и использованием антикоагулянтов. Хотя врачи называют падения проблемой при назначении антикоагулянтов, мы не обнаружили значимой связи с использованием антикоагулянтов.

Эти результаты дополняют данные литературы о распространенности гериатрических синдромов у пожилых людей с ФПНЭ и их связи с использованием антикоагулянтов. Некоторые предыдущие исследования изучали один конкретный гериатрический синдром, синдром старческой астении, часто обнаруживая более низкие показатели использования антикоагулянтов [Lefebvre et al., 2016; P. E. Papakonstantinou et al., 2018].

Результаты этого исследования ясно показывают, что у пожилых людей с ФП 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 уменьшенной и низкой дозы ривароксабана пациентам 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии**

*Назначение уменьшенной дозы ривароксабана.* 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. Средняя продолжительность наблюдения составила 723±217 дней, средний возраст - 68,2±6,8 года, из них 11 (28,1%) участников были мужчинами. Средний балл CHA2DS2 -VASc составил 3,5±1,4 балла, а средняя масса тела - 63,3±10,8 кг.

Контрольную группу составили 49 (40,5%) чел., также в возрасте 65 лет и старше, которые получали стандартные дозы ривароксабана (20 мг в сутки). В этой группе средняя продолжительность наблюдения составила 720±239 дней. Средний возраст составил 68,9±5,13 лет, из них 33 (55,9%) участников были мужчинами. Средний балл CHA2DS2 -VASc составил 3,4±1,3 балла, а средняя масса тела - 66,8±11,4 кг. Пациенты основной группы, показали более низкие значения клиренса креатинина по сравнению с контролем (63,4±24,2 против 73,2±18,0 мл/мин, р<0,001).

При анализе эффективности и безопасности ривароксабана 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 ривароксабана, и разница между группами была статистически значимой (χ2 =12,241, р<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 (р<0,008). Частота эмболии среди групп дозировки не была статистически значимой (р=0,765) (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Анализ факторов риска кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Есть кровотечение  n=23 | Нет кровотечения  n=98 | χ2​ | Р - значение |
| Пол | | | | |
| Мужской | 14 (60,9) | 61 (62,2) | 3,281 | 0,069 |
| Женский | 9 (39,1) | 37 (37,8) |  |  |
| Возраст |  |  |  |  |
| 60-74 лет | 13 (56,5) | 30 (30,6) | 2,693 | 0,001 |
| 75-89 лет | 10 (43,5) | 68 (69,4) |  |  |
| Варикозное расширение вен | | | | |
| Да | 2 (8,7) | 10 (10,2) | 0,064 | 0,780 |
| Нет | 21 (92,3) | 88 (89,8) |  |  |
| Курение​ |  |  |  |  |
| Да | 9 (39,1) | 37 (37,7) | 0,001 | 0,893 |
| Нет | 15 (65,2) | 61 (62,2) |  |  |
| Потребление алкогольных напитков | | | | |
| Да | 5 (21,7) | 22 (22,4) | 0,582 | 0,373 |
| Нет | 18 (78,2) | 76 (77,6) |  |  |
| Гипертония |  |  |  |  |
| Да | 17 (73,9) | 72 (73,5) | 0,003 | 0,956 |
| Нет | 6 (26,1) | 26 (26,5) |  |  |
| Сахарный диабет |  |  |  |  |
| Да | 4 (17,4) | 18 (18,4) | 0,081 | 0,707 |
| Нет | 19 (82,6) | 80 (81,6) |  |  |
| Новые тромбоэмболические события | | | | |
| Да | 0 (0,0) | 1 (1,0) | -- | 0,681 |
| Нет | 23 (100,0) | 97 (99,0) |  |  |
| Суточная доза ривароксабана | | | | |
| 15 мг каждый день | 2 (6,2) | 30 (93,8) | 12,341 | <0,001 |
| 20 мг каждый день | 5 (10,2) | 44 (89,8) |  |  |

Примечание: \* - p <0,05 – различия статистически значимы при сравнении.

При стратификации по возрасту частота кровотечений была положительно связана с возрастом (χ2=12,341, р=0,001), а кровотечение в более старшей группе ≥75 лет было значительно выше, чем в группе в возрасте от 60 до 74 лет (р<0,013) (таблица 4.2.1).

У наших пациентов с ФПНЭ, при сравнительном анализе между группами (варфарин и ривароксабан) по основным параметрам гемостазиограммы изменений не выявлено (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 – Анализ основных показателей крови у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получающих разные дозы ривароксабана

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Основная  группа (n=32) | Контрольная группа (n=49) | χ2​ | Р |
| МНО | 1,02  (0,96-1,09) | 0,986  (0,92-1,04) | −1,659 | 0,088 |
| АЧТВ (секунды) | 30,11  (27,91-32,73) | 30,38  (28,22-32,80) | −0,119 | 0,784 |
| ТВ (секунды) | 10,95  (11,33-12,59) | 11,03  (11,04-12,22) | −1,779 | 0,065 |
| Протромбиновое время | 1,03  (0,98-1,26) | 0,99  (0,95-1,28) | −1,723 | 0,086 |
| Фибриноген | 3,481  (3,142-4,283) | 3,362  (2,712-3,865) | −1,633 | 0,115 |
| АЛТ (Е/л) | 17,76  (13,94-21,63) | 17,38  (12,13-21,72) | −1,082 | 0,394 |
| АСТ (Е/л) | 22,92  (19,82-31,22) | 20,93  (18,77-26,32) | −1,672 | 0,237 |
| Кл/Кр (мкмоль/л) | 43,4  (11,08-78,64) | 44,3  (15,53-68,93) | −1,149 | 0,293 |
| Мочевина крови (мкмоль/л) | 9,32  (5,69-72,02) | 8,87  (4,57-63,59) | −0,781 | 0,358 |
| Количество тромбоцитов (109/л) | 187,0  (154,0-247,0) | 192,0  (174,0-251,0) | −0,583 | 0,363 |
| Протромбиновая активность (%) | 93,75 ± 9,95 | 95,33 ± 10,42 | 1,790 | 0,051 |

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

Таким образом, сравнение исходных данных между группами с кровотечением и без кровотечения показало, что следующие факторы риска кровотечений, как возраст (коэффициент шансов [OR]: 2831, 95% ДИ: 1,416-5,413) и суточная доза ривароксабана (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 фибрилляций предсердий неклапанной этиологии

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметры | b | Wald c2 | OR | 95% | Р |
| Возраст | 1,079 | 1,079 | 2,831 | 1,416-5,413 | <0,001 |
| Суточная доза Ривароксабана | 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 ривароксабана и возрастом у пациентов исследования с кровотечением показал, что, хотя суточная доза ривароксабана снижалась с увеличением возраста пациента, у пациентов пожилого возраста по-прежнему был более высокий риск кровотечения по сравнению с более молодыми пожилыми пациентами.

*Назначение низкой дозы ривароксабана.* Дальнейшим шагом мы изучили эффективность и безопасность ривароксабана в низкой дозе 10 мг в сутки у 40 пациентов старческого возраста ≥80 лет, которые составили основную группу. Контролем послужили 43 пациента в возрасте ≤80 лет, которые получали ривароксабан в стандартной дозе 20 мг в сутки.

Средний возраст исследованных пациентов основной группы составил 84,8±5,30 лет, мужчин было 16 чел. и женщин – 24 чел. Среди них 19 пациентов (9 мужчин и 10 женщин) были в возрасте 80–84 лет и 21 (7 мужчин, 14 женщин) были в возрасте 85–89 лет. Контрольной группой сравнения послужили данные 43 пациентов пожилого и старческого возраста (≤80 лет). Средний вес тела и индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов старческого возраста были значительно ниже, чем в контрольной группе (57,9±8,7 кг против 66,9±9,2 кг, p<0,001 и 21,0±2,34  кг/м 2 против 24,5 ± 3,07  кг/м 2, p <0,001 соответственно). Из 40 пациентов основной группы 18 пациентов (45,0%) имели вес тела менее 50 кг, и эта доля была значительно выше (p<0,001), чем в контрольной группе (20,9%). Более того, среди этих пациентов 7 (17,5%) чел. также показали более низкий Кл/Кр (менее 50 мл/мин) (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Характеристика пациентов исследования

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметры | Основная группа ≥80 лет (n=40) | Контрольная группа ≤80лет  (n=43) | Р -значение |
| Возраст (лет) | 84,8±5,3  (80–89)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 71,0±5,3  (65–79) | <0,001 |
| Мужчины (%) | 16 (40,0%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 24 (55,8%) | <0,001 |
| Женщины (%) | 24 (60,0%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 19 (44,2%) | <0,001 |
| Продолжительность лечения (месяцы) | 11,9±9,71 | 12,4±10,14 | 0,361 |
| Масса тела (кг) | 57,9±8,2[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 66,9±11,1 | <0,001 |
| <50  кг(%) | 15 (37,5%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 10 (23,3%) | <0,001 |
| ИМТ | 21,0±2,34[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 24,5±3,07 | <0,001 |
| Кл/Кр (мл/мин) | 44,9±13,4[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 78,5±16,3 | <0,001 |
| <30 | 7 (17,5%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 1 (2,3%) | <0,001 |
| 30–50 | 19 (47,5%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 6 (14,0%) | <0,001 |
| 50–80 | 12 (30,0%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 21 (48,8%) | <0,001 |
| ≧80 | 2 (5,0%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 15 (34,9%) | <0,001 |
| Оценка CHADS | 2,9±1,21[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 1,8±1,32 | <0,001 |
| Оценка CHA 2 DS 2 -VAS | 4,6±1,38[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 2,87±1,61 | <0,001 |
| Сердечная недостаточность | 17 (35,0%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 10 (23,2%) | <0,001 |
| Гипертония | 34 (85,0%) | 36 (83,7%) | 0,237 |
| Возраст ≧80 лет | 40 (100%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) |  |  |
| Возраст ≤80 лет |  | 43 (100%) |  |
| Диабет | 7 (17,5%)[\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0005) | 11 (25,6%) | <0,05 |
| Инсульт/ТИА | 12 (30,0%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 7 (16,3%) | <0,001 |
| Сосудистые заболевания | 13 (32,5%)[\*\*](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tblfn0010) | 10 (25,6%) | <0,001 |
| Оценка HAS-BLED | 2,4±1,1 | 1,6±0,9 | <0,001 |

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

Было 17 пациентов (42,5%) с [пароксизмальной формой ФП](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/paroxysmal-atrial-fibrillation)и 23 (57,5%) с [персистирующей формой ФП](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/persistent-atrial-fibrillation" \o "Узнайте больше о персистирующей ФП на тематических страницах ScienceDirect, созданных с помощью искусственного интеллекта) . Пароксизмальная ФП встречалась реже, чем в контрольной группе (p<0,05). Средняя продолжительность лечения ривароксабана составила 11,9±9,71 месяца (0,3–37,5 месяца) в основной группе и 12,4±10,1 месяца (0,5–39,7 месяца) в контрольной группе ([таблица](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091450871730237X#tbl0005) 4.2.4).

Оценка CHADS2 в группе пациентов старческого возраста составила 2,9±1,21, а оценка CHA2DS2 –VASc - 4,6 ± 1,38, эти оценки были значительно выше соответствующих оценок в контрольной группе (p<0,001). По сравнению с контрольной группой распространенность сердечной недостаточности, инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) и сосудистых заболеваний была значительно выше (p<0,001), а распространенность диабета значительно ниже (p <0,05) в первой группе.

Показатель HAS-BLED был значительно выше в основной группе пациентов, чем в контрольной группе (2,4±1,1 мл/мин против 1,6±0,9 мл/мин соответственно, p<0,001).

Средний показатель Кл/Кр был значительно ниже в первой группе, чем в контрольной группе (44,9±13,4 мл/мин против 78,5±16,3 мл/мин соответственно, p<0,001). Так, показатель Кл/Кр у 19 пациентов (47,5%) был в пределах от 30 до 50 мл/мин, а у 7 пациентов (17,5%) показатель Кл/Кр был <30 мл/мин.

Средняя доза ривароксабана составила 10,0±2,0 мг/день в основной группе пациентов, что было значительно ниже, чем в контрольной группе (20 мг/день) (p<0,001). У одного пациента основной группы развился [острый инфаркт миокарда по сравнению с нулевым показателем в контрольной группе.](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/acute-heart-infarction) За время наблюдения не было случаев внутричерепного кровоизлияния в обеих сравниваемых группах.

[Желудочно-кишечное кровотечение](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/gastrointestinal-hemorrhage) было обнаружено у 2 пациентов: у одного кровотечение регистрировалось в верхнем отделе пищеварительного тракта, у второго – в нижнем 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](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/epistaxis) (n=1, 2,5%), кровотечение из слизистой полости рта (n=2, 5,0%) и [анемию](https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/anemia) (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 меньшей (10 мг в сутки) дозы, чем рекомендуемая, безопаснее для пожилых пациентов.

**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 ривароксабана – в стандартной дозе 20 мг в сутки (n=21) и варфарин (n=23) по усмотрению пациента с июня 2021 г. по сентябрь 2023 г. Все пациенты исследования не имели нарушения функции почек (СКФ>50 мл/мин; 174±85 пмоль/л против 90±54 пмоль/л). Нами проведен сравнительный анализ показателей свертывания при лечении ривароксабана и варфарином. Две группы были хорошо сбалансированы по своим исходным характеристикам. Средний возраст пациентов составил 78,1±6,4 года (медиана 79 лет, диапазон 66–90 лет) (таблица [4.3.1](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508714002512#tbl0005)).

К основным клиническим нежелательным явлениям относили смерть от всех причин, от сердечной недостаточности, инфаркт миокарда или инсульт. Серьезные геморрагические осложнения определялись как [кровоизлияние в мозг](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cerebral-hemorrhage) или [желудочно-кишечное кровотечение](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/gastrointestinal-bleeding).

Таблица 4.3.1 - Общая характеристика пациентов исследования

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Ривароксабан (n = 21) | Варфарин (n = 23) | Р -значение |
| Возраст, лет (среднее ± стандарт. отклонение) | 79,0 ± 9,2 | 77,5 ± 9,6 | р <0,05 |
| Женщины, *n* (%) | 10 (47,6) | 12 (52,1) | р =0,317 |
| Масса тела, лет | 79,7 ± 6,40 | 76,9 ± 7,51 | р <0,05 |
| Гипертензия, n (%) | 16 (87,1%) | 17 (78,8%) | р =0,293 |
| Ишемическая болезнь сердца,  n (%) / в т.ч. инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 10(35,4%)\*,\*\*  2 (16,1%)\*,\*\* | 9 (45,4%)  2 (21,2%) | р =0,284  р =0,284 |
| Сахарный диабет 1 и 2 типа,  n (%) | 5 (19,3%) \* | 4 (12,1%) \*\* | р =0,195 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) | 1 (9,7%) \* | 1 (15,1%) \*\* | р <0,002 |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%) | 7 (22,6%) \* | 3 (12,1%) \*\* | р =0,238 |
| Риск кровотечений по шкале HAS-BLED (среднее значение) | 1,4 | 1,3 | р <0,02 |
| Риск ТЭО по шкале CHA2DS2 -VASc (среднее значение) | 3,7 | 3,8 | р <0,02 |

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

Из 23 пациентов, получавших варфарин, был один случай смерти от сердечной недостаточности, в то время как у пациентов, принимавших ривароксабан, в течение периода наблюдения не было серьезных клинических нежелательных явлений. Серьезных кровотечений в обеих группах не было.

Изучение коагуляционного статуса в обеих группах через 6 часов после приема препарата показало следующее. В группе варфарина среднее значение МНО составило 1,7±0,21 единиц. При детальном анализе у 1 (4,3%) пациента МНО был в терапевтическом диапазоне (2,0±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 на препарате фарфарин и группа на препарате ривароксабан

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

В группе ривароксабана среднее значение МНО составило 1,6±0,33. При их анализе выявлено, что у 3 (14,3%) пациентов МНО был в терапевтическом диапазоне, их среднее значение составило 2,0±0,43, у 17 ​​пациентов (80,9%) – было выше и у 1 (4,8%) пациента – ниже верхней границы нормальных значений.

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). Тем не менее, F1+2 уровни были значительно выше в группе ривароксабана, чем в группе варфарина (221,6±12,9 пмоль/л против 127±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 ривароксабана, 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 ривароксабана

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Пациенты группы варфарина | Пациенты группы ривароксабана | Р |
| ПВ  (10,7-12,9 сек) | 17,3±1,9 | 16,9±1,6 | р=0,241 |
| АЧТВ  (24-39 сек) | 31,9±2,1 | 30,8±3,6 | р=0,263 |
| Уровень F1+2,  (69–229 пмоль/л) | 127±10,3 | 221,6±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).

Кроме того, по сравнению с пациентами, получавшим варфарин, у которых значение МНО находилось выше нормального диапазона (18 пациентов, МНО=1,2±1,9), уровни ПВ и АЧТВ были одинаковыми как в группе ривароксабана, так и группе варфарина (24,1±4,9  с против 24,8±5,1  с; 35,3±7,4  с против 34,6±4,9  с соответственно).

Мы также провели исследование показателей коагуляционного статуса в зависимости от времени после приема ривароксабана. Для этого у 17 из 21 пациента, принимавших ривароксабана, 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 (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 ривароксабана

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.

Напротив, 70,6% (n = 12/17), 76,5% (n = 13/17) и 70,6% (n = 12/17) значений АЧТВ находились в пределах нормы (24–39 с) через 6, 12 ч и на утро 8 ч после приема препарата, соответственно. Для уровней F1+2 в пределах нормы через 6, 12 и на утро 8 часов оказались 88,2% (n = 15/17), 88,2% (n = 15/17) и 82,4% (n = 14/17), соответственно. Следует отметить, что остальные значения находились в нормальном диапазоне, на уровне нижней границы, что свидетельствует о том, что ни одно из значений F1+2 не было ниже нормального диапазона. При этом, значения ПВ и АЧТВ через 6 ч после приема препарата были достоверно более продолжительными, чем через 12 ч и на утро 8 часов: (23,5±3,41  с против 16,2±2,53  с и 15,8±1,94  с; 37,7±4,32  с против 28,1±5,64 и  29,5±4,75 с, соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов группы ривароксабана (3 чел. или 14,3%, р<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 ривароксабана, чем у пациентов, получавших варфарин (р<0,05).  Не было выявлено существенных различий в ПВ, МНО, АЧТВ и F1+2 между приемами лекарств (через 6, 12 часов и на утро 8 часов) у пациентов, получавших ривароксабана.

В исследовании, проведенном среди 31 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших ривароксабан, были изучены основные параметры системы гемостаза через 1,5-4 часа после приема препарата (максимальная концентрация) у 17 пациентов и через 20-24 часа (период снижения концентрации лекарства в два раза) у 14 пациентов. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев из Бишкека.

Таблица 4.3.4 - Показатели коагуляционных параметров у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получавших ривароксабан и здоровых лиц

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Контрольная группа,  n=15 | Пациенты | |
| 1-я группа,  n=17 (1,5-4 ч) | 2-я группа, n=14 (20-24 ч) |
| Индекс АПТВ | 1,03  (0,89-1,11) | 1,19 \*  (0,88-1,73) | 1,03  (0,81-1,27)) |
| ПТ по Квику (%) | 87,61  (83,1-109,62) | 27,9 \*  (11,32-48,5) | 48,3 \*,\*\*  (27,3-77,4) |
| Концентрация фибриногена (г/л) | 2,24  (2,42-2,83) | 3,31 \*  (1,83-4,67) | 2,77  (1,87-4,19) |
| Активность фактора VIII (%) | 95,71  (66,2-148,6) | 153,7 \*  (94,8-284,8) | 192,9 \*,\*\*  (111,5-251,6) |
| Активность фактора Виллебранда (%) | 88,42  (81,5-103,3) | 147,2 \*  (112,4-271,9) | 135,3 \*  (101,92-229,5) |
| Активность АТ (%) | 92,31  (80,4-110,2) | 114,83 \*, \*\*  (83,5-125,7) | 93,9  (80,6-113,8) |
| Активность РС (%) | 98,5  (71,5-137,9) | 126,3  (83,0-159,6) | 100,7  (78,3-133,5) |

Примечание: \* - р<0,05 - при сравнении показателей пациентов со значением здоровых лиц; \*\* - р<0,05 - при сравнении показателей пациентов между группами

Как показано в таблице 4.3.4, у пациентов первой группы было отмечено значительное увеличение АЧТВ и снижение протромбинового теста по Квику по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о подавлении тромбинообразования под действием ривароксабана. Несмотря на регулярное использование антикоагулянта, концентрации фибриногена, фактора VIII и активность фон Виллебранда оказались значительно повышены. Уровни естественных антикоагулянтных и антитромбиновых активностей оставались выше, чем у контрольной группы. Активности факторов VIII и Виллебранда в первой группе не отличались от контрольных значений (см. таблицу 4.3.4).

Во второй группе исследования концентрации фибриногена и активность естественных антикоагулянтов оставались в пределах нормальных значений. Однако активность антитромбина была значительно ниже по сравнению с первой группой, в то время как показатели активности протеина С не имели различий. Изменения в показателях гемостаза в исследуемых группах на пике концентрации ривароксабана в плазме крови объясняются действием препарата.

Рекомендации по применению новых пероральных препаратов для длительного лечения тромбоэмболических осложнений предполагают однократный ежедневный прием ривароксабана. Однако возникает вопрос: может ли однократный прием ривароксабана поддерживать стабильную гипокоагуляцию в течение 24 часов?

Для ответа на этот вопрос было проведено исследование динамики ингибирования генерации тромбина в течение 24 часов после приема ривароксабана. В исследование включено 25 пациентов (37,6% из 33 больных), среди которых 13 женщин и 12 мужчин в возрасте 65 лет и старше. Кровь для анализа забирали дважды в сутки: через 1,5-4 часа после приема препарата (пиковая концентрация ривароксабана в плазме) у 15 человек и через 19-28 часов (период минимальной концентрации) у 10 пациентов.

Также представлены данные тромбограммы для максимальной концентрации препарата (1,5-4 часа после приема) и минимального содержания ингибитора фXa в плазме (19-24 часа после приема) (таблица 4.3.5). При максимальной концентрации ривароксабана в плазме (через 1,5-4 часа) у пациентов наблюдалось значительное снижение всех исследуемых показателей по сравнению с контрольной группой. Показатели ЭТП и реакции тромбина, как без добавления рч-ТМ, так и в присутствии рч-ТМ, были достоверно снижены в обеих группах, что свидетельствует о выраженном антикоагулянтном эффекте препарата.

Таблица 4.3.5 – Показатели тромбограмм пациентов через 1,5-4 и 19-24 часа после приема ривароксабана и у здоровых лиц

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Контрольная группа,  n=15 | Пациенты с ФПНЭ | |
| Через 1,5-4 часа,  n=25 | Через 19-24 часа  n=21 |
| ЕТР-rh-TM  (нМоль\*мин) | 1635,27  (1221,21-2201,17) | 793,11 \*  (401,23-1471,22) | 1291,38 \*\*  (1327,29-2384,81) |
| ЕТР+rh-TM  (нМоль\*мин) | 792,03  (493,47-1292,46) | 158,32 \*  (401,23-1471,22) | 531,03 \*\*  (257,05-879,90) |
| Peak thrombin-rh-TM (нМ) | 273,82  (183,72-394,09) | 38,8 \*  (12,37-88,3) | 162,66 \*\*  (88,21-237,49) |
| Peak thrombin+rh-TM (нМ) | 169,56  (197,38-336,13) | 25,48 \*  (8,90-57,39) | 101,28 \*\*  (49,50-179,71) |
| Чувствительность к ТМ по ЕТР (%) | 48,67  (19,41-73,35) | 84,92 \*  (57,43-91,27) | 63,94 \*\*  (44,79-89,52) |
| Чувствительность к ТМ по Peak thrombin (%) | 37,92  (16,91-56,43) | 57,33 \*  (32,31-77,38) | 46,3  (11,4-63,8) |

Примечание: \* - р<0,001, \*\* - р<0,002 – достоверно при сравнении показателей пациентов относительно показателей контрольной группы

Через 19-24 часа, при минимальной концентрации антикоагулянта в плазме, эффект ингибитора фXa сохранялся, но был менее выражен. Показатель ЭТП оставался ниже нормы только при добавлении rh-TM. Показатель реакции тромбина был снижен в обеих рецептурах по сравнению с контрольной группой [11].

Полученные результаты подтверждают, что ингибитор фXa обеспечивает гипокоагуляцию в течение как минимум 12 часов за счет усиленного действия системы протеина С. Однако антикоагулянтный эффект ослабевает в течение суток, особенно выраженно через 19-24 часа после приема препарата [22].

Учитывая это обстоятельство, мы провели дополнительное исследование, в котором назначенная стандартная доза ривароксабана (20 мг в сутки) была разделена на два приема: 10 мг утром и 10 мг вечером. Всего в исследование был включен 21 пациент в возрасте 65 лет и старше, которые составили основную группу. Контрольную группу составили данные пациентов, принимавших ривароксабан в стандартной дозе 20 мг за один прием (таблица 4.3.6).

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 | Ривароксабан в один прием | Ривароксабан в два приема |
| Через 19-24 часа  n=17 | Через 19-24 часа, n=17 |
| ЕТР-rh-TM  (нМоль\*мин) | 1635,27  (1221,21-2201,17) | 872,70  (632,84-2074,05) | 1591,38 \*  (1347,29-2084,81) |
| ЕТР+rh-TM  (нМоль\*мин) | 792,03  (493,47-1292,46) | 493,36  (140,14-547,87) | 631,03 \*  (257,05-879,90) |
| Peak thrombin:  -rh-TM (нМ) | 273,82  (183,72-394,09) | 223,31  (37,49-195,52) | 262,66 \*  (88,21-237,49) |
| Peak thrombin:  +rh-TM (нМ) | 169,56  (197,38-336,13) | 99,41  (27,39-143,18) | 141,28 \*  (49,50-179,71) |
| Чувствительность  к ТМ по ЕТР (%) | 48,67  (19,4-73,35) | 76,53  (44,79-89,52) | 53,94 \*  (44,79-89,52) |
| 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: \* - р<0,05 – достоверно при сравнении с одним приемом.

Данные таблицы свидетельствуют о выраженном антикоагулянтном эффекте препарата при приеме стандартной дозы ривароксабана в два приема. При изучении факторов крови через 19-24 часа после приема препарата эффект ингибитора fXa отчетливо сохранялся и достоверно отличался от значений того же времени после однократного приема ривароксабана.

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 ФПНЭ антикоагулянтное действие препарата стабильно сохраняется в течение 24 часов, что четко подтверждается исследованием тромбограммы и является более действенной мерой в профилактике тромбоэмболических осложнений.

Заключение к главе 4.Поскольку большинство пациентов были пожилыми, важно учитывать факторы риска и сопутствующие заболевания, которые чаще встречаются среди пожилых людей и могут увеличить вероятность эпизодов кровотечения. К этим факторам относятся снижение индекса массы тела, нарушение функции почек, неконтролируемое артериальное давление и частые падения. В настоящем исследовании эти факторы существенно не различались между группами.При применении ривароксабана наблюдалась более высокая частота возникновения крупных кровотечений, что подтверждает результаты настоящего исследования, в котором показано значительное увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих ривароксабан, особенно у пациентов с неклапанной мерцательной аритмией с ≥3 сопутствующими заболеваниями

В нашем исследовании большинство пациентов имели один или несколько гериатрических синдромов, которые прямо влияли на низкие показатели использования антикоагулянтов. Поскольку рандомизированные исследования исключали или недостаточно включали пожилых людей с гериатрическими синдромами, а наблюдательные исследования показывают, что гериатрические синдромы связаны с повышенным риском ишемического инсульта и кровотечения, существует необходимость в дальнейших доказательствах для руководства с оптимальным использованием антикоагулянтов у пожилых людей.

Варфарин является наиболее широко используемым антикоагулянтным препаратом. Он также очень эффективен в антагонизме пути коагуляции, зависящего от витамина К, и нарушении образования факторов коагуляции, зависящих от витамина К, таких как факторы II, VII, IX и X, а также протеины C и S. Варфарин хорошо растворяется в воде и почти полностью всасывается из-за своей чрезвычайно высокой биодоступности (приблизительно 100%). Он достигает пиковых концентраций в плазме в течение 90 минут после перорального приема, а его период полувыведения составляет приблизительно 40 часов. Обычно требуется несколько дней, чтобы антикоагулянтный эффект варфарина стабилизировался при постоянной концентрации варфарина [16].

Ривароксабан представляет собой пероральный активный [фактор прямого действия Ха.](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/prothrombinase) Ингибитор, который избирательно и обратимо связывается со свободным связанным с тромбом фактором Ха и фактором Ха в протромбиназном комплексе, значительно снижает образование тромбина и продлевает ПВ и АЧТВ. Ривароксабан быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2 часа после однократного перорального приема, и его всасывание почти полное из-за его высокой биодоступности при пероральном приеме (80–100%) [17].

Основные и важные результаты настоящего исследования заключаются в следующем: у пациентов с ФПНЭ пожилого и старческого возраста значения ПВ и AЧТВ существенно не различались между группой ривароксабан и группой варфарина; однако уровни F1+2 были значительно выше в группе ривароксабана, чем в группе варфарина.

Интересно, что уровни F1+2 не изменялись в зависимости от времени, прошедшего после приема ривароксабана. Однако, как и в некоторых предыдущих исследованиях, показатели ПВ и АЧТВ были повышены через 6 часов после приема препарата и снижались позже, при минимальной концентрации [5, 11]. Удлиненные уровни ПВ и АЧТВ указывают на снижение качества и/или количества некоторых [факторов свертывания](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/blood-clotting-factor) крови, что связано с концентрацией препарата.

С другой стороны, F1+2 является высокочувствительным маркером образования тромбина; это пептид, который расщепляется при активации протромбина и превращается в тромбин, а период полураспада составляет 90 минут [12, 13]. Уровни F1+2 напрямую отражают образование тромбина, который действует как [сериновая протеаза](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/serine-proteinase" \o "Узнайте больше о сериновой протеазе на тематических страницах ScienceDirect, созданных искусственным интеллектом.), превращающая растворимый [фибриноген](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/fibrinogen) в нерастворимые нити фибрина. В настоящем исследовании не было выявлено различий в уровнях F1+2 между 6, 12 часами и утра 8 часов, после приема ривароксабана. Это явление можно объяснить наличием физиологических ингибиторов свертывания крови как [протеин С](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/protein-c), протеин S, антитромбин и [ингибитор пути тканевого фактора](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tissue-factor-pathway-inhibitor) (TFPI) [14, 158].

На пике ривароксабан напрямую ингибирует FXa    и подавляет образование тромбина, а физиологические ингибиторы свертывания сохраняются. Ривароксабан может ингибировать образование тромбина даже в минимальной фазе, что может быть связано с благоприятными результатами по предотвращению [ишемических инсультов](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/brain-ischemia) в исследовании J-ROCKET AF [14, 117, 143].

Поскольку ПВ имеет положительную корреляцию с концентрацией ривароксабана в плазме и имеет пики и минимумы в течение дня, прием лекарств вечером может быть предпочтительнее, чем утром, чтобы избежать травматических кровотечений во время повседневной деятельности. Все шесть измерений показателей коагуляции для ривароксабана возвращались к минимуму или к аналогичному уровню в течение 24-часового цикла, как это наблюдалось при длительном лечении варфарином [162].

Антикоагулянтное действие ривароксабана во время фазы снижения концентрации плазмы может быть обусловлено сохранением физиологических ингибиторов коагуляции, таких как уровни/активность протеина С, в отличие от подавления этих ингибиторов коагуляции после приема варфарина [7, 41].

Таким образом, наши результаты исследования показали, что уровень образования тромбина был более стабильным при приеме стандартной дозы препарата не в один, а в два приема: утром и вечером.

**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 (10 мг в стуки) оказалась безопаснее для пациентов более старческого возраста (≥80 лет) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Было обнаружено, что частота кровотечений достоверно выше по мере увеличения дозы перорального ривароксабана (р<0,001) и с возрастом, особенно у пациентов ≥80 лет (р =0,001). Возраст (коэффициент шансов (OШ: 2,963, 95% ДИ: 1,627–5,396) и суточная доза ривароксабана (OШ: 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 которой были выше в группе ривароксабана.

**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.

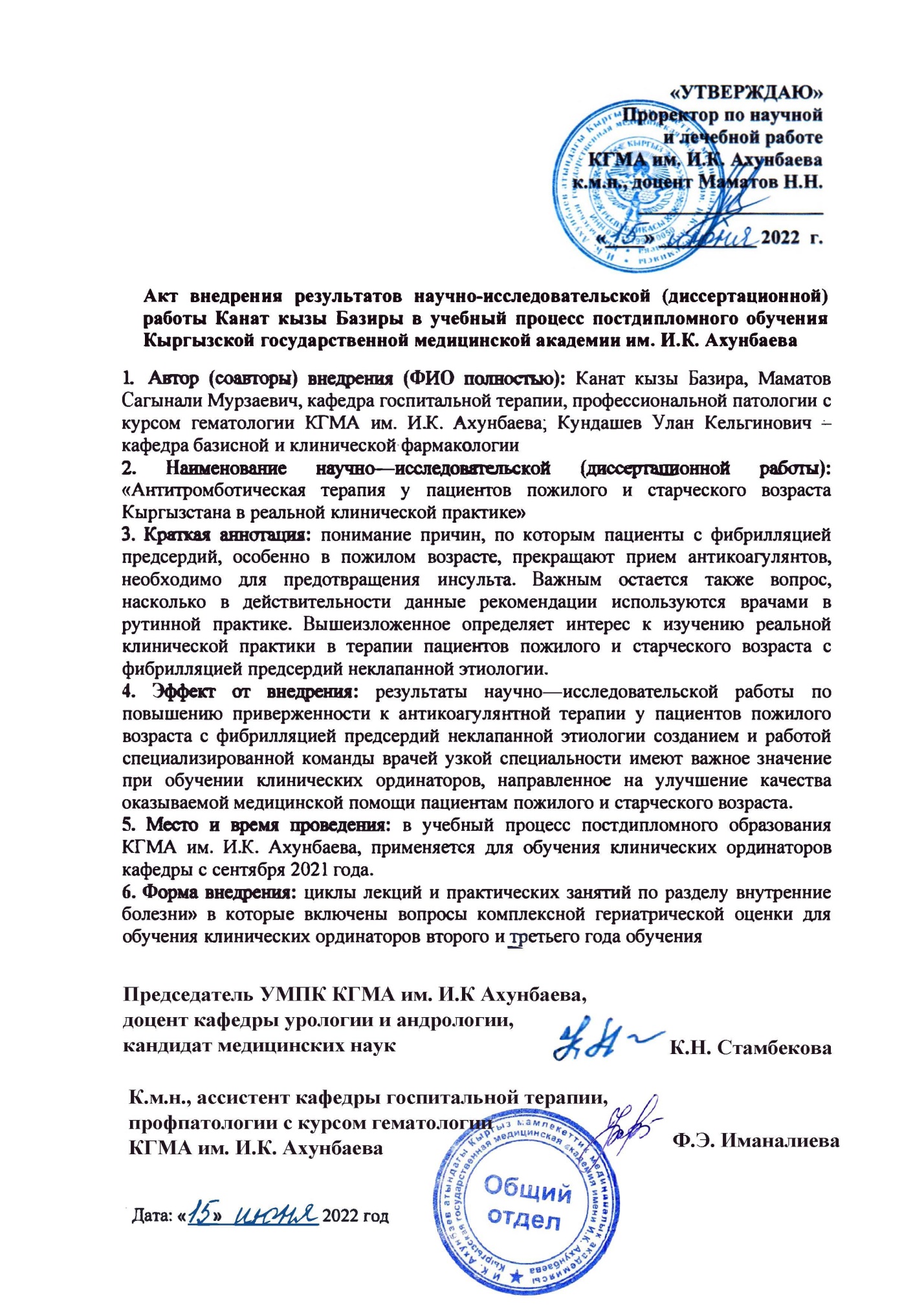
3. При назначении ривароксабана пациентам пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с мультиморбидным фоном и нарушением функции почек рекомендуются уменьшенные дозы ривароксабана (15 мг в сутки); а пациентам более старческого возраста (≥80 лет) - низкие дозы препарата (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.

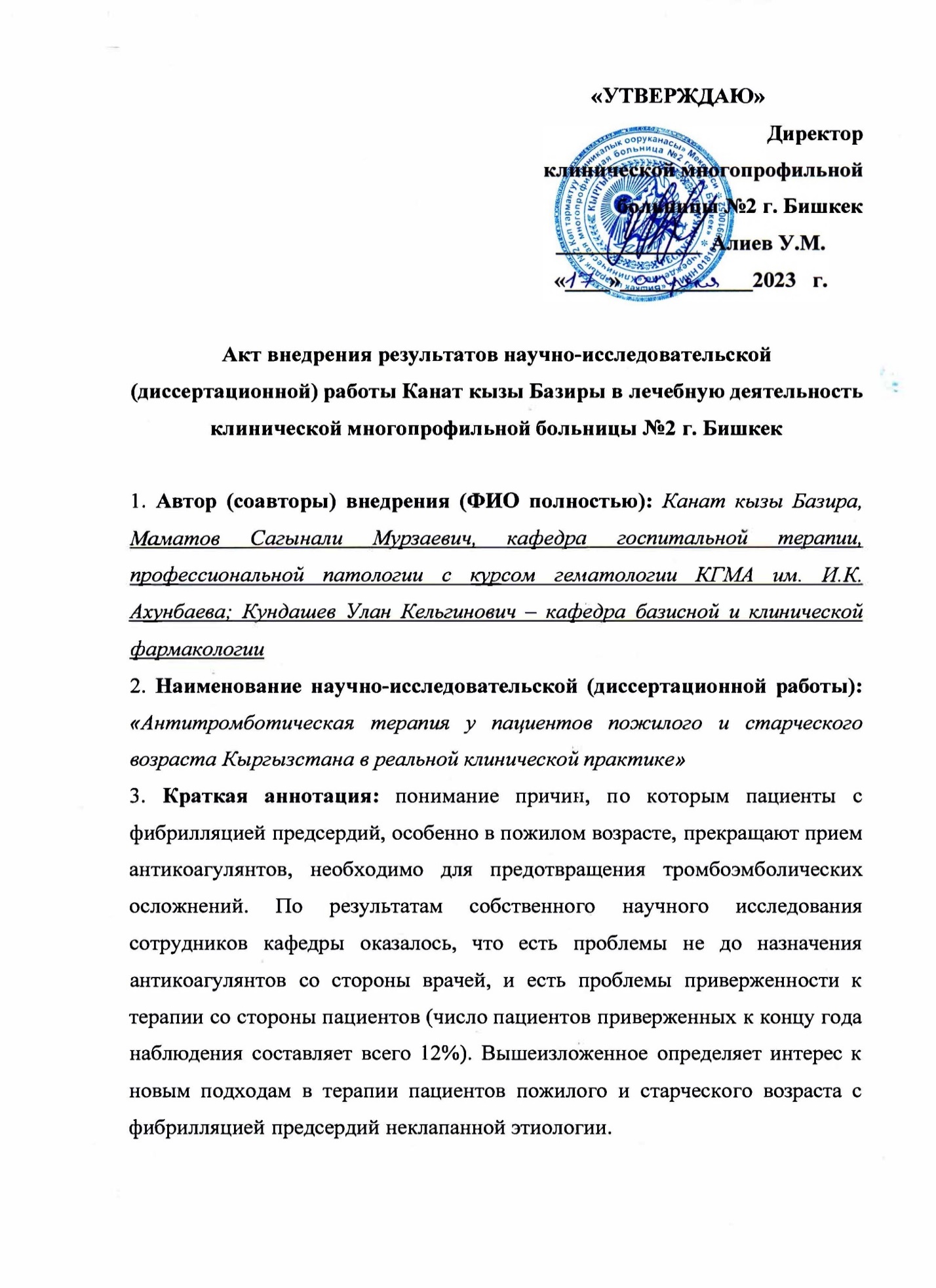
**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

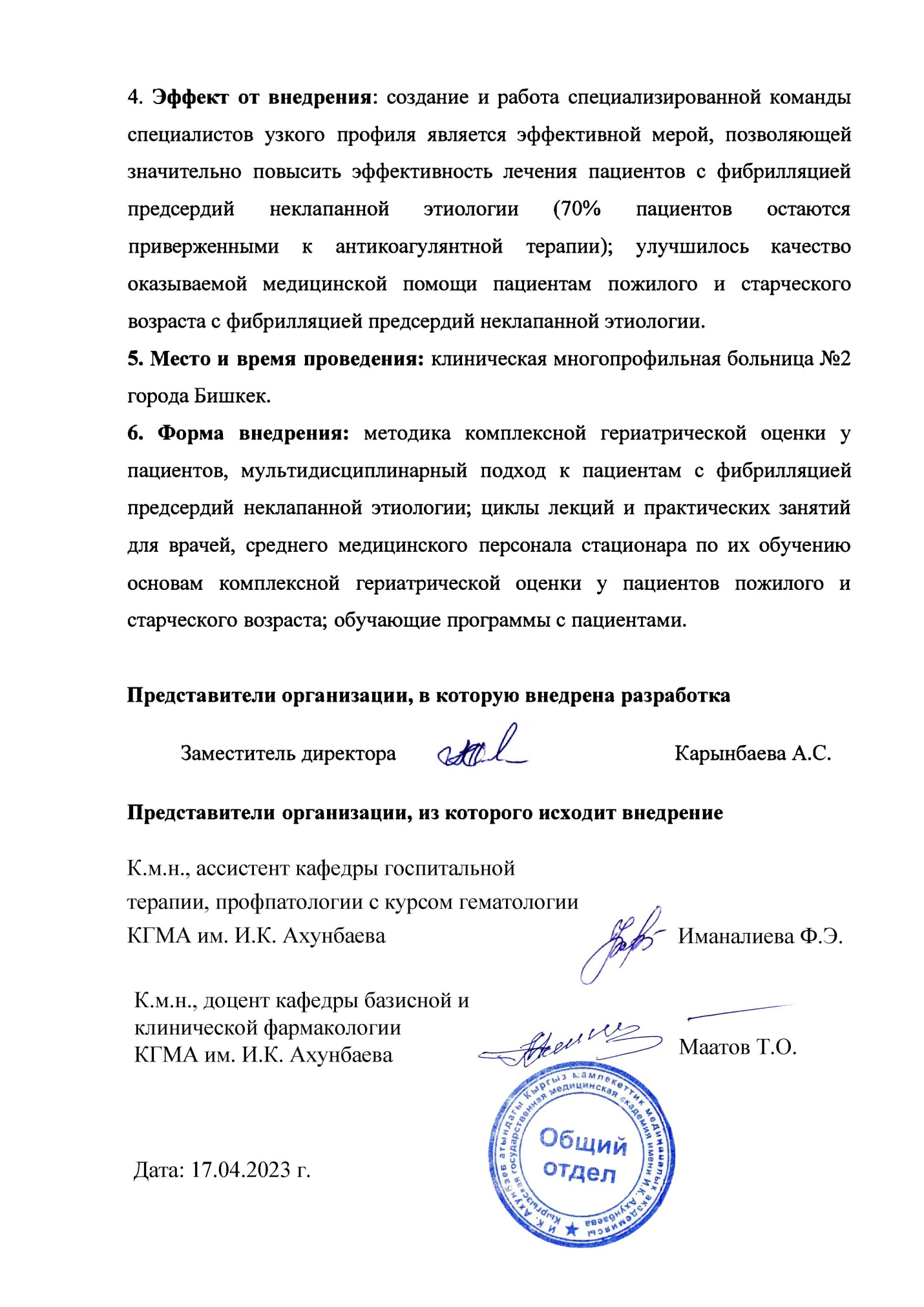
1. **Алексеева, Е. М.** Профилактика тромбоэмболических осложнений при неклапанной форме фибрилляции предсердий на амбулаторном и госпитальном этапах города Москвы: дис. ... канд. мед. наук / Алексеева Екатерина Михайловна. – М., 2016. – 93 с.
2. Амбулаторно-поликлинический Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов, С. С. Якушин и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (5). – С. 470–480.
3. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль / В. В. Якусевич, Е. М. Позднякова, В. В. Якусевич и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (2). – С. 149–152.
4. Анализ антитромботической терапии пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и пути повышения приверженности к лечению / Канат кызы Базира, Н. К. Киндербаева, Н. К. Карабекова и др. // Казанский медицинский журнал. – Казань. - 2021. - Т. 102, № 4. - С. 439-445.
5. 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. – 2021. – №1. – С.40-47.
6. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике / А. А. Соколова, И. Л. Царев, Д. А. Напалков, В. А. Сулимов // Трудный пациент. – 2015. – № 7 (13). – С. 36–40.
7. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: двухлетнее когортное исследование / А. В. Жиленко, А. А. Соколова, И. Л. Царев и др. // Медицинский совет. – 2017. –№ 11. – С. 8–11.
8. **Горбунова, Е. В.** Внедрение централизованного контроля МНО в Кузбассе / Е. В. Горбунова, С. А. Макаров, О. Л. Барабаш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 2. – С. 105–110.
9. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА) / М. М. Лукьянов, С. А. Бойцов, С. С. Якушин и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (4). – С. 366–377.
10. **Дроздова, Е. А.** Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста / Е. А. Дроздова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (2). – С. 179–183.
11. **Канат кызы Базира**. Антитромботическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста Кыргызстана в реальной клинической практике [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30 и 14.03.06 / Канат кызы Базира. – Бишкек, 2023. – 25 с.
12. К вопросу о безопасности пероральных антикоагулянтов прямого действия в повседневной клинической практике / Е. В. Шляхто, Е. И. Баранова, Д. В. Дупляков и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С. 164–166.
13. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? / Р. М. Линчак, О. Г. Компаниец, А. М. Недбайкин и др. // Кардиология. – 2015. – № 6 (55). – С. 34–39.
14. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF / Е. В Шляхто, А. В. Ежов, С. А. Зенин и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9 (149). – С. 21–27.
15. **Колбин, А. С.** Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018.–№ 92. – С. 42–48.
16. **Кропачева, Е. С.** Фармакогенетика варфарина / Е. С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2015. – № 1. – С. 107–111.
17. **Крюков, А. В.** Фармакокинетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов / А. В. Крюков, Д. А. Сычев, О. В. Терещенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 3. – С. 416–421.
18. **Напалков, Д. А.** Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта / Д. А. Напалков, А. А. Соколова, В. В. Фомин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (1). – С. 95–99.
19. Обзор и сравнительный анализ современных обновленных рекомендаций по тактике лечения пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Г. И. Сторожаков, Е. М. Алексеева, А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин // РМЖ. – 2014. – № 6. – С. 32–42.
20. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутишенко, А. В Захарова (от имени рабочей группы регистра «ПРОФИЛЬ») // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (6). – С. 625–630.
21. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники / А. А. Соколова, А. В. Жиленко, И. Л. Царев и др. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125). – С. 32–37.
22. 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.
23. **Рычков, А. Ю.** Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / А. Ю. Рычков, Н. Ю. Хорькова, А. В. Минулина // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 85–88.
24. **Сердечная, Е. В.** Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в практике врача терапевта / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева, И. Н. Рябая // Трудный пациент. – 2016. – № 4 – 5 (14). – С. 7–10.
25. 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.
26. Современный подход к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты / М. В. Хруслов, И. Ю. Уханова, В. И. Лобачев и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – № 6 (8).
27. Специализированный гериатрический осмотр [Электронный ресурс] [Текст] / С. Г. Горелик, А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, С. В. Богат // Инструкция по применению компьютерной программы «Оптимизация ухода в гериатрии в зависимости от степени старческой астении». 2014. – URL: <http://gerontolog.info>.
28. **Сулимов, В. А**. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования / В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, А. А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (2). – С. 116–123.
29. **Хохлова, Ю. А**. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике / Ю. А. Хохлова, Е. О. Алдохина, Ю. И. Дудоладова // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2016. – № 15 (3). – С. 24–30.
30. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland [Text] / N. F. Murphy, C. R. Simpson, P. S. Jhund et al. // Heart. – 2007. – Vol. 93 (5). – P. 606-12.
31. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score [Text] / D. E. Singer, Y. Chang, L. H. Borowsky et al. // J Am Heart Assoc. – 2013. - № 2. - e000250.
32. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET Study [Text] / H. Reinecke, C. Engelbertz, R. Bauersachs et al. // Circulation. – 2023. – Vol. 147 (4). – P. 296-309.
33. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants [Text] / A. T. Cohen, N. R. Hill, X. Luo et. al. // Int J Cardiol. 2018; 269: 174-81
34. ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee [Text] / D. J. Kumbhani, C. P. Cannon, C. J. Beavers et al. // J Am Coll Cardiol. – 2021. Vol. 77 (5). – P. 629-58.
35. Acute Effects of Coffee Consumption on Health among Ambulatory Adults [Text] / G. M. Marcus, D. G. Rosenthal, G. Nah et al. // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 388 (12). – P. 1092-100.
36. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation [Text] / M. C. Fang, Y. Chang, E. M. Hylek et al. // Ann Intern Med. - 2004. – Vol. 141 (10). – P. 745-52.
37. AF-CHF Trial Investigators. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure [Text] / I. Suman-Horduna, D. Roy, N. Frasure-Smith et al. // J Am Coll Cardiol. -  2013. – 61 (4). – P. 455-60.
38. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Text] / Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. // Circulation. – 2022. – Vol. 145 (18). - e895-1032.
39. AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [Text] / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins et al. // Circulation. - 2019. – 140. - e12551.
40. **Andò, G**. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis [Text] / G. Andò, P. Capranzano // Int J Cardiol. – 2017. – № 231. – P. 162-9.
41. Anticoagulant Use for Atrial Fibrillation Among Persons with Advanced Dementia at the End of Life [Text] / G. M. Ouellet, T. R. Fried, L. G. Gilstrap et al. // JAMA Intern Med. – 2021. – Vol. 181. – P. 1121-3.
42. ANZCTR. Randomised evaluation of the impact of catheter ablation on psychological distress, neurocognitive function, and arrhythmia outcomes in atrial fibrillation.2023.https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN= 12618000062224.
43. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [Text] / С. Т. January, L. S. Wann, J. S. Alpert et al. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – № 64. - e1-76.
44. **Arahata, M.** Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities [Text] / Arahata M., Asakura H. // Clinical Interventions in Aging. – 2018. – Vol. 2018 (13). – P. 1675-1690.
45. Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial [Text] / Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. // Am J Med. – 2018. -131 (3). – P. 269-275.e2.
46. Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation [Text] / M. V. Perez, K. W. Mahaffey, H. Hedlin H. et al. // N Engl J Med.  – 2019. - 381 (20). – P. 1909-17.
47. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation [Text] / A. L. Klein, R. A. Grimm, R. D. Murray et al. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344 (19). – P. 1411-20.
48. Association of Adding Aspirin to Warfarin Therapy Without an Apparent Indication With Bleeding and Other Adverse Events [Text] / J. K. Schaefer, Y. Li, X. Gu et al. // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179 (4). – P. 533-41.
49. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / M. S. Randhawa, R. Vishwanath, M. P. Rai et al. // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3 (4). - e202175.
50. Associations of Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery with Stroke, Subsequent Arrhythmia, and Death: A Cohort Study [Text] / K. C. Siontis, B. J. Gersh, S. A. Weston et al. // Ann Intern Med. – 2022. – Vol. 175 (8). – P. 1065-72.
51. Association of Patient Priorities-Aligned Decision-Making With Patient Outcomes and Ambulatory Health Care Burden Among Older Adults With Multiple Chronic Conditions: A Nonrandomized Clinical Trial [Text] / M. E. Tinetti, A. D. Naik, L. Dindo et al. // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179 (12). – P.1688-97.
52. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer’s dementia [Text] / T. J. Bunch, J. P. Weiss, B. G. Crandall et al. // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 433-7.
53. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts [Text] / H. Stefansdottir, D. O. Arnar, T. Aspelund et al. Stroke. – 2013. – Vol. 44 (4). – P. 1020-5.
54. BAFTA investigators. A cross-sectional study of quality of life in an elderly population (75 years and over) with atrial fibrillation: secondary analysis of data from the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study [Text] / A. K. Roalfe, T. L. Bryant, M. H. Davies et al. // Europace. – 2012. – Vol. 14 (10). – P. 1420-7.
55. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation [Text] / J. Spertus, P. Dorian, R. Bubien et al. // Circ AR rhythm Electrophysiology. – 2011. Vol. 4 (1). – P. 15-25.
56. Development of a Clinically Feasible Process for Identifying Individual Health Priorities [Text] / Naik AD, Dindo LN, Van Liew JR, et al. // A. D. Naik, L. N. Dindo, J. R. Van Liew JR et al. J Am Geriatr Soc. – 2018. Vol. 66 (10). – P. 1872-9.
57. Direct comparison of low-dose dabigatran and rivaroxaban for effectiveness and safety in patients with non-valvular atrial fibrillation [Text] / S. W. Meng, T. T. Lin, M. T. Liao, Y. M. Chen, C. L. Lai // Zhonghua Minguo Xinzangxue Hui Zazhi. – 2019. – Vol. 35 (1). – P. 42-54.
58. **Boyd, C**. Decision Making for Older Adults With Multiple Chronic Conditions: Executive Summary for the American Geriatrics Society Guiding Principles on the Care of Older Adults With Multimorbidity [Text] / C. Boyd, C. D. Smith, F. A. Masoudi et al. // J Am Geriatr Soc. – 2019. – Vol. 67 (4). – P. 665-73.
59. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults [Text] / J Am Geriatr Soc. – 2023. – 71 (7). – P. 2052-81.
60. CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial [Text] / D. L. Packer, D. B. Mark, R. A. Robb et al. // JAMA. – 2019. – Vol. 321 (17). – P. 1261-74.
61. CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial [Text] / D. B. Mark, K. J. Anstrom, S. Sheng et al. // JAMA. -  2019. – Vol. 321 (13). – P. 1275-85.
62. CABANA Investigators. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial [Text] / D. L. Packer, J. P. Piccini, R. Y. Monahan et al. // Circulation. –  2021. – Vol. 143 (14). – P. 1377-90.
63. CABANA Investigators. Association Between Age and Outcomes of Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: Results From the CABANA Trial [Text] / T. D. Bahnson, A. Giczewska, D. B. Mark et al. // Circulation. -  2022. – Vol. 145 (11). – P. 796-804.
64. Canadian Health Libraries Association. Adolescents et jeunes adultes [Text] / 2018. https://extranet.santecom.qc.ca/wiki/!biblio3s/doku. php?id = concepts:adolescents-et-jeunes-adultes.
65. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure [Text] / N. F. Marrouche, J. Brachmann, D. Andresen et al. // N Engl J Med. – 2018. – 378 (5). - 417-27.
66. Catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. F. Imberti, W. Y. Ding, A. Kotalczyk et al. // Heart 2021. – Vol. 107 (20). – P. 1630-6.
67. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation [Text] / L. Fauchier, O. Villejoubert, N. Clementy et al. // Am J Med. - 2016. – Vol. 129 (12). – P. 1278-87.
68. Centers for Medicare & Medicaid Services. Percutaneous Left Atrial Appendage (LAA) Closure Therapy. Decision Memo. 2016. https:// [www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncacal-decisionmemo.aspx? proposed=N&NCAId=281&bc=AAAAAAAAQAAA&%20](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncacal-decisionmemo.aspx?%20proposed=N&NCAId=281&bc=AAAAAAAAQAAA&%20).
69. Clinical Evaluation of Factor XIa Inhibitor Drugs: JACC Review Topic of the Week [Text] / J. Harrington, J. P. Piccini, J. Y. Alexander et al. // J Am Coll Cardiol. – 2023. – Vol. 81. – P. 771-9.
70. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [Text] / C. Wilkinson, J. Wu, S. D. Searle et al. // BMC Med. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 401.
71. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial [Text] / T. Svennberg, L. Friberg, V. Frykman et al. // Lancet. – 2021. – 398 (10310). – P. 1498-506.
72. Clinical Trials.gov. Strategies for the Management of Atrial Fibrillation in patiEnts Receiving Dialysis (SAFE-D). - 2023. https://clinicaltrials. gov/study/NCT03987711.
73. Clinical Trials.gov. Study of the Benefit / Risk Ratio of Oral Anticoagulation in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation. - 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02886962>.
74. Clinical Trials.gov. Engaging Patients to Help Achieve Increased Patient Choice and Engagement for AFib Stroke Prevention (ENHANCE-AF). 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04096781>.
75. Clinical Trials.gov. HEARTLINE - A Heart Health Study Using Digital Technology to Investigate If Early AF Diagnosis Reduces the Risk of Thromboembolic Events Like Stroke IN the Real-World Environment [Text] / 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04276441>.
76. Clinical Trials.gov. Systematic NT-proBNP and ECG Screening for Atrial Fibrillation Among 75-Year-Old Subjects in the Region of Stockholm, Sweden - STROKESTOP II. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/ NCT02743416.
77. Cluster randomised controlled trial of screening for atrial fibrillation in people aged 70 years and over to reduce stroke: protocol for the pilot study for the SAFER trial [Text] / K. Williams, R. N. Modi, A. Dymond et al. // BMJ Open. – 2022. – 12 (9). - e065066.
78. Common non-cardiovascular multimorbidity groupings and clinical outcomes in older adults with major cardiovascular disease [Text] / S. D. Sison, K. J. Lin, M. Najafzadeh et al. // J. Am Geriatr Soc. – 2023. – Vol. 71 (10). – P. 3179-88.
79. Comparing Patient and Provider Experiences with Atrial Fibrillation to Highlight Gaps and Opportunities for Improving Care [Text] / B. M. Vest, D. M. Quigley, D. F. Lillvis et al. // J Gen Intern Med. – 2022. – Vol. 37 (12). – P. 310513.
80. Comparative performance of distinct frailty measures among patients undergoing percutaneous left atrial appendage closure [Text] / A. Wang, E. G. Ferro, J. Xu et al. // Pacing Clin Electrophysiol. – 2023. – Vol. 46 (3). – P. 242-50.
81. **Dewing, J.** A critique of the Barthel Index [Text] / J. Dewing // Br J Nurs. –1992. – Vol. 1 (7). – P. 325–329.
82. **Diener, H. C.** Atrial fibrillation and cognitive function. [Text] / H. C. Diener, R. G. Hart, P. J. Koudstaal, D. A. Lane, G. Y. H. Lip // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 73 (5). – P. 612–9.
83. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis [Text] / J. Steffel, R. P. Giugliano, E. Braunwald et al. // J Am Coll Cardiol. -  2016. – Vol. 68 (11). – P. 1169-78.
84. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial [Text] / H. S. Abed, G. A. Wittert, D. P. Leong et al. // JAMA. -  2013. – Vol. 310 (19). - 2050-60.
85. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation [Text] / E. Z. Soliman, A. F. Rahman, Z. M. Zhang et al. // Hypertension. – 2020. – Vol. 75 (6). – P. 1491-6.
86. ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [Text] / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42 (5). – P. 373-498.
87. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) [Text] / Eur Heart J 2024;ehae176.
88. Estimating Vitamin K Antagonist Anticoagulation Benefit in People With Atrial Fibrillation Accounting for Competing Risks: Evidence From 12 Randomized Trials [Text] / S. J. Shah, C. van Walraven, S. Y. Jeon et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2024. – Vol. 17 (4). - e010269.
89. **Fraenkel, L**. Individualized medical decision making: necessary, achievable, but not yet attainable [Text] / L. Fraenkel, T. R. Fried // Arch Intern Med. – 2010. - № 170. – P. 566-9.
90. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin In a Cohort Study of Older Adults with Atrial Fibrillation [Text] / D. H. Kim, A. Pawar, J. J. Gagne et al. // Ann Intern Med. – 2021. – Vol. 174 (9). – P. 1214-23.
91. Frailty in patients undergoing percutaneous left atrial appendage closure [Text] / A. Wang, E. G. Ferro, Y. Song et al. // Heart Rhythm. – 2022. – Vol. 19 (5). - P. 814-21.
92. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1187000 patients [Text] / M. Proietti, G. F. Romiti, V. Raparelli et al. // Ageing Res Rev. – 2022. - № 79. - 101652.
93. Genetic Obesity and the Risk of Atrial Fibrillation: Causal Estimates from Mendelian Randomization [Text] / N. A. Chatterjee, F. Giulianini, B. Geelhoed et al. // Circulation. – 2017. – Vol. 135 (8). - P. 741-54.
94. Geriatric Syndromes and Atrial Fibrillation: Prevalence and Association with Anticoagulant Use in a National Cohort of Older Americans [Text] / S. J. Shah, M. C. Fang, S. Y. Jeon, S. E. Gregorich [et al.] // J Am Geriatr. -  2021. – Vol. 69 (2) – P. 349-56.
95. **Guigoz, Y.** The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging. –2006. – Vol. 10 (6). – P.466-487. M.J. Kaiser, J.M. Bauer, C. Ramsch et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. [Text] / Guigoz Y. // J Nutr Health Aging. – 2009. – Vol. 13. – P.782-788.
96. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions [Text] / T. R. Fried, M. E. Tinetti, L. Iannone et al. // Arch Intern Med. – 2011. – Vol. 171 (20). – P. 1854-6.
97. **Hernandez, I.** Geographic Variation in the Use of Oral Anticoagulation Therapy in Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [Text] / I. Hernandez, S. Saba, Y. Zhang // Stroke. -  2017. – Vol. 48 (4). – P. 2289-91.
98. **Huxley, R. R.** Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation [Text] / R. R. Huxley, K. B. Filion, S. Konety, A. Alonso // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 108 (1). – P. 56-62.
99. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / A. Alonso, S. K. Agarwal, E. Z. Soliman et al. // Am Heart J. – 2009. – Vol. 158 (1) – P. 111-7.
100. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007 [Text] / J. P. Piccini, B. G. Hammill, M. F. Sinner et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2012. - Vol. 5 (1). – P. 85-93.
101. **Inouye, S. K.** Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept [Text] / S. K. Inouye, S. Studenski, M. E. Tinetti // J Am Geriatr Soc. – 2007. Vol. 55 (5). – P. 780-91.
102. Impact of Frailty on Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Who Underwent Cardiac Ablation Using a Nationwide Database [Text] / C. Diaz-Arocutipa, D. Carvallo-Castañeda, [M. Chumbiauca](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chumbiauca+M&cauthor_id=37487408) et al. // Am J Cardiol. -  2023. - № 203. – P. 98-104.
103. Impact of Catheter Ablation on Cognitive Function in Atrial Fibrillation: A Randomized Control Trial [Text] / A. M. Al-Kaisey, R. Parameswaran, C. Bryant et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2023. – Vol. 9 (7 Pt 2). – P. 1024-34.
104. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study [Text] / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D’Agostino et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98 (10). – P. 946-52.
105. IMPACT-AF investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial [Text] / D. Vinereanu, R. D. Lopes, M. C. Bahit et al. // Lancet. – 2017. – Vol. 390 (10104). – P. 1737-46.
106. Impact of Proteinuria and Glomerular Filtration Rate on Risk of Thromboembolism in Atrial Fibrillation: the ATRIA Study [Text] / A. S. Go, M. C. Fang, N. Udaltsova et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (). – P. 1363-9.
107. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial [Text] / J. H. Svendsen, S. Z. Diederichsen, S. Højberg et al. // Lancet 2021. – Vol. 398 (10310). – P. 1507-16.
108. **Johnson, S.G**. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy [Text] / S. G. Johnson, K. Rogers, T. Delate, D. M. Witt // Chest. – 2008. – Vol. 133 (4). – P. 948-54.
109. Left Atrial Appendage Occlusion in the Elderly: Insights From PROTECT-AF, PREVAIL, and Continuous Access Registries [Text] / S. Sulaiman, K. Roy, H. Wang et al. // JACC Clin Electrophysiol. – 2023. – Vol. 9 (5). – P. 669-76.
110. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study [Text] / D. Kim, P. S. Yang, J. H. Sung et al. // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41 (47). – P. 4483-93.
111. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study [Text] / L. Staerk, B. Wang, S. R. Preis et al. // BMJ. – 2018. – Vol. 361. - k1453.
112. Long-term individual and population functional outcomes in older adults with atrial fibrillation [Text] / Parks AL, Jeon SY, Boscardin WJ, et al. // J Am Geriatr Soc. – 2021. – Vol. 69 (6). – P. 1570-8.
113. MAFA II Investigators. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation [Text] / Y. Guo, H. Wang, H. Zhang et al. // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74 (19). – P. 2365-75.
114. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited [Text] / T. Watson, E. Shantsila, G. Y. Lip // Lancet. – 2009. – Voil. 373 (9658). – P. 155-66.
115. Medicare Mandates for Shared Decision Making in Cardiovascular Device Placement [Text] / C. E. Knoepke, L. A. Allen, D. B. Kramer, D. D. Matlock // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2019. – Vol. 12 (7). - e004899.
116. Members of the Secondary Panel. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation [Text] / J. G. Andrade, M. Aguilar, C. Atzema et al. // Can J Cardiol. – 2020. – Vol. 36 (12). – P. 1847-948.
117. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [Text] / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // Ann Intern Med. - 2007. – Vol. 146 (12). – P. 857-67.
118. MORGAM consortium. Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium [Text] / B. Morseth, B. Geelhoed, A. Linneberg et al. // Open Heart. - 2021. – Vol. 8 (2). - e001624.
119. **Morgan, S**. Randomised trial of two approaches to screening for atrial fibrillation in UK general practice [Text] / S. Morgan, D. Mant // Br J Gen Pract. – 2002. – Vol. 52 (373-4). – P. 377-80.
120. **Mozaffarian, D**. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study [Text] / D. Mozaffarian, C. D. Furberg, B. M. Psaty, D. Siscovick // Circulation. – 2008. – P. 118 (8). – P. 800-7.
121. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study [Text] / A. S. De Vriese, R. Caluwé, L. Pyfferoen et al. // J Am Soc Nephrol. – 2020. – Vol. 31 (1). – P. 186-96.
122. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: diagnosis and management [Text] / 2021. https://www.nice.org.uk/ guidance/ng196.
123. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world [Text] / H. Alnsasra, M. Haim, A. B. Senderey et al. // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16 (1). – P. 31-7.
124. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation [Text] / S. J. Shah, D. E. Singer, M. C. Fang et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2019. – Vol. 12 (11). - e006212.
125. Opportunistic screening versus usual care for detection of atrial fibrillation in primary care: cluster randomised controlled trial [Text] / S. B. Uittenbogaart, N. Verbiest-van Gurp, W. A. Lucassen et al. // BMJ. – 2020. - 370: m3208.
126. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis [Text] / C. van Walraven, R. G. Hart, D. E. Singer et al. // JAMA. – 2002. – Vol. 288 (19). – P. 2441-8.
127. Outcomes of Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion in the Elderly [Text] / K. R. Ahuja, R. W. Ariss, D. Kolte et al. // JACC Cardiovasc Interv. - 2021. – Vol. 14 (24). – P. 2752-4.
128. **Pangman, V.C.** "An Examination of Psychometric Properties of the Mini-Mental Status Examination and the Standardized Mini-Mental Status Examination: Implications for Clinical Practice" [Text] / V.C. Pangman, J. Sloan, L. Guse // Applied Nursing Research. – 2000. – Vol. 13 (4). – P. 209–213.
129. Participation of Older Adults in Clinical Trials for New Drug Applications and Biologics License Applications From 2010 Through 2019 [Text] / S. W. J. Lau, Y. Huang, J. Hsieh et al. // JAMA Netw Open. - 2022. – Vol. 5 (10). - e2236149.
130. Patient-reported outcomes and subsequent management in atrial fibrillation clinical practice: Results from the Utah me VAL AF program [Text] / B. Zenger, M. Zhang, A. Lyons et al. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2020. – Vol. 31 (12). – P. 3187-95.
131. Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Text] / J. A. Joglar, M. K. Chung, A. L. Armbruster et al. // Circulation. – 2024. - № 149. - e1-156.
132. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation [Text] / P. Osmancik, D. Herman, P. Neuzil et al. // J Am Coll Cardiol. – 2020. Vol. 75 (25). - 3122-35.
133. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study [Text] / J. Heeringa, D. A. van der Kuip, A. Hofman et al. // Eur Heart J. – 2006. – P. 27 (8). – P. 949-53.
134. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study [Text] / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips et al. // JAMA. – 2001. -Vol. 285 (18). – P. 2370-5.
135. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease [Text] / W. Ananthapanyasut, S. Napan, E. N. Rudolph et al. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010. – Vol. 5 (2). - P. 173-81.
136. Profiling clinical characteristics and treatment patterns among non-valvular atrial fibrillation patients: A Real-World analysis in Dubai, United Arab Emirates [Text] / Open Med J 2019; 6(1): 33-41.
137. randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial [Text] / D. R. Jr. Holmes, S. Kar, M. J. Price et al. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64 (1). - 1-12.
138. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial [Text] / D. R. Holmes, V. Y. Reddy, Z. G. Turi et al. // Lancet 2009. – Vol. 374 (9689). – P. 534-42.
139. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial [Text] / V. Y. Reddy, H. Sievert, J. Halperin et al. // JAMA. – 2014. – Vol. 312. – P. 1988-98.
140. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [Text] / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters // Chest. – 2010. - Vol. 137 (2). – P. 263-72.
141. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data [Text] / S. Chen, H. Pürerfellner, C. Meyer et al. // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41 (30). – P. 2863-73.
142. **Rietbrock, S**. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme [Text] / S. Rietbrock, E. Heeley, J. Plumb, T. van Staa // Am Heart J. – 2008. – Vol. 156 (1). – P. 57-64.
143. ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of ROCKET AF [Text] / G. J. Hankey, M. R. Patel, S. R. Stevens et al. // Lancet Neurol. – 2012. – Vol. 11 (4). – P. 315-22.
144. **Rockwood, K.** Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources [Text] / K. Rockwood, O. Theou // Can Geriatr J. - 2020. – Vol. 23 (3). – P. 210-5.
145. **Royle, P**. A simplified search strategy for identifying randomised controlled trials for systematic reviews of health care interventions: a comparison with more exhaustive strategies [Text] / P. Royle, N. Waugh // BMC Med Res Methodol. - 2005. – Vol. 5 (23). - P. 1-7.
146. **Rubenstein, L. Z.** Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence [Text] / L. Z. Rubenstein, A. E. Stuck, A. L. Siu, D. Wieland // J Am Geriatr Soc. – 1991. Vol. 39 (S1). – P. 8S-16S, discussion 17S-8S.
147. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial [Text] / A. S. De Vriese, R. Caluwé, H. Van Der Meersch et al. // J Am Soc Nephrol. – 2021. – Vol. 32 (6) – P. 1474-83.
148. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial [Text] / L. P. T. Joosten, S. van Doorn, P. M. van de Ven et al. // Circulation. – 2024. – Vol. 149 (4). – P. 279-89.
149. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea [Text] / R. D. McEvoy, N. A. Antic, E. Heeley et al. // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375 (10). – P.919-31.
150. Screening for Atrial Fibrillation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Text] / L. Kahwati, G. N. Asher, Z. O. Kadro et al. // Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.
151. Screening for Atrial Fibrillation in Older Adults at Primary Care Visits: VITAL-AF Randomized Controlled Trial [Text] / S. A. Lubitz, S. J. Atlas, J. M. Ashburner et al. // Circulation. – 2022. – 145 (13). – P. 946-54.
152. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence [Text] / [Y. Miyasaka](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Miyasaka+Y&cauthor_id=16818816), [M. E. Barnes](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Barnes+ME&cauthor_id=16818816), [B. J. Gersh](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Gersh+BJ&cauthor_id=16818816) et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114 (2). – P. 119-25.
153. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium [Text] / A. Alonso, B. P. Krijthe, T. Aspelund et al. // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2 (2). - e000102.
154. SMART Study Group. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study [Text] / G. Ocak, M. B. Rookmaaker, A. Algra et al. // J Thromb Haemost. – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 65-73.
155. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Text] / A. K. Pandey, I. Okaj, H. Kaur et al. // J Am Heart Assoc. – 2021. - № 10. - e022222.
156. STEP-UP AFIB Writing Group. Randomized evaluation of decision support interventions for atrial fibrillation: Rationale and design of the RED-AF study [Text] / A. E. Jones, M. M. McCarty, J. P. Brito et al. // Am Heart J. – 2022. – № 248. – P. 42-52.
157. Stroke Prophylaxis with Apixaban in CKD5 Patients with Atrial Fibrillation (SACK). 2021. https://njurmed.se/stroke-prophylaxiswith-apixaban-in-ckd5-patients-with-atrial-fibrillation-sack/.
158. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation [Text] / C. Cameron, D. Coyle, T. Richter et al. // BMJ Open. - 2014. – Vol. 4 (6). - e004301.
159. Systematic collection of patientreported outcomes in atrial fibrillation: feasibility and initial results of the Utah mEVAL AF programme [Text] / B. A. Steinberg, J. Turner, A. Lyons et al. // Europace. – 2020. – Vol. 22 (3). – P. 368-74.
160. **Tennant, A.** The Barthel Index: an ordinal score or interval level measure? [Text] / A. Tennant, J. M. Geddes, M. A. Chamberlan // Clin Rehabil. –1996. – Vol. 10. – P. 301-8.
161. The impairment of healthrelated quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy [Text] / P. Dorian, W. Jung, D. Newman et al. // J Am Coll Cardiol. – 2000. – Vol. 36 (4). – P. 1303-9.
162. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation [Text] / D. E. Singer, Y. Chang, M. C. Fang et al. // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 151 (11). – P. 297305.
163. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification [Text] / G. J. Wynn, D. M. Todd, M. Webber // Europace. – 2014. – Vol. 16 (7). – P. 965-72.
164. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry [Text] / J. V. Freeman, P. Varosy, M. J. Price et al. // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75 (13). – P. 1503-18.
165. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Text] / M. J. Page, J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt et al. // BMJ. – 2021. - 372: n71.
166. The Rhythm Evaluation for Anticoagulation With Continuous Monitoring of Atrial Fibrillation. 2024. https:// clinicaltrials.gov/study/NCT05836987.
167. **Tinetti, M. E.** Moving from Disease-Centered to Patient Goals-Directed Care for Patients with Multiple Chronic Conditions: Patient Value-Based Care [Text] / M. E. Tinetti, A. D. Naik, J. A. Dodson // JAMA Cardiol. – 2016. Vol. 1 (1): P. 9-10.
168. Trends in Use of Oral Anticoagulants in Older Adults with Newly Diagnosed Atrial Fibrillation, 2010-2020 [Text] / D. Ko, K. J. Lin, L. G. Bessette et al. // JAMA Netw Open 2022. - № 5. - e2242964.
169. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients [Text] / T. R. Fried, E. H.Bradley, V. R. Towle, H. Allore // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346 (14). – P. 1061-6.
170. US Preventive Services Task Force. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Text] / K. W. Davidson, M. J. Barry, C. M. Mangione et al. // JAMA. – 2022. – Vol. 327 (16). – P. 1577-84.
171. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy with Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ORBIT-AF Registry [Text] / B. A. Steinberg, S. Kim, J. P. Piccini et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 128 (7). – P. 721-8.
172. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale [Text] / P. Dorian, P. G. Guerra, C. R. Kerr et al. // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 218-24.
173. **Walter, L. C.** Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making [Text] / L. C. Walter, K. E. Covinsky // JAMA 2001. – Vol. 285 (21). – P. 2750-6.
174. **Wang, Y.** Old age, high risk medication, polypharmacy: a trilogy of risks in older patients with atrial fibrillation. [Text] / Y. Wang, S. Singh, B. Bajorek // Pharm Pract. –2016. – Vol. 14 (2). – P. 706.
175. **Wolf, P. A.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the framingham study. [Text] / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22 (8). – P. 983–8.
176. **Xue, Q. L**. The frailty syndrome: definition and natural history. [Text] / Q. L. Xue // Clin Geriatr Med. – 2011. – Vol. 27 (1). – P. 1–15.
177. **Zhang J.** Antithrombotic therapy: focus on the Elderly. [Text] / J. Zhang, M. Liu // Cardiovascular Innovations and Applications. – 2017. – Vol. 2 (2). – P. 171–180.

**ПРИЛОЖЕНИЕ №1**

****

**ПРИЛОЖЕНИЕ №2**

****

****