

**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. Распространенность фибрилляции предсердий и ее классификация	11-14
1.2. Заболевания-маркеры риска развития фибрилляции предсердий и коморбидные состояния при назначении антикоагулянтной терапии.....	14-16
1.3. Стратификация риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий	16-19
1.4 Антикоагулянтная терапия больных с фибрилляцией предсердий: лекарственные препараты с антикоагулянтным эффектом	20-29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30-40
2.1. Объект исследования	30-33
2.2. Методы исследования	33-40
ГЛАВА 3. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)	41-59
3.1. Качество антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получающих варфарин при центрах семейной медицины.....	41-48

3.2. Сравнительная оценка антикоагулянтной терапии и факторов риска у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии	48-60
ГЛАВА 4. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ (ПРОСПЕКТИВНАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ)	61-95
4.1. Клинический профиль пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от типа, дозы пероральных антикоагулянтов и приверженности к терапии	61-75
4.2. Назначение уменьшенной и низкой дозы ксарелто (ривароксабан) пациентам 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии	76-82
4.3. Состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.....	82-95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96-97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97-98
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	99-125
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	126-128

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 диапазона
ЦСМ	центр семейной медицины
ИМТ	индекс массы тела
ДИ	доверительный интервал
ОШ	отношение шансов
ПНЛ	потенциально неподходящие лекарства
ППН	потенциальные пропуски назначения
ОПОН	отношение пациентов к отмене назначения
и-АПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, характеризующееся частыми и нерегулярными сердечными сокращениями [J. Steffel et al., 2018; B. Freedman et al., 2021].

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

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

Имеющиеся на сегодня международные руководства по фибрилляции предсердий, при назначении антикоагулянтов рекомендуют сосредоточиться

в первую очередь на риске инсульта. Но есть исследования, подчеркивающие важность гериатрических синдромов при назначении антикоагулянтов [M. P. Rao et al., 2018]. На сегодня мало что известно о распространенности гериатрических синдромов у пожилых людей с фибрилляцией предсердий и о их связи с использованием антикоагулянтов [M. El Kadri et al., 1019].

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

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

Задачи исследования:

1. Оценить полиморбидный фон, полипрагмазию, а также частоту назначения прямых и непрямых пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии.

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

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

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

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

Научная новизна полученных результатов:

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

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

Впервые обосновано назначение стандартных и уменьшенных доз (20 мг, 15 мг в сутки) ксарелто у пациентов пожилого возраста, а в случае пациентов крайне старческого возраста (≥ 80 лет) с учетом полиморбидного фона и наличия нескольких гериатрических синдромов - низкие дозы ксарелто (10 мг в сутки), эффективность и безопасность которой не уступала назначению стандартной дозы препарата.

Впервые на основе современных методик исследования коагуляционных параметров гемостаза у пациентов пожилого и старческого

возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема ксарелто, рекомендовано принимать суточную дозу препарата в два приема: утром и вечером.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Результаты проведенного исследования обозначили важность индивидуального подхода в ведении пациента, верификации полиморбидного фона и проведения комплексной гериатрической оценки для выявления основных гериатрических синдромов у пациентов пожилого и старческого возраста при возраст-ассоциированной патологии - фибрилляции предсердий неклапанной этиологии для оптимизации антикоагулянтной терапии.

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

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

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

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

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

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

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

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

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

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, главы обзор литературы, главы методология и методы исследования, двух глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и приложений. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 11 рисунками и 2 приложениями. Библиографический указатель включает 216 источников, в том числе 166 иностранных.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность фибрилляции предсердий и ее классификация

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным типом аритмии. В настоящее время во всем мире насчитывается 335 миллионов человек с ФП [91], а общий уровень распространенности составляет 2,9% [120]. В связи со старением населения мира и изменением образа жизни заболеваемость ФП быстро растет. Распространенность ФП составляет около 0,1% среди лиц моложе 55 лет, более 5% среди лиц старше 65 лет и более 9% среди лиц старше 80 лет [169].

По прогнозам, к 2050 году заболевание затронет от 5 до 12 миллионов человек в США и до 20 миллионов человек в странах Западной Европы [104, 173]. ФП связана с высокой частотой сопутствующей патологии и повышенным риском смертности [60, 213]. Затраты, связанные с этой проблемой общественного здравоохранения, весьма значительны [105].

Причины роста заболеваемости ФП продолжают изучаться [169]. Они связаны с несколькими факторами, в том числе с улучшением качества диагностики и лучшей выживаемостью пациентов [104, 128, 206]. Важно периодически переоценивать данные о распространенности ФП и эффективность новых стратегий, направленных на улучшение выявления и лечения этого состояния, что предусмотрено рекомендациями Американской коллегии кардиологии, целевой группы Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов (ACC/AHA/ESC) [56, 61, 199].

При анализе популяционных исследований за 1980–2010 годы выяснилось, что число больных с ФП во всем мире в 2010 году составило 33,5 миллиона человек (20,9 миллиона мужчин и 12,6 миллиона женщин). В настоящее время частота ее встречаемости в популяции составляет 1–2 % [115]. В Российской Федерации число больных с ФП в 2017 году составляло 2536 на 100 тысяч населения, чаще всего она наблюдается в возрасте 70–79 лет [20].

Актуальным остается вопрос малосимптомной или недиагностированной ФП [161]. Данные исследования ASSERT II показывают, что распространенность малосимптомной ФП с длительностью пароксизмальных нарушений ритма более 5 минут у лиц старше 65 лет, с CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , апноэ сна или индексом массы тела >30 кг/м², без клинических признаков ФП составляет около 30 % [119].

Вероятность развития ФП увеличивается при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС) и факторов их риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, курение и употребление алкоголя), а также апноэ сна у пациентов европеоидной расы [58, 66, 106]. Риск развития ФП увеличивается с возрастом: от 0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–23 % в возрасте 80–89 лет [131, 147, 168]. В странах с недостаточно развитой системой здравоохранения ФП развивается на 10 лет раньше, пациенты значительно реже принимают антагонисты витамина К и ППОАК [211].

ФП ассоциирована с неблагоприятными клиническими исходами, прежде всего с повышенным риском ишемического инсульта, регистрируется в целом у трети пациентов с этим типом нарушением мозгового кровообращения, а в течение года – у 6 % больных с инсультом [111]. Ишемический инсульт нередко служит первым проявлением малосимптомно протекающей ФП [72].

Причиной тромбоемболий при ФП обычно является тромбоз ушка левого предсердия [43], а риск развития ишемического инсульта в 2–7 раз

выше, чем у лиц без этого нарушения ритма, и составляет 5–15 % в течение года [182].

В соответствии с рекомендациями Европейского и Российского кардиологических обществ [11, 199] различают такие типы ФП, как: впервые выявленная; пароксизмальная: длительность до 7 дней, обычно самопроизвольное купирование в течение первых 48 часов; персистирующая: длительность более 7 дней, самопроизвольное купирование не регистрируется; длительно персистирующая: длится более года, проводится врачебная стратегия контроля ритма; постоянная и бессимптомная.

Риск тромбоэмболических осложнений при разных формах заболевания практически одинаков. Частота рецидива нарушения ритма в первый год после установления диагноза составляет 10 %, а в последующие годы – 5 % [91]. Для оценки тяжести симптомов и выбора адекватной терапии используется модифицированная шкала EHRA, согласно которой, выделяют четыре степени тяжести ФП:

1. Бессимптомную.
- 2а. Симптомы выражены слабо, повседневная активность не нарушена.
- 2б. Симптомы тяжелые, нарушают обычную активность пациента.
3. Инвалидизирующая симптоматика, делающая невозможной повседневную активность.

Только 25–40 % больных имеют минимально выраженные симптомы ФП, 15–30 % испытывают серьезное ограничение физической активности. Поэтому преимущество при выборе стратегии контроля ритма в начале лечения имеют больные 2-й б степени тяжести заболевания [199].

Таким образом, важность ФП как медико-социальной проблемы обусловлена не только ее распространенностью, тяжестью симптоматики, повышенным риском смертности и значительными экономическими затратами на лечение пациентов. Наиболее актуальна прямая связь между этим нарушением сердечного ритма и развитием тромбоэмболических осложнений, в частности, ишемического инсульта. Поэтому все больший

интерес вызывают использование индивидуально подобранной антикоагулянтной терапии для профилактики нарушений мозгового кровообращения и формы контроля эффективности и безопасности такого лечения.

1.2 Заболевания-маркеры риска развития фибрилляции предсердий и коморбидные состояния при назначении антикоагулянтной терапии

Хотя основные усилия в ведении больных с ФП сконцентрированы на профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений [61, 118], нельзя забывать, что эта патология также ассоциирована с рядом различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническую болезнь почек (ХБП) [67, 68, 130, 184].

Функциональные нарушения и морфологические изменения, наблюдаемые при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, создают анатомический субстрат для развития и сохранения аритмии и препятствуют восстановлению синусового ритма. К таким неблагоприятным факторам относят врожденные и приобретенные заболевания миокарда, перикарда, клапанного аппарата и коронарных артерий. Такие заболевания, как, например, ишемическая болезнь сердца (ИБС), служат не только этиологическим фактором нарушения ритма, но и общим маркером сердечно-сосудистого риска [44].

Артериальная гипертензия (АГ) – это фактор риска развития ФП и связанных с ней тромботических событий. Сочетание гипертонической болезни и ФП ведет к существенному возрастанию риска инсульта и других тромбоэмболических осложнений, несмотря на терапию антикоагулянтами. В частности, это продемонстрировано в исследовании AFFIRM [155].

ИБС наблюдается у 20 % больных с ФП. На практике сложно установить, является ли ИБС предрасполагающим фактором развития аритмии за счет хронической ишемии миокарда или следствием неблагоприятного влияния на коронарную перфузию уже развившегося нарушения ритма за счет укорочения диастолического периода, неравномерности кровенаполнения коронарных сосудов и развития электрической нестабильности миокарда [44]. Инфаркт миокарда в анамнезе имеется у 20,9 % пациентов с ФП. Атеросклероз аорты, подтвержденный доплерографически, зарегистрирован от 21,1 до 30 % таких больных [117].

ФП является причиной развития вначале диастолической, а затем систолической дисфункции левого желудочка, что приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сердечная недостаточность II–IV функционального класса NYHA отмечена у 30 % пациентов с ФП [140]. При ФП повышается риск развития ИБС на 61 % [184], риск ХБП – на 64 % [130], риск внезапной сердечной смерти – на 88 %, риск инфаркта миокарда – на 96 % [67, 68]. Возрастает и вероятность тромбоэмболии легочной артерии и развития острого коронарного синдрома.

Как отдельные факторы риска развития ФП выделяют ожирение и обструктивное апноэ сна, что требует соответствующей коррекции этих состояний [137]. У пациентов с ХБП ФП развивается чаще. Так, при наблюдении за когортой пациентов с ХБП из 10 328 человек в течение 10 лет частота развития ФП составила 7,6 %, а ее риск – 77 %. Частота нарушения ритма возрастала по мере ухудшения концентрационной и фильтрационной функций почек. Кроме того, ХБП наблюдался почти у 15 % пациентов с ФП [79]. Пожилой возраст и европеоидная раса являются независимыми предикторами ФП при ХБП, а сердечно-сосудистые заболевания, часто ассоциированные с почечной дисфункцией, являются факторами риска этого нарушения ритма [77].

Применение варфарина уменьшает риск тромбоэмболий у пациентов с ФП и ХБП на 39 %, а последние данные о применении ППОАК

свидетельствуют о похожей эффективности и большей безопасности в отношении риска геморрагических осложнений по сравнению с варфарином в этой группе пациентов [102]. В современных руководствах рекомендуют у пациентов с ХБП в сочетании с неклапанной ФП и оценкой CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ППОАК или варфарин с поддержанием МНО в пределах 2,0–3,0, несмотря на признание того факта, что такое лечение увеличивает риск геморрагических осложнений [61].

Таким образом, в клинической практике нередко отмечается сочетание ФП, сердечно-сосудистых и других заболеваний. ФП увеличивает риск возникновения сопутствующей патологии и развития ее осложнений. Во многих случаях при наличии множественных заболеваний требуется изменение клинической тактики, учет взаимодействия назначаемых препаратов, коррекция их дозировки. При сочетании ХБП и ФП необходимо учитывать увеличение риска геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

1.3 Стратификация риска развития тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Стратификация риска тромбоемболических осложнений при фибрилляции предсердий. Шкала CHA₂DS₂-VASc – простой инструмент для определения вероятности тромбоемболических осложнений и оценки показаний к назначению антикоагулянтной терапии [182]. Она основана на учете основных факторов риска инсульта, каждый из которых оценивается в баллах.

По одному баллу к общей сумме добавляется в случае наличия у пациента с любой формой фибрилляции предсердий таких признаков или симптомов, как:

- сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка, по данным эхокардиографии;
- артериальное давление в покое более 140/90 мм рт. ст. при двух и более последующих измерениях или принимаемая пациентом терапия по поводу уже диагностированной АГ;
- уровень гликемии натощак более 7 ммоль/л либо уже принимаемая терапия по поводу сахарного диабета пероральными сахароснижающими средствами и/или инсулином;
- в анамнезе инфаркт миокарда, атеросклероз аорты, заболевание периферических артерий;
- возраст 65–74 года;
- женский пол.

По 2 балла к общей сумме добавляется при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений:

- возраста 75 и более лет;
- инсульта в анамнезе, ишемической транзиторной атаки или тромбоэмболии в анамнезе.

Последние европейские рекомендации (European Heart Rhythm Association) указывают, что для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП мужского пола рекомендуется терапия оральными антикоагулянтами при оценке 1 балл и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, а у женщин – 2 балла и более (класс IIa B). Прием антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений показан пациентам с ФП и индексом CHA₂DS₂-VASc 2 балла и более для мужчин, 3 и более для женщин (класс I A) [204].

Основные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений, определяемые по шкале CHA₂DS₂-VASc, регистрируемые у пациентов с неклапанной ФП: артериальная гипертензия – от 48,5 % [81] до 74,8 % [63], ишемическая болезнь сердца – от 19,4 % [127, 132] до 32,5 % [81], острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – от 11,4 % [127, 132] до

23,9 % [89], хроническая сердечная недостаточность – от 4,7 % [81] до 32 % [70], сахарный диабет 1-го и 2-го типа – от 2,4 % [81] до 27,9 % [157].

Данные российских и зарубежных клинических наблюдений свидетельствуют о том, что высокий риск инсульта (≥ 2 баллам) по шкале CHA₂DS₂-VASc наблюдается от 64,5 % [81] до 90,8 % [187] пациентов, средний риск (1 балл) – от 14,5 % [200] до 33 % [81], а низкий (0 баллов) – от 0 % [63] до 2,8 % [81]. При постоянной форме ФП высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc отмечен в 51 % случаев, при персистирующей – в 9,5 % наблюдений, а при пароксизмальной – у 39,4 % пациентов, при этом варфарин чаще (в 44 % случаев) назначался пациентам с персистирующей формой аритмии [39, 45].

В другом наблюдении отмечено, что риск по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 балла и более имели 88,8 % пациентов с неклапанной формой ФП, 1 балл – 10,4 % пациентов, 0 баллов – только 1 больной. Средняя оценка по этой шкале обследованных пациентов составила 3,9 балла. Только 40 % пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, получали антикоагулянты, 38,4 % – аспирин, в 21,6 случая она не была назначена. Из числа больных, принимавших варфарин, целевого значения МНО достигли только 26,8 % [1].

Стратификация риска геморрагических осложнений при фибрилляции предсердий. Перед назначением антикоагулянтной терапии у каждого пациента с ФП должен быть оценен риск геморрагических осложнений как наиболее опасных побочных эффектов этих лекарственных препаратов. Для этого используется шкала HAS-BLED [52]. Для оценки риска кровотечений по этой шкале учитываются следующие данные о пациенте: наличие АГ или лечение по поводу АГ, нарушение функции почек и печени в соответствии с данными биохимических исследований, инсульт в анамнезе, кровотечение в анамнезе, нестабильное МНО, возраст старше 65 лет, одновременное применение нескольких лекарственных препаратов: антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных, гормональных, антибактериальных, противогрибковых или алкоголя. При наличии каждого из этих факторов в

общую сумму начисляется 1 балл, высокий риск развития геморрагических осложнений фиксируется при оценке 3 балла и более. Высокий риск геморрагических осложнений не является автоматическим отказом от антикоагулянтной терапии. Необходимо выявить и минимизировать действие модифицируемых факторов риска [199].

В зарубежных исследованиях риск геморрагических осложнений среди пациентов с неклапанной ФП по шкале HAS-BLED составил: 0 баллов – 8,8 % [157], 1–2 балла – 78,1 % [157], <3 балла – 80,9 % [63] и 79 % [200], ≥3 балла – у 1,4 % [63] и у 8,5 % [200]. В российских исследованиях при распределении пациентов по шкале HAS-BLED статистика выглядит так: 0 баллов – 1,6 %, 1 балл – 8,7 %, 2 балла – 14,6 %, 3 балла – 18,8 %, 4 балла – 21,4 %, 5 баллов – 16,5 %, 6 баллов – 10,5 %, 7 баллов – 4,6 %, 8 баллов – 2,95 %, 9 баллов – 0,29 %. Таким образом, высокий риск кровотечения был зарегистрирован у 75,1 % пациентов [42].

Таким образом, среди всех пациентов с неклапанной формой ФП должны быть выделены группы высокого риска тромбоэмболических и/или геморрагических осложнений. С этой целью необходимо использовать специальные шкалы, приведенные в российских и зарубежных клинических руководствах, – CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Большое количество пациентов с неклапанной формой ФП в практической деятельности имеют высокий риск тромбоэмболических осложнений, но не получают адекватную антикоагулянтную терапию. Использование шкалы HAS-BLED позволяет индивидуально оценить вероятность кровотечений у каждого больного и модифицировать ее, влияя на основные факторы риска.

1.4 Антикоагулянтная терапия больных с фибрилляцией предсердий: лекарственные препараты с антикоагулянтным эффектом

Актуальность и, соответственно, интерес к проведению профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, значительно вырос за последние годы, прежде всего в связи с увеличением количества наблюдений и накоплением данных, демонстрирующих увеличение частоты развития эпизодов кардиоэмболических инсультов и системных эмболий у больных с ФП, а также с расширением возможностей профилактики за счет появления ППОАК, что в свою очередь повлияло на обновление отечественных и зарубежных клинических рекомендаций [29].

Основной целью лечения больных с ФП является эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений, которая достигается путем назначения адекватной терапии антикоагулянтами, а также коррекции факторов риска и лечения возможных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Среди пациентов с неклапанной ФП более 98 % нуждаются в антикоагулянтной профилактике (среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет 3 балла), при этом у 20 % больных наблюдается высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (от 1,4 % [63] до 8,5 % [200]). У таких больных используются различные группы препаратов: АВК (варфарин), ППОАК и в редких случаях ААТ (ацетилсалициловая кислота).

Многочисленными исследованиями доказано преимущество варфарина перед ацетилсалициловой кислотой в профилактике тромбоэмболических осложнений. Прием варфарина сопровождается уменьшением относительного риска инсульта по сравнению с плацебо на 64 %, использование аспирина уменьшает такой риск лишь на 22 % [118].

ППОАК представлены прямым ингибитором тромбина (дабигатран) и ингибиторами Ха-фактора свертывающей системы крови (ривароксабан, аписабан и эдоксабан, не зарегистрированный в РФ). По сравнению с варфарином эти препараты обладают похожей или лучшей эффективностью в отношении профилактики инсульта, при этом реже, чем варфарин, вызывают

серьезные кровотечения [12, 136]. Они особенно показаны в ситуациях, когда невозможен жесткий контроль МНО, стоимость для пациента не является определяющей, есть необходимость в быстром развитии действия. Также они предпочтительны при доказанном носительстве генов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и A/A-генотипе VCORC1, влияющих на изменение чувствительности к варфарину [2].

Ацетилсалициловая кислота не является эффективным и безопасным способом профилактики инсульта у больных с ФП, ее использование с этой целью не рекомендуется в современных руководствах. Наилучший результат ее применения отмечен в исследовании SPAF, в котором было показано снижение частоты инсульта по сравнению с плацебо на 42 %. Однако расчетный риск тромбоэмболий в группе, не подходящей для лечения варфарином, составил всего 9%. Ацетилсалициловая кислота была малоэффективна у людей в возрасте старше 75 лет и не предупреждала тяжелые или рецидивирующие нарушения мозгового кровообращения [197]. Несколько более эффективна комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, но она обладает меньшим профилактическим эффектом, чем варфарин, и не имеет преимуществ перед ним и ППОАК с точки зрения угрозы кровотечений [93, 150].

Варфарин остается средством выбора при тяжелой почечной (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также печеночной недостаточности. Его следует назначать пациентам с клапанной формой ФП (при митральном стенозе, умеренном или выраженном, у больных с механическими протезами клапанов сердца). Преимуществом варфарина является его однократное применение в сутки, прогнозируемость терапевтического действия, адекватное сочетание безопасности и эффективности, возможность прямого контроля коагуляционного статуса, низкая стоимость, хорошая приверженность к лечению. Также он предпочтителен при сопутствующей терапии ингибиторами или индукторами CYP3A4 и гликопротеина Р, которая может существенно повлиять на эффекты варфарина [24].

Частота больших кровотечений на фоне приема варфарина достигает 26 %, фатальных – 4 %. Риск кровотечения прямо связан со значением МНО: при повышении показателя на 0,5 единицы вероятность геморрагических осложнений увеличивается на 37 % [22, 193].

Активность АВК частично зависит от мутаций гена VKORC1 – эпоксид редуктазы витамина К. Определенный полиморфизм этого гена не только объясняет 30 %-ную вариабельность эффективной дозы препарата у разных пациентов, но и способствует более быстрому достижению значения МНО более 4, что увеличивает риск кровотечений [114]. Это же относится к мутациям генов CYP2C9 [2].

По данным отечественных исследователей, среди группы пациентов, получавших варфарин, ежемесячно проводился контроль МНО у 19,6 %, а у 75 % больных он не осуществлялся. Причем лишь в 8–44 % случаев дозировка препарата была подобрана в соответствии с МНО, а его величина поддерживалась в пределах целевых значений [18].

При поддержании уровня МНО в пределах терапевтического окна достигается удовлетворительная безопасность варфарина. Для контроля этого показателя требуется не только регулярное измерение МНО в лабораторных условиях, но и внедрение в практику портативных коагулометров и обучение пациентов работе с этими устройствами [144]. Значительные организационные и лечебные трудности, возникающие при назначении варфарина, обуславливают необходимость широкого внедрения в практику препаратов из группы ППОАК [14].

Среди потенциальных преимуществ прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) в лечении ФП выделяют: высокую специфичность, хорошее соотношение безопасности и эффективности, фиксированную дозировку, быстроту развития терапевтического эффекта [8].

При назначении ПОАК и подборе дозы препаратов необходимо учитывать коморбидность пациента и сопутствующую терапию, которую же принимает пациент, прежде всего идет речь о ингибиторах цитохрома Р

(аторвастатин, амиодарон, верапамил, дипиридамо́л, каптоприл, карведилол, лозартан, нифедипин, симвастатин, спиронолактон, тикагрелор, хинидин).

В исследованиях ARISTOTLE [64] и RE-LY [87, 211] апиксабан и дабигатран соответственно были эффективнее, чем варфарин, в профилактике тромбоемболических событий, а в исследовании ROCKET-AF [97, 182] ривароксабан показал похожие с варфарином результаты. Кроме того, ППОАК были более безопасны в отношении риска инсульта [65, 87, 189].

Преимущество дабигатрана – наиболее высокая антикоагулянтная эффективность (дозировка 150 мг 2 р/сут), превосходящая таковую у варфарина и сравнимая с ним по безопасности [87]. Дабигатран практически не взаимодействует с другими лекарственными препаратами, на фоне его применения лабораторный контроль состояния гемостаза не требуется. По данным исследования RE-LY [87], частота инсульта или системной тромбоемболии при приеме варфарина или дабигатрана составила 1,69 % случаев в год, 1,53 % случаев в год (дозировка – 110 мг 2 р/сут) и 1,11 % случаев в год (дозировка – 150 мг 2 р/сут) соответственно. Частота развития тяжелых геморрагических осложнений составила 3,36, 2,71 и 3,11 % случаев в год соответственно [211]. В исследованиях, включивших более 20 тысяч пациентов, доказано, что прием дабигатрана сопровождается меньшим риском геморрагических осложнений, чем прием варфарина [109, 116, 141, 194].

Кроме того, в наблюдательном исследовании в условиях реальной клинической практики у больных с ФП, получавших дабигатран, в сравнении с пациентами, получавшими варфарин, было зарегистрировано на 40 % меньше внутричерепных кровоизлияний, на 33 % – больших кровотечений, на 39 % –желудочно-кишечных кровотечений [101].

Исследование, в котором сравнивалась эффективность и безопасность варфарина и апиксабана – ARISTOTLE [64]. По данным российских исследователей, частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений на фоне приема апиксабана составила 3,2 %, а при увеличении его дозировки с 5 до 10 мг/сут увеличивалась до 4,5 % [50]. Риск развития

геморрагических осложнений на фоне приема апиксабана в дозировке 5 мг 2 р/сут снижался на 31 %, риск развития инсульта и системных эмболий – на 21 %, риска смерти – на 11 % [64, 65] по сравнению с варфарином. Преимущество апиксабана – доказанная возможность профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и смертности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [97]; меньшее число тяжелых геморрагических осложнений, в том числе желудочных и внечерепных, по сравнению с другими ППОАК, то есть наибольшая безопасность (снижение риска геморрагических осложнений на 15–42 % по сравнению с дабигатраном) и более выраженная антикоагулянтная активность по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном (110 мг/сут) [143].

Ривароксабан – селективный прямой обратимый конкурентный ингибитор X-активированного фактора свертывания крови, активирующего тромбин. Его фармакокинетические и фармакодинамические показатели хорошо предсказуемы, поэтому применение не требует лабораторного контроля. Препарат сравнивался с варфарином в исследовании ROCKET-AF [163, 189]. По эффективности и частоте больших кровотечений статистически значимой разницы между двумя препаратами получено не было. Количество случаев ишемического инсульта и системных тромбоэмболий при приеме варфарина и ривароксабана составило 2,2 и 1,7 % в год соответственно (снижение риска на 12 % в год). Частота больших кровотечений составила 3,4 и 3,6 % случаев в год. В структуре геморрагических осложнений на 35 % снизилась доля внутримозговых кровоизлияний, но это не повлияло на показатели общей смертности [123, 188, 212].

Согласно данным наблюдательного исследования XANTUS, частота ишемического инсульта и системной тромбоэмболии на фоне приема ривароксабана составила 0,8 % в год. У 96 % пациентов в течение года не было зарегистрировано тяжелых геморрагических осложнений, вероятность массивных кровотечений составила 2,1 % [216]. Преимущество ривароксабана – однократное применение в сутки, эффективность назначения при инфаркте

миокарда в анамнезе, а также у больных с более высоким риском инсульта и системных тромбоэмболий [163, 188].

У больных с ФП для профилактики инсульта при неклапанной ФП на основании европейских рекомендаций (2016 г.) установлена похожая эффективность ППОАК и АВК [199]. Антикоагулянты относятся к препаратам первой линии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Кроме того, рекомендована замена АВК на ППОАК у больных с низкими значениями ТТР, несмотря на хорошую приверженности к лечению, или при желании пациента (Пб, А).

Данные рекомендации основаны на результатах мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), анализирующих безопасность и эффективность варфарина (n=29 272) и ППОАК (n=42 411), где было продемонстрировано, что за счет снижения риска геморрагического инсульта, развитие инсульта или системной эмболии были на 19% меньше при приеме ППОАК, чем при приеме варфарина. Однако показатель желудочно-кишечных кровотечений в группе ППОАК был на 25% выше. Вместе с тем общая смертность на фоне приема ППОАК была на 10% меньше, а вероятность внутримозгового кровоизлияния на 52% ниже в сравнении с варфарином [83].

На основании базы данных Medicare (граждане США старше 65 лет, 2013–2014 гг.) показано, что только у пациентов, принимавших апиксабан, было меньше тромбоэмболических осложнений, кровотечений и, соответственно, затрат в сравнении с варфарином [186]. Похожие данные были получены и при других исследованиях у пациентов без возрастных ограничений (n=41 001) [180].

Исследование ARISTOPHANES (Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients) (США) также было посвящено сравнению эффектов ППОАК и варфарина в условиях реальной клинической практики и подтвердило преимущества ППОАК (апиксабан) перед варфарином, т. к. именно апиксабан был

ассоциирован с меньшей частотой инсультов и эмболий (особенно в подгруппе пациентов старше 75 лет). Во всех группах ППОАК наблюдалась меньшая частота инсультов и эмболий в сравнении с варфарином, а частота больших кровотечений была ниже в группах апиксабана и дабигатрана в сравнении с варфарином. В группе дабигатрана было меньше кровотечений в сравнении с ривароксабаном [97].

При сопоставлении показателей общей смертности оказалось, что данный показатель был меньшим во всех группах ППОАК в сравнении с варфарином, а при сравнении внутри группы ППОАК оказался наименьшим при приеме апиксабана в сравнении с дабигатраном и ривароксабаном [97].

В исследовании REAFFIRM у больных с ФП, перенесших ИИ и ТИА, авторы не нашли прогностических различий приема ППОАК и варфарина в течение 0,5–0,6 года наблюдения [96]. Другие авторы показали, что у больных с ФП и с внутримозговым кровоизлиянием (n=622) в условиях реальной практики за год наблюдения риск ишемического инсульта в группе варфарина составил 7,85 %, в группе ППОАК – 4,01 %, а риск повторного внутримозгового кровоизлияния – 7,00 % и 5,07 % соответственно, однако без высокой степени статистической значимости [152].

Таким образом, мета-анализы многих наблюдательных исследований [85, 145] подтверждают, что в условиях реальной практики, ППОАК демонстрируют не меньшую, а даже большую эффективность и безопасность в сравнении с варфарином, что также нашло отражение в современных клинических рекомендациях, а мета-анализов по цитируемым работам с негативными выводами в отношении ПОАК [124, 181] пока в доступной литературе мы не обнаружили.

Несмотря на отсутствие необходимости рутинного коагуляционного мониторинга, при применении этой группы антикоагулянтов важно учитывать множество других факторов: сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, доступность препаратов. Требуют внимания и регулярного контроля со стороны врача и такие немаловажные показатели, как возраст и

масса тела пациентов, функция почек и печени, которые могут изменяться в течение времени и приводить к необходимости корректировки изначально подобранной дозы препарата. Также стоит понимать, что по мере увеличения распространенности применения ППОАК будет расти и количество кровотечений, связанных с приемом этой группы лекарственных средств.

Применение назначенного антикоагулянта требует контроля доз и кратности приема, что может нивелировать их преимущества перед более дешевым препаратом (варфарин), именно поэтому широкое внедрение ПОАК в клиническую практику должно происходить под строгим контролем врача в условиях дальнейшего амбулаторного наблюдения.

По результатам исследований ROCKET-AF и ARISTOTLE, пациенты с неклапанной ФП имеют приверженность к лечению ривароксабаном и апиксабаном, сопоставимую с таковой для варфарина (76–78 % в течение 2 лет). По данным исследования RE-LY, приверженность к лечению дабигатраном была ниже по сравнению с варфарином (79 и 83 % соответственно) [64, 87, 189].

По данным исследования приверженности к лечению варфарином были определены следующие факторы риска несоблюдения режима терапии: мужской пол, низкий риск тромбоэмболических осложнений, ухудшение когнитивных функций, плохое финансовое положение, бездомность и бродяжничество, высшее образование, высокая профессиональная активность и нежелание воспринимать информацию, получаемую от лечащего врача [135].

Эти данные были получены в крупных исследованиях, во время которых пациенты находились под постоянным медицинским наблюдением и регулярно посещали врача в соответствии с протоколами исследований, что увеличивало их мотивацию к правильному и регулярному приему препаратов, назначенных врачом.

В реальной клинической практике приверженность к лечению варфарином в течение года, по данным разных авторов, составила 39–84 %

[108, 164, 172]. По данным исследования, проведенного в 2016 году, полная приверженность к терапии в течение четырех лет была отмечена у 47,5 % больных, принимавших ППОАК, и только у 40,2 % пациентов, принимавших варфарин. В группе, получавшей ППОАК, наибольшие показатели приверженности зарегистрированы для апиксабана (61,9 %), тогда как для ривароксабана и дабигатрана этот показатель составил 50,5 и 38,5 % соответственно [92].

По данным других авторов, в течение 1 года после начала лечения показатели приверженности к лечению варфарином, апиксабаном, дабигатраном и ривароксабаном составили 85, 85,9, 74,4 и 77,4 % соответственно. Были показаны более высокие результаты соблюдения режима терапии в группах варфарина и апиксабана [110].

По данным российского регистра пациентов с ФП «Профиль», уровень приверженности к приему ППОАК в реальной российской практике составил 41,4%. При этом основными причинами отказа от лечения являются: доступность назначения и применения варфарина (32,6 %), высокая стоимость ППОАК (23,9%), получение информации из инструкции по применению о возможных побочных эффектах препарата в (15,2 %), отмена препарата другим врачом (8,7%) [27].

Среди основных факторов, улучшающих комплаентность пациентов, необходимо отметить постоянную разъяснительную работу врача, как в стационаре, так и в амбулаторном звене, обязательно подкрепленную стандартизированными наглядными рекомендациями [21]. Она должна касаться показателей эффективности и безопасности современных ППОАК, отсутствия необходимости контроля МНО, легкости подбора дозировки и других преимуществ этих препаратов [34].

Многие другие наблюдательные исследования, направленные на сравнение приверженности пациентов с ФП, показывают лучшую приверженность к ППОАК [55, 151], а другие – к АВК [139, 158]. Безусловно,

данные нельзя сравнивать, следовательно, делать общие выводы, т. к. в исследованиях были использованы различные методологии.

Особо хотелось бы выделить важность соблюдения пациентом назначенной дозы и кратности приема ППОАК. Как показывают различные исследования, у пациентов, принимающих ППОАК в условиях РКИ, имеются прогностические преимущества перед варфарином [103], однако в реальной практике нарушение режимов дозирования ППОАК встречается от 14–45 % [86, 125, 170]. Субанализ испанского многоцентрового регистра FANTASIA показал, что 32 % амбулаторных пациентов с ФП, получавших ППОАК, применяли их в неправильных дозах, 18 % – в недостаточной, а 15 % – в чрезмерных [126].

Таким образом, преимущества ППОАК перед АВК в профилактике тромбэмболических осложнений при неклапанной ФП доказаны в рамках проведенных РКИ, однако приверженность к лечению в условиях реальной клинической практики ниже, чем в РКИ. Также существуют проблемы в соблюдении правильной дозы приема ППОАК.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал 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 $77,9 \pm 7,3$ 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	Перспективная часть исследования	301 пациент в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст $83,6 \pm 8,7$ лет), из них 140 мужчин и 161 женщина, 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 \geq 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 онкогематологических заболеваний

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



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-VASc. У пациентов с известным уровнем креатинина по формуле СКД-ЕРІ 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.

На первый прием в мультидисциплинарную команду пациенты вызывались по телефону, в среднем через 15 дней (от 10 до 58 дней) после выписки из стационара. График визитов был свободным, определяемым клинической целесообразностью.

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. Чаще всего причинами данных обращений являлись рецидив пароксизма фибрилляции предсердий, проведение консультаций перед оперативными вмешательствами и/или инвазивными процедурами, возникновение осложнений, на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

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 $\leq 40\%$. 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 [117].

Для оценки гериатрического статуса пациентов старших возрастных групп нами использовался специализированный гериатрический осмотр, являющийся составной частью комплексной гериатрической оценки. 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» [Горелик С. Г., 2014]. Синдром мальнутриции был определен с помощью мини-опросника нутриционного статуса (Mini nutritional assessment, MNA) [Vellas B. et al., 2006; Guigoz Y., 2006]. Изучение когнитивного статуса при помощи опросника «Mini-mental state examination» [Pangman V.C. et al., 2000; Arevalo-Rodriguez I. et al., 2021]. Для определения независимости в повседневной жизни была использована анкета «Индекс Бартел» [Dewing J., 1992; Tennant A. et al., 1996].

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 χ^2 или тест Фишера в зависимости от размера выборки. Пошаговый бинарный логистический регрессионный анализ был выполнен для выявления переменных, связанных с использованием ПОАК (по сравнению с АВК), приверженностью лечению (хорошая приверженность по сравнению с плохой приверженностью) и использованием низких доз ПОАК (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

Это было ретроспективное исследование, куда вошли 370 пациентов, проведенное в Центрах семейной медицины Кыргызской Республики, в период с января 2018 г. по сентябрь 2020 г. Были проанализированы медицинские записи случайно 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; $p=0,934$).

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)

Пациенты, соответствующие критериям включения, отбирались в каждом центре семейной медицины. Собранные данные включали подробную информацию о медицинском центре (частный или государственный), социально-демографических данных пациента (пол, возраст, социальный статус, район проживания, расстояние до медицинского центра),

сопутствующих лекарствах, которые могут взаимодействовать с варфарином, факторах риска инсульта и кровотечения, результаты МНО, продолжительность лечения варфарином и доза варфарина (включая коррекцию дозы).

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 [P. Kirchhof et al., 2016].

Оценку времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (time in therapeutical range – TTR) проводили путем расчета доли всех значений МНО, находившихся в пределах терапевтического диапазона (т.е. числа МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0, деленного на общее количество тестов МНО). Мы разделили пациентов на две группы в зависимости от уровня TTR: TTR $\geq 65\%$ (хороший контроль) и TTR $< 65\%$ (плохой контроль), как индикатор плохого антикоагулянтного контроля) [113].

Были проанализированы решения врачей о корректировке дозы варфарина. Решение считалось соответствующим утвержденной дозировке варфарина [114], 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 $< 2,0$.

Пациенты были сгруппированы по трудоспособности следующим образом: полностью трудоспособные (лица, не имеющие ограничений к труду по возрасту или состоянию здоровья), пенсионеры (лица, уволившиеся с работы после достижения пенсионного возраста), инвалиды (человек, неспособный работать по состоянию здоровья) и несамостоятельный (человек, неспособный жить без постоянной помощи лица, осуществляющего уход).

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). Показатель HAS-BLED и показатель CHA2DS2-VASc показали умеренную корреляцию ($r=0,476$; $p<0,001$) (таблица 3.1.2).

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 ¹	
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 ²	
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%. Лишь у 22,4% пациентов TTR был $\geq 65\%$. В течение одного года наблюдения у 28,4% пациентов по крайней мере два значения МНО были ниже 1,5 (таблица 3.1.3). Корреляция между количеством измерений МНО и TTR была незначительной (0,089; $p=0,074$).

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 находились за пределами целевого диапазона, коррекция дозы не проводилась. Было принято 2023 (68,3%) решения о коррекции дозы варфарина, согласующихся с рекомендованной дозировкой варфарина, и 938 (31,7 %) несогласованных решений.

Таблица 3.1.3 - Характеристики антикоагулянтного контроля у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

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

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 3.1.4).

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

Характеристики	МНО за измерение		TTR	
	Медиана (IQR)	<i>p</i>	Медиана (IQR)	<i>p</i>
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
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%, $p < 0,002$) (таблица 3.1.4). 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 3.1.4).

В одномерном анализе более высокие показатели HAS-BLED и CHA2DS2-VASc были значимо связаны с более низкими отношениями шансов для достижения TTR $\geq 65,0\%$ (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5 – Одномерный логистический регрессионный анализ для значений TTR $\geq 65,0\%$

Переменная	Коэфф. шансов	95% доверит. интервал	p – 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 (таблица 3.1.6), пол ($p = 0,033$), показатель HAS-BLED ($p < 0,001$) и продолжительность лечения варфарином

($p=0,021$) были достоверно связаны с $TTR \geq 65,0\%$. Мужской пол и более высокий показатель HAS-BLED были связаны со снижением отношения шансов хорошей антикоагулянтной терапии.

Таблица 3.1.6 - Многомерный логистический регрессионный анализ для значений $TTR \geq 65,0\%$

Переменная	Коэффициент шансов	95% доверит. интервал	<i>p</i>
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

Каждое увеличение показателя HAS-BLED на 1 балл уменьшало вероятность наличия $TTR \geq 65,0\%$ на 0,47, тогда как каждый дополнительный год лечения варфарином увеличивал это отношение шансов на величину 1,2.

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.).

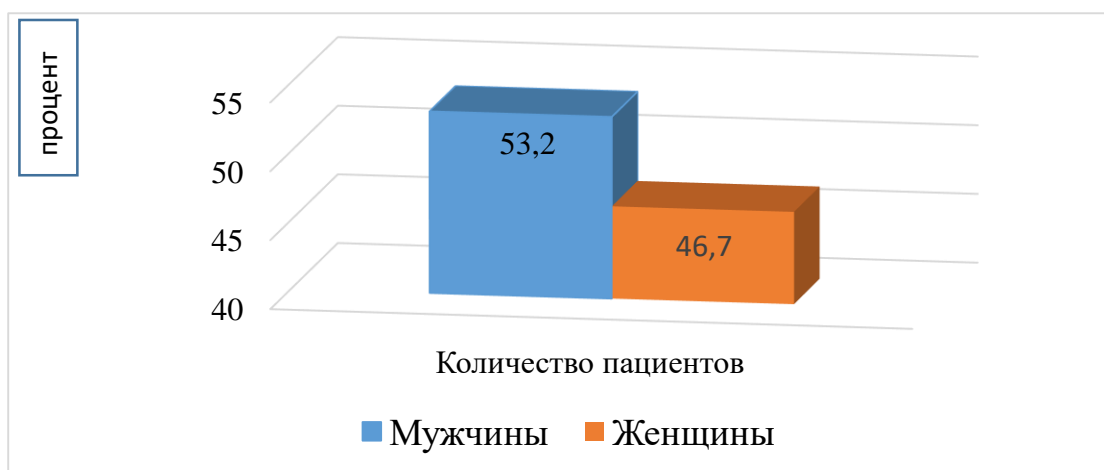


Рисунок 3.2.1 - Распределение пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии по полу

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).

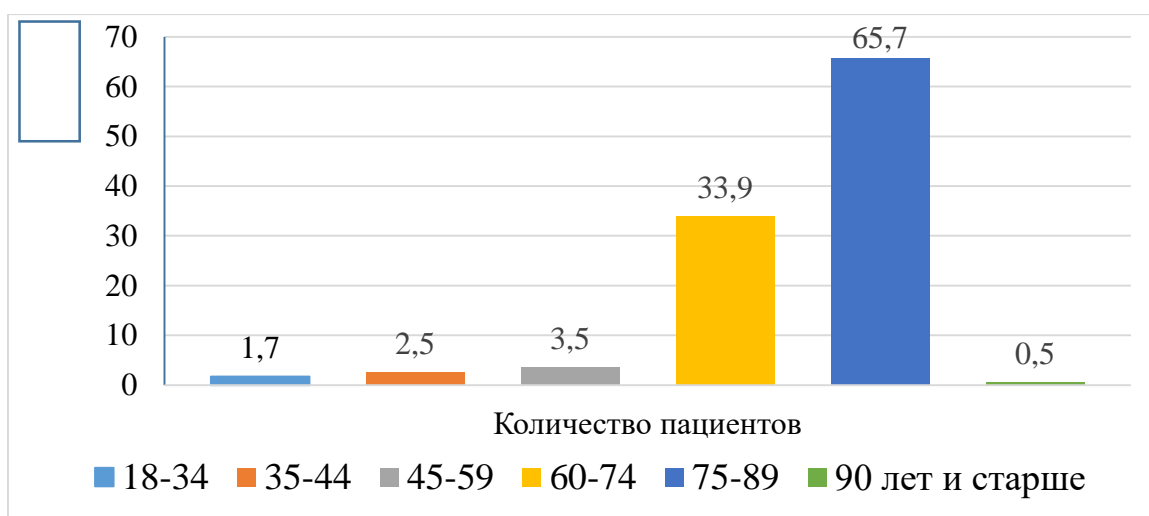


Рисунок 3.2.2 - Возрастное распределение пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

Из-за особенностей пациентов с мерцательной аритмией, например, пожилого возраста и нескольких сопутствующих заболеваний, которые требуют тщательного обследования и длительного наблюдения, 70% пациентов были госпитализированы на 6–10 дней. Такой длительный период, конечно, подразумевал более высокие расходы на госпитализацию. 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).

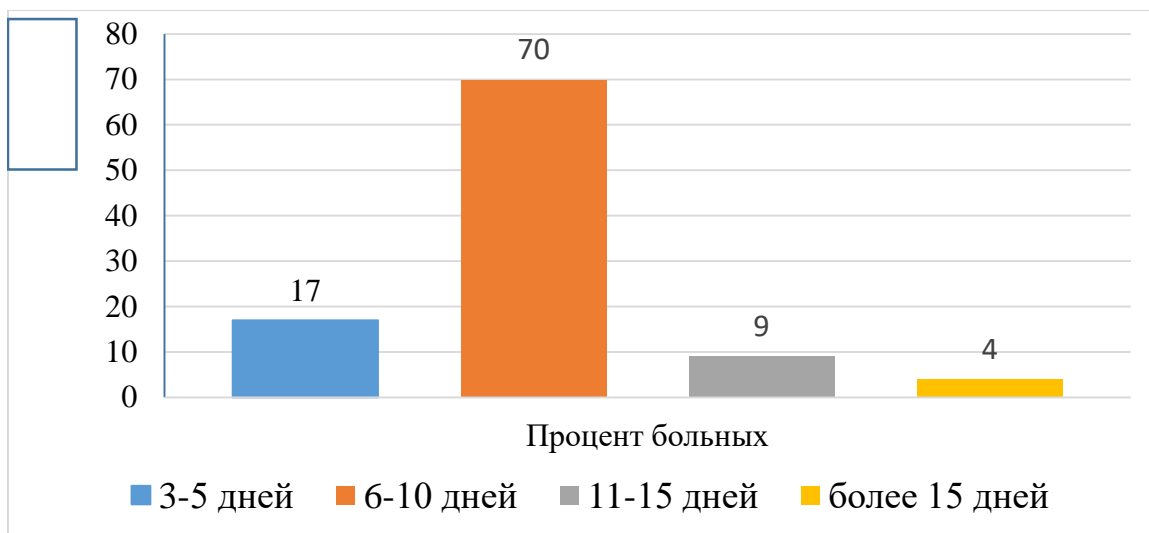


Рисунок 3.2.3 - Длительность госпитализации у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

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).

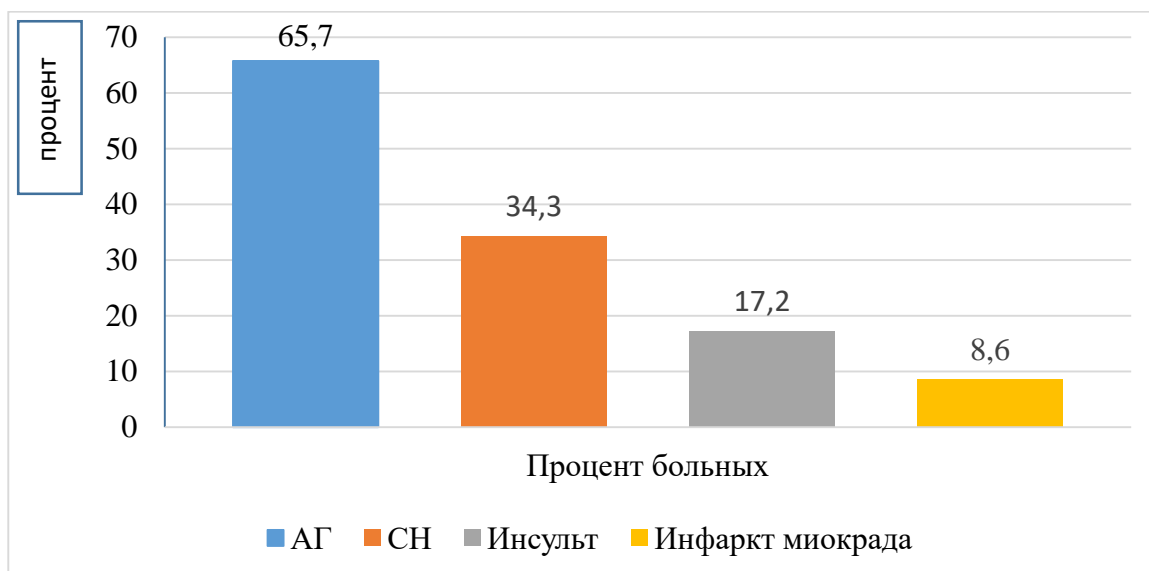


Рисунок 3.2.4 – Осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

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).

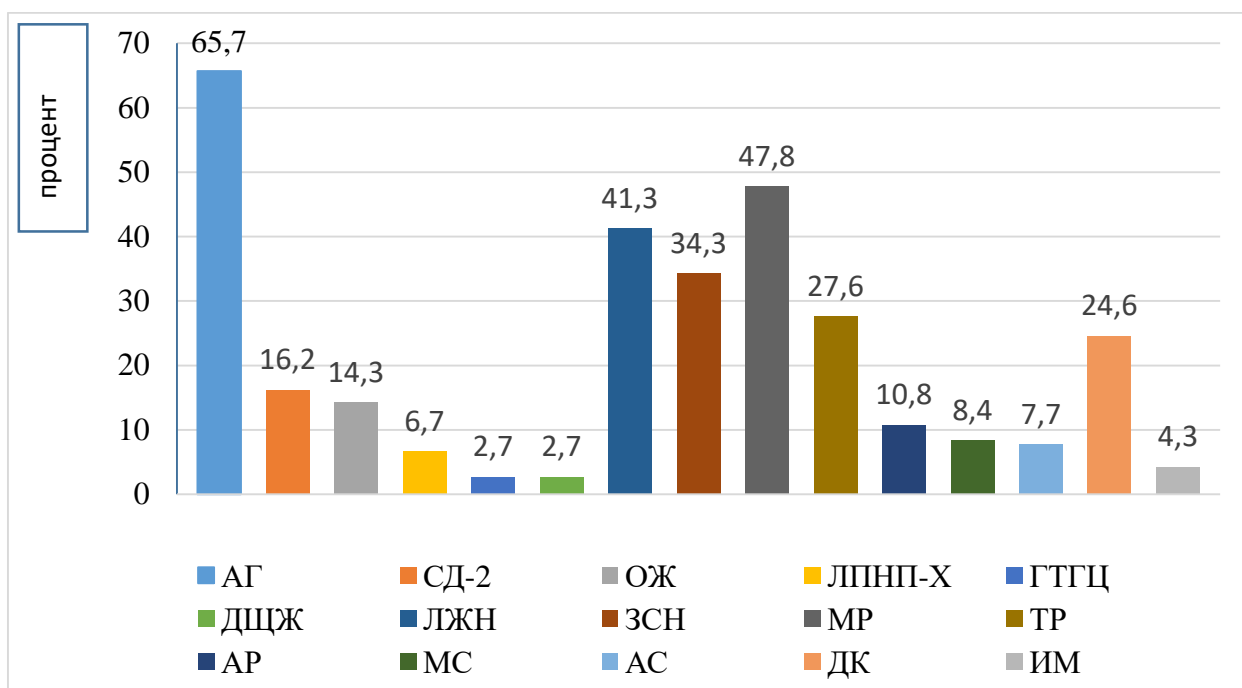


Рисунок 3.2.5 - Сопутствующие заболевания у пациентов исследования с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

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 (ДЦЖ - 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) ($p<0,0001$).

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

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

Лабильный МНО был обнаружен в 30% случаев ($p=0,0001$), в то время как у 8% пациентов 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).

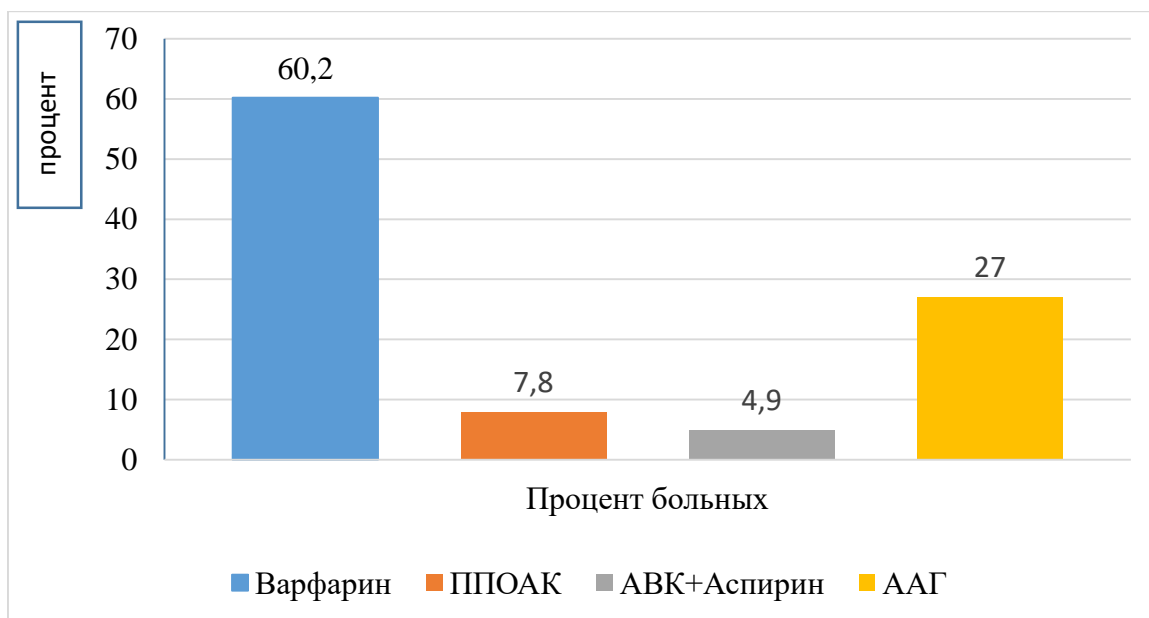


Рисунок 3.2.6 - Анти тромботические препараты у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии перед госпитализацией

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.

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).

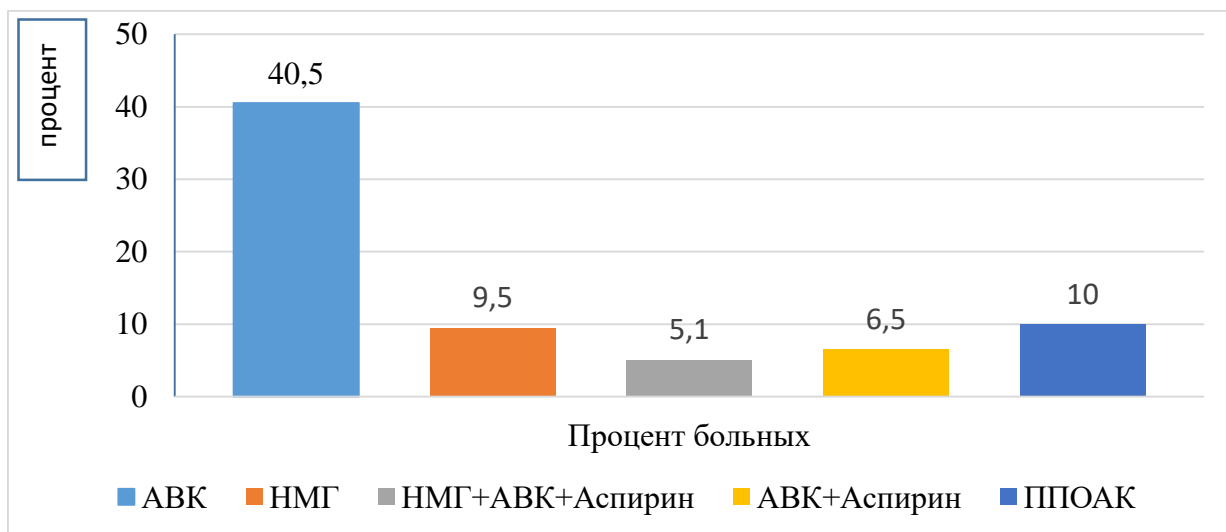


Рисунок 3.2.7 - Анти тромботические препараты у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии во время госпитализации в стационар

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).

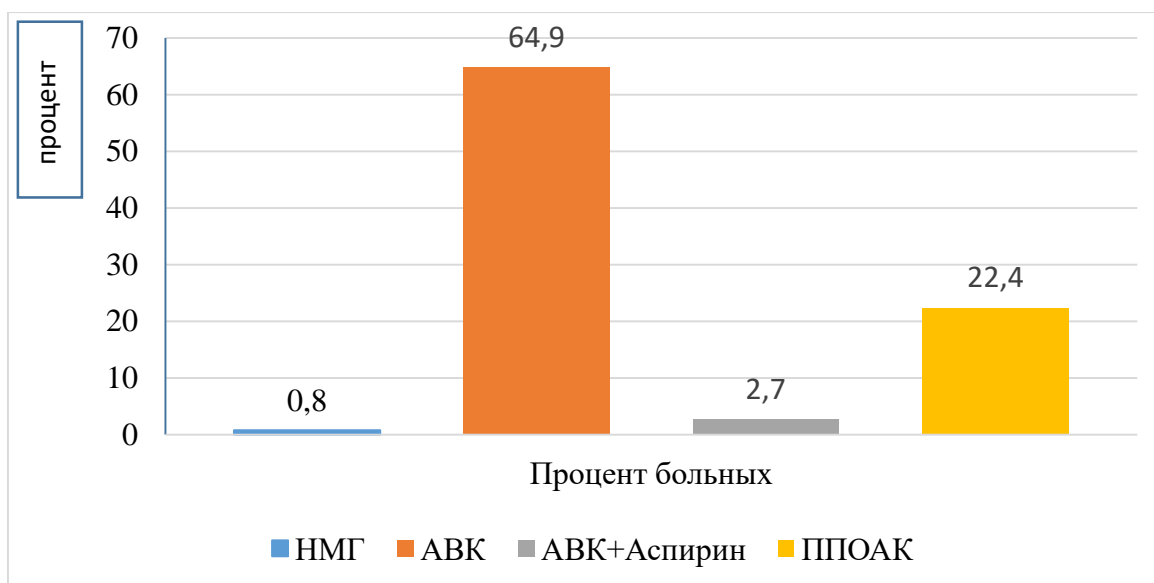


Рисунок 3.2.8 - Антитромботическая терапия, назначенная пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии при выписке из стационара

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.

В нашей когорте пациентов, принимавших варфарин в качестве перорального антикоагулянта, только у 20% пациентов TTR составлял $\geq 65\%$. Менее половины (43%) доступных значений МНО находились в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0. Большинство значений МНО, выходящих 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%).

Качество антикоагуляции с помощью АВК, измеряемое TTR, значительно варьируется в зависимости от исследования, места проведения исследования и страны [8, 19, 20, 21, 22, 23]. Пациенты, получающие специализированную помощь, имеют более высокий TTR по сравнению с пациентами первичной помощи [8, 24, 25]. В настоящее время нет единого мнения о том, существует ли критический уровень TTR, ниже которого антикоагулянтная терапия неэффективна. Апостериорный анализ большого рандомизированного исследования пероральной антикоагулянтной терапии в сравнении с клопидогрелом и аспирином показал критическое значение TTR 65% [20].

В исследовании GARFIELD-AF пациенты с TTR <65% имели в 2,6 раза более высокий риск инсульта, в 1,5 раза более высокий риск большого кровотечения и в 2,4 раза более высокий риск смертности от всех причин [10]. В британском исследовании риск инсульта у пациентов с TTR $\geq 70\%$ был снижен на 79% по сравнению с пациентами с TTR <30% [26]. Ретроспективное многоцентровое когортное исследование, основанное на шведских регистрах, показало, что индивидуальный TTR следует поддерживать на уровне $\geq 70\%$ [27]. В недавнем общенациональном исследовании в Финляндии результаты у пациентов с ФП, принимавших варфарин, продолжали улучшаться с увеличением значений TTR до $\geq 80\%$ [28]. В международных руководствах рекомендуемый порог TTR колеблется от 60% до 70% [12, 29, 30, 31].

Единственными характеристиками пациентов, связанными с TTR в нашей многомерной регрессионной модели, были пол, показатель HAS-BLED и продолжительность лечения варфарином. В отличие от ранее опубликованных результатов [15, 32, 33], в нашем исследовании у мужчин был более высокий риск плохой антикоагулянтной терапии, что позволяет предположить, что среди пациентов мужского пола могут быть некоторые важные мешающие факторы.

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.

Мы обнаружили, 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). Мониторинг МНО может быть неоптимальным по ряду причин, включая слишком редкие посещения пациентов, необходимость получения официального направления на анализ крови, недостаточную осведомленность пациентов о важности контроля коагуляции и т. д.

Результаты этого исследования могут указывать на то, что возможности для улучшения управления антикоагулянтами существуют в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, то есть на уровне центров семейной медицины Кыргызской Республики.

Также обнаружили, что у пациентов с высоким риском кровотечения (по шкале HAS-BLED) TTR был ниже, чем у пациентов с низким риском. Кроме того, показатель HAS-BLED был значимо связан с $TTR \geq 65,0\%$ в модели многомерной логистической регрессии. При одномерном анализе показатель CHA2DS2-VASc также был связан с $TTR \geq 65,0\%$. В других исследованиях также сообщалось, что повышенный исходный риск кровотечения и инсульта связан с плохим контролем МНО [40] или более низким TTR [23]. Было высказано предположение, что такой парадокс, когда пациенты с более высоким риском получают менее оптимальную помощь, может быть результатом негативного влияния сопутствующих заболеваний на TTR либо из-за плохой приверженности лечению, либо из-за биологических изменений факторов свертывания крови [34].

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 тромбоза и кровотечения с использованием шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED продемонстрировала высокий риск тромбоза 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 СТАРЧЕСКОГО 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 (ксарелто-ривароксабан). Средний возраст пациентов составил $81,7 \pm 6,31$ лет, мужчины - 57,1%, средние баллы $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ - $5,0 \pm 1,4$ и HAS-BLED - $2,2 \pm 0,7$ (таблица 3.1.1).

В целом, 180 (59,8%) пациентов принимали варфарин (среднее время лечения $33,7 \pm 14,2$ месяца) и 121 (40,2%) - ксарелто (среднее время лечения $29,3 \pm 11,5$ месяца). 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	50,3	48,4	52,1	0,068
– частичная зависимость	41,4	42,1	39,3	0,079
– полная зависимость	8,3	9,5	8,6	0,073
Тип ФП (%):				
– пароксизмальная	15,3	16,2	17,1	0,068
– персистирующая	5,4	4,6	6,0	0,072
– постоянная	79,3	79,2	76,9	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):	52,3±14,6	50,7±17,2	53,1±15,9	0,082
– >80 мл/мин (%)	8,3	8,5	9,1	0,068
– 50–80 мл/мин (%)	34,9	37,0	38,7	0,082
– 30–49 мл/мин (%)	40,2	36,3	38,3	0,093
– 15–29 мл/мин (%)	14,3	16,1	11,6	0,073
– <15 мл/мин (%)	2,3	2,1	2,3	0,105
Риск тромбоза и кровотечения				
Средний балл CHADS:	3,3±1,3	3,3±1,2	3,2±1,2	0,063
– Высокий риск тромбоза (%)	93,0	89,7	95,0	0,082
Средний балл CHA ₂ DS ₂ - VASc:	4,9±1,4	5,2 ± 1,3	4,7 ± 1,3	0,073
– Высокий тромбо - эмболический риск (%)	100	100	100	0,092

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

Согласно индексу коморбидности Чарлсона и шкале FRAI, коморбидность была высокой и наблюдалась у 55,8% пациентов, средний индекс коморбидности Чарлсона составил $3,1 \pm 1,4$ (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,	$3,1 \pm 1,4$	$2,9 \pm 1,7$	$3,2 \pm 1,9$	0,173
скорректированный с учетом возраста	$6,5 \pm 2,1$	$6,7 \pm 2,3$	$6,6 \pm 2,3$	0,227
– высокая коморбидность (%)	55,8	53,8	58,7	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)	P -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%)	P-значение
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	94,5	95,7	0,192
– дом-интернат	5,5	4,3	0,085
Зависимость (%):			
– нет зависимости	54,4	59,2	0,317
– частичная зависимость	38,1	36,1	0,251
– полная зависимость	7,5	4,7	0,05
Тип ФП (%):			
– пароксизмальная	13,8	12,0	0,082
– персистирующая	4,0	4,6	0,061
– постоянная	82,3	83,4	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%)	р-значение
Риск тромбоземболии и кровотечения			
Средний балл CHADS ₂ : – Высокий риск тромбоземболии (%)	3,5 ± 1,3 94,5	3,3 ± 1,2 95,7	0,061 0,062
Средний балл CHA ₂ DS ₂ -VASc: – Высокий тромбоземболический риск (%)	5,1 ± 1,4 100	4,9 ± 1,4 100	0,071 0,327
Средний балл HAS-BLED: – Высокий риск кровотечения (%)	2,0 ± 0,9 27,5	2,1 ± 0,9 31,8	0,063 0,072
– Предшествующее кровотечение (%)	17,9	16,3	0,074
Другие условия			
Индекс коморбидности Чарлсона: – Средний балл, скорректированный с учетом возраста	2,9 ± 1,9 6,5 ± 2,1	2,7 ± 2,1 6,4 ± 2,3	0,072 0,076
– Высокая коморбидность (%)	49,3	47,8	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 ксарелто (121 чел.) для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Первая дата назначения варфарина или ксарелто была выбрана в качестве индексной даты. Пациенты наблюдались с индексной даты до событий ишемического инсульта, желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), негастроинтестинального кровотечения (не-ЖКК) (приведших к госпитализации) или до конца периода наблюдения (30 марта 2024 года), в зависимости от того, какое событие произошло раньше. 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 ксарелто.

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)		Ксарелто (n=121)		Р- 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)		Ксарелто (ривароксабан) (n=121)		Р- 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					
CHA ₂ DS ₂ VASc 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 ксарелто (67,6 против 77,3 года; $p=0,026$). Однако у пациентов, принимавших ксарелто (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 ксарелто (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 BLEED между группами ксарелто (ривароксабан) и варфарина ($p=0,318$ и $p=0,609$ соответственно).

Что касается целесообразности ксарелто, 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 ксарелто (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 ксарелто (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 $77,2 \pm 6,26$ 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. – ксарелто).

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).

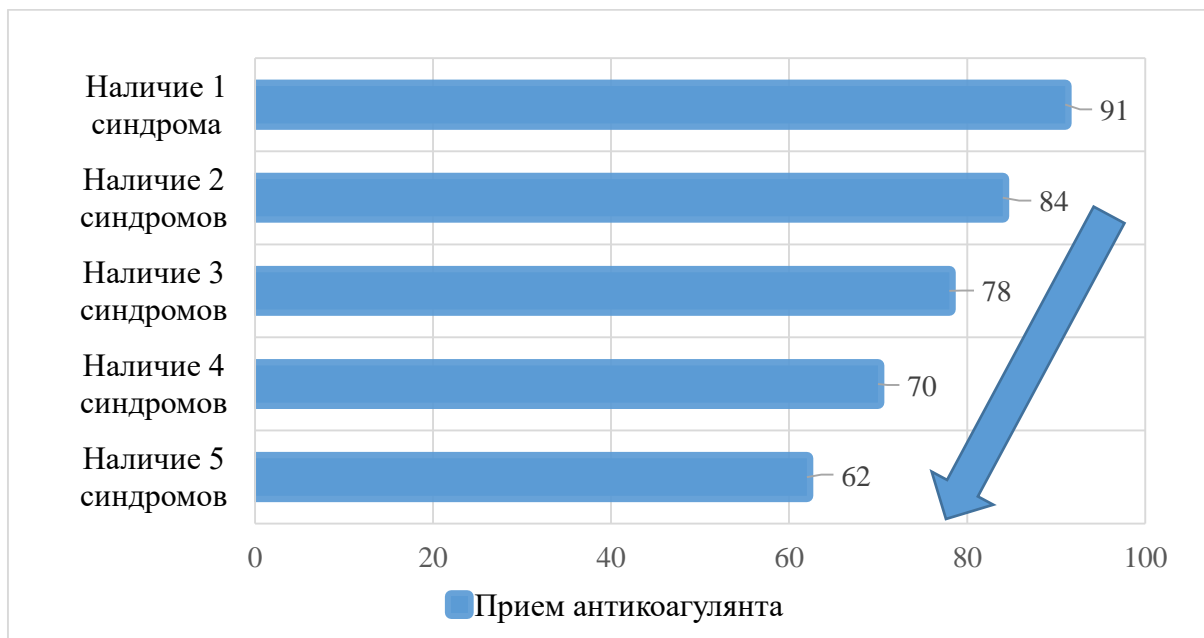


Рисунок 4.1.1 - Связь использования антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с количеством гериатрических синдромов

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 ксарелто (ривароксабан) пациентам 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

Назначение уменьшенной дозы ксарелто. 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. В этой группе средняя продолжительность наблюдения составила 723 ± 217 дней. Средний возраст составил $68,2 \pm 6,8$ года, из них 11 (28,1%) участников были мужчинами. Средний балл CHA₂DS₂-VASc составил $3,5 \pm 1,4$ балла, а средняя масса тела — $63,3 \pm 10,8$ кг.

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

При анализе эффективности и безопасности ксарелто не было выявлено существенных различий в риске ишемического инсульта между двумя группами (ОШ, 1,1; 95% доверительный интервал (клиренс креатинина): 0,4-3,4; $p=0,8$). Но при этом были различия при изучении частоты кровотечений. Так, частота кровотечений была положительно и значимо связана с дозой ривароксабана, и разница между группами была статистически значимой ($\chi^2 = 12,241$, $p < 0,001$). Частота кровотечений в группе, получавшей 20 мг каждый день, была значительно выше, чем в группе, получавшей 15 мг каждый день на протяжении всего периода ($p < 0,008$). Частота эмболии среди групп дозировки не была статистически значимой ($p=0,765$) (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	χ^2	P - 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 ($\chi^2=12,341$, $p=0,001$), а кровотечение в более старшей группе ≥ 75 лет было значительно выше, чем в группе в возрасте от 60 до 74 лет ($p < 0,013$) (таблица 4.2.1).

У наших пациентов с ФПНЭ, при сравнительном анализе между группами (варфарин и ксарелто) 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 ксарелто (ривароксабан)

Параметры	Основная группа (n=32)	Контрольная группа (n=49)	χ^2	P
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 ($10^9/л$)	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 фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

Параметры	b	Wald c2	OR	95%	P
Возраст	1,079	1,079	2,831	1,416-5,413	<0,001
Суточная доза 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 ксарелто. Дальнейшим шагом мы изучили эффективность и безопасность ксарелто (ривароксабан) 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 ксарелто в стандартной дозе 20 мг в сутки.

Средний возраст исследованных пациентов основной группы составил $84,8 \pm 5,30$ 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 ($57,9 \pm 8,7$ кг против $66,9 \pm 9,2$ кг, $p < 0,001$ и $21,0 \pm 2,34$ кг/м² против $24,5 \pm 3,07$ кг/м², $p < 0,001$ 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 ≤ 80 лет (n=43)	P - значение
Возраст (лет)	84,8 \pm 5,3 (80–89)**	71,0 \pm 5,3 (65–79)	<0,001
Мужчины (%)	16 (40,0%)**	24 (55,8%)	<0,001
Женщины (%)	24 (60,0%)**	19 (44,2%)	<0,001
Продолжительность лечения (месяцы)	11,9 \pm 9,71	12,4 \pm 10,14	0,361
Масса тела (кг)	57,9 \pm 8,2**	66,9 \pm 11,1	<0,001
<50 кг(%)	15 (37,5%)**	10 (23,3%)	<0,001
ИМТ	21,0 \pm 2,34**	24,5 \pm 3,07	<0,001
Кл/Кр (мл/мин)	44,9 \pm 13,4**	78,5 \pm 16,3	<0,001
<30	7 (17,5%)**	1 (2,3%)	<0,001
30–50	19 (47,5%)**	6 (14,0%)	<0,001
50–80	12 (30,0%)**	21 (48,8%)	<0,001
≥ 80	2 (5,0%)**	15 (34,9%)	<0,001
Оценка CHADS	2,9 \pm 1,21**	1,8 \pm 1,32	<0,001
Оценка CHA ₂ DS ₂ -VAS	4,6 \pm 1,38**	2,87 \pm 1,61	<0,001
Сердечная недостаточность	17 (35,0%)**	10 (23,2%)	<0,001
Гипертония	34 (85,0%)	36 (83,7%)	0,237
Возраст ≥ 80 лет	40 (100%)**		
Возраст ≤ 80 лет		43 (100%)	
Диабет	7 (17,5%)*	11 (25,6%)	<0,05
Инсульт/ТИА	12 (30,0%)**	7 (16,3%)	<0,001
Сосудистые заболевания	13 (32,5%)**	10 (25,6%)	<0,001
Оценка HAS-BLED	2,4 \pm 1,1	1,6 \pm 0,9	<0,001

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

Было 17 пациентов (42,5%) с пароксизмальной формой ФП и 23 (57,5%) с персистирующей формой ФП. Пароксизмальная ФП встречалась реже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Средняя продолжительность лечения ксарелтой составила 11,9 \pm 9,71 месяца (0,3–37,5 месяца) в основной группе и 12,4 \pm 10,1 месяца (0,5–39,7 месяца) в контрольной группе (таблица 4.2.4).

Оценка CHADS₂ в группе пациентов старческого возраста составила $2,9 \pm 1,21$, а оценка CHA₂DS₂-VASc - $4,6 \pm 1,38$, 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 ($2,4 \pm 1,1$ мл/мин против $1,6 \pm 0,9$ мл/мин соответственно, $p < 0,001$).

Средний показатель Кл/Кр был значительно ниже в первой группе, чем в контрольной группе ($44,9 \pm 13,4$ мл/мин против $78,5 \pm 16,3$ 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 ксарелто составила $10,0 \pm 2,0$ 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. За время наблюдения не было случаев внутричерепного кровоизлияния в обеих сравниваемых группах.

Желудочно-кишечное кровотечение 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 (n=1, 2,5%), кровотечение из слизистой полости рта (n=2, 5,0%) и анемию (n=1, 2,5%). Частота кровотечений в этой группе была достоверно ниже, чем в контрольной группе (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,15–2,95; p =0,05; после корректировки ОШ 1,83; 95% ДИ 0,43–3,03; p=0,037).

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

4.3 Состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

В исследование вошли 44 пациента с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получавших ксарелто – в стандартной дозе 20 мг в сутки (n=21) и варфарин (n=23) 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 ксарелтой и варфарином. Две группы были хорошо сбалансированы по своим исходным характеристикам. Средний возраст пациентов составил $78,1\pm 6,4$ года (медиана 79 лет, диапазон 66–90 лет) (таблица 4.3.1).

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 или желудочно-кишечное кровотечение.

Таблица 4.3.1 - Общая характеристика пациентов исследования

Характеристика	Ксарелто (n = 21)	Варфарин (n = 23)	P - значение
Возраст, лет (среднее ± стандарт. отклонение)	79,0 ± 9,2	77,5 ± 9,6	p <0,05
Женщины, n (%)	10 (47,6)	12 (52,1)	p =0,317
Масса тела, лет	79,7 ± 6,40	76,9 ± 7,51	p <0,05
Гипертензия, n (%)	16 (87,1%)	17 (78,8%)	p =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%)	p =0,284 p =0,284
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	5 (19,3%) *	4 (12,1%) **	p =0,195
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	1 (9,7%) *	1 (15,1%) **	p <0,002
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	7 (22,6%) *	3 (12,1%) **	p =0,238
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED (среднее значение)	1,4	1,3	p <0,02
Риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ - VASc (среднее значение)	3,7	3,8	p <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 ($2,0 \pm 0,39$), у 18 пациентов (78,3%) – были выше верхней границы нормального диапазона, а у 4 (17,4%) пациентов – ниже верхней границы нормальных значений (рисунок 4.3.1).

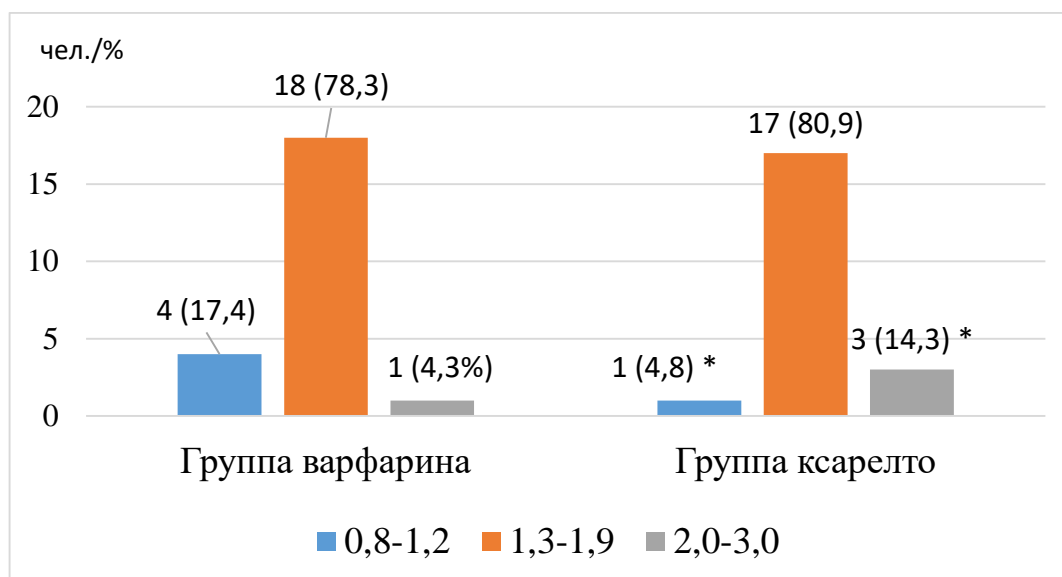


Рисунок 4.3.1 - Колебание средних значений МНО в группах исследования: группа варфарина и группа ксарелто

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

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

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

получавших ксарелто, все значения F1+2 были в пределах нормального диапазона, ближе к верхней границе (таблица 4.3.2).

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

Показатели	Пациенты группы варфарина	Пациенты группы ксарелто	P
ПВ (10,7-12,9 сек)	17,3±1,9	16,9±1,6	p=0,241
АЧТВ (24-39 сек)	31,9±2,1	30,8±3,6	p=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 ксарелто 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 ксарелто, 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 ксарелто. Для этого у 17 из 21 пациента, принимавших ксарелто, нами собраны образцы крови через 12 часов и на 8 часов утра, после приема препарата. В последующем эти значения были

сравнены с результатами образцов крови через 6 часов после приема ксарелто, у этих же пациентов (таблица 4.3.3).

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

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

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

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: ($23,5 \pm 3,41$ с против $16,2 \pm 2,53$ с и $15,8 \pm 1,94$ с; $37,7 \pm 4,32$ с против $28,1 \pm 5,64$ и $29,5 \pm 4,75$ с, соответственно).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов группы ксарелто (3 чел. или 14,3%, $p < 0,05$) был статистически значимо выше, чем у пациентов группы варфарина (1 чел. или 4,3%). Значения ПВ и АЧТВ существенно не различались между группой ксарелто и группой варфарина ($16,9 \pm 1,6$ с против $17,3 \pm 1,9$ с и $30,8 \pm 3,6$ с против $31,9 \pm 2,1$ с соответственно).

Уровни F1+2 были значительно выше в каждый момент времени у пациентов, получавших ксарелто, чем у пациентов, получавших варфарин ($p < 0,05$). 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 ксарелто.

В группе пациентов (31 чел.) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которые принимали ксарелто, исследовали основные показатели системы гемостаза через 1,5-4 часа после приема препарата, это время максимальной концентрации препарата в крови у 17 пациентов; и через 20-24 часа после приема ксарелто - время, необходимое для снижения концентрации лекарственного средства в плазме крови в 2 раза, у 14 больных. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев города Бишкек.

Как видно из таблицы 4.3.4 у пациентов 1-й группы, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось значительное увеличение показателя АПТВ и снижение протромбинового теста по Квику, что является лабораторным отражением эффекта ингибирования образования тромбина под действием ривароксабана.

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: * - $p < 0,05$ - при сравнении показателей пациентов со значением здоровых лиц; ** - $p < 0,05$ - при сравнении показателей пациентов между группами

Напротив, концентрация фибриногена, а также активность факторов VIII и фон Виллебранда были значительно повышены, несмотря на постоянный прием антикоагулянтного препарата. Наряду с этим наблюдались более высокие показатели активности естественных антикоагулянтов и антитромбина, относительно показателей группы здоровых лиц.

При анализе показателей 2-й группы пациентов, обследованных после более длительного времени приема антикоагулянта, увеличения показателя АПТВ не наблюдалось. В то же время показатель протромбинового теста по Квику, как и в 1-й группе, был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой, но значительно превышал таковой в 1-й группе. Активность фактора VIII и фактора фон Виллебранда были повышены одинаково в обеих группах пациентов (таблица 4.3.4).

Концентрация фибриногена, активность естественных антикоагулянтов во 2-й группе обследованных пациентов существенно не выходили за пределы нормальных колебаний. Однако активность антитромбина, тем не менее, во 2-й группе была достоверно ниже, чем в 1-й, а показатели активности протеина С практически не отличались. Отмеченные изменения параметров гемостаза в исследуемых группах пациентов, наиболее выраженные в группе на пике концентрации препарата в плазме крови, можно объяснить действием ксарелто.

Практические рекомендации включают однократный ежедневный прием ривароксабана для длительного лечения тромбоэмболических осложнений. Учитывая фармакокинетические особенности препарата (Т 1/2), возникает вопрос: обеспечивает ли однократная доза ривароксабана стабильную гипокоагуляцию в течение суток? Какие механизмы обеспечивают достаточный антикоагулянтный эффект в течение суток?

Для решения этих вопросов мы изучили динамику ингибирования генерации тромбина в течение суток на фоне приема ксарелто у 25 (37,6%) пациентов из 33, это 13 женщин и 12 мужчин в возрасте 65 лет и старше. Забор крови проводился дважды: при пиковой концентрации препарата в плазме крови - через 1,5-4 часа после приема (15 человек), и при минимальной концентрации препарата - через 19-28 часов у 10 пациентов после приема последней дозы ривароксабана.

В таблице 4.3.4 представлены параметры тромбограммы на фоне максимальной концентрации препарата (при обследовании пациентов через

1,5-4 часа после приема ривароксабана) и при минимальном содержании ингибитора фХа в плазме крови (при обследовании пациентов через 19-24 часов) (таблица 4.3.5).

Таблица 4.3.5 – Показатели тромбограмм пациентов через 1,5-4 и 19-24 часа после приема ксарелто 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
ETP-rh-ТМ (нМоль*мин)	1635,27 (1221,21-2201,17)	793,11 * (401,23-1471,22)	1291,38 ** (1327,29-2384,81)
ETP+rh-ТМ (нМоль*мин)	792,03 (493,47-1292,46)	158,32 * (401,23-1471,22)	531,03 ** (257,05-879,90)
Peak thrombin-rh-ТМ (нМ)	273,82 (183,72-394,09)	38,8 * (12,37-88,3)	162,66 ** (88,21-237,49)
Peak thrombin+rh-ТМ (нМ)	169,56 (197,38-336,13)	25,48 * (8,90-57,39)	101,28 ** (49,50-179,71)
Чувствительность к ТМ по ETP (%)	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: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,002$ – достоверно при сравнении показателей пациентов относительно показателей контрольной группы

На фоне максимальной концентрации ксарелто в плазме крови (через 1,5-4 часа после приема препарата) у пациентов имело место значимое изменение всех исследуемых показателей по сравнению со значениями контрольной группы. Показатели ETP и Peak thrombin в постановке ТГТ как без добавления rh-ТМ, так и в присутствии rh-ТМ, в одинаковой мере

значительно снижены относительно показателей здоровых лиц. Эти данные свидетельствуют о выраженном антикоагулянтном действии препарата.

На фоне минимального содержания антикоагулянта в плазме крови, при исследовании через 19-24 часов после приема препарата, эффект ингибитора фХа сохранялся, но был менее выражен. Показатель ЭТП оставался значительно ниже нормы только в постановке с добавлением rh-TM. Показатель Реак thrombin, отражающий максимальный уровень генерации тромбина, был значительно снижен в обоих составах по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные свидетельствуют о достаточной гипокоагуляции, обеспечиваемой ингибитором фХа в течение как минимум 12 часов в результате потенцированного действия системы протеина С. Однако, несмотря на длительное сохранение ингибирующего эффекта препарата, выраженность его антикоагулянтного действия снижалась в течение суток, особенно значимо через 19-24 часа.

Учитывая данное обстоятельство, нами проведено дополнительное исследование, где назначаемая стандартная доза ксарелто (20 мг в сутки) была поделена на два приема: 10 мг утром и 10 мг вечером.

Всего в исследование было включено 21 пациент в возрасте 65 лет и старше, что составили основную группу. Контролем послужили данные пациентов, которые принимали ксарелто в стандартной дозе 20 мг в один прием (таблица 4.3.6).

Таблица 4.3.6 – Показатели тромбограмм пациентов через 19-24 часа после приема стандартной дозы ксарелты в один и два приема: утром и вечером

Показатели	Здоровая группа, n=15	Группа ксарелто в один прием	Группа ксарелто- в два приема
		через 19-24 часа, n=21	через 19-24 часа n=21
ETP-rh-TM	1635,27	1291,38	872,70 *

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

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

Данные таблицы свидетельствуют о выраженном антикоагулянтном действии препарата при приеме стандартной дозы ксарелто в два приема. При исследовании через 19-24 часов после приема препарата, эффект ингибитора фХа четко сохранялся, и значимо отличался от значений этого же времени после однократного приема ксарелты. Таким образом, при приеме стандартной дозы ксарелто 20 мг в сутки в два приема (10 мг утром и 10 мг вечером) у пожилых пациентов с 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. Кроме того, ксарелто имел более высокую частоту серьезных кровотечений, что подтверждает выводы настоящего исследования, которое показало значительное увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений у пользователей ксарелто, особенно в тех случаях, когда у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии ≥ 3 сопутствующих заболеваний.

В нашей репрезентативной когорте пожилых людей мы определили, что большинство из них имеют один или несколько гериатрических синдромов. Кроме того, наличие гериатрических синдромов было связано с более низкими показателями использования антикоагулянтов. Высокая распространенность гериатрических синдромов может объяснить более низкое, чем ожидалось, использование антикоагулянтов у пожилых людей. 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 для противодействия пути свертывания крови, зависящего от витамина К, и нарушения образования факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, таких как факторы II, VII, IX и X, а также протеины С и S. Варфарин хорошо растворим в воде и практически полностью всасывается из-за чрезвычайно высокой биодоступности (примерно 100%). Он достигает максимальной концентрации в плазме через 90 минут после перорального приема, а его период полувыведения составляет примерно 40 часов. Обычно требуется несколько дней, чтобы антикоагулянтный эффект варфарина стабилизировался при постоянной концентрации варфарина.

Ксарелто (ривароксабан) представляет собой пероральный активный фактор прямого действия Ха. 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%).

Основные и важные результаты настоящего исследования заключаются в следующем: у пациентов с ФПНЭ пожилого и старческого возраста значения ПВ и АЧТВ существенно не различались между группой ксарелто и группой варфарина; однако уровни F1+2 были значительно выше в группе ксарелто, чем в группе варфарина. Интересно, что не было различий в уровнях F1+2 в зависимости от времени, прошедшего после приема ксарелто. Однако, как и в нескольких предыдущих исследованиях, значения ПВ и АЧТВ были повышены при пиковой концентрации препарата (через 6 часов после перорального приема) и снижались при минимуме [5, 11]. Удлиненные уровни ПВ и АЧТВ указывают на снижение качества и/или количества некоторых факторов свертывания 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, превращающая растворимый фибриноген 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 ксарелто. Это явление можно объяснить наличием

физиологических ингибиторов свертывания крови как протеин С, протеин S, антитромбин и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) [14].

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 в исследовании J-ROCKET AF [14].

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 [5].

Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что антикоагулянтные эффекты ксарелто во время минимальной фазы концентрации в плазме могут быть вызваны сохранением физиологических ингибиторов свертывания крови, таких как уровень/активность протеина С, в отличие от подавления этих ингибиторов свертывания крови после применения варфарина. Таким образом, наши результаты показывают, 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 ксарелто имеют значительно более высокий риск желудочно-кишечного кровотечения. Стандартные дозы ксарелто были надлежащим образом назначены большинству пациентов, небольшая часть группы получила уменьшенную и более низкую дозу ксарелто.

4. Уменьшенная (15 мг в сутки) и низкая (10 мг в сутки) дозы ксарелто показали свою одинаковую эффективность, к тому же низкая доза (10 мг в сутки) оказалась безопаснее для пациентов более старческого возраста (≥ 80 лет) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Было обнаружено,

что частота кровотечений достоверно выше по мере увеличения дозы перорального ксарелто ($p < 0,001$) и с возрастом, особенно у пациентов ≥ 80 лет ($p = 0,001$). Возраст (коэффициент шансов (ОШ: 2,963, 95% ДИ: 1,627–5,396) и суточная доза ксарелто (ОШ: 2,325, 95% ДИ: 1,483–3,645) были независимыми факторами риска кровотечения.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

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

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

3. При назначении ксарелто пациентам пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии с сопутствующими заболеваниями и нарушением функции почек рекомендуются уменьшенные дозировки ксарелто (15 мг в сутки); а пациентам более старческого возраста (≥ 80 лет) - низкие дозы (10 мг в сутки).

4. Пациенты, принимающих новые прямые пероральные антикоагулянты, при длительном приеме препарата нуждаются в контроле коагуляции, с целью определения неоптимальных и малоэффективных режимов терапии.

СПИСОК 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. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, А. Е. Тараскина [и др.] // Росс. кардиол. журнал. – 2004. – № 6. – С. 24–31.
3. 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
4. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль / В. В. Якусевич, Е. М. Позднякова, В. Вл. Якусевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (2). – С. 149–152.
5. 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
6. 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.
7. 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.
8. 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.
 9. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. Данные исследования ЛИС-1 / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, М. Л. Гинзбург [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (2). – С. 170–173.
 10. **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.
 11. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Клинические рекомендации / А. Ш. Ревшвили, Е. В. Шляхто, В. А. Сулимов [и др.] // М., 2017. – 201 с.
 12. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В. А. Сулимов, С. П. Голицын, Е. П. Панченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – Прил. 3. – 100 с.
 13. 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.
 14. **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.

15. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии: Ч. 1: Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре / С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург, Н. П. Кутищенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (5). – С. 681–684.
16. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего / С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург, Н. П. Кутищенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – С. 89–93.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. **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.
21. **Конобеева, Е. В.** Приверженность к терапии и возможности повышения мотивации к лечению у пациентов с различными клиническими вариантами ишемической болезни сердца: дис. ... канд. мед. наук / Конобеева Елена Владимировна. – Саратов, 2015. – 147 с.

22. **Кропачева, Е. С.** Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и ацекумаролом у больных с мерцательной аритмией / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко // Клиническая медицина. –2005.– № 1. – С. 24–27.
23. **Кропачева, Е. С.** Фармакогенетика варфарина / Е. С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2015. – № 1. – С. 107–111.
24. **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.
25. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС» / С. Ю. Марцевич, М. Л. Гинзбург, Н. П. Кутишенко [и др.] // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 24–27.
26. Методология создания и функционирования центров персонализированной антикоагулянтной терапии: взаимодействие лабораторных и клинических методов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии / Д. А. Сычев, Е. В. Гаврисюк, О. А. Поликарпова // Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. – 2011. – № 1. – С. 3–5.
27. **Навасардян, А. Р.** Изучение приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... канд. мед. наук / Навасардян Артур Рубенович. – М., 2015. – 85 с.
28. **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.
29. 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.
30. 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.
31. Оценка экономической эффективности системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты / М. В. Хруслов, В. И. Лобачев, И. Ю. Уханова [и др.] // Поликлиника: спецвыпуск. – 2014. – № 5. – С. 7–10.
32. **Парфенов, В. А.** Международные рекомендации по вторичной профилактике ишемического инсульта и их реализация в амбулаторной практике / В. А. Парфенов, С. В. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 1. – С. 16–21.
33. 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.
34. 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.
35. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов / С. Ю. Марцевич, Л. Ю. Дроздова, Н. П. Кутишенко, М. Л. Гинзбург // Клиницист. – 2012. – № 3–4. – С. 4–9.
36. Риск тромбоемболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных с постоянной и рецидивирующей

- фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / И. В. Грайфер, Л. Е. Кувшинова, П. В. Долотовская [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (5). – С. 675–680.
37. **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.
38. **Салпагарова, З. К.** Оптимизация антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Салпагарова Зухра Казбековна. – М., 2017. – 24 с.
39. **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.
40. 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).
41. **Соколова, А. А.** Возможности повышения эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Соколова Анастасия Андреевна. – М., 2016. – 24 с.
42. **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.
43. **Сулимов, В. А.** Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов / В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, А. А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (4). – С. 433–438.

44. Фибрилляция предсердий: Клинические рекомендации / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Е. З. Голухова [и др.]; ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ. – М., 2017. – 65 с.
45. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра / О. Ю. Кореннова, С. Н. Мальцев, А. В. Петренко, Е. Ю. Булахова // Трудный пациент. – 2015. – № 13 (4). – С. 8–11.
46. **Флетчер, Р.** Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер // М.: Медиасфера, 1998.
47. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. Ю. Суворов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 18–24.
48. **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.
49. **Хруслов, М. В.** Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином / М. В. Хруслов, В. И. Лобачев, И. Ю. Уханова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 57. – С. 36–40.
50. **Явелов, И. С.** Пероральные антикоагулянты прямого действия в лечении венозных тромбозомболических осложнений: место апиксабана / И. С. Явелов // Трудный пациент. – 2015. – № 10–11. – С. 18–23.
51. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol. 69 (3). – P. 236–239.
52. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D. A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P.1093–1100.

53. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry / G. Y. Lip, C. Laroche, G.-A. Dan [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 308– 319.
54. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting / F. Al-Khalili, C. Lundstrom, S. Shulman, A. Majeed // *Eur. Hear. J.* – 2015. – Vol. 36 (1). – P. 544.
55. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists / R. Sørensen, B. Jamie Nielsen, J. Langtved Pallisgaard [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 3 (3). P. 151–156.
56. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – P. 51
57. **Ahrens, I.** New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease /Ahrens I, G. Y. Lip, K. Peter // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104. – P.49–60.
58. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis / S. Kodama, K. Saito, S. Tanaka [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 427 – 436.
59. **Al-Khalili, F.** Discontinuation rates in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are mainly related to druf specific side effects and bleeding / F. Al-Khalili, S. Lundstrom, A. Majeed // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (1). – P. 242.
60. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation / T. Andersson, A. Magnuson, I. L. Bryngelsson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1061–1067.
61. 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 / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (21). – P. 1–76.
62. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation / D. A. Fitzmaurice, C. Gardiner, S. Kitchen [et al.] // *British. J. of Haematol.* – 2005. – Vol. 131. – P. 156–165.
63. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II / M. V. Huisman, K. J. Rothman, M. Paquette [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128 (12). – P. 1306–1313.
64. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE atrial / J. D. Easton, R. D. Lopes, M. C. Bahit [et al.] // *The Lancet Neurology.* – 2012. – Vol. 11 (6). – P. 503–511.
65. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. W. McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 981–982.
66. Association of cardiovascular disease and sleep apnea at different altitudes / L. Otero, P. Hidalgo, R. Gonzales, C. A. Morillo // *High. Alt. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 336–341.
67. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly / W. T. O’Neal, K. Sangal, Z. M. Zhang [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37. – P. 750–755.
68. Atrial fibrillation and the risk of ST-segment-elevation versus Non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / E. Z. Soliman, F. Lopez, W. T. O’Neal [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 1843–1850.
69. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications / J. Shmitt, G. Duray, B. J. Gersh, S. H. Hohnloser // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1038–1045.

70. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A. J. Camm [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2422–2434.
71. Atrial fibrillation: the current epidemic / C. A. Morillo, A. Banerjee, P. Perel [et al.] // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14 (3). – P. 195–203.
72. **Bansil, S.** Detection of atrial fibrillation in patients with acute stroke / S. Bansil, H Karim // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 13 (1) – P.12–15.
73. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range / S. J. Connolly, J. Pogue, J. Eikelboom [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 18. – P. 2029–2037.
74. **Blomstrom, L. C.** What are the costs of atrial fibrillation? / L. C. Blomstrom, G. Y. Lip, P. Kirchhof // *Europace.* – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 9–12.
75. **Brown, J. D.** Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation / J. D. Brown, A. R. Shewale, J. C. Talbert / *J. Manag. Care Spec. Pharm.* – 2016. – Vol. 22 (11). – P. 1319–1329.
76. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) study / A. B. Platt, A. R. Localio, C. M. Brensinger [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 883–889.
77. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Alonso, F. L. Lopez, K. Matsushita [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123 (5). – P. 2946–2953.
78. Clinical benefit of American College of Chest Physicians versus European Society of Cardiology guidelines for stroke prophylaxis in atrial fibrillation / A. A. Andrade, J. Li, M. J. Radford [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30 (10). – P. 1405.
79. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki [et al.] // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158 (4). – P. 629–636.

80. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical Registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? / G. Y. Lip, S. M. Al-Khatib, F. G. Cosio [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 001179.
81. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS₂ to the CHA₂DS₂-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment / D. F. Katz, T. M. Maddox, M. Turakhia [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* – 2017. – Vol. 10. – P. 003476.
82. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. / T. B. Larsen, F. Skjøth, P. B. Nielsen [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 16. – P. 53–189.
83. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials / C. T. Ruff, R. P. Giugliano, E. Braunwald [et al.]. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 955–962.
84. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases / G. Maura, C. Billionnet, F. Alla [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 38 (1) – P. 6–18.
85. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists / J. Carmo, F. Moscoso Costa, J. Ferreira [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 116. – P. 754–763.
86. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study / R. Sørensen, G. Gislason, C. Torp-Pedersen [et al.] // *BMJ Open.* – 2013. – Vol. 3. – P. 002758.

87. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] / *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (12). – P. 1139–1151.
88. Danish Heart Foundation. Danish Society of Cardiology. The Danish Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study in Patients With Atrial Fibrillation (DANNOAC-AF). 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03129490>. (Accessed: July 25, 2018).
89. Differences in anticoagulant therapy prescription in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation / J. C. Hsu, P. S. Chan, F. Tang [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015. – Vol. 128 (6). P.654.
90. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute symptomatic venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials / N. van Es, M. Coppens, S. Schulman [et al.] // *Blood.* – 2014. – Vol. 124 (12). – P. 1968–1975.
91. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’ / P. Kirchhof, J. Bah, C. Blomstrom-Lundquist [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2969–2977.
92. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation / X. Yao, N. S. Abraham, G. C. Alexander [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (2). – P. 3074.
93. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, J. Pogue, R. G. Hart [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2066.
94. Effect of home testing of international normalized ratio in clinical events / D. B. Matchar, A. Jacobson, R. Dolor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1608–1620.
95. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease (JCAD) study / S. Horinaka, A. Yabe, H. Yagi [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74 (3). – P. 503–509.

96. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack / C. I. Coleman, W. F. Peacock, T. J. Bunz, M. J. Alberts // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. 2142–2149.
97. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. / G. Y. H. Lip, A. Keshishian, X. Li [et al.]. // *Stroke*. – 2018 – Vol. 49 (12). – P. 2933–2944.
98. Effectiveness and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study / P. B. Nielsen, F. Skjoth, M. Sogaard [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 10 (356). – P. 510.
99. Efficacy and safety of Apixaban compared with Warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation / L. Wallentin, R. D. Lopes, M. Hanna [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 2166–2176.
100. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial / L. Wallentin, S. Yusuf, M. D. Ezekowitz [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 975–983.
101. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study / T. B. Larsen, L. H. Rasmussen, F. Skjoth [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61 (22). – P. 2264 – 2273.
102. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy) trial analysis / Z. Hijazi, S. H. Hohnloser, J. Oldgren [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (99). – P. 961–970.
103. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized

- controlled trials / K. L. Wang, R. D. Lopes, M. R. Patel [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2019. – Vol. 40 (19). – P. 1492–1500.
104. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U. S. adult population / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun [et al.] // *The American Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 8 (112). – P. 1142–1147.
105. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States / M. H. Kim, S. S. Johnston, B. C. Chu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2011. – Vol. 4. – P. 313–320.
106. Ethnic difference in atrial fibrillation identified using implanting cardiac devices / C. O. Lau, T. D. Gbadebo, S. J. Connolly [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 381–387.
107. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population / M. Jones, P. McEwan, C. L. Morgan [et al.] // *Heart.* – 2005. – Vol. 91 (4). – P. 472–477.
108. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients / D. C. Suh, J. C. Choi, J. Shein [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29 (7). – P 761–771.
109. FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin (2014) // URL:<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM397606.pdf>.
110. **Forslund, T.** Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / T. Forslund, B. Wettermark, P. Hjemdahl // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 72 (3). – P. 329–338.
111. **Freedman, B.** Stroke prevention in atrial fibrillation / B. Freedman, T. S. Potpara, G. Y. Lip // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 806–817.
112. **Friberg, L.** Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 / L. Fridberg, M. Skeppholm, A. Terent // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65 (3). – P. 225–232.

113. GARFIELD registry investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry / A. K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. 63479.
114. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation / U. I. Schwarz, M. D. Ritchie, Y. Bradford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (10). – P. 999–1008.
115. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations / S. S. Chugh, G. A. Roth, R. F. Gillum, G. A. Mensah // *Glob. Heart*. – 2014. – Vol. 9. – P. 113–119.
116. **Graham, D. J.** Cardiovascular, bleeding and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation / D. J. Graham, M. E. Reichman, M. Wernecke // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131. – P. 157–164.
117. **Hart, R. G.** Atrial fibrillation, Stroke, and acute Antithrombotic Therapy. Analysis of randomized clinical trials / R. G. Hart, S. Palacio, L. A. Pearce // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 2722–2727.
118. **Hart, R. G.** Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146 (12). – P. 857–867.
119. **Healey, J. S.** ASSERT-II Sub-Clinical AF (SCAF) in older asymptomatic patients. Presented at AHA Late Breaking Clinical Trials Session, New Orleans, LO, USA, November 2016.
120. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the american heart association / E. J. Benjamin, P. Muntner, F. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. - e56–8.
121. **Helfrich, C. D.** Results of a regional effort to improve warfarin management / C. D. Helfrich, M. B. McCullough // *Ann. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 51 (5). – P. 373–379.

122. Hemorrhagic and thrombotic events associated with genetic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis / S. R. Ghate, J. E. Biskupiak, X. Ye [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45. – P. 701–712.
123. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. Schulman, R. J. Beyth, C. Kearon [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 257–298.
124. Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants / M. Shpak, A. Ramakrishnan, Z. Nadasdy [et al.] // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49 (12). – P. 2851–2856.
125. Identification of risk factors for inappropriate and suboptimal initiation of direct oral anticoagulants / M. Howard, A. Lipshutz, B. Roess [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2017. – Vol. 43. – P. 149–156.
126. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIIA Registry. *Europace* / M. Ruiz Ortiz, J. Muñiz, P. Raña Míguez [et al.] // 2018. – Vol. 20 (10). – P.1577–1583.
127. Inappropriate utilization of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: the global anticoagulant registry in the field (GARFIELD) registry / G. Lip, J. P. Bassand, D. Fitzmaurice [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59 (13). – P. 670.
128. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993 – 2007 / J. P. Piccini, B. G. Hammill, M. F. Sinner [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2012. – Vol. 5. – P. 85–93.
129. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease / N. Bansal, D. Fan, C. Y. Hsu [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3 (5). – P. 001303.

130. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease / N. Bansal, D. Fan, C. Y. Hsu [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 569–574.
131. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli, H. Varker, J. Lin [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534–1539.
132. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) / A. K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2012. – Vol. 163 (1). – P. 13–19.
133. **Jayaraman, D. K.** Letter by Jayaraman et al Regarding Articles, "Higher Incidence of Ischemic Stroke in Patients Taking Novel Oral Anticoagulants" and "Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study" / D. K. Jayaraman, M. Alcusky, M. Moonis // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50 (6). – P.154–155.
134. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // G. Eknoyan, N. Lameire, E. Kai-Uwe [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 2–150.
135. **Kneeland, P. P.** Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism / P. P. Kneeland, M. C. Fang // *Patient Prefer Adherence*. – 2010. – Vol. 4. – P. 51–60.
136. **Levine, M.** Bleeding complications of targeted oral anticoagulants: what is the risk? / M. Levine, J. N. Goldstein // *ASH Education Book*. – 2014. – Vol. 1. – P. 504–509.
137. **Linz, D. M.** Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: herapeutic implications / D. Linz, B. Linz, M. Hohl // *Sleep. Med. Rev.* – 2015. – Vol. 26. – P. 87–94.
138. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1042–1046.

139. Long-Term Persistence with Newly-Initiated Warfarin or Non-VKA Oral Anticoagulant (NOAC) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Insights from the Prospective China-AF Registry. / C. Liu, X. Du, C. Jiang [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 11 (25). P. 2649–2657.
140. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation / M. Talajic, P. Khairy, S. Levesque [et al.] // *JACC.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1796 – 1802.
141. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin / A. Majeed, H. G. Hwang, S. J. Connolly [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128 (21). – P. 2325–2332.
142. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the prevention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PFEFER in AF) / P. Kirchhof, B. Ammentorp, H. Darius [et al.] // *Europace.* – 2014. – Vol. 16. – P. 6–14.
143. **Mantha, S.** Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism / S. Mantha, J. Ansell // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2015. – Vol. 39 (2). – P. 155–165.
144. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes / H. E. Bloomfield, A. Krause, N. Greer [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 154. – P. 472–482.
145. Meta-analysis of effectiveness and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation with focus on apixaban. / Y. Bai, X. B. Shi, C. S. Ma [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 120. – P. 1689–1695.
146. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation / R. Providencia, E. Marijon, S. Boveda [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 114 (4). – P. 646– 653.
147. **Miyasaka, Y.** Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted Country, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future

- prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 119–125.
148. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007–2011 / K. Kirley, D. M. Qato, R. Kornfield [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. and Outcomes*. – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 615–621.
149. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable / S. J. Connolly, J. W. Eikelboom, J. Nag [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 155. – P. 579–586.
150. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study / A. N. Bonde, G. Y. Lip, A. L. Kamper [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64 (23). – P. 2471–2482.
151. Non-persistence risk and health care resource utilization of Italian patients with non-valvular atrial fibrillation. / N. Cataldo, V. Pegoraro, C. Ripellino [et al.] // *Recenti. Prog. Med.* – 2018. – Vol. 2. – P. 113–121.
152. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage / P. B. Nielsen, F. Skjøth, M. Søgaard [et al.] // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50 (4). – P. 939–946.
153. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation / Current clinical evidence and future developments / S. H. Schrimmer, M. Baumhake, H. R. Neuberger [et al.] // *J. Am. Cardiol.* – 2010. – Vol. 25 (56). – P. 2067–2076.
154. Nurseled care vs usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation / J. M. Hendriks, R. de Wit, H. J. Crijns [et al.] // *European. Heart J.* – 2012. – Vol. 34 (6). – P. 1–8.
155. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study / D. G. Sherman, S. G. Kim, B. S. Boop [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1185–1191.

156. **Oktay E.** Will NOACs become the new standard of care in anticoagulant therapy? / E. Oktay // *Int. J. Cardiovasc. Acad.* – 2015. – Vol. 1. – P. 1–4.
157. Oral Anticoagulation for Stroke Prevention in Canadian Practice: Stroke Prevention and Rhythm Interventions in Atrial Fibrillation (SPRINT-AF) Registry / A. C. Ha, N. Singh, J. L. Cox [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32 (2). – P. 204–210.
158. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: A cohort study using primary care data in Germany / S. L. Collings, C. Lefèvre, M. E. Johnson [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (10). – P. 0185642.
159. Oral apixaban for treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 69 (9). – P. 799–808.
160. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / R. Bauersachs, S. D. Berkowitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – 363 (26). – P. 2499–2510.
161. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.
162. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: rationale and design of the ORBITAF II registry / B. A. Steinberg, R. G. Blanco, D. Ollis [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 168 (2). – P. 160–167.
163. **Patel, M. R.** for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF) / M. R. Patel // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 (21). – P. 2217.
164. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation / X. Song, S. D. Sander, H. Varker, A. Amin // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 245–253.

165. Paul Coverdell national acute stroke registry surveillance – Four States, 2005–2007 / M. G. George, X. Tong, H. McGruder [et al.] // *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries* (Washington, D. C. 2002). – 2009. – Vol. 7 (58). – P. 1–23.
166. Persistence and outcomes of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation / S. Wu, S. Xie, Y. Xu, [et al.] // *J. Clin. Nurs.* – 2019. – Vol. 28 (9–10). – P.1839–1846.
167. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study / S. Stewart, C. L. Hart, D. J. Hole [et al.] // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 516–521
168. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. A. van der Kuip, A. Hofman [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949–953.
169. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and RIsk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study / A. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2370–2375.
170. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study / M. Viprey, R. Jeannin, V. Piriou [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2017. – Vol. 42. – P. 58–63.
171. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort / C. L. Rodriguez-Bernal, S. Peiró, I. Hurtado [et al.] // *J. Manag. Care. Spec. Pharm.* – 2018. – Vol. 24 (5). – P.440–448.
172. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme – Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry) / G. Y. Lip, P. M. Ioachim, L. H. Rasmussen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (47). – P. 3365–3376.

173. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijte, A. Kunst, E. J. Benjamin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 35 (34). – P. 2746–2751.
174. Prompt repeat testing after out-of-range INR values: a quality indicator for anticoagulant care / A. J. Rose, E. M. Hylek, D. R. Berlowitz [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. And Outcomes*. – 2011. – Vol. 4. – P. 276–282.
175. **Rawlins, M.** De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions / M. Rawlins // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372 (9656). – P. 2152–2161.
176. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry / M. Alam, S. J. Bandiali, S. A. Shahzad [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 10 (3). – P. 283–291.
177. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm– and rate–control therapies for atrial fibrillation RECORD-AF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) / A. J. Camm, G. Breithardt, H. Crijns [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58 (5). – P. 493–501.
178. Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation / B. S. Manzoor, T. A. Lee, L. K. Sharp [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 37 (10). – P. 1221–1230.
179. Real-world antithrombotic treatment in atrial fibrillation: the EORP-AF Pilot survey / G. Y. Lip, C. Laroche, G.-A. Dan [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127 (6). – P. 519–529.
180. Real-World Comparative Effectiveness, Safety, and Health Care Costs of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients in the U.S. Department of Defense Population / K. Gupta, J. Trocio, A. Keshishian [et al.] // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2018. – Vol. 24. – P. 1116–1127. ‘

181. Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset. / S. Mueller, A. Groth, S. G. Spitzer [et al.] // *Pragmat. Obs. Res.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–10.
182. 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 / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest.* – 2010. – № 137. – P. 263–272.
183. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system / W. Plesch, T. Wolf, N. Breitenbeck [et al.] // *Thromb. Res.* – 2008. – Vol. 123. – P. 381–389.
184. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation / D. Cohen, C. U. Chae, R. J. Glynn [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 659. – P. 21610240.
185. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial / A. Callahan, P. Amarenco, L. B. Goldstein [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68 (10). – P. 1245–1251.
186. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population / A. Amin, A. Keshishian, J. Trocio [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33 (9). – P. 1595–1604.
187. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry / M. W. Cullen, S. Kim, J. P. Piccini [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 461–469.
188. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891.

189. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Gard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (10). – P. 883–891.
190. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data / C. Heneghan, A. Ward, R. Perera [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 322–334.
191. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA₂DS₂-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? / T. F. Chao, C. J. Liu, K. L. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 635–642.
192. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence / S. Shore, P. M. Ho, A. Lambert-Kerzner [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313. – P.1443–1450.
193. **Snipelisky, D.** Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin / D. Snipelisky, F. Kusumoto // *J. Blood Med.* – 2013. – Vol. 4. – P. 89 – 99.
194. Southworth, M. R. Dabigatran and post marketing reports of bleeding / M. R. Southworth, M. E. Reichman, E. F. Under // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (14). – P. 1272–1274.
195. **Stanley, K.** Evaluation of randomized controlled trials / K. Stanley // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (13). – P. 1819–1822.
196. Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry / J. Stepinska, E. Kremis, A. Konopka [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2016. – Vol. 74 (4). – P. 362–371.
197. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results / B. A. Cohen, G. Feldman, K. Permanente [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84 (2). – P. 527–539.
198. Tainan Municipal Hospital, E-DA Hospital, National Cheng-Kung University Hospital Dou-Liou Branch, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. Comparison of Efficacy and Safety Among Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban,

- Non-Valvular Atrial Fibrillation (DARING-AF) – 2016 // URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666157>. Accessed July 25, 2018.
199. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893–2962.
200. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2 / M. V. Huisman, K. J. Rothman, M. Paquette [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 (7). – P. 777–785.
201. The Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFa) / S. Lara-Vaca, A. Cordero-Cabra, E. Martinez-Flores, P. Iturralde-Torres // *Gac. Med. Mex.* – 2014. – Vol. 150 (1). – P. 48–59.
202. The quality of oral anti-coagulation in general practice in patients with atrial fibrillation / S. Mueller, M. Pfannkuche, G. Breithardt [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25 – P.247–254.
203. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England / C. Cowan, R. Healicon, I. Robson [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99 (16). – P. 1166–1172.
204. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. ESC Scientific Document Group. / J. Steffel, P. Verhamme, TS Potpara [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39 (16). – P. 1330–1393.
205. Time in the therapeutic range during warfarin therapy in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. – A multicenter study of its status and influential factors / K. Okumura, T. Komatsu, T. Yamashita [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society.* – 2011. – Vol. 75. – P. 2087–2094.

206. Trends in incidence and mortality in the hospital diagnosis of atrial fibrillation or flutter in Denmark, 1980 – 1999 / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde, L. S. Mortensen // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 103. – P. 78 – 84.
207. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users / D. M. Witt, T. Delate, N. P. Clark [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8 (4). – P 744–749.
208. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the international realize AF survey / H. Gamra, J. Murin, C. E. Chiang [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases.* – 2014. – Vol. 2 (107). – P. 77–87.
209. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study / J. B. Olesen, G. Y. Lip, M. L. Hansen [et al.] // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 124.
210. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation / M. Lind, M. Fahlen, M. Kosiborod [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 32–35.
211. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry / J. Oldgren, J. S. Healey, M. Ezekowitz [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 1568–1576.
212. **Wasserlauf, G.** Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk / G. Wasserlauf, S. M. Grandi, K. B. Filion // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112 (3). – P. 454–460.
213. **Wattigney, W. A.** Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998 / W. A. Wattigney, G. A. Mensah, J. B. Croft // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155. – P. 819–826.
214. **Witt, D. M.** Non-vitamin K anticoagulant dose selection: it’s best to read and follow the directions / D. M. Witt, A. L. Hansen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 2605–2607.

215. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 8 (129). – P. 837–847.
216. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation / A. J. Camm, P. Amarenco, S. Haas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (14). – P. 1145–1153.



Акт внедрения результатов научно-исследовательской (диссертационной) работы Канат кызы Базиры в учебный процесс постдипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева

1. **Автор (соавторы) внедрения (ФИО полностью):** Канат кызы Базира, Маматов Сагынали Мурзаевич, кафедра госпитальной терапии, профессиональной патологии с курсом гематологии КГМА им. И.К. Ахунбаева; Кундашев Улан Кельгинович – кафедра базисной и клинической фармакологии
2. **Наименование научно—исследовательской (диссертационной работы):** «Антитромботическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста Кыргызстана в реальной клинической практике»
3. **Краткая аннотация:** понимание причин, по которым пациенты с фибрилляцией предсердий, особенно в пожилом возрасте, прекращают прием антикоагулянтов, необходимо для предотвращения инсульта. Важным остается также вопрос, насколько в действительности данные рекомендации используются врачами в рутинной практике. Вышеизложенное определяет интерес к изучению реальной клинической практики в терапии пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.
4. **Эффект от внедрения:** результаты научно—исследовательской работы по повышению приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии созданием и работой специализированной команды врачей узкой специальности имеют важное значение при обучении клинических ординаторов, направленное на улучшение качества оказываемой медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста.
5. **Место и время проведения:** в учебный процесс постдипломного образования КГМА им. И.К. Ахунбаева, применяется для обучения клинических ординаторов кафедры с сентября 2021 года.
6. **Форма внедрения:** циклы лекций и практических занятий по разделу «внутренние болезни» в которые включены вопросы комплексной гериатрической оценки для обучения клинических ординаторов второго и третьего года обучения

Председатель УМПК КГМА им. И.К. Ахунбаева,
 доцент кафедры урологии и андрологии,
 кандидат медицинских наук

К.Н. Стамбекова

К.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии,
 профпатологии с курсом гематологии
 КГМА им. И.К. Ахунбаева

Ф.Э. Иманалиева

Дата: «15» *июня* 2022 год



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
клинической многопрофильной
больницы №2 г. Бишкек
Алиев У.М.
2023 г.



**Акт внедрения результатов научно-исследовательской
(диссертационной) работы Канат кызы Базиры в лечебную деятельность
клинической многопрофильной больницы №2 г. Бишкек**

- 1. Автор (соавторы) внедрения (ФИО полностью):** *Канат кызы Базира, Маматов Сагынали Мурзаевич, кафедра госпитальной терапии, профессиональной патологии с курсом гематологии КГМА им. И.К. Ахунбаева; Кундашев Улан Кельгинович – кафедра базисной и клинической фармакологии*
- 2. Наименование научно-исследовательской (диссертационной работы):** *«Антитромботическая терапия у пациентов пожилого и старческого возраста Кыргызстана в реальной клинической практике»*
- 3. Краткая аннотация:** понимание причин, по которым пациенты с фибрилляцией предсердий, особенно в пожилом возрасте, прекращают прием антикоагулянтов, необходимо для предотвращения тромбоэмболических осложнений. По результатам собственного научного исследования сотрудников кафедры оказалось, что есть проблемы не до назначения антикоагулянтов со стороны врачей, и есть проблемы приверженности к терапии со стороны пациентов (число пациентов приверженных к концу года наблюдения составляет всего 12%). Вышеизложенное определяет интерес к новым подходам в терапии пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

4. Эффект от внедрения: создание и работа специализированной команды специалистов узкого профиля является эффективной мерой, позволяющей значительно повысить эффективность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (70% пациентов остаются приверженными к антикоагулянтной терапии); улучшилось качество оказываемой медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.


5. Место и время проведения: клиническая многопрофильная больница №2 города Бишкек.


6. Форма внедрения: методика комплексной гериатрической оценки у пациентов, мультидисциплинарный подход к пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии; циклы лекций и практических занятий для врачей, среднего медицинского персонала стационара по их обучению основам комплексной гериатрической оценки у пациентов пожилого и старческого возраста; обучающие программы с пациентами.

Представители организации, в которую внедрена разработка

Заместитель директора  Карынбаева А.С.

Представители организации, из которого исходит внедрение

К.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии КГМА им. И.К. Ахунбаева  Иманалиева Ф.Э.

К.м.н., доцент кафедры базисной и клинической фармакологии КГМА им. И.К. Ахунбаева  Маатов Т.О.

Дата: 17.04.2023 г.

