

**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	5-8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9-32
1.1. Распространенность фибрилляции предсердий и ее классификация	9-11
1.2. Фибрилляция предсердий и заболевания сердечно-сосудистой системы. Заболевания-маркеры риска развития фибрилляции предсердий и коморбидные состояния, требующие особого внимания при назначении антикоагулянтной терапии.	12-14
1.3. Стратификация риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий	14-17
1.3.1 Стратификация риска тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий.	14-16
1.3.2 Стратификация риска геморрагических осложнений при фибрилляции предсердий.	16-17
1.4 Подходы к лечению больных с фибрилляцией предсердий. Лекарственные препараты с антикоагулянтным эффектом – обязательный компонент комплексной терапии фибрилляции предсердий.	17-27
1.5. Опыт работы антикоагулянтных кабинетов в мировой практике	28-32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33-42
2.1. Структура исследования	33-40
2.2. Оценка риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений	40-41

2.3. Статистические методы анализа	41-42
ГЛАВА 3. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	43-99
3.1. Анализ результатов ретроспективной части исследования	43-60
3.2. Анализ результатов проспективной части исследования	61-70
3.3 Оценка уровня осведомленности пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии о заболевании, методах антитромботического лечения, анализ факторов, влияющих на нее	70-86
3.4. Состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема ривароксабана	87-99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100-101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101-101
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	102-128
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	129-132

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, влияющее на внутрисердечную гемодинамику, часто ассоциируемое с повышением смертности в связи с риском развития инсульта и системных тромбоэмболий, а также сердечной недостаточностью и ухудшением качества жизни пациентов [С. Т. January et al., 2014; J. Steffel et al., 2018; С. Т. January et al., 2019].

В последние годы в арсенале врачей терапевтов и кардиологов помимо антагонистов витамина К (АВК) появились прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) – дабигатран, ривароксабан и апиксабан, для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ), не требующие рутинного контроля состояния гемостаза [J. Carmo et al., 2016; G. Maura et al., 2018; G. Y. H. Lip et al., 2018].

Среди назначаемых лекарственных препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений в Кыргызской Республике отмечается крайне низкий процент назначения антикоагулянтной терапии (АКТ). По данным проведенного ретроспективного исследования Канат кызы Базиры [2023], включавшего 790 пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, антикоагулянтная терапия была назначена только 314 чел. К концу года наблюдения продолжали получать всего 11,2% (35 чел.) больных, нуждающихся в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc.

Несмотря на сложившиеся трудности с ведением пациентов, находящихся на АКТ, в настоящее время в системе здравоохранения республики отсутствуют структурные единицы для осуществления должного контроля за данной когортой пациентов.

Цель исследования. Оценить практическую значимость кабинета контроля антикоагулянтной терапии для длительного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

Задачи исследования:

1. Сопоставить частоту назначения пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии при стационарном лечении по данным ретроспективного исследования и по результатам работы антикоагулянтного кабинета (проспективная часть исследования 2020-2024 гг.) в одном и том же лечебном учреждении.

2. Оценить эффективность трехлетней профилактики тромбоемболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов, находящихся под наблюдением в антикоагулянтном кабинете.

3. Сравнить частоту возникновения геморрагических осложнений на фоне терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в сопоставлении с терапией варфарином, среди пациентов, длительно (3 года) наблюдающихся в антикоагулянтном кабинете и определить группу безопасных препаратов.

4. Изучить в сравнительном аспекте особенности антикоагулянтного действия ривароксабана и лабораторного контроля его эффективности

Научная новизна полученных результатов:

С целью повышения эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии впервые в Кыргызской Республике проведена попытка длительного (более 30 месяцев) наблюдения за пациентами в условиях работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии.

Впервые проведено прямое сравнение частоты развития геморрагических осложнений в группе прямых пероральных антикоагулянтов и выявлены группы риска развития кровотечений.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Результаты проведенного исследования дают представление о частоте назначения антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией

предсердий неклапанной этиологии для профилактики тромбоэмболических осложнений в стационаре.

2. Проведенное исследование показало важность организации кабинетов контроля антикоагулянтной терапии для повышения эффективности, безопасности и приверженности пациентов к принимаемой антикоагулянтной терапии.

3. В рамках работы разработан и внедрен алгоритм индивидуального выбора прямых пероральных антикоагулянтов с учетом клинических характеристик пациентов для проведения безопасной и эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений.

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 лечебную практику Клинической многопрофильной больницы г. Бишкек (акт внедрения от 17.04.2023 г.).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и умеренным или высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (1 или более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) в период с 2020 по 2023 гг. проводилось назначение антикоагулянтной терапии в неполном объеме.

2. Терапия пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, наблюдающихся в кабинете контроля антикоагулянтной терапии в течение 3 лет, эффективна в 96,7% случаев.

3. Приверженность к лечению у пациентов, наблюдающихся в кабинете контроля антикоагулянтной терапии, составила 90,5% случаев.

4. Нахождение в целевом диапазоне МНО более 60% времени в течение трех лет возможно достигнуть у 30% пациентов, осуществляющих

систематический контроль МНО в условиях работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии.

5. Полученный в ходе исследования алгоритм назначения прямых пероральных антикоагулянтов позволяет персонализировано подходить к назначению препаратов данной группы.

Личный вклад соискателя. Автором лично проведены поиск, анализ литературных данных по теме исследования. Самостоятельно проводила отбор пациентов, клинический осмотр, диагностику заболеваний, анализ и статистическую обработку материала; разрабатывала и внедряла учебную программу при подготовке клинических ординаторов Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) им. И. К. Ахунбаева.

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 9 научных статей, из них 6 - в журналах, индексируемых системой РИНЦ, 3 - в журналах, индексируемых системой Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах, состоит из введения, главы обзор литературы, главы методология и методы исследования, двух глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и приложений. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 24 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

В связи с глобальным постарением населения проблема ФП становится все более актуальной [71]. 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 2 536 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 тромбоэмболий 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. Фибрилляция предсердий и заболевания сердечно-сосудистой системы. Заболевания-маркеры риска развития фибрилляции предсердий и коморбидные состояния, требующие особого внимания 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 [45, 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]. Также особенности антикоагулянтной терапии имеются у пожилых пациентов, при аритмогенной дисплазии правого желудочка, у спортсменов и беременных, при врожденных и приобретенных пороках сердца, гипертиреозе [11].

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

1.3.1 Стратификация риска тромбоемболических осложнений при неклапанной 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].

1.3.2 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 Подходы к лечению больных с фибрилляцией предсердий. Лекарственные препараты с антикоагулянтным эффектом – обязательный компонент комплексной терапии фибрилляции предсердий.

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, апиксабан 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 P, 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, дипиридамол, 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 тромбоэмболических 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 тромбоэмболии 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 ТТТ, несмотря на хорошую приверженности к лечению, или при желании пациента (IIb, A).

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 внутричерепного 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. Однако, анализируя данные, мы получаем противоречивые заключения. Так, ППОАК, подтверждая большую эффективность и безопасность в одних исследованиях, показывают меньшую комплаентность пациентов, их принимающих, в других. С другой стороны, коррекция дозы для АКВ предполагает более тесный контакт с врачом и, следовательно, рост приверженности со стороны пациентов.

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 тромбоемболических 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, именно поэтому так важно соблюсти условия для развития приверженности к ППОАК с помощью улучшения взаимодействия врача и пациента на амбулаторном этапе за счет организации работы антикоагулянтных кабинетов.

1.5 Опыт работы антикоагулянтных кабинетов в мировой практике.

Высокая эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений достигается только при правильном подборе дозировки препарата и последующем контроле его терапевтического действия. Даже при тщательном соблюдении схем терапии у больного возможно развитие геморрагических осложнений. Кроме того, существует риск взаимодействия антикоагулянтов (как варфарина, так и ППОАК) с другими лекарственными средствами, назначаемыми при сопутствующих заболеваниях, и пищевыми продуктами [57].

Кабинеты контроля антикоагулянтной терапии призваны повысить приверженность пациентов к лечению, а также оценить индивидуальный риск осложнений у каждого пациента, подобрать соответствующую терапию и контролировать ее эффективность, правильно подготовить больного, принимающего антикоагулянты, к планируемому хирургическому вмешательству. Такие кабинеты работают в странах Европы (Великобритания, Нидерланды, Италия, Дания, Испания и другие) и в США, а также открываются в России (Архангельск, Москва, Санкт-Петербург, Челябинск, Казань). В некоторых из них используются онлайн-консультации пациентов, принимающих антикоагулянты, с помощью интернет-телефонии, электронной почты, приложения Skype, что ускоряет выявление геморрагических и иных осложнений терапии [34, 38].

В США антикоагуляционные клиники работают по двум принципам. В клиниках первого типа организационную работу осуществляет врач, а непосредственный прием пациентов ведут клинические фармацевты. В их функции входит подбор доз препарата, обучение больных, контроль эффективности терапии. В клиниках второго типа основные обязанности возложены на медицинских сестер со специальным образованием [120, 154]. Вся деятельность оптимизирована с помощью компьютерных программ, компоненты системы объединены для контроля качества медицинской

помощи на всех этапах [7]. В российских реалиях в таком кабинете обычно работают врач-кардиолог со специальной подготовкой и медицинская сестра. Однако внедрение зарубежного опыта позволит значительно улучшить качество лечения пациентов и снизить его стоимость [120].

Основные направления работы контроля кабинета антикоагулянтной терапии:

- индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом его анамнеза, принимаемых препаратов, социально-демографического положения и других характеристик, анализ выписок из стационара и других медицинских документов [26];
- определение необходимости проведения антикоагулянтной терапии, выбор препарата, замена одного лекарственного средства на другое;
- при необходимости генотипирование пациентов для определения точной дозы варфарина, особенно в начале лечения [23];
- плановые и внеплановые консультации по вопросам лечения ФП;
- возможность ежедневного контакта с врачом посредством современных средств связи;
- организация консультаций врачей смежных специальностей и оценка лечения сопутствующей патологии;
- проведение дополнительных исследований, постоянный лабораторный мониторинг, быстрое получение результатов лабораторного измерения МНО, правильная интерпретация полученных данных с учетом индивидуальных показателей [10, 174, 205, 207];
- тщательное с применением печатных рекомендаций, специальных шкал информирование пациентов и их родственников, направленное на повышение приверженности к лечению [6, 76];
- выдача средств индивидуального контроля уровня антикоагулянтной активности (CoaguChekS [62, 183]) и обучение пользования ими, регулярная поверка приборов;
- определение показаний для госпитализации;

– ведение статистической работы, создание регистров пациентов [38].

Самоконтроль МНО снижает частоту тромбоэмболических осложнений и позволяет более точно контролировать геморрагические осложнения, не влияя на частоту их снижения [190]. Достигается улучшение контроля терапии и статистически значимо возрастает удовлетворенность проводимым лечением [94], а также на 26 % снижается общая смертность [144, 210]. Результаты работы антикоагулянтных клиник за рубежом можно оценить в цифрах: целевой уровень антикоагуляции достигнут у 86 % пациентов, частота малых кровотечений составляет 8 % в год, больших – 1,6 % в год [7].

В Кыргызстане основная часть больных с ФП наблюдается в поликлинике у участкового терапевта / врача общей практики. Отмечается недостаточная частота проведения у этой группы пациентов необходимых лабораторных и инструментальных исследований, лекарственная терапия назначается в недостаточном объеме и нередко не соответствует современным клиническим рекомендациям. Поэтому организация работы антикоагулянтных кабинетов в амбулаторных условиях становится крайне актуальной [13].

Результаты работы одного из антикоагулянтных кабинетов г. Москвы в течение 18 месяцев можно признать положительными. Не было зафиксировано ни одного случая тромбоэмболических осложнений. Большие кровотечения развивались в 1,3 % случаев в год и в 1,8 % случаев в год в группах больных, принимавших варфарин и ППОАК соответственно. Была зарегистрирована достаточно высокая частота малых кровотечений: у 95 % пациентов, принимавших варфарин, и у 44 % больных, использовавших ППОАК, что еще раз подтверждает большую безопасность новых оральных антикоагулянтов. Приверженность к лечению в течение года к терапии ППОАК составила 95 %, к лечению варфарином – 90 %, причем средний показатель времени нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне составил 74 % [38].

По данным другого исследования, проводимого в течение трех лет, частота назначения антикоагулянтной терапии нуждающимся в ней больным с неклапанной формой ФП возросла с 63,6 до 96 %. Однако нахождение МНО в пределах 2,0–3,0 в течение трех лет сохранялось только у 30 % пациентов антикоагулянтного кабинета. Лечение было признано эффективным в 99,1 % случаев. Частота развития тромбоэмболических осложнений в группах, принимавших варфарин и ППОАК, составила 0,4 и 2,2 % соответственно, и разница была статистически не значима. Приверженность к лечению составила 97 % в группе варфарина, 92,9 % в группе ривароксабана и 92,3 % в группах дабигатрана и апиксабана; причем причиной прекращения терапии ППОАК во всех случаях стала высокая стоимость лекарственных препаратов [41].

Одним из путей увеличения времени нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне при терапии варфарином является организация централизованного определения МНО и мониторинга его уровня с помощью компьютерной программы, позволяющая врачу быстро отслеживать изменения у каждого пациента и корректировать дозу препарата, а также оценивать изменения МНО в динамике [31, 40, 49]. Такая программа реализована, в частности, в Кузбассе, где создан антикоагуляционный центр. В его состав входят координационный комитет, кабинет экспресс-диагностики МНО, кабинет кардиолога; на базе центра проводятся образовательные занятия с пациентами, получающими антикоагулянтную терапию [10].

Несмотря на то, что терапия ППОАК не требует постоянного лабораторного мониторинга, пациенты, принимающие эти препараты, также нуждаются в регулярных визитах к врачу. Это повышает их приверженность к лечению, помогает избежать неоправданного снижения дозировки, обеспечивает их информационную и мотивационную поддержку. Пациент, принимающий ППОАК, после выписки из стационара может столкнуться с рядом клинических ситуаций, в разрешении которых в обязательном порядке

должен принимать участие врач: предоперационной подготовкой, кровотечением, прогрессированием сопутствующего онкологического заболевания, ухудшением функции почек или печени, изменением массы тела и возраста, возможными лекарственными взаимодействиями.

Отдельного внимания заслуживают пациенты с сочетанием ФП и ИБС, особенно при остром коронарном синдроме (ОКС), когда возникает необходимость приема длительной многокомпонентной антитромботической терапии и неконтролируемый прием ППОАК в сочетании с антиагрегантами значительно увеличивает риск возникновения геморрагических осложнений. Именно правильная организация амбулаторного динамического наблюдения за этой группой пациентов позволяет в каждой клинической ситуации проводить эффективную и безопасную антикоагулянтную профилактику, что является залогом успешного лечения и предотвращает возможность развития как тромбозных, так и геморрагических осложнений.

Таким образом, существует необходимость создания кабинетов длительной антикоагулянтной терапии в Кыргызстане. Это даст возможность в течение долгого времени осуществлять ведение, комплексное лечение и наблюдение пациентов с учетом сопутствующих заболеваний, корректировать дозы и правильно назначать не только варфарин, но и ППОАК. Это позволит сократить число осложнений, повысить приверженность пациентов к лечению, снизить экономические затраты. Создание баз данных пациентов поможет оптимизировать организацию работы и результаты лечения в этой группе больных. Упрощает данную задачу большой опыт работы, накопленный зарубежными учреждениями этого профиля.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура исследования

Настоящее исследование было направлено на изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии на уровне амбулаторного звена и состояло из ретроспективного и проспективного этапов.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст пациента старше 60 лет.
2. Фибрилляция предсердий в анамнезе.
3. Подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

1. Возраст моложе 60 лет.
2. Беременность или лактация.
3. Терминальная хроническая почечная недостаточность.
4. Активные онкологические заболевания.

В ретроспективной части работы для изучения особенностей ведения больных с ФП в условиях реальной клинической практики с целью выявления имеющихся проблем и поиска путей их решения нами сформирована база данных 388 пациентов старше 60 лет, экстренно госпитализированных в Городскую клиническую больницу №1 и Клиническую многопрофильную больницу №2 г. Бишкек в связи со случаем ФП для восстановления синусового ритма в период с марта 2020 по март 2023 года.

Возрастно-половые характеристики пациентов, данные которых вошли в ретроспективную часть исследования, представлены в таблице 2.1.1. В изучаемой популяции преобладали женщины (64,2%). Средний возраст пациентов составил 74,7 (62,6–77,8) года. Женщины оказались статистически значимо старше, чем мужчины ($p < 0,0001$).

Таблица 2.1.1 – Распределение пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, по полу и возрасту

Показатель	Группа		р
	мужчины	женщины	
Количество пациентов	139 (35,8 %)	249 (64,2 %)	<0,0001
Возраст пациентов, лет	63,1 (56,5–73,4)	74,7 (66,4–79,5)	<0,0001

При анализе историй болезни этих 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 тромбоемболических 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. Одной из основных задач было проведение анализа применения антикоагулянтов (АК) на разных этапах лечения пациента: на догоспитальном этапе и в период стационарного лечения. Детально изучался контроль состояния свертывающей системы, значения МНО в динамике, наличие рекомендаций по профилактике тромбоемболических осложнений в выписном эпикризе.

В среднем через 13 месяцев (от 10 до 14 месяцев) после выписки из городских бошльниц с пациентами из ретроспективной части была установлена связь посредством телефонного контакта. После пройденного стационарного лечения пациенты наблюдались амбулаторно по месту жительства в различных городских лечебно-профилактических учреждениях. Удалось дозвониться до 190 из 388 пациентов, однако данные о состоянии и обстоятельствах лечения были доступны лишь у 176 из них. Всем пациентам во время телефонного контакта было предложено участие в наблюдательной программе (второй этап работы), 35 согласились на дальнейшее наблюдение в условиях созданного нами антикоагулянтного кабинета.

Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение. С целью совершенствования мероприятий по профилактике тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию на амбулаторном этапе в 2016 году в ГКБ № 24 на базе дневного стационара был организован антикоагулянтный кабинет. Наблюдательная программа длилась с 2016 по 2018 год. Помимо 35 пациентов из группы телефонного контакта, в нее были включены пациенты с ФП, госпитализированные по поводу данного заболевания в кардиологическое отделение ГКБ № 24 в период с 2016 по 2017 год, которым во время стационарного лечения предлагалось бесплатное амбулаторное наблюдение (n=84). Таким образом, в проспективном наблюдении приняло участие 119 пациентов (84+35) (Рисунок 1).

Все пациенты, наблюдавшиеся в антикоагулянтном кабинете, добровольно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данного исследования было одобрено локальным комитетом по этике Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (протокол № 05 от 18.02.2020 г.).

На первый амбулаторный визит в антикоагулянтный кабинет пациенты вызывались по телефону, в среднем через 19 дней (от 10 до 58 дней) после выписки из стационара. График визитов был свободным, определяемым клинической целесообразностью. Характеристика пациентов, наблюдавшихся в условиях антикоагулянтного кабинета и получавших различные антикоагулянты, представлена ниже в таблице 2.1.2.

Во время первого визита пациента в антикоагулянтный кабинет проводился совместный осмотр с врачом-куратором, коллегиально обсуждался план дальнейшего ведения и лечения каждого пациента. Вторым и последующие визиты, как правило, не требовали коллегиальных осмотров, продолжалось динамическое наблюдение за пациентом и проводимой терапией.

Таблица 2.1.2 – Характеристика пациентов, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете

Фактор	Группа		p
	ППОАК (n=61)	Варфарин (n=40)	
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	70 (66–78)	66,5 (59–71)	0,002
Возраст ≥ 75 лет, %	40,0	5,0	0,009
Женщины, %	90,2	55,0	0,005
Риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc, M \pm SD	3,9 \pm 1,4	3,0 \pm 1,4	0,004
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED, M \pm SD	2,0 \pm 0,6	1,7 \pm 0,9	0,049
Распространенность АГ, %	95,0	87,5	0,075
Распространенность ИБС, %	9,8	10,3	0,06
Распространенность перенесенного инсульта/ТИА, %	8,3	10,3	0,06
Распространенность ХСН, %	30,0	35,9	0,07
Наличие сахарного диабета, %	23,3	23,1	0,08
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (Q1–Q3)	59,0 (53,0–72,0)	67,0 (63,0–78,0)	0,015

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 ОАК.

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 (СКД-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 исследования, 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 центрах.

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. При отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии в течение 3–4 недель перед проведением процедуры (для исключений внутрисердечного тромбоза пациентам) проводилось чреспищеводное эхокардиографическое исследование. В случае обнаружения тромбоза назначалась антикоагулянтная терапия, проводилось тщательное динамическое наблюдение за эффективностью назначенной терапии (при назначении варфарина контроль МНО, титрование дозы лекарства), с последующим проведением повторного чреспищеводного эхокардиографического исследования в динамике.

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). Использование экспресс-метода определения МНО с помощью тест-полосок, работающего на основании электрохимического принципа измерения, позволяет добиться более высокой точности результатов, не требует калибровки реагентов за счет встроенного в тест-полоску индикатора контроля качества и использования человеческого рекомбинантного тромбопластина с МИЧ = 1,0, при одновременной простоте его использования. Результаты МНО, полученные в течение минуты, оценивались врачом-кардиологом, с немедленной коррекцией дозы антикоагулянта в случае необходимости, что значительно сокращало время пребывания пациента в антикоагулянтном кабинете (в сравнении с методом традиционного контроля МНО).

В отдельных случаях в практике антикоагулянтного кабинета встречались пациенты, самостоятельно измеряющие уровень МНО на своем портативном аппарате CoaguChek XS амбулаторно, с последующей консультацией по телефону для обсуждения с лечащим врачом результатов и коррекции дозы варфарина при необходимости. У данных пациентов к моменту перевода на самоконтроль МНО дозировка антикоагулянта была подобрана. Нами проведено обучение этих пациентов работе с прибором, правилам хранения расходных материалов, тестирования прибора. Объяснялась необходимость регулярного контроля МНО. Пациент вел дневник, где отмечал даты измерения, значения МНО, принимаемую дозу варфарина, также совместно с врачом назначалась дата предполагаемого очередного измерения МНО с последующей консультацией с врачом по телефону.

У пациентов, принимающих варфарин, имелась возможность контролировать МНО не только в условиях кабинета контроля антитромботической терапии, но также в поликлинике по месту жительства или коммерческих лабораториях (по желанию пациента). При измерении МНО вне антикоагулянтного кабинета 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 дальнейшем был проведен анализ полученных данных: адекватности проводимой антикоагулянтной терапии в различных группах, кратности наблюдения пациентов, приверженности к терапии.

2.2. Оценка риска развития тромбэмболических и геморрагических осложнений

Шкала CHA2DS2-VASc использовалась при расчете риска тромбэмболических осложнений (таблица 2.2.1). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016), 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.

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

У мужчин со значением индекса CHA2DS2-VASc 1 балл и у женщин со значением индекса 2 балла вопрос о назначении антикоагулянтной терапии в соответствии с указанными рекомендациями решался после оценки индивидуальных характеристик пациента и его предпочтений.

Для выявления потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений и дальнейшего воздействия на них, нами использовалась шкала HAS-BLED (Рисунок 3).

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

2.3. Статистические методы анализа

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.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна – Уитни. Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W -критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), использовался тест МакНемара. При этом для двух зависимых переменных выясняется, происходят ли какие-либо изменения в структуре распределения их значений.

ГЛАВА 3

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

3.1 Анализ результатов ретроспективной части исследования

При анализе данных, полученных из медицинской документации, было рассчитано распределение больных по формам ФП: пароксизмальной, персистирующей, постоянной, что представлено на рисунке 3.1.1.

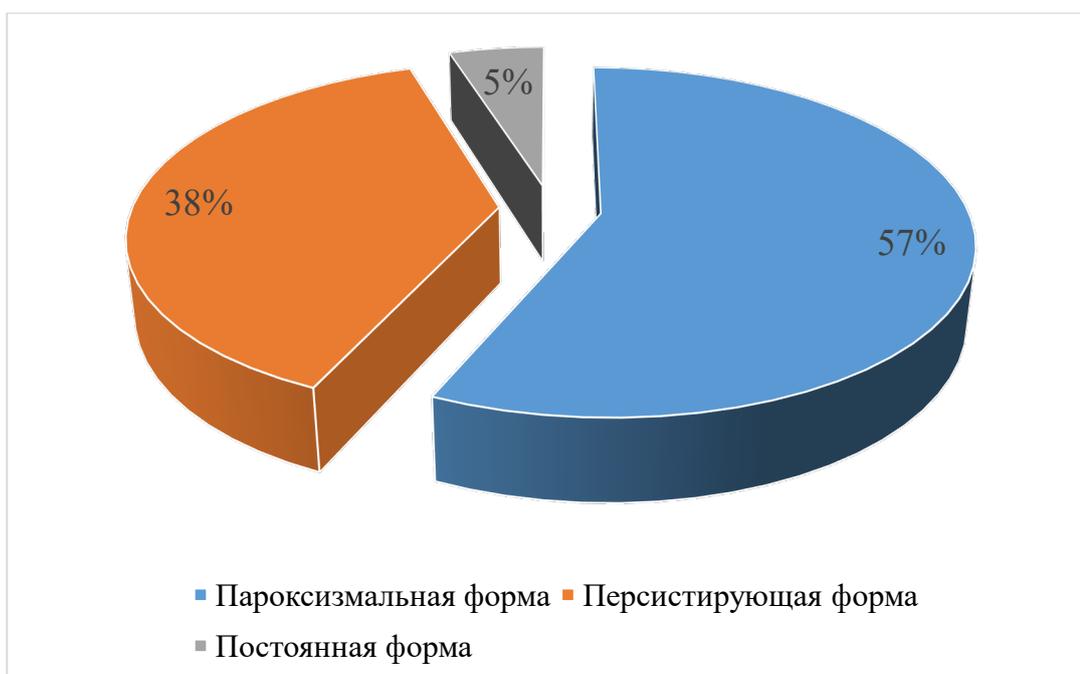


Рисунок 3.1.1 – Распределение пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, по формам фибрилляции предсердий

В записях историй болезни было отмечено большое количество пациентов с персистирующей формой ФП, что предположительно связано с неверной трактовкой при использовании современной классификации. По данным, полученным из карт пациентов, у преобладающей части больных

этой группы нами было констатировано наличие пароксизмальной формы ФП, так как купирование пароксизмов происходило как спонтанно, так и под влиянием лечебных мероприятий, а средняя длительность пароксизма к моменту госпитализации у больных с неустойчивыми формами мерцательной аритмии составляла 8 часов (5–12 часов).

Для значительной части больных были известны эхокардиографические параметры. При сопоставлении распределения форм ФП с размерами левого предсердия (ЛП) выявлены следующие различия: среди пациентов с постоянной формой ФП не было ни одного больного с размером ЛП менее медианы его значений в когорте (4,1 см). Около 50% больных с неустойчивыми формами ФП (пароксизмальной, персистирующей) имели размер ЛП менее 4,1 см ($p < 0,0002$) (рисунок 3.1.2).

Такое распределение закономерно и объясняется не только тем, что дилатация ЛП, развивающаяся, например, вследствие артериальной гипертензии, является субстратом для возникновения и прогрессирования ФП, но и тем, что атриомегалия может развиваться вторично по отношению к длительно текущей мерцательной аритмии.

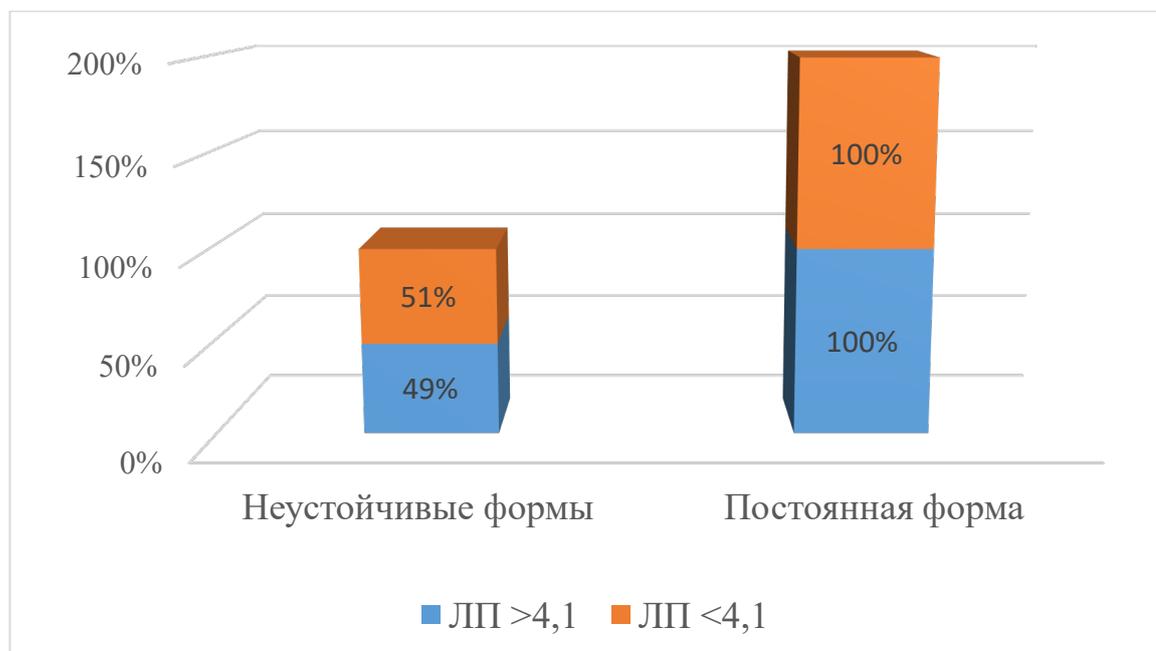


Рисунок 3.1.2 – Распределение размеров левого предсердия у больных с различными формами фибрилляции предсердий (n=259)

В соответствии с данными медицинской документации у 200 пациентов медиана длительности ФП была 36 месяцев (от 24 до 42 месяцев). В изучаемой группе преобладали пациенты с пароксизмальной формой фибрилляции предсердия. Данное заключение обосновано тем фактом, что большинство пациентов были госпитализированы в стационар (или уже после) для восстановления синусового ритма при помощи электроимпульсной терапии или медикаментозной кардиоверсии.

Продолжительность госпитализации составила 8 (от 4 до 10) койко-дней. При поступлении в стационарное отделение 75,3 % этих пациентов (n=292) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, продолжительность нахождения в котором составила в среднем 2 ± 1 койко-день.

Отдельно мы изучили обстоятельства и результаты мероприятий по восстановлению синусового ритма, а также способы купирования пароксизмов ФП.

У 334 (86,1 %) пациентов отмечалось восстановление синусового ритма к моменту выписки, у 54 (13,9 %) больных сохранялась фибрилляция предсердий ($p < 0,01$). При сравнении групп с восстановленным и невосстановленным ритмом они статистически значимо не различались по полу и возрасту (Таблица 5), но были выявлены статистически значимые различия по возрасту в зависимости от пола внутри каждой группы. Так, в группе пациентов, где был восстановлен синусовый ритм, женщины были статистически значимо ($p = 0,0001$) старше – 74,1 года (от 66,2 до 79,0), чем мужчины – 63,1 года (от 56,5 до 73,7). В группе с невосстановленным синусовым ритмом женщины были статистически значимо старше ($p = 0,0003$) – 76,8 (68,0–82,6) года по сравнению с мужчинами – 62,7 (55,0–70,8) года.

Как видно из рисунка 3.1.3, на догоспитальном этапе и в стационаре для восстановления синусового ритма статистически значимо чаще использовали медикаментозную кардиоверсию с помощью антиаритмических препаратов (n=243, 62,6 % всех пациентов и 72,8 %

пациентов с восстановленным синусовым ритмом), чем с помощью электрической кардиоверсии (n=91, 23,5 %, 27,2 % соответственно). Восстановление синусового ритма чаще происходило в условиях стационара (277 больных (82,9 %), чем на догоспитальном этапе (57 больных (17,1 %) (p<0,001). Электрическая кардиоверсия в подавляющем большинстве случаев проводилась в условиях стационара.

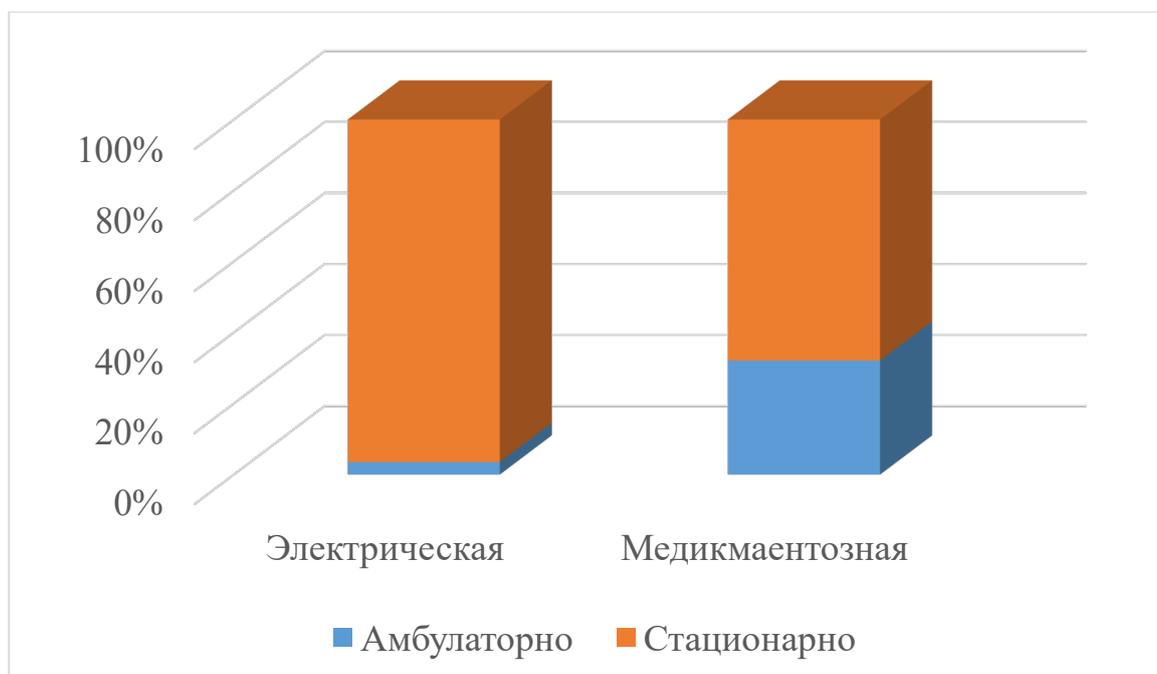


Рисунок 3.1.3 – Способы купирования пароксизмов фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе и в стационаре (n=334)

Среди лекарственных препаратов, используемых для медикаментозной кардиоверсии, лидирующие позиции по частоте применения занимал амиодарон, второе место (с большим отставанием) – прокаинамид. Пропафенон был использован лишь у двух больных (рисунок 3.1.4). Еще 19 пациентам с пульсурежающей целью парентерально вводили дигоксин, 8 – препараты калия, 7 – бета-адреноблокаторы.

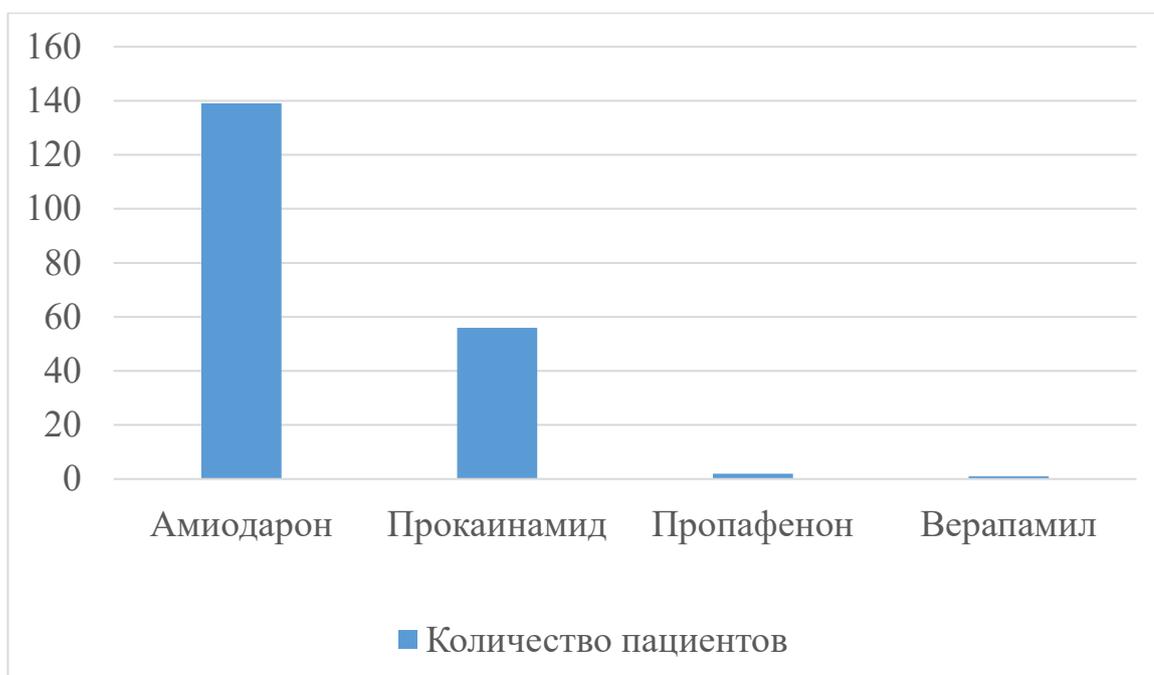


Рисунок 3.1.4 – Частота использования различных антиаритмических препаратов для медикаментозной кардиоверсии

Таким образом, подавляющему количеству пациентов купирование пароксизма фибрилляции предсердий проводилось в стационарных условиях, хотя, учитывая данные клинической картины при поступлении, тяжесть состояния пациентов не всегда требовала госпитализации в отделение интенсивной терапии для кардиологических больных. Как видно на Рисунке 8, симптомы, наиболее драматично снижающие качество жизни больных с ФП, в момент поступления в стационар отсутствовали в описании клинической картины практически у $\frac{3}{4}$ пациентов. У 117 больных (30,2 %) имелась одышка, у 81 (20,9 %) – боль в груди ангинозного характера, причем у 33 пациентов наблюдались оба этих симптома одновременно (рисунок 3.1.5).

Хотя бы один из перечисленных симптомов выявлялся у 42 (75 %) пациентов, которым синусовый ритм не восстанавливался, у 33 (60 %) пациентов, которым пароксизм был купирован до поступления в стационар, и у 169 (61,2 %) пациентов, которым кардиоверсия была проведена в стационаре ($p=0,059$).

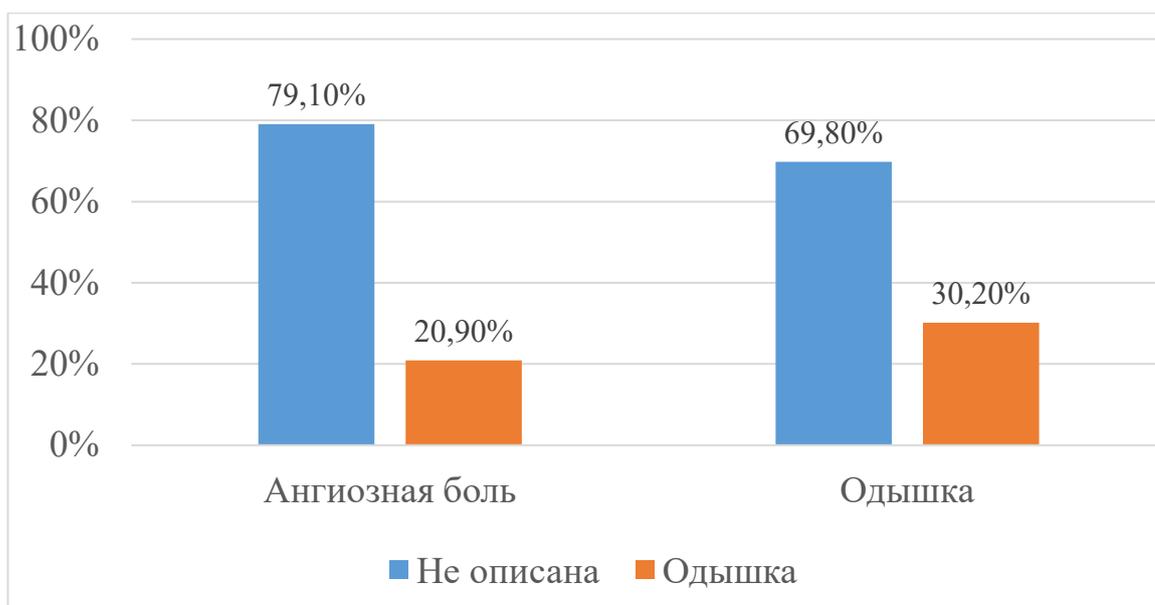


Рисунок 3.1.5 – Частота описания основных кардиальных симптомов в медицинской документации в момент поступления в стационар у пациентов с фибрилляцией предсердий

Большинство эхокардиографических показателей статистически значимо различались при распределении пациентов на группы в зависимости от того, была или не была проведена кардиоверсия, был ли восстановлен синусовый ритм на догоспитальном этапе или в стационаре.

При сравнении данных параметров более выраженные изменения отмечались у больных, которым синусовый ритм не восстанавливали. При этом выявляется, что у пациентов, которым для купирования пароксизма фибрилляции предсердий потребовалась госпитализация, эхокардиографические показатели были более сохранными, чем у тех, кому восстановление синусового ритма произведено на догоспитальном этапе.

За время лечения в стационаре у всех больных статистически значимо снижалась частота сердечных сокращений. На догоспитальном этапе частота сердечных сокращений (ЧСС СМП) составляла 114 ударов в минуту (от 95 до 130), в приемном отделении частота сердечных сокращений (ЧСС Пр.Отд.) составила 102 удара в минуту (от 84 до 126), в первый день лечения в больнице (ЧСС 1-й день) частота сердечных сокращений уже равнялась в

среднем 67 ударах в минуту (59–78), а к моменту выписки (ЧСС при выписке) – 62 (56–69) удара в минуту снижалась частота сердечных сокращений, что продемонстрировано на рисунке ниже.

На догоспитальном этапе частота сердечных сокращений (ЧСС - СМП) составляла ударов в минуту (от 95 до 130), в приемном отделении частота сердечных сокращений (ЧСС - пр.отд.) составила 102 удара в минуту (от 84 до 126), в первый день лечения в больнице (ЧСС 1-й день) частота сердечных сокращений уже равнялась в среднем 67 удара в минуту (59–78), а к моменту выписки (ЧСС при выписке) – 62 (56–69) удара в минуту (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Частота различных симптомов, выявленных в момент госпитализации у больных с фибрилляцией предсердий ($pX2 < 0,01$)

Симптом	Кардиоверсия, % от подгруппы(n)			p
	не проводилась (n=56)	проведена на догоспитальном этапе (n=55)	проведена в стационаре (n=276)	
Одышка	64,0 (36)	25,0 (14)	24,0 (67)	<0,001
Повышение цифр АД (САД>140 ммрт.ст.)	64,0 (36)	27,0 (15)	22,0 (63)	<0,001
Ангинозная боль	26,0 (15)	12,0 (7)	21,0 (59)	<0,001
Повышение цифр ЧСС (>120 ударов в минуту)	7,0 (4)	18,0 (10)	20,0 (56)	<0,001
Снижение цифр АД (САД<90ммрт.ст.)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,7 (2)	<0,001
Понижение цифр ЧСС (<50 ударов в минуту)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,7 (2)	<0,001

На рисунке 3.1.6 представлена частота применения поддерживающей антиаритмической терапии различными группами препаратов после

проведения кардиоверсии и стабилизации состояния больных. Чаще всего использовали бета-адреноблокаторы (в 55,8 % случаев – бисопролол, 40,8 % – метопролол, 1,7 % – карведилол, 1,7 % – небиволол), вторым по популярности назначением был соталол, на третьем месте – амиодарон. Многие пациенты получали сочетание бета-блокаторов с амиодароном, дигоксином или другими антиаритмическими препаратами (например, аллапинином).

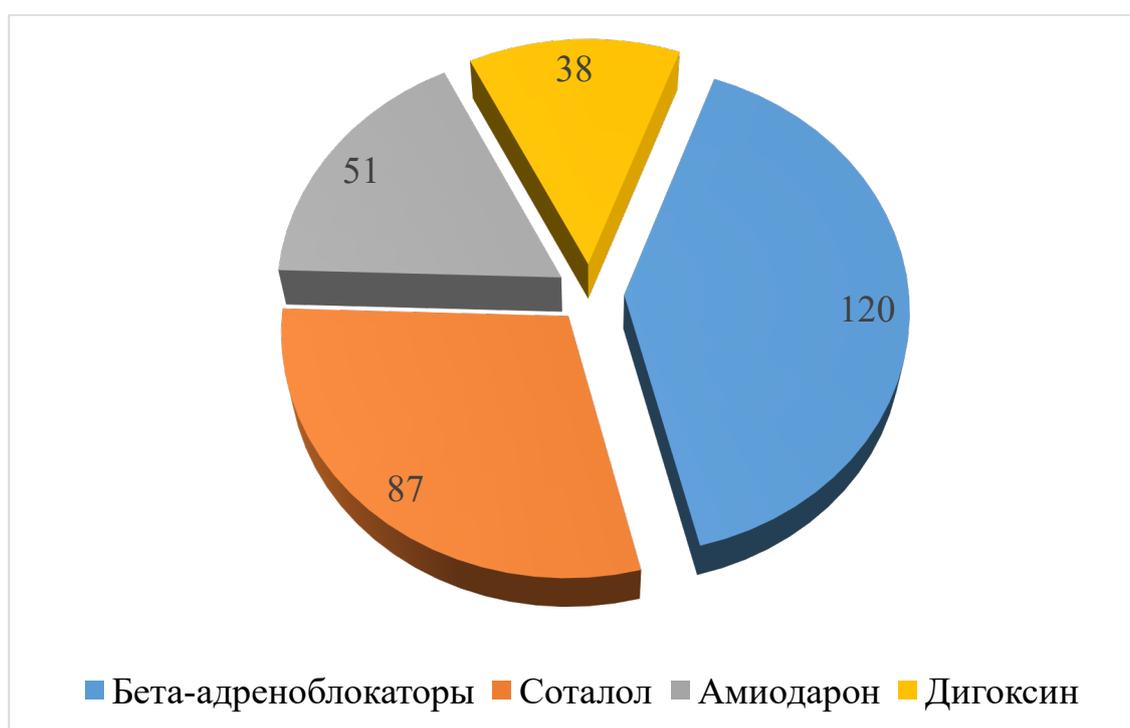


Рисунок 3.1.6 – Частота применения антиаритмических препаратов различных групп у пациентов с фибрилляцией предсердий

Нами подробно изучен вопрос этиологии ФП у пациентов, данные которых были включены в ретроспективный анализ. После изучения историй болезни выяснилось, что преобладающим этиологическим фактором ФП считалась ишемическая болезнь сердца. У 273 пациентов (70,4 %) ИБС была вынесена в основной диагноз, однако убедительных доказательств наличия ИБС (инструментальные доказательства перенесенного инфаркта миокарда, перенесенные процедуры реваскуляризации, результаты

коронароангиографии) в изученной медицинской документации были обнаружены только у 20 пациентов (7,3 %) (рисунок 3.1.7).

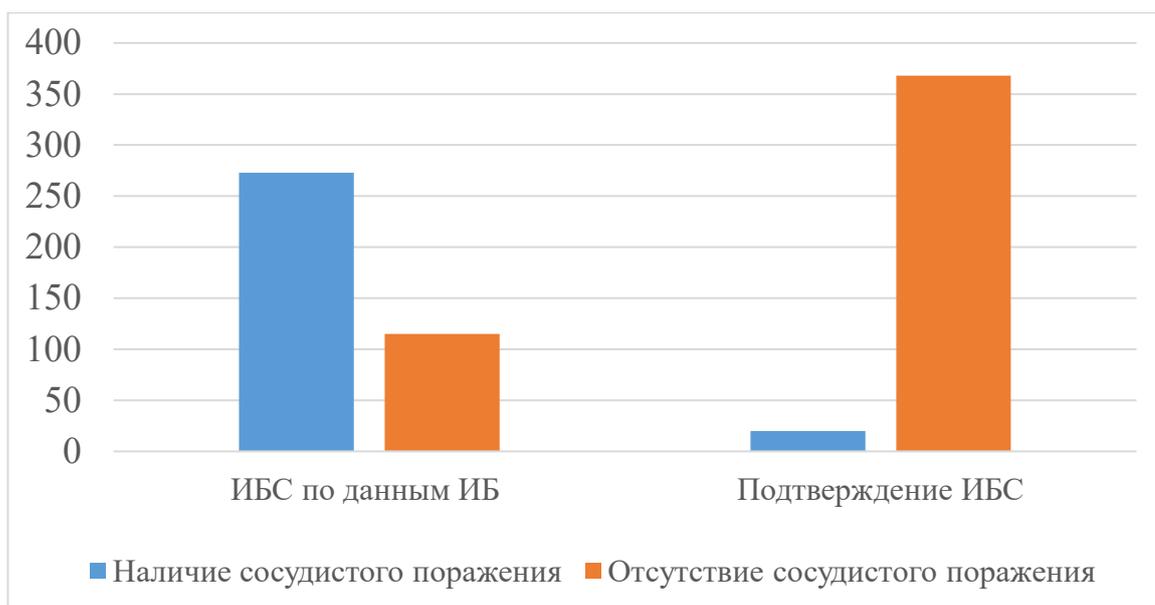


Рисунок 3.1.7 – Частота встречаемости ишемической болезни сердца по данным медицинской документации у пациентов с фибрилляцией предсердий из ретроспективной части исследования (n=388)

Доказательством наличия атеросклероза других локализаций являлось выявление по данным историй болезни стеноза артерий головы и шеи (179 больных), артерий нижних конечностей (32 пациента) или аневризмы аорты (5 пациентов), подтвержденных результатами ультразвукового исследования. (рисунок 3.1.8). В большинстве историй болезни атеросклеротические поражения артерий (коронарных, головного мозга, периферических) оставались неподтвержденной гипотезой.

Таким образом, после более детального рассмотрения предоставленных данных можно сделать вывод, что в некоторых случаях имеет место гипердиагностика этой нозологии и данный диагноз был установлен без доказательств атеросклеротического сосудистого поражения. При более строгом учете пациентов с доказанным атеросклеротическим поражением сосудов этот фактор риска занимал менее значимую позицию, лишь у 36,2 % больных ($p < 0,001$).

Наряду с переоценкой в медицинской документации распространенности ИБС нами отмечена недооценка вклада артериальной гипертензии в развитие и течение ФП. Гипертоническая болезнь фигурировала как основная нозология лишь у 52 пациентов (13,4 %), хотя в виде сопутствующего заболевания АГ встречалась в диагнозах 91,9 % больных ($p < 0,001$) (рисунок 3.1.8).

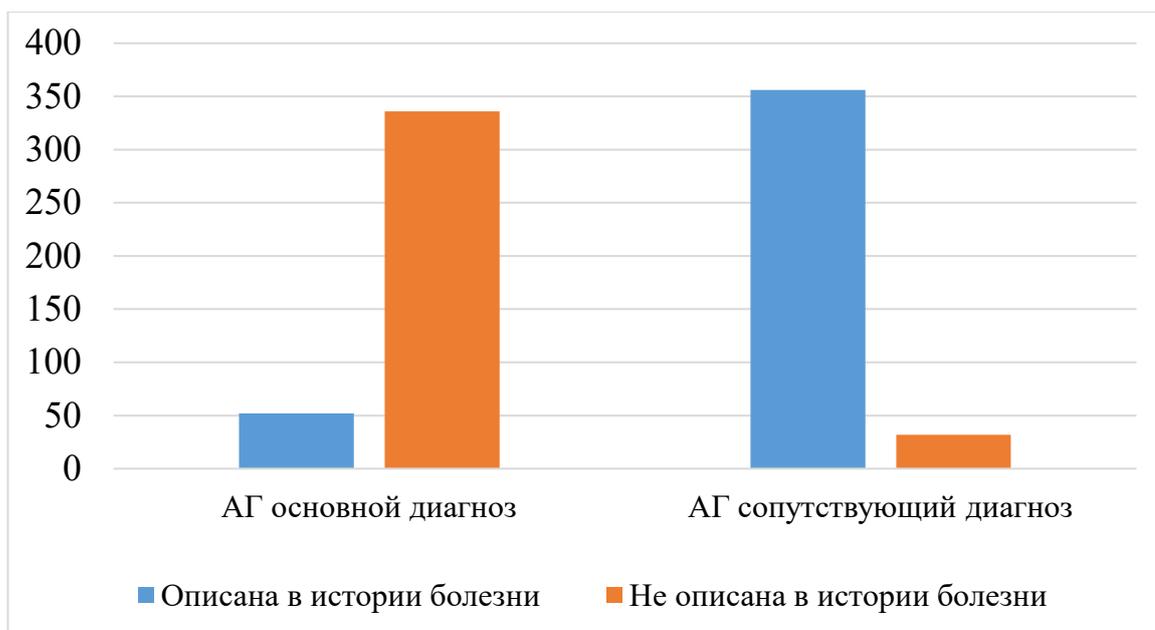


Рисунок 3.1.8 – Частота встречаемости артериальной гипертензии по данным медицинской документации у пациентов с фибрилляцией предсердий из ретроспективной части исследования (n=388)

Для большинства пациентов удалось проследить динамику систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на разных этапах наблюдения. Так, на догоспитальном этапе уровень АД был зафиксирован у 292 пациентов, медиана значений составила 140/80 мм рт. ст. (120/80–150/90 мм рт. ст.), в стационаре, на этапе приемного отделения медиана значений АД составила 130/80 мм рт. ст. (120/70–140/80 мм рт. ст.) – у 381 пациента, в первый день лечения в стационаре медиана значений составила 130/80 мм рт. ст. (120/70–130/80 мм рт. ст.) – у 387 пациентов, к моменту выписки медиана значений составила 120/70 мм рт. ст. (120/70–120/80 мм рт. ст.) – у 388 больных.

На догоспитальном этапе повышение систолического АД (САД) >140 мм рт. ст. зафиксировано у 30,5 % пациентов. К моменту прибытия в приемное отделение на фоне гипотензивной терапии, проведенной врачами скорой медицинской помощи, количество пациентов с САД >140 мм рт. ст. снизилось до 18,6 %. В первый день пребывания в стационаре артериальная гипертензия сохранялась у 5,4 % госпитализированных больных, лишь у 0,5 % пациентов отмечались нецелевые значения САД к моменту выписки.

Таким образом, роль артериальной гипертензии, выявленной у большинства пациентов (по записям в историях болезни, она встречалась у 91,9 % пациентов), недооценивалась. Из 273 пациентов с основным диагнозом неподтвержденной ИБС в 133 историях болезней ГБ была несправедливо отнесена к сопутствующей патологии. У 11 из 36 пациентов, что составило 9,3 % с «идиопатической» ФП, также имелась ГБ. Суммируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что отмечается очевидная тенденция к недооценке важности ГБ. Артериальная гипертензия является не только основным этиологическим фактором ФП, но и основным по распространенности фактором риска эмболических осложнений и кровотечений. Это модифицируемый фактор риска, при достижении целевых цифр которого, распределение больных по сумме баллов шкалы HAS-BLED выглядело бы более благоприятным и безопасным.

Также среди заболеваний, вынесенных в основной диагноз, у больных ретроспективной части исследования с меньшей долей встречаемости выявлялись пороки сердца – 21 (5,4 %) и кардиомиопатии – 4 (1 %).

Особое внимание мы уделили исследованию вопроса корректности проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов нашего регистра. Распределение рисков тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, из нашей группы ретроспективного анализа, представлено на рисунке 3.1.9.

У преобладающего количества (99,1) % пациентов были выявлены показания для назначения антикоагулянтной терапии. Лишь у 11 пациентов не было выявлено ни одного фактора риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Среди

48 пациентов с 1 баллом по данной шкале только 4 оказались женщинами, данный фактор риска у них был единственный, следовательно, показаний к приему АК не было. Таким образом, проведение профилактики тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтной терапии было необходимо практически всем пациентам, а именно 99,1 %. Медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в исследуемой группе составила 5,0 (3,0–6,0)

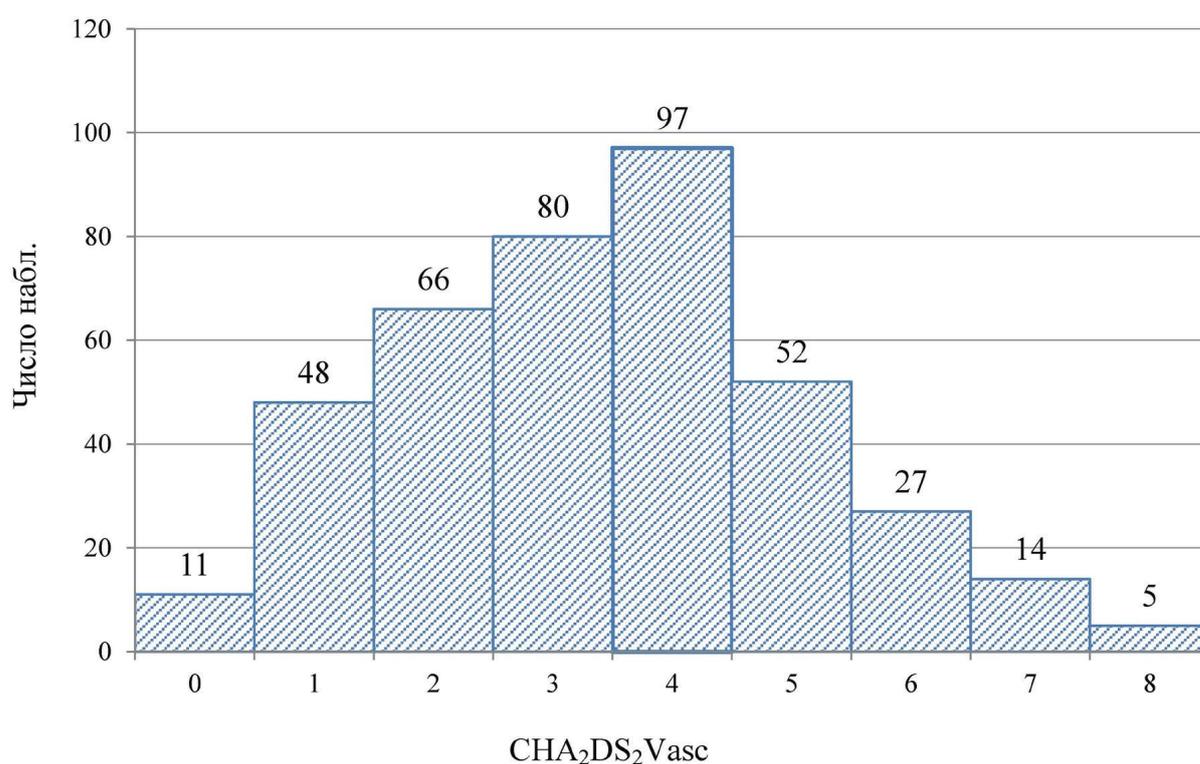


Рисунок 3.1.9 – Распределение больных, вошедших в ретроспективную часть исследования (n=388), по сумме баллов шкалы CHA₂DS₂-VASc

При детальном изучении частоты встречаемости факторов риска тромбоэмболических осложнений (рисунок 3.1.10), оцениваемых шкалой CHA₂DS₂-VASc, у пациентов с ФП отмечается высокая частота встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у 92,8 %. Это может быть обусловлено переоценкой частоты этого состояния ввиду ошибочного толкования клинической картины самой ФП (одышка, слабость) как признаков ХСН.

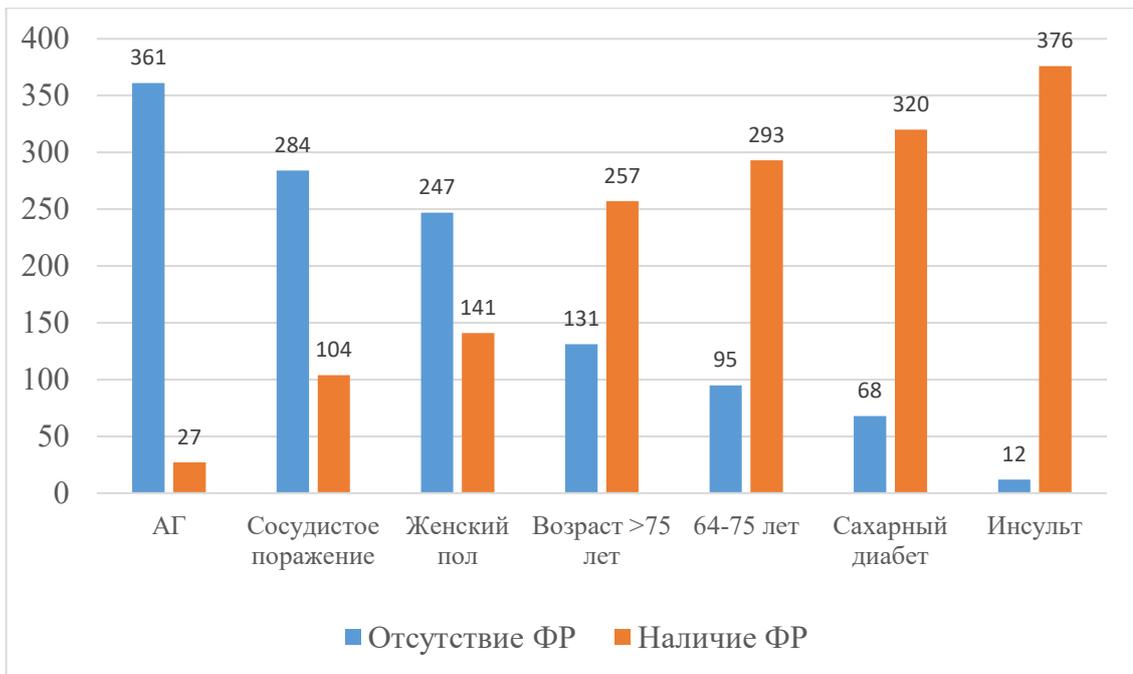


Рисунок 3.1.10 – Распределение частоты факторов риска развития инсульта, входящих в шкалу CHA2DS2-VASc, у пациентов ретроспективной части исследования

Предложенный в 2007 году Европейской ассоциацией по сердечному ритму индекс EHRA необходим для оценки выраженности симптомов фибрилляции предсердий. Однако нами отмечено крайне редкое использование данной шкалы врачами стационара (у 51 пациента из 388) (рисунок 3.1.11). Симптомы, сопровождающие ФП, а именно ощущение сердцебиения, беспокойство, одышка, головокружение, усталость и боль в груди, довольно неспецифичны для данной патологии и также могут сопровождать течение ХСН. В исследуемой когорте пациентов выявляется достаточно низкая частота систолической дисфункции, подтвержденной при эхокардиографическом исследовании (ЭХО-КГ). Так, из 263 пациентов, которым проводилось данное исследование, лишь у 11 было выявлено снижение ФИ ЛЖ <40 %.

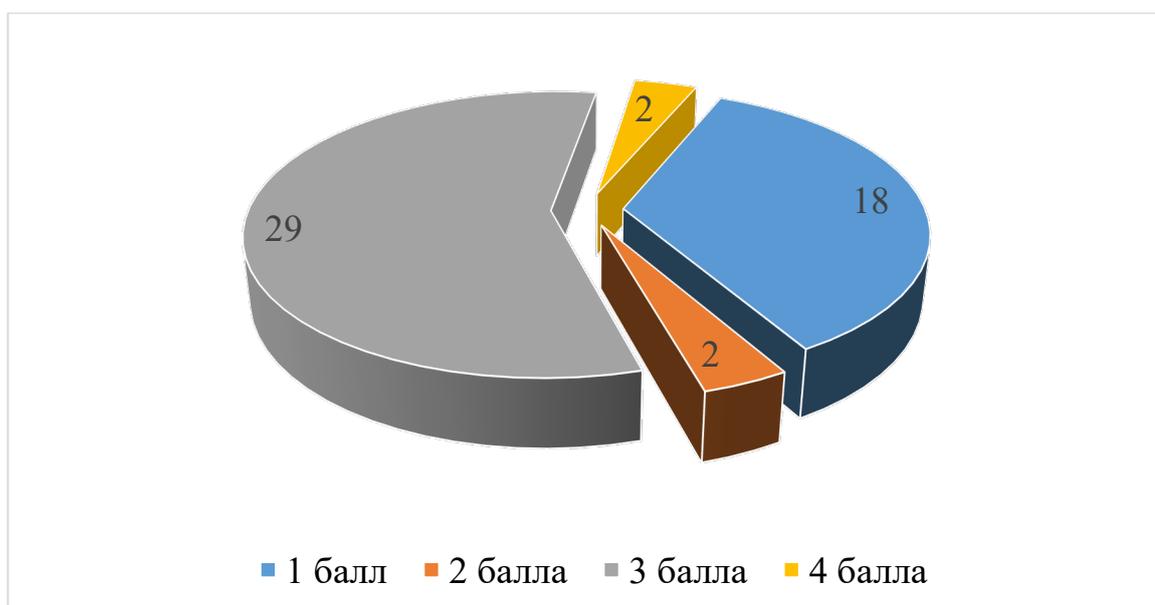


Рисунок 3.1.11 – Выраженность клинической симптоматики по классификации EHRA у пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в ретроспективную часть исследования

Для расчета риска развития геморрагических осложнений нами использовалась шкала HAS-BLED (рисунок 3.1.12). В исследуемой популяции данный риск был невысоким и в большинстве случаев не мог являться фактором, лимитирующим назначение АК. Медиана суммы баллов в исследуемой когорте пациентов, определяемая по шкале HAS-BLED, составила 2,0 (1,0–3,0).

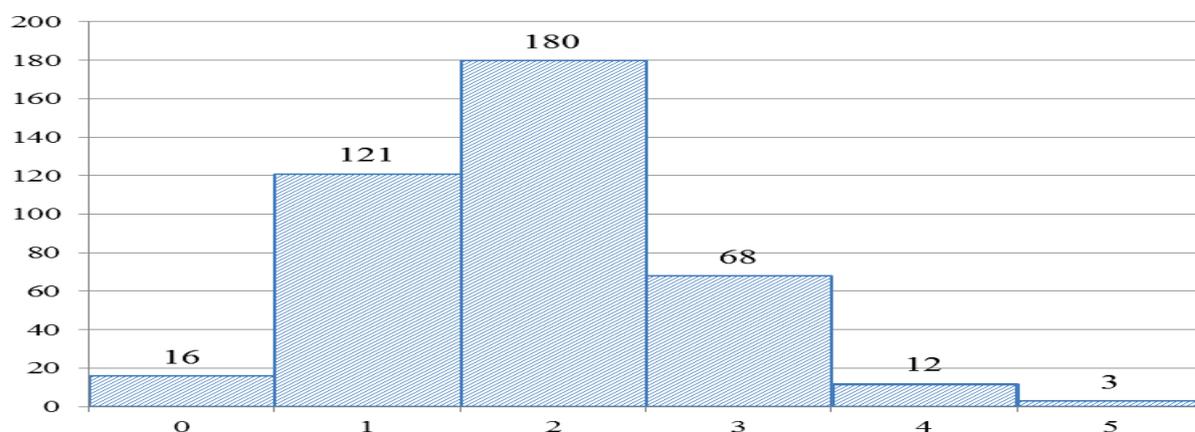


Рисунок 3.1.12 – Распределение больных из ретроспективной когорты (n=388) по сумме баллов шкалы HAS-BLED

На рисунке 3.1.13 показаны основные лекарственные подходы для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП у исследуемых пациентов при ретроспективном анализе на догоспитальном этапе и в стационаре.

Почти половина пациентов $n=184$ (47,4 %) до поступления в стационар не получали никаких препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений. Только антиагреганты (АА) принимали 101 пациент (26,0 %), среди которых ацетилсалициловую кислоту (АСК) применяли 97 пациентов, клопидогрель – 3 пациента и только 1 пациент – оба препарата. Прямые пероральные антикоагулянты принимали 46 больных (11,9 %), среди которых дабигатран принимали 23 пациента, из них 1 – вместе с АСК; ривароксабан – 20 больных, из них 2 – вместе с АСК; апиксабан принимали 3 пациента.

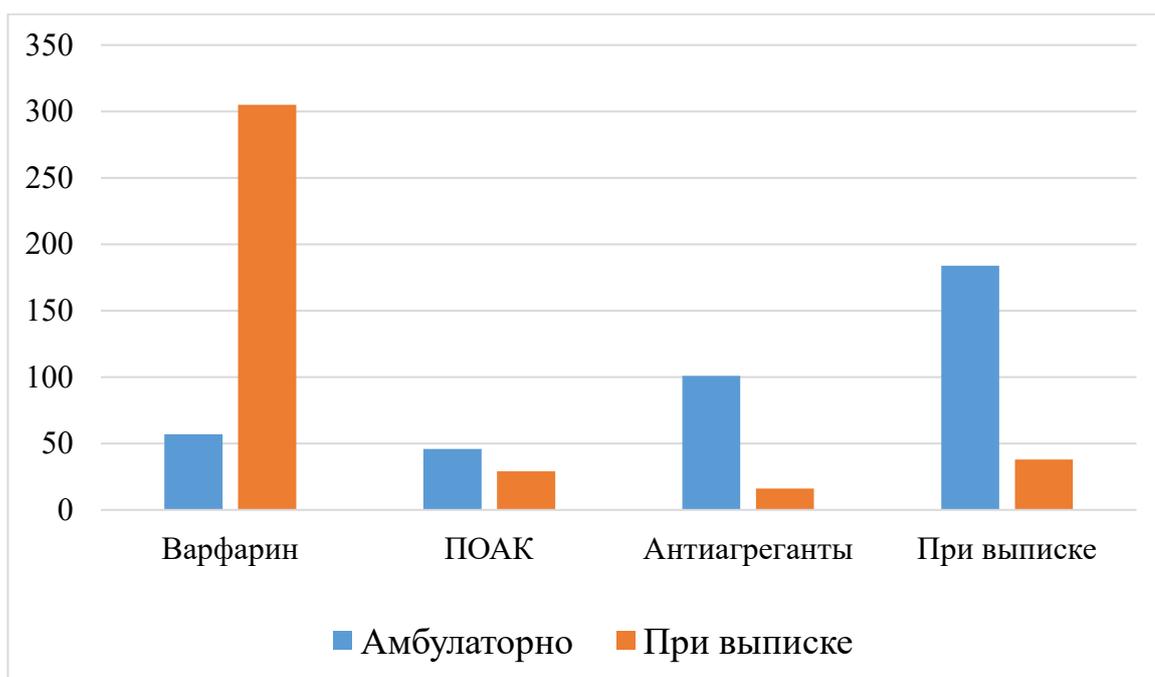


Рисунок 3.1.13 – Количество пациентов, получавших различные антитромботические препараты до госпитализации и к моменту выписки

Варфарин принимали 57 пациентов (14,7 % больных), 3 из них – одновременно с АСК, 2 – вместе с клопидогрелом, 1 – одновременно с двойной антитромбоцитарной терапией.

К сожалению, на основании имевшихся материалов не представляется возможным изучить необходимость и оправданность одновременного назначения АА и АК, однако, на наш взгляд, частое применение АА является необоснованным. На Рисунке 22 пациенты продемонстрированы в группах варфарина и ППОАК соответственно.

В стационаре при выписке большинство пациентов (86,1 %) получали АК, что показано на Рисунке 22, среди них варфарин был назначен 305 пациентам (78,4 %), и лишь 29 пациентам – ППОАК, что составило 7,7 %. Такое преимущественное назначение варфарина при выборе антикоагулянтной терапии объяснимо низкой ценой данного препарата.

Важно подчеркнуть, что у 258 пациентов (85 %) в выписных эпикризах были даны разъяснения по поводу дальнейшего приема антикоагулянтной терапии и указана альтернатива варфарину в виде ППОАК.

АА (в основном – АСК) получали 16 пациентов (4 %), сочетание АК и АА – 4,3 % пациентов, но обоснования в медицинской документации выбора назначенной терапии мы не встретили.

Мы изучили вопрос достижения целевых значений МНО на фоне приема варфарина как на догоспитальном этапе, так и к моменту выписки из стационара (рисунок 3.1.14). Из 57 пациентов, получавших варфарин до госпитализации, менее половины, а именно 27 пациентов (47,4 %), смогли предоставить нам информацию о последних значениях МНО, из них лишь у 12 пациентов достигнуты целевые значения МНО, что составило 21,1 % от общего количества больных, получавших варфарин. На основании полученных данных можно сделать вывод, что необходимую профилактику тромботических осложнений получали на амбулаторном этапе только 14,9 % пациентов, то есть только те 46 больных, которые получали ППОАК, и 12 пациентов, которые достигли целевого значения МНО на фоне приема варфарина.

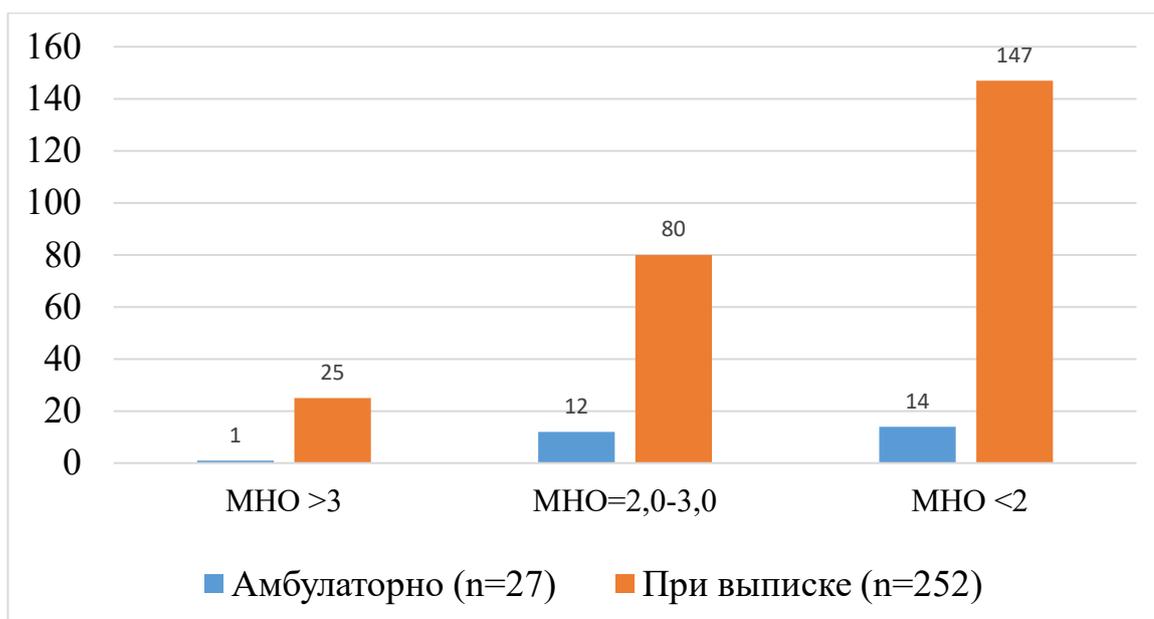


Рисунок 3.1.14 – Количество пациентов в целевом диапазоне значений международного нормализованного отношения, выше и ниже его, среди получавших варфарин пациентов до госпитализации и при выписке

Из 305 пациентов, принимающих варфарин в стационаре (результаты коагулограммы были доступны лишь у 252 из них), только у 80 (31,7 %) были достигнуты целевые значения МНО. Таким образом, можно считать, что из всех пациентов, кому была назначена антитромботическая терапия в период госпитализации, к моменту выписки из стационара адекватная тромбопрофилактика проводилась только 28,1 % пациентов, то есть тем, пациентам, у кого удалось достичь целевых значений МНО, или принимавшим ППОАК.

Для мониторинга динамики адекватности проводимой антикоагулянтной терапии и оценки состояния амбулаторных больных после выписки из стационара (с интервалом 10–14 месяцев) с помощью телефонной связи нами были собраны данные о 190 из 388 пациентов. У 176 из них удалось выяснить, какие препараты они принимают для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Оказалось, что, несмотря на положительную динамику в применении АК для профилактики инсульта за последние годы, в целом ситуация далека от идеальной (рисунок 3.1.15).

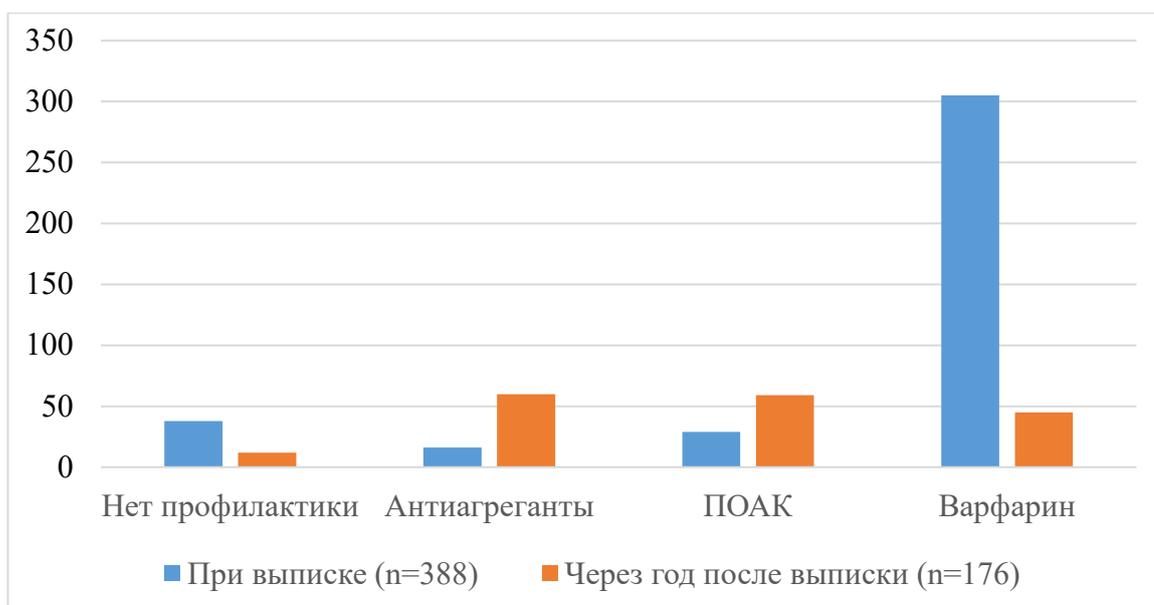


Рисунок 3.1.15 – Количество больных, получавших различные антитромботические препараты при выписке из стационара и через 10–14 месяцев после госпитализации (данные получены при телефонном контакте)

Невзирая на рекомендации стационара, через 10–14 месяцев после выписки, в условиях амбулаторного наблюдения в городских лечебно-профилактических учреждениях схема антитромботической терапии была изменена. Доля пациентов, продолживших принимать варфарин, сократилась до 25,6 % (45 пациентов), а количество пациентов, принимающих ППОАК, напротив, увеличилась до 33,5 % (59 пациентов). Значительная часть пациентов – 34,1 % (60 пациентов) – перешла на антитромботическую терапию АА. Адекватную профилактику через 10–14 месяцев после выписки из стационара продолжили получать 59,1 % больных, то есть те пациенты, кому удалось достичь целевых значений МНО, или принимавшие ППОАК.

Таким образом, при сравнении качества лечения варфарином пациентов до госпитализации, к моменту выписки и по итогам наблюдения частота достижения целевых значений МНО претерпела следующую динамику: 21,1, 31,6 и 80 % соответственно ($p < 0,001$).

3.2. Анализ результатов проспективной части исследования

С целью совершенствования амбулаторных мер по профилактике развития тромбоэмболических осложнений на базе стационара дневного пребывания ГКБ № 24 был создан антикоагулянтный кабинет.

Основные акценты в работе антикоагулянтного кабинета были сделаны на: своевременном назначении пероральных антикоагулянтов в соответствии с показаниями и степенью риска тромбоэмболических осложнений; динамическом наблюдении за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию; улучшении контроля применения антитромботической терапии АК; снижении рисков развития осложнений терапии АК; оценке и коррекции различных модифицируемых факторов, предикторов геморрагических осложнений терапии АК (артериальная гипертензия, нарушения функции почек и т. д.); оптимизации фармакотерапии; проведении образовательных бесед по обучению пациентов с целью выработки у них приверженности к лечению АК; создании единого протокола ведения пациентов, получающих пролонгированную терапию непрямыми антикоагулянтами, основанного на последних международных рекомендациях.

В программу наблюдения в период с 2020 по 2023 год были включены 119 пациентов с ФП в среднем возрасте 69 лет (62,0–74,0), среди которых было 73,2 % женщин. В ретроспективной части исследования больные были несколько старше – 70,8 (62,6–77,8) ($p=0,07$), доля женщин была значимо меньшей (63,9 %, $p=0,001$). У 21,4 % больных ФП была диагностирована впервые. Средний срок наблюдения пациентов составил 7 месяцев (от 1 до 23), в среднем за это время было проведено 2,8 визита на пациента.

Для пациентов, наблюдающихся в антикоагулянтном кабинете, был рассчитан риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-Vasc, медиана суммы баллов которого составила 4,0 (2,0–5,0) балла. Риск геморрагических осложнений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, составил 2,0 (1,0–3,0) балла. Среди наблюдавшихся в кабинете 9 (7,6 %) больных до

поступления в стационар получали варфарин, 26 (21,8 %) пациентов – ППОАК, 35 пациентов – АА (29,4 %) и 49 (41,2 %) не получали никаких антитромботических препаратов.

За время пребывания в стационаре ситуация радикально изменилась: к моменту выписки 65 (54,6 %) больным был назначен варфарин, 51 (42,9 %) – ППОАК, 2 – АА (1,7 %) и только 1 (0,8 %) пациенту антитромботические препараты не были назначены. К моменту проведения первого амбулаторного визита в антикоагулянтный кабинет (n=118) отмечается снижение частоты адекватно проводимой антитромботической терапии, в основном за счет снижения количества пациентов, принимающих варфарин (n=46, 38,9 %), при некотором увеличении частоты использования ППОАК (n=53, 44,9 %), АА (n=10, 8,5 %); 9 пациентов (7,6 %) антитромботических препаратов не получали (рисунок 3.2.1).

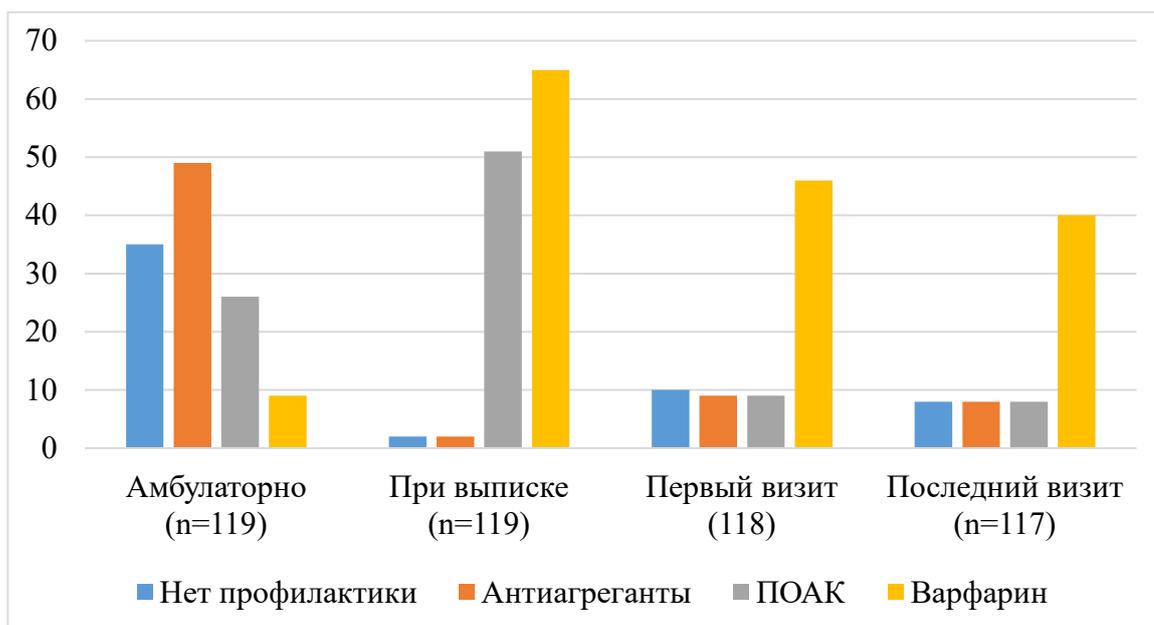


Рисунок 3.2.1 – Количество пациентов, получавших различные антитромботические препараты до и после госпитализации, в проспективном наблюдении в условиях антикоагулянтного кабинета

Среди пациентов, принимавших ППОАК, 13 принимали дабигатран, 35 – ривароксабан и 5 – апиксабан. К последнему визиту (n=117) отмечается тенденция к возрастанию использования антикоагулянтной терапии:

варфарин получают 34,2 % (40 пациентов), ППОАК – 52,1 % (61 пациент), а АА – 6,8 % (8 пациентов).

Нами отмечено, что значительное количество больных (n=24) к моменту проведения первого амбулаторного визита получали неадекватные, сниженные дозы ППОАК или нарушалась кратность приема назначенных препаратов. Всего у 10 пациентов были выявлены причины, позволяющие использовать редуцированные дозы ППОАК. Остальным 14 было рекомендовано принимать ППОАК в стандартных дозах. Таким образом, к моменту первого визита в антикоагулянтный кабинет ППОАК использовали в неадекватных дозах 26 % больных, а у 58 % больных, принимавших сниженные дозы ППОАК, потребовалась коррекция лечения.

Отдельно стоит обратить внимание на качество терапии варфарином, стабильность достигаемых целевых значений МНО, что часто является самым сложным при практическом решении этого вопроса. Мы детально изучили этот аспект в подгруппе амбулаторного наблюдения (рисунок 3.2.2).

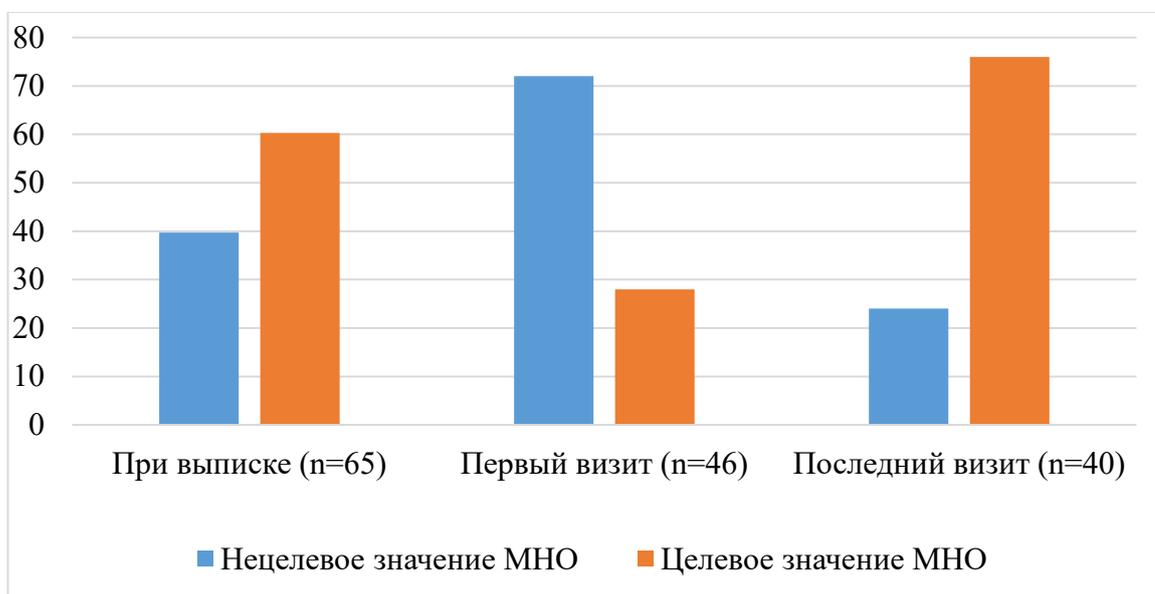


Рисунок 3.2.2 – Частота достижения целевых значений международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином в группе амбулаторного наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета в 2020–2023 годах

Закономерно чаще требовались визиты пациентам, которые получали варфарин, с целью определения МНО, чем пациентам при использовании ППОАК, в среднем соответственно 4,3 и 1,3 визита (при $p < 0,05$). Пациентам, принимающим варфарин, за время наблюдения было проведено в среднем 5,9 измерения МНО. Среди них у 60,3 % пациентов при выписке из стационара были целевые значения МНО, на первом визите лишь у 28 % пациентов и у 76 % на последнем визите ($p = 0,002$). Полученные результаты свидетельствуют о снижении контроля после выписки из стационара и, соответственно, снижении качества терапии. С другой стороны, о положительном влиянии наблюдения за пациентами в рамках работы антикоагулянтного кабинета.

Важно отметить, что при расчете времени нахождения в целевом диапазоне значений по контролю МНО (TTR) методом Rosendaal оказалось, что наш подход к амбулаторному наблюдению, а именно организация работы антикоагулянтного кабинета, позволил добиться значений TTR – 64,6 % (от 29,9 до 73,9 %).

Результаты, полученные при сравнении применения антитромботических средств между группой телефонного контакта и группой амбулаторного ведения, показали, что длительное наблюдение пациентов в рамках антикоагулянтного кабинета позволило увеличить частоту применения АК и уменьшить к моменту окончания исследования частоту использования менее эффективных АА. Частота применения ППОАК на момент последнего амбулаторного визита в группе амбулаторного наблюдения была статистически значимо более высокой по сравнению с данными, полученными при телефонном контакте ($p = 0,015$). Также наблюдалась тенденция к увеличению частоты применения варфарина ($p = 0,06$). Количество больных, которые вернулись к менее эффективной профилактике с помощью АА, было значимо меньше ($p = 0,001$), что показано в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Частота применения различных антитромботических препаратов у пациентов группы телефонного контакта и группы наблюдения в амбулаторном кабинете

Параметры	Группа		р
	телефонного контакта, % (n=176)	наблюдения в амбулаторном кабинете, % (n=119)	
Варфарин	25,6	34,2	0,06
ППОАК	33,6	52,1	0,015
Антиагреганты	34,1	6,8	0,001

В то же время следует учитывать, что среди больных, получавших лечение вне кабинета, статистически значимо было больше пожилых. Медианы возраста пациентов, получавших лечение в кабинете – 69,0 (62,0–75,0) года и лечившихся вне кабинета – 76,0 (67,0–81,0) года, значительно различались ($p < 0,0001$).

В группе пациентов антикоагулянтного кабинета на протяжении всего периода наблюдения большие кровотечения не встречались, однако у 3 пациентов были эпизоды малых кровотечений.

За время наблюдения в группе телефонного контакта у 19 пациентов отмечались признаки кровотечения, 2 из них не получали антитромботических препаратов, 7 пациентов принимали варфарин, 1 пациент – дабигатран, 6 – ривароксабан и 3 пациента принимали АСК. Значимые кровотечения перенесли 6 пациентов, 1 из них получал варфарин, 4 – принимали АСК. Следует отметить, что в группе телефонного контакта адекватная оценка степени тяжести геморрагических осложнений не представлялась возможной, так как сбор информации о тяжести и степени значимости кровотечения производился со слов больных, нет доказательств,

подтверждающих диагноз (медицинская документация, сведения лабораторно-инструментальных исследований, заключения специалистов). Также небольшое количество осложнений не позволяет выявить связь между видом принимаемого препарата и геморрагическими осложнениями.

При сопоставлении исследуемых групп по перенесенным кровотечениям в группе антикоагулянтного кабинета было выявлено статистически значимо меньшее количество больших геморрагических событий по сравнению с группой телефонного контакта. Данные различия были выявлены как при сравнении групп без разделения, так и при разделении групп по возрасту 77 лет и младше (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Доля пациентов, перенесших кровотечение, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Нет кровотечений	Незначительные кровотечения	Большие кровотечения	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=119)	116 (97,5 %)	3 (2,52 %)	0	0,003
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=190)	163 (85,8 %)	19 (10 %)	8 (4,21 %)	

При сравнении кривых выживаемости Каплана – Мейера (рисунок 3.2.3) видно, что в группе амбулаторного ведения пациентов в условиях работы антикоагулянтного кабинета (n=119) в течение двухлетнего срока наблюдения, мы не регистрировали ни одного смертельного исхода, тогда как в группе телефонного контакта (n=176), пациенты которой наблюдались в поликлинике по месту жительства, были зафиксированы следующие неблагоприятные исходы: за время наблюдения (с момента выписки из

стационара до контрольного телефонного звонка) 2 пациента перенесли нефатальный инсульт, 13 – умерли, 4 из них перенесли летальный ишемический инсульт (1 пациенту была отменена антикоагулянтная терапия в другом стационаре) и у 2 было кровоизлияние в головной мозг.

Вследствие развития мезентериального тромбоза умер 1 пациент, 1 – из-за ухудшения состояния на фоне онкологического заболевания, у 2 больных причиной смерти послужила декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Для 3 пациентов причины смерти остались неизвестными, установить связь произошедших событий с приемом антитромботических препаратов не удалось.

Однако выяснилось, что 3 умершим пациентам (мезентериальный тромбоз, фатальный ишемический инсульт и неизвестная причина смерти) антитромботическая терапия при выписке не была назначена.

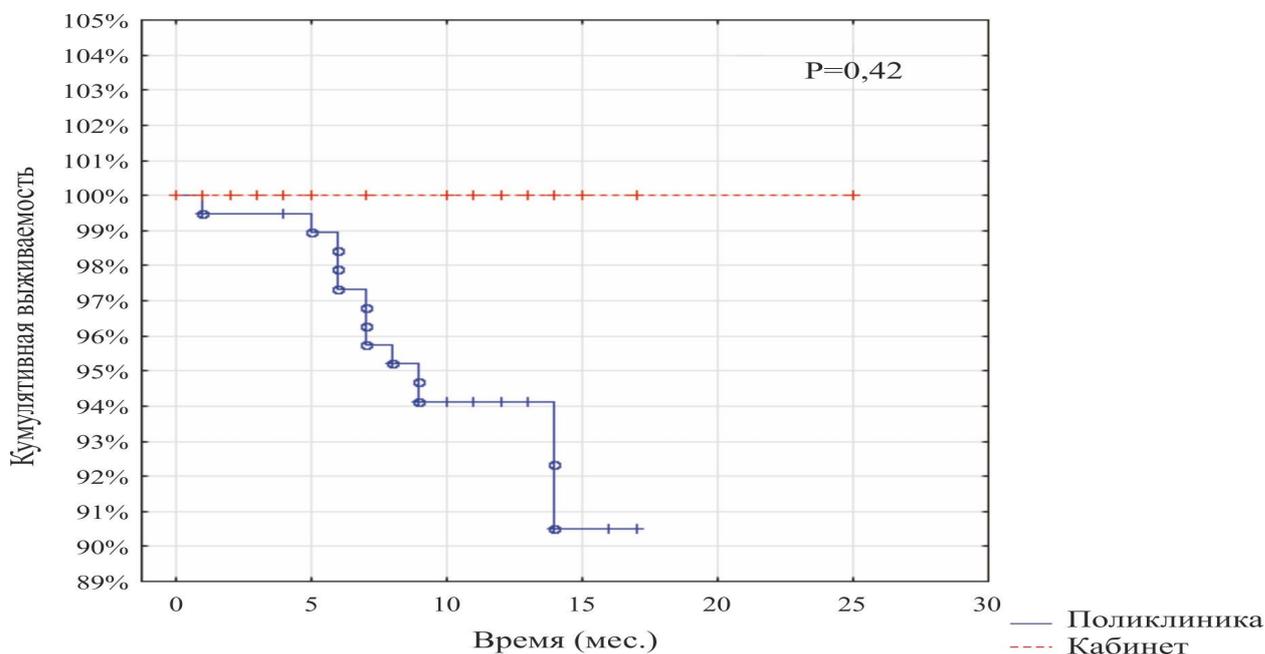


Рисунок 3.2.3 – Кривые выживаемости Каплана – Мейера в группах амбулаторного ведения в условиях поликлиники и наблюдения в антикоагулянтном кабинете

Анализ полученных результатов подтвердил, что в группе больных, наблюдавшихся в поликлинике по месту жительства, зафиксировано статистически значимо больше тяжелых неблагоприятных исходов (инсульт, смерть от сердечных причин, другие тромбоэмболические осложнения), чем в группе ведения пациентов в условиях работы антикоагулянтного кабинета, в которой новых случаев инсульта, системной эмболии или транзиторных ишемических атак выявлено не было. Данные различия были выявлены как при сравнении групп без деления, так и при делении групп по возрасту 77 лет и моложе.

Нужно помнить, что в большинстве случаев пациенты с ФП являются коморбидными больными с наличием не только сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, но и других факторов риска развития как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Данный факт чрезвычайно важен для понимания врачей амбулаторного звена, ведь именно в амбулаторных условиях отмечается недостаточная частота оценки факторов риска тромбоэмболических осложнений, в неполном объеме проводится необходимое лабораторное и инструментальное обследование этих пациентов, регистрируется редкое использование адекватной антитромботической терапии. К сожалению, невзирая на улучшение ситуации с профилактикой инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий за последние годы, ведение больных с этой нозологией не всегда соответствует современным канонам, даже в наиболее благополучных регионах.

Несмотря на то, что многие пациенты с ФП выписываются из стационара в стабильном состоянии на фоне подобранного лечения, вне зависимости от класса принимаемого антикоагулянта (варфарин или ППОАК) нуждаются в динамическом амбулаторном наблюдении. Воздействие на потенциально модифицируемые факторы риска, своевременно проведенные консультации врача-кардиолога или при необходимости врача другой специальности, сопоставление изменения

самочувствия пациента с динамикой инструментальных данных позволило в ходе нашей работы во многих случаях верно скорректировать проводимую терапию и достичь успешных результатов.

Организация данного кабинета на базе стационара с наличием отделения интенсивной терапии для кардиологических больных значительно расширяет возможности в лечении и оказании помощи нашим больным. Ключевым звеном эффективно работающего кабинета является именно врач-кардиолог, который при необходимости занимается не только подбором антикоагулянтной, антиаритмической и гипотензивной терапии, но и проводит дообследование пациента (ЭХО-КГ, ЧП-ЭХО-КГ, СХМ-ЭКГ, СМАД, нагрузочные пробы), владеет навыками оказания как амбулаторной, так и неотложной помощи в отделении блока кардиореанимации (проведение электроимпульсной терапии).

Ведение пациентов в одном стационаре как в период госпитализации, так и после выписки создает благоприятные условия для повышения приверженности пациента к назначенной терапии, обеспечивает тесное сотрудничество с больным, позволяя изменять тактику лечения в зависимости от меняющихся обстоятельств жизни больного, поддерживать комплаенс пациента на высоком уровне

Таким образом, длительное наблюдение пациента в условиях антикоагулянтного кабинета позволило своевременно выявить у него кровотечение и ликвидировать его источник, не отменяя абсолютно показанный ему антикоагулянт. Постоянный контакт с врачом позволил добиться хорошей приверженности к варфарину в условиях экономической невозможности применения ППОАК и негативного опыта его применения, связанного с геморроидальным кровотечением. Преемственность между врачом антикоагулянтного кабинета, анестезиологами и хирургами-проктологами в пределах многопрофильного стационара обеспечила безопасный переход с одного антикоагулянта на другой при необходимости проведения хирургического вмешательства в соответствии с клиническими

рекомендациями. Комплексный подход ведения пациента требует не только внимательного отношения к принимаемому антикоагулянту и показателям коагулограммы, но и тщательного отслеживания гемодинамических и лабораторных показателей. Это позволило своевременно скорректировать гипотензивную терапию (снизить таким образом тромбоэмболические и геморрагические риски) и назначить гиполипидемический препарат.

3.3 Оценка уровня осведомленности пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии о заболевании, методах антитромботического лечения, анализ факторов, влияющих на нее.

Была собрана информация о пациенте, включая пол, возраст, национальность, рост, вес, род занятий, а также историю курения и употребления алкоголя. Была собрана предыдущая медицинская история, включая диагноз до госпитализации, а также другая медицинская история, такая как использование антитромботической и антикоагулянтной терапии, история кровотечений, история инсульта, хирургическое лечение, лекарства, гипертония, сахарный диабет, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, тромбоэмболические заболевания. сердечная недостаточность, гипертиреоз, заболевания печени и почек были собраны из медицинских записей и телефонных анкет. Венозную кровь натощак собирали для измерения различных показателей, включая функцию печени, функцию почек, уровень сахара в крови, липиды в крови, уровни электролитов, режим крови и функцию свертывания крови. Были рассчитаны показатели CHA₂DS₂-VASC и HAS-BLED.

Пароксизмальная ФП определяется как фибрилляция предсердий длительностью до семи дней, персистирующая ФП - как продолжающаяся более семи дней, но не более 12 месяцев и постоянная определяется как фибрилляция предсердий, продолжающаяся более одного года и не поддающаяся прекращению, или рецидивирующая после прекращения

ФП. Впервые диагностированная ФП относится к ФП, диагностированной во время госпитализации без какой-либо предыдущей истории ФП. Инсульт в этом исследовании относится к ишемическому инсульту.

История кровотечений включает в себя случаи внутрисердечного кровоизлияния, желудочно-кишечного кровотечения, носового кровотечения, кровотечения из полости рта, экхимозов кожи и слизистых оболочек, которые потребовали госпитализации. Инцидентный инсульт относится к инсульту, который произошел в период после госпитализации до периода наблюдения. Под инцидентным кровотечением понимают кровотечение, возникающее в период после госпитализации до периода наблюдения.

Курение определялось как непрерывное или совокупное курение в течение 6 месяцев и более в течение жизни пациента. Индекс курения рассчитывали, как количество выкуриваемых в день сигарет на количество лет курения. Употребление алкоголя определялось как самооценка употребления алкоголя пациентами.

В исследовании проанализировано 155 пациентов с ФПНЭ, средний возраст которых составил $75,77 \pm 7,51$ года. Из пациентов, включенных в исследование, 45 (29,03%) курили в анамнезе, причем все они были мужчинами. Средний индекс курения составил = 722. Кроме того, 22 пациента (14,19%) сообщили об употреблении алкоголя в анамнезе, причем все они были мужчинами.

Исследование показало, что среди 155 пациентов с ФП средний балл $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ составил $5,26 \pm 1,55$, а средний балл HAS-BLED составил $2,28 \pm 1,10$. Среди них 94 пациента (60,65%) имели показатель $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC} \geq 2$ и показатель $\text{HAS-BLED} < 3$, а 80,85% (76/94) получали антикоагулянтную терапию. Кроме того, 61 пациент (39,35%) имел показатель $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC} \geq 2$ и показатель $\text{HAS-BLED} \geq 3$, а 63,93% (39/61) получали антикоагулянтную терапию (таблиц 3.3.1).

Уровень осведомленности о ФП, антиагрегантном и антикоагулянтном лечении у пациентов с НВАФ при поступлении. (таблица 3.2.2).

Таблица 3.3.1 - Распределение показателей CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED у пациентов с фибрилляцией предсердий

Показатели	Общий	Антикоагулянтная терапия	Неантикоагулянтная терапия	p
CHA ₂ DS ₂ - оценка по VASc _{≥2} и оценка по HAS-BLED <3	94/155 (60,65%)	76/110 (69,09%)	18/45 (40,00%)	0,31
CHA ₂ DS ₂ - оценка по VASc _{≥2} и оценка по HAS-BLED _{≥3}	61/155 (39,35%)	39/110 (35,46%)	22/45 (48,89%)	

Таблица 3.3.2 - Информированность и уровень лечения ФП, использования антиагрегантов и антикоагулянтов у пациентов с ФПНЭ при поступлении

Показатели	Общее количество пациентов	Н	Ставка (%)
Пациенты с ФПНЭ	155		
Знание об ФП		81	52,26 (81/155)
Не зная об ФП		74	47,74 (74/155)
Антикоагулянтная терапия	34		21,94 (34/155)
Варфарин		10	29,41 (10/34)
НОАК		24	70,59 (24/34)
Ривароксабан		23	95,83 (23/24)
Антиагрегантная терапия		18	11,61 (18/155)
Аспирин		14	77,78 (14/18)
Клопидогрель		3	16,67 (3/18)
Антикоагулянтная + антиагрегантная терапия	5		3,23 (5/155)

Среди 155 пациентов с ФПНЭ 81 (52,26%) не знали о своей ФП при поступлении, а 74 (47,74%) знали о ней. Только 34 пациента (21,94%) при поступлении получали регулярную антикоагулянтную терапию, при этом 10 пациентов (29,41%) получали варфарин и 24 пациента (70,59%) получали НОАК. Антиагрегантную терапию назначали 18 пациентам (11,61%), а 5 пациентов (3,23%) получали комбинацию антикоагулянтной терапии и антиагрегантной терапии. Одному пациенту проведена радиочастотная абляция.

Частота антикоагулянтной терапии и использования НОАК у пациентов с НВАФ при выписке представлена в таблице 3.3.3. При выписке 70,97% (110/155) пациентов с ФПНЭ получали антикоагулянтную терапию. 10,91% (12/110) из них получали варфарин, а 89,09% (98/110) получали ППОАК.

Таблица 3.3.3 - Частота антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при выписке у пациентов с ФПНЭ и использование ППОАК

Параметры	Общее количество пациентов	Н	Ставка (%)
Антикоагулянтная терапия	110		70,97 (110/155)
Варфарин		12	10,91 (12/110)
НОАК		98	89,09 (98/110)
Ривароксабан		73	74,49 (73/98)
Антиагрегантная терапия	35		22,58 (35/155)
Аспирин		24	68,57 (24/35)
Клопидогрель		11	31,43 (11/35)
Антикоагулянтная + антиагрегантная терапия		11	7,10 (11/155)

Среди получавших ППОАК 74,49% (73/98) получали ривароксабан, а 25,51% (25/98) — эдоксабан. Кроме того, 22,58% (35/155) получали антиагрегантную терапию, при этом 68,57% (24/35) получали аспирин и 31,43% (11/35) клопидогрель. При этом антикоагулянтная терапия в сочетании с антиагрегантной терапией наблюдалась у 7,10% (11/155) больных

Сравнение пациентов, получающих антикоагулянтную и неантикоагулянтную терапию (таблица 3.3.4). У пациентов, получавших антикоагулянтную терапию при выписке, наблюдалась более высокая распространенность тромбозмболических заболеваний (17,27% против 2,22%, $P = 0,023$), сердечной недостаточности (76,36% против 57,78%, $P = 0,021$) и стойкой ФП (41,82% против 22,22%, $p = 0,021$). $P = 0,021$) по сравнению с теми, кто не получал антикоагулянтную терапию.

Таблица 3.3.4 - Факторы, влияющие на антикоагулянтную терапию при выписке у пациентов

Показатели	Общее количество пациентов	Антикоагулянтная терапия n=110	Неантикоагулянтная терапия n=45	χ^2	p
Возраст, лет	75,77±7,51	75,30±7,31	76,93±7,94	1,231	0,220
Мужчины, n (%)	74/155 (47,74)	50/110 (45,45)	24/45 (53,33)	0,795	0,373
ИМТ, кг/м ²	23,21±3,62	22,99±3,66	23,91±3,48	1,212	0,228
Гипертония, n (%)	76/155 (49,03)	52/110 (47,27)	24/45 (53,33)	0,469	0,493
Диабет, n (%)	21/155 (13,55)	16/110 (14,55)	5/45 (11,11)	0,322	0,571
САД, n (%)	42/155 (27,10)	22/110 (20,00)	20/45 (44,44)	9,660	0,002
ХОБЛ, n (%)	60/155 (38,71)	41/110 (37,27)	19/45 (42,22)	0,330	0,566

Тромбоэмболии в анамнезе, n (%)	20/155 (12,90)	19/110 (17,27)	1/45 (2,22)	5.167	0,023
Сердечная недостаточность, n (%)	110/155 (70,90)	84/110 (76,36)	26/45 (57,78)	5.354	0,021
Инсульт в анамнезе, n (%)	13/155 (8,39)	8/110 (7,27)	5/45 (11,11)	0,612	0,434
Кровотечение в анамнезе, n (%)	22/155 (14,19)	7/110 (6,36)	15/45 (33,33)	19.073	<0,001
Антиагрегантная терапия, n (%)	35/155 (22,58)	11/110 (10,00)	24/45 (53,33)	34.303	<0,001
Впервые диагностирован- ная ФП, n (%)	81/155 (52,26)	55/110 (50,00)	26/45 (57,78)	0,774	0,379
Пароксизмальная ФП, n (%)	18/155 (11,61)	10/110 (9,09)	8/45 (17,78)	2.348	0,125
Персистирующая ФП, n (%)	56/155 (36,13)	46/110 (41,82)	10/45 (22,22)	5.314	0,021
Курение, n (%)	45/155 (29,03)	33/110 (30,00)	12/45 (26,67)	0,172	0,678
Употребление алкоголя, n (%)	22/155 (14,19)	16/110 (14,55)	6/45 (13,33)	0,039	0,844
CHA ₂ DS ₂ - оценка по VASc	5,26±1,55	5,33±1,51	5,09±1,66	-0,866	0,388
Оценка HAS- BLED	2,28±1,10	2,17±1,08	2,56±1,12	1,979	0,05

Однако у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, наблюдалась меньшая доля ишемической болезни сердца (20,00% против

44,44%, $p = 0,002$), кровотечений в анамнезе (6,36% против 33,33%, $p < 0,001$) и антиагрегантной терапии (10,00% против 53,33%, $p < 0,001$).

Бинарный логистический регрессионный анализ показал, что пол, тромбоэмболические заболевания, история кровотечений, антиагрегантная терапия и персистирующая мерцательная аритмия были влиятельными факторами в антикоагулянтной терапии (таблица 3.3.5).

Таблица 3.3.5 - Многомерный анализ предикторов антикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ

	ИЛИ	95% CI		<i>n</i>
Люди	0,232	0,061	0,880	0,032
≥75 лет	0,699	0,242	2.024	0,510
Гипертония	0,419	0,148	1.190	0,102
Диабет	3,652	0,702	18.990	0,124
САПР	0,525	0,172	1,603	0,258
Сердечная недостаточность	1.168	0,357	3,819	0,797
История инсульта	6.565	0,916	47.049	0,061
История кровотечения	0,014	0,002	0,098	<0,001
История тромбоэмболии	70.014	3.220	1522,320	0,007
Антиагрегантная терапия	0,048	0,013	0,168	<0,001
Постоянная ФП	4.052	1.172	14.007	0,027
Курение	2.154	0,478	9.705	0,318
Питьевой	1,338	0,247	7.244	0,735

Тромбоэмболические заболевания (ОШ = 70,014, 95% ДИ 3,220–1522,320, $P = 0,007$) и персистирующая ФП (ОШ = 4,052, 95% ДИ 1,172–14,007, $P = 0,027$) были значимыми предикторами антикоагулянтной терапии у пациентов мужского пола (ОШ = 0,232, 95% ДИ 0,061–0,880, $P = 0,032$), история кровотечений (ОШ = 0,014, 95% ДИ 0,002–0,098, $P < 0,001$) и антиагрегантная терапия (OR = 0,048, 95% ДИ 0,013–0,168, $P < 0,001$), являющихся предикторами неантикоагулянтной терапии.

Причины неантикоагулянтной терапии у пациентов с НВАФ при выписке. Среди неантикоагулянтных пациентов с NVAF у 6 (13,33%) в анамнезе были кровотечения, у 6 (13,33%) выражались опасения по поводу возможности кровотечения, у 22 (48,89%) был высокий риск кровотечения, как указано по шкале HAS. - Оценка BLED 3 и более, 2 (4,44%) сообщили об отсутствии информации, предоставленной их врачами, 1 (2,22%) недавно перенес хирургическое лечение, 1 (2,22%) испытал тяжелую тромбоцитопению и 7 (15,56%) имели неизвестная этиология (3.1.1).



Рисунок 3.3.1 - Причины и частота неантикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ. Значения, представленные на рисунке, выражены в процентах (%)

Годичное последующее исследование пациентов с ФПНЭ после выписки. Всего в годичное исследование пациентов с ФПНЭ, выписанных из стационара, были включены 133 пациента (85,81%). Среди этих пациентов смертность составила 23,31% (31/133), 53 (51,96%) получали антикоагулянтную терапию, из них 39 (73,58%) использовали НОАК. Частота повторных госпитализаций с сердечной недостаточностью составила 15,69% (16/102), а частота инсультов — 3,92% (4/102). Среди последних три случая не лечились антикоагулянтной терапией, один случай лечился антикоагулянтной терапией и два случая лечились антиагрегантной терапией. Частота хирургического лечения составила 1,96% (2/102), из них в одном случае проводилась радиочастотная абляция, в другом — окклюзия ушка левого предсердия.

Причины неантикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ после выписки. Из общего числа выписанных пациентов только 53 получали антикоагулянтную терапию через год после выписки. Двенадцать пациентов с ФПНЭ на момент выписки не получали антикоагулянтную терапию. Среди пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию, 27,03% (10/37) не знали о необходимости длительного лечения, а 24,32% (9/37) сообщили о плохом самочувствии и неспособности переносить препарат. 10,81% (4 из 37) пациентов прекратили прием препарата после улучшения симптомов, у 10,81% (4 из 37) были случаи кровотечения и 5,41% (2 из 37) беспокоились по поводу кровотечения. Кроме того, 5,41% (2/37) пациентов подверглись хирургическому лечению, а 5,41% (2/37) испытали дискомфорт в желудке после приема препарата. 5,41% (2/37) пациентов посчитали препарат дорогим. Только 2,70% (1/37) пациентов столкнулись с трудностями при покупке лекарства, а в одном случае врач рекомендовал прекратить прием препарата.

Факторы, влияющие на антикоагулянтную терапию через год после выписки. По сравнению с пациентами, не получавшими антикоагулянтную терапию, у тех, кто получал антикоагулянтную терапию, чаще наблюдались

тромбоэмболические заболевания в анамнезе (24,53% против 2,04%, $P = 0,003$), инсульт в анамнезе (18,87% против 4,08%, $P = 0,045$) и персистирующая ФПНЭ (49,06% против 18,37%, $P = 0,001$). Доля пациентов с ИБС была ниже в группе лечения антикоагулянтами (18,87% против 42,86%, $P = 0,008$), как и доля пациентов с кровотечениями в анамнезе (5,66% против 22,45%, $P = 0,030$) (таблица 3.3.6).

Таблица 3.3.6 - Факторы, влияющие на антикоагулянтную терапию у пациентов с ФПНЭ через год после выписки

Параметры	Общее количество пациентов	Антикоагулянтная терапия	Неантикоагулянтная терапия	χ^2	n
	N=102	N=53	N=49		
Возраст, лет	75,01±7,47	75,66±7,98	74,52±7,09	-0,839	0,403
Мужчины, n (%)	44/102 (43,14)	21/53 (39,62)	23/49 (46,94)	0,556	0,456
ИМТ, кг/м ²	23,28±3,65	23,46±3,75	23,15±3,61	-0,427	0,670
Гипертония, n (%)	51/102 (50,00)	28/53 (52,83)	23/49 (46,94)	0,353	0,552
Диабет, n (%)	16/102 (15,69)	8/53 (15,09)	8/49 (16,33)	0,029	0,864
САД, n (%)	31/102 (30,39)	10/53 (18,87)	21/49 (42,86)	6,926	0,008
ХОБЛ, n (%)	38/102 (37,25)	23/53 (43,40)	15/49 (30,61)	1,780	0,182
Тромбоэмболии в анамнезе, n (%)	14/102 (13,73)	13/53 (24,53)	1/49 (2,04)	9,057	0,003
Сердечная недостаточность, n (%)	68/102 (66,67)	38/53 (71,70)	30/49 (61,22)	1,257	0,262

Инсульт в анамнезе, n (%)	12/102 (11,76)	10/53 (18,87)	2/49 (4,08)	4,033	0,045
Кровотечение в анамнезе, n (%)	14/102 (13,73)	3/53 (5,66)	11/49 (22,45)	4,725	0,030
Антиагрегантная терапия при выписке, n (%)	21/102 (23,31)	7/53 (13,21)	14/49 (30,00)	3,676	0,055
Персистирующая ФП, n (%)	35/102 (34,31)	26/53 (49,06)	9/49 (18,37)	10,639	0,001
Курение, n (%)	29/102 (28,43)	12/53 (22,64)	17/49 (34,69)	1,818	0,178
Употребление алкоголя, n (%)	16/102 (15,69)	5/53 (9,43)	11/49 (22,45)	3,261	0,071

В нашем исследовании был проведен регрессионный анализ Кокса для изучения предикторов антикоагулянтной терапии у пациентов с NVAФ через год после выписки. Результаты, представленные ниже в таблице 3.1.7 показывают, что возраст ($OR = 1,063$, 95% ДИ 1,013–1,115, $P = 0,012$), мужской пол ($OR = 2,547$, 95% ДИ 1,106–5,862, $P = 0,028$) и история тромбоза ($OR = 3,220$, 95% ДИ 1,326–7,820, $P = 0,010$) были идентифицированы как статистически значимые независимые предикторы антикоагулянтной терапии. С другой стороны, история кровотечений ($OR = 0,235$, 95% ДИ 0,056–0,981, $P = 0,047$), антикоагулянтная терапия при выписке ($HR = 0,289$, 95% ДИ 0,099–0,844, $P = 0,023$) и антиагрегантная терапия при выписке ($OR = 0,319$, 95% ДИ 0,105–0,972, $P = 0,044$) были идентифицированы как статистически значимые независимые предикторы неантикоагулянтной терапии (таблица 3.1.7).

Таблица 3.1.7 - Регрессионный анализ Кокса антикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ через год после выписки

Параметры	HR	95% CI		p
		нижний уровень	верхний уровень	
Возраст	1,063	1,013	1.115	0,012
Люди	2,547	1.106	5,862	0,028
Гипертония	1,095	0,525	2,285	0,808
Диабет	0,932	0,380	2,288	0,877
САПР	0,565	0,253	1,265	0,165
ХОБЛ	0,854	0,439	1,662	0,642
История инсульта	1,963	0,796	4.839	0,143
История кровотечения	0,235	0,056	0,981	0,047
Антикоагулянтная терапия при выписке.	0,289	0,099	0,844	0,023
Курение	0,500	0,182	1,375	0,500
Алкоголь	0,721	0,216	2.407	0,595

Детерминанты годовой смертности от всех причин среди пациентов с ФПНЭ. Многомерная модель использовалась для анализа различных независимых переменных, включая возраст, пол, гипертонию, диабет, ИБС, хроническую обструктивную болезнь легких, историю инсульта, историю кровотечений, антикоагулянтную терапию, персистирующую ФП и IV степень сердечной функции по NYHA, чтобы определить детерминанты.

Годовая смертность от всех причин среди пациентов с ФПНЭ. Результаты показали, что возраст (OR = 1,057, 95% ДИ 1,005–1,111, $P = 0,031$) и NYHA IV (HR = 2,503, 95% ДИ 1,148–5,458, $P = 0,021$) являются статистически значимыми независимыми факторами риска, связанными со всеми вызывают смертность у пациентов с ФПНЭ (таблица 3.3.8)

Таблица 3.3.8 - Регрессионный анализ Кокса смертности от всех причин у пациентов с ФПНЭ через год после выписки

Параметры	HR	95% CI		p
		нижний уровень	верхний уровень	
Возраст	1,057	1,005	1.111	0,031
Люди	2.019	0,968	4.211	0,061
Гипертония	1,272	0,581	2,786	0,547
Диабет	0,461	0,104	2.046	0,461
САПР	0,340	0,124	0,934	0,036
ХОБЛ	1,437	0,625	3.302	0,394
История инсульта	0,345	0,045	2,646	0,306
История кровотечения	1.311	0,504	3.412	0,579
Антикоагулянтная терапия при выписке.	0,438	0,185	1.040	0,061
Постоянная ФП	1,424	0,609	3.328	0,414
НИХА IV	2.503	1.148	5.458	0,021

Обсуждение. Основные результаты этого исследования указывают на тревожную недостаточную осведомленность о ФПНЭ среди пожилых пациентов при поступлении в больницу. Это приводит к низкой частоте антикоагулянтной терапии у таких пациентов, несмотря на повышенный риск тромбоэмболических заболеваний. Кроме того, высокий уровень использования НОАК среди пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, позволяет предположить предпочтение этих препаратов перед традиционными антикоагулянтами. Кроме того, исследование выявило, что тромбоэмболические заболевания и персистирующая ФП являются наиболее значимыми предикторами антикоагулянтной терапии на момент выписки. Однако частота антикоагулянтной терапии ФПНЭ значительно снизилась

после одного года выписки, что указывает на необходимость улучшения долгосрочной приверженности лечению и обучения как пациентов, так и медицинских работников. В целом, эти результаты подчеркивают важность повышения осведомленности о диагнозе ФПНЭ и улучшения стратегий ведения пожилых пациентов с ФПНЭ для снижения риска тромбоэмболических осложнений и улучшения долгосрочных результатов.

Наше исследование показало, что уровень осведомленности о ФПНЭ среди госпитализированных пожилых пациентов города Бишкек, был низким – всего 47,74%, а уровень антикоагулянтной терапии также был низким – 21,94%. Это согласуется с данными нескольких других исследований, в которых сообщалось о низкой частоте антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в Кыргызстане, включая исследование Канат кызы Базиры (2021), в котором сообщалось, что общая частота антикоагулянтной терапии составляет всего 12,8% у пациентов с ФПНЭ в возрасте 65 лет и старше. Низкий уровень антикоагулянтной терапии в этих исследованиях [8, 33-35] и нашем может быть обусловлен недостаточной осведомленностью пациентов и медицинских работников о важности антикоагулянтной терапии для предотвращения инсульта у пациентов с ФПНЭ, а также опасениями по поводу риска кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов у пожилых пациентов. Однако самым интересным открытием было то, что большинство пациентов с ФПНЭ были выписаны после стандартной антикоагулянтной терапии. Это указывает на то, что даже врачи в стационарах городского уровня, расположенных в столице страны, могут придерживаться рекомендаций и проводить стандартизированную антикоагулянтную терапию.

Напротив, наше исследование выявило высокий уровень использования НОАК среди пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, - 70,59%, тогда как уровень антиагрегантной терапии составил только 11,61%. Это похоже на результаты нескольких других исследований, в которых сообщалось о тенденции к более широкому использованию НОАК и

снижению использования антиагрегантной терапии у пациентов с ФПНЭ, включая исследование Yu et al., в котором сообщалось о переходе от антитромбоцитарной терапии к НОАК у пациентов с ФПНЭ в Китае в период с 2012 по 2017 год. Исследование показало, что использование НОАК быстро растет, причем наиболее часто используются ривароксабан и дабигатран. Средние темпы роста общего числа посещений и расходов ОАК составили 15,8% и 57,5% соответственно [36]. Более высокий уровень использования НОАК в нашем исследовании может быть связан с тем, что НОАК оказались эффективными и безопасными в предотвращении инсульта у пациентов с ФПНЭ [37, 38], и поэтому медицинские работники могут с большей вероятностью их назначать.

Наше исследование также показало, что тромбоэмболические заболевания и персистирующая ФПНЭ были значимыми предикторами антикоагулянтной терапии при выписке, в то время как пациенты мужского пола, предшествующие кровотечения в анамнезе и антиагрегантная терапия были предикторами неантикоагулянтной терапии при выписке. Это согласуется с результатами нескольких других исследований, которые выявили аналогичные предикторы антикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ, включая исследование Reynolds et al., в котором инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, сердечная недостаточность являются предикторами антикоагулянтной терапии [39] и исследование DeWilde et al., в котором идентифицировали мужской пол, предыдущую историю кровотечений и использование антиагрегантной терапии в качестве предикторов неантикоагулянтной терапии [40].

Несмотря на рост использования НОАК в последние годы, частота антикоагулянтного лечения ФПНЭ остается низкой [37, 41, 42], что подчеркивает необходимость информирования пациентов о важности антикоагулянтной терапии. При этом соблюдение пациентами антикоагулянтной терапии после выписки составило лишь 51,96%, что значительно ниже показателя при выписке. Неантикоагулянтная терапия

является распространенной проблемой среди пожилых пациентов с ФП, причем на прекращение лечения влияют различные факторы [37, 39, 41]. Согласно настоящему исследованию, эти факторы могут включать недостаточную осведомленность пациентов о важности антикоагулянтов, неадекватное общение врача и пациента, финансовые ограничения, страх перед нежелательными явлениями, а также отсутствие последующего наблюдения и мониторинга после выписки.

ИБС является хорошо известным фактором риска тромбоэмболических осложнений при ФП, и недавние исследования подтвердили эту связь [14, 43]. Фактически, одно исследование предположило, что ИБС должна быть включена в «V» шкалы CHA₂DS₂-VASc [14]. Выбор антитромботических средств у пациентов с ИБС в сочетании с ФП зависит от клинического статуса ИБС. Недавние исследования показали, что у пациентов с хроническим коронарным синдромом в сочетании с ФП одни НОАК сравнимы по эффективности с комбинированными НОАК и аспирином, но с преимуществом в виде значительно более низкого риска кровотечений.

Однако у пациентов с острым коронарным синдромом руководства рекомендуют комбинировать антиагреганты P2Y₁₂ с пероральными антикоагулянтами (предпочтительно НОАК) в течение как минимум 6–12 месяцев с последующим продолжением использования только пероральных антикоагулянтов. Для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), руководства рекомендуют тройную антитромботическую терапию, состоящую из аспирина, препарата P2Y₁₂ и НОАК в течение 1 месяца после ЧКВ с последующей комбинацией препарата P2Y₁₂ и НОАК в течение 6–12 месяцев. Через 1 год большинству пациентов необходимо продолжать прием только пероральных НОАК [44-46]. В этом исследовании у 27% пациентов при выписке наблюдалась ФП в сочетании с ИБС, но только 20% получали антикоагулянты и 7% получали комбинированную антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, что ниже рекомендуемых рекомендаций. Низкая частота комбинированной терапии

может быть связана с опасениями по поводу риска кровотечения. Необходимы будущие исследования для изучения эффективности и безопасности комбинированной терапии у пожилых пациентов с хронической ИБС.

Наше исследование имеет несколько сильных сторон, включая всестороннюю оценку клинических характеристик и статуса антикоагулянтной терапии. Однако существуют некоторые ограничения, которые необходимо учитывать. Основным ограничением этого исследования является его одноцентровой дизайн и небольшой размер выборки, что может ограничить возможность обобщения наших результатов на другие группы населения. Кроме того, период наблюдения в один год может не дать точного представления об отдаленных результатах антикоагулянтной терапии у пациентов с ФПНЭ. Будущие исследования должны учитывать большие размеры выборок с участием нескольких центров и собирать данные о социально-экономическом статусе, уровне образования и типах медицинского страхования, чтобы обеспечить более полное понимание факторов, влияющих на антикоагулянтную терапию.

Заключение. Наше исследование подчеркивает низкую осведомленность и низкий уровень антикоагулянтной терапии ФПНЭ среди госпитализированных пожилых пациентов города Бишкек. Тромбоэмболические заболевания и персистирующая ФП были значимыми предикторами антикоагулянтной терапии при выписке, тогда как несоблюдение режима лечения было признано распространенной проблемой. Будущие исследования должны включать более крупные выборки и многоцентровые проекты, чтобы обеспечить более полное понимание влияющих факторов.

3.4 Состояние системы гемостаза и сравнительный анализ коагуляционных параметров пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от времени приема ривароксабана

В группе пациентов (31 чел.) с неклапанной фибрилляцией предсердий, которые принимали ривароксабан, исследовали основные показатели системы гемостаза через 1,5-4 часа после приема ривароксабана, это время максимальной концентрации препарата в крови у 17 пациентов; и через 11-24 часа после приема ривароксабана - 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 3.4.1. 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.

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, что некоторые авторы объясняют влиянием максимальных доз ривароксабана *in vitro* [В. А. Konkle, 2014].

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 3.4.1)

Таблица 3.4.1. - Показатели коагуляционных параметров у пациентов, получавших ривароксабан, и у здоровых лиц

Показатели	Контрольная группа, n=15	Пациенты	
		1-я группа, n=17	2-я группа, n=14
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 ф.VIII (%)	95,71 (66,2-148,6)	153,7 * (94,8-284,8)	192,9 *,** (111,5-251,6)
Активность ф.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

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 ривароксабана.

Наряду с определением отдельных показателей гемокоагуляции для оценки коагуляционного звена у пациентов, принимающих ривароксабан, изучались параметры интегрального теста, отражающие динамику генерации тромбина в целом с учетом взаимодействия факторов коагуляции и антикоагулянтов.

Практические рекомендации включают однократный ежедневный прием ривароксабана для длительного лечения ТЭЖ. Учитывая фармакокинетические особенности препарата ($T_{1/2}$), 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 ривароксабана 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 3.4.2. 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 3.4.2 – Показатели тромбограмм пациентов через 1,5-4 и 19-24 часа после приема ривароксабана и здоровых лиц.

Показатели	Контрольная группа, n=15	Пациенты	
		Через 1,5-4 часа, n=17	Через 19-24 часа n=14
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 ривароксабана 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 24 часов в результате потенцированного действия системы протеина С. Однако, несмотря на длительное сохранение ингибирующего эффекта препарата, выраженность его антикоагулянтного действия снижалась в течение суток.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сохраняющемся не менее суток антикоагулянтном действии ривароксабана и подтверждают обоснованность его приема один раз в сутки в продленной терапии и профилактике ТЭО.

Влияние ривароксабана на коагуляционный статус у пациентов пожилого и старческого возраста с неклапанной фибрилляцией предсердий, по сравнению с варфарином. В этом разделе исследования мы стремились изучить коагуляционный статус у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста, получавших ривароксабан, по сравнению с варфарином.

Это одноцентровое исследование включало 44 пациента с ФПНЭ, получавших ривароксабан (n=21) и варфарин (n=23) по усмотрению пациента с июня 2021 г. по сентябрь 2023 г. на базе частной медицинской клиники «Аманат». Все пациенты исследования не имели нарушения функции почек (СКФ>50 мл/мин; 174 ± 85 пмоль/л против 90 ± 54 пмоль/л). Мы сравнили показатели свертывания при лечении ривароксабаном и варфарином. Две группы были хорошо сбалансированы по своим исходным характеристикам

(3.4.3). Средний возраст пациентов составил $78,1 \pm 6,4$ года (медиана 79 лет, диапазон 66–90 лет).

Таблица 3.4.3 - Общая характеристика пациентов исследования

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

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

Среди получавших ривароксабан пациентов 19 чел. принимали обычную дозу ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки), а остальные 2 - получали сниженную дозу (10 мг 1 раз в сутки) из-за преклонного возраста (80-88 лет).

Шкала CHADS₂-VASc рассчитывалась следующим образом: один балл за наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, комплексная аортальная бляшка или заболевание периферических артерий), женский пол или возраст от 65 до 74 лет. годы; и два балла за инсульт или ТИА в анамнезе или возраст ≥ 75 лет [7].

У всех пациентов ТВ, АЧТВ и уровни фрагмента протромбина 1+2 (F1+2) измеряли через 6, 12 и на утро 8 часов после перорального приема препарата. Для оценки различий во времени изменения коагуляционного статуса у отдельных пациентов, получавших ривароксабан, были отобраны значения ТВ, АЧТВ и F1+2.

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.

Из 33 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.

Сравнение статуса свертывания между ривароксабаном и варфарином. Изучение коагуляционного статуса в обеих группах через 6 часов после приема препарата показало следующее. В группе варфарина среднее значение МНО составило $1,7 \pm 0,21$ единиц. При детальном анализе у 1 (4,3%) пациента МНО был в терапевтическом диапазоне ($2,0 \pm 0,39$), у 18 пациентов (78,3%) – были выше верхней границы нормального диапазона, а у 4 (17,4%) пациентов – ниже верхней границы нормальных значений (рисунок 3.4.1).

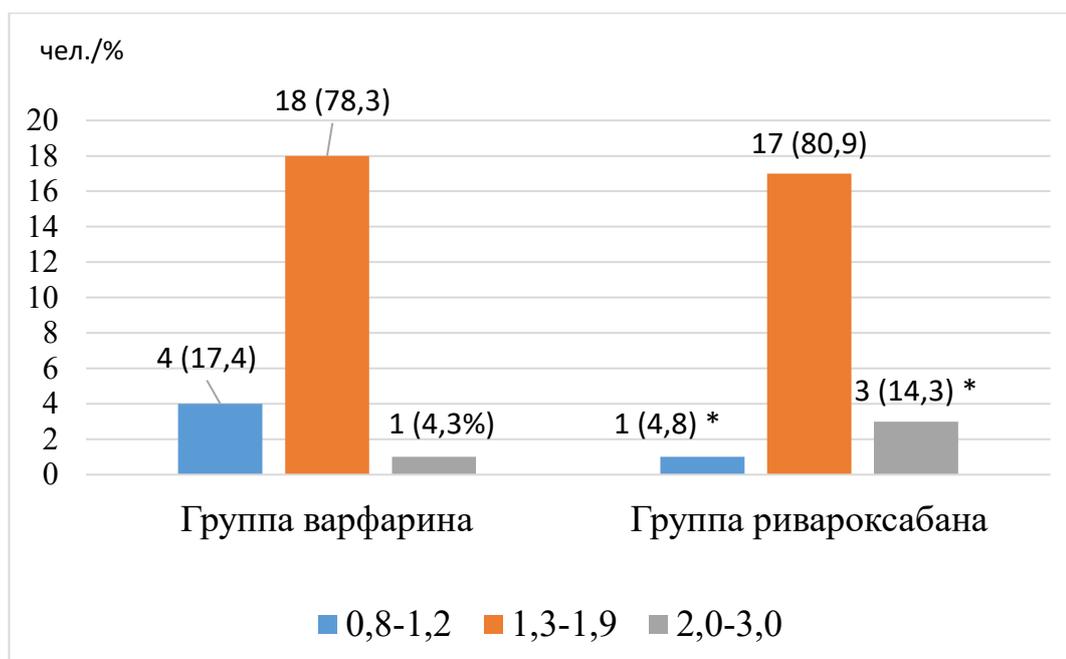


Рисунок 3.4.1 - Колебание средних значений МНО в группах исследования: группа варфарина и группа ривароксабана

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

В группе ривароксабана 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%) – были выше и у 1 (4,8%) пациента – ниже верхней границы нормальных значений.

Значения ПВ и АЧТВ существенно не различались между группой ривароксабана и группой варфарина ($16,9 \pm 1,6$ 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 ривароксабана, чем в группе варфарина ($221,6 \pm 12,9$ пмоль/л против $127 \pm 10,3$ пмоль/л, $p < 0,001$). В группе варфарина значения F1+2 у 5 (34,8%) пациентов было на уровне нижней границы нормального диапазона (69–229 пмоль/л). Напротив, у пациентов, получавших ривароксабан, все значения F1+2 были в пределах нормального диапазона, ближе к верхней границе (таблица 3.4.4).

Таблица 3.4.4 - Значение коагуляционного статуса у пациентов с НКФП на фоне приема варфарина и ривароксабана

Показатели	Пациенты группы варфарина	Пациенты группы ривароксабан	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 ривароксабана эти связи не наблюдались ($r = 0,113, p = 0,066$ и $r = 0,086, p = 0,192$, соответственно).

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

Мы также провели исследование показателей коагуляционного статуса в зависимости от времени после приема препарата. Для этого у 17 из 21 пациента, принимавших ривароксабан, нами собраны образцы крови через 12 часов и на 6 часов утра, после приема препарата. В последующем эти значения были сравнены с результатами образцов крови через 6 часов после приема ривароксабана, у этих же пациентов (таблица 3.4.5).

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

Таблица 3.4.5 - Значение коагуляционного статуса у пациентов с НКФП на фоне приема ривароксабана

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

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

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 ривароксабана (3 чел. или 14,3%, $p < 0,05$) был статистически значимо выше, чем у пациентов группы варфарина (1 чел. или 4,3%). Значения ПВ и АЧТВ существенно не различались между группой ривароксабана и группой варфарина ($16,9 \pm 1,6$ 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 ривароксабан, 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 ривароксабан или у пациентов.

Заключение. 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.

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 НКФП пожилого и старческого возраста значения ПВ и АЧТВ существенно не различались между группой ривароксабана и группой варфарина; однако уровни F1+2 были значительно выше в группе ривароксабана, чем в группе варфарина.

Интересно, что не было различий в уровнях F1+2 в зависимости от времени, прошедшего после приема ривароксабана. 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 ривароксабана. 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. Однако во время корытообразной фазы активируются сохранившиеся ингибиторы свертывания крови и подавляют образование тромбина. Таким образом, 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 [4], 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 ривароксабана 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 стабильным независимо от концентрации ривароксабана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Реальная клиническая ситуация показала, что у амбулаторных и стационарных пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии низкий уровень использования антикоагулянта, особенно на амбулаторном этапе.

2. Несмотря на то что у 99,1 % больных были выявлены показания для назначения антикоагулянтной терапии, на догоспитальном этапе корректную тромбопрофилактику получали лишь 14,9 % нуждающихся, в стационарных условиях - только 28,1 %, а спустя 10–14 месяцев после выписки из стационара – 59,1 % пациентов, доступных для контакта ($p < 0,001$).

3. В ходе работы антикоагулянтного кабинета, созданного на базе клинической многопрофильной больницы №2, отмечалась тенденция к возрастанию использования адекватной антикоагулянтной терапии: к последнему визиту варфарин получали 34,2 % пациентов (TTR=64,6 (29,9–76,9) %), ПОАК в правильно подобранных дозах – 52,1 %, а антиагреганты – 6,8 %.

4. В процессе наблюдения выявлено, что большинство больных, принимающих ПОАК, использовали данную группу антикоагулянтов в неправильно подобранных дозах, нарушалась кратность приема, не учитывалась возможность межлекарственных взаимодействий, наличие противопоказаний к приему ППОАК.

5. У пациентов, принимающих ривароксабан, выявлено значимое снижение количественных характеристик генерации тромбина: эндогенного потенциала тромбина и его максимальной концентрации (ETP и Peak thrombin) и увеличение времени до начала его образования (Lag Time, LT) по сравнению со значениями контрольной группы, наиболее выраженное на фоне максимального содержания препарата в крови.

5. Создание антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара многопрофильной больницы является эффективной мерой, позволяющей

значительно повысить эффективность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии – у пациентов, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете, зафиксирован более низкий уровень смертности пациентов ($p=0,037$), снижение компонентного показателя смерть + инсульт ($p=0,021$) и частоты возникновения геморрагических осложнений ($p=0,015$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Необходимо создание кабинетов контроля антикоагулянтной терапии на базе областных центров семейной медицины, так как организация подобных амбулаторных подразделений создает благоприятные возможности для мультидисциплинарного подхода в сложных клинических случаях. Необходимым условием для оптимизации помощи пациентам является проведение образовательных программ, коррекция потенциально модифицируемых факторов риска.

2. Пациентам, получающим ривароксабан, рекомендуется определение функциональной активности тромбоцитов. Значимое повышение активности кровяных пластинок следует рассматривать как фактор риска развития тромботических проявлений, требующий назначения антиагрегантной терапии

3. Несмотря на существующее общепринятое мнение об отсутствии необходимости в постоянном коагуляционном контроле у пациентов, принимающих ППОАК, данной группе пациентов также рекомендуется постоянное амбулаторное наблюдение, так как главной проблемой профилактики инсульта у этих больных остается назначение 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 тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в реальной поликлинической практике / К. Г. Переверзева, А. Н. Воробьев, С. Ю. Марцевич [и др.] // Наука молодых. – 2015. – № 1. – С. 48–55.
6. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике / А. А. Соколова, И. Л. Царев, Д. А. Напалков, В. А. Сулимов // Трудный пациент. – 2015. – № 7 (13). – С. 36–40.
7. Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для российского здравоохранения / И. М. Антонов, Е. Г. Аристов, Д. А. Сычев [и др.] // Креативная кардиология. – 2010. – № 1. – С. 35–41.

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. Кутишенко [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. Кутишенко [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. Кутищенко [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. Кутищенко, 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. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях / Е. В. Гаврисюк, Д. А. Сычев, И. В. Игнатъев [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2012. – № 1. – С. 28–33.
35. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов / С. Ю. Марцевич, Л. Ю. Дроздова, Н. П. Кутищенко, М. Л. Гинзбург // Клиницист. – 2012. – № 3–4. – С. 4–9.
36. Риск тромбоземболических 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. Кутищенко, 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. Дудолодова // 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 тромбозных 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. Heart 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 drug 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 trial / 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. Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care / D. Hall, J. Buchanan, B. Helms [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2011 – Vol. 31. – P. 686–694.
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. Baumhakil, 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. Bandeali, 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. Amarengo, S. Haas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (14). – P. 1145–1153.

ПРИЛОЖЕНИЕ



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.
«17» _____ 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.

