

Измажерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПОЛИМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ

<i>Цель</i>	Оценка безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с учетом полиморбидности.
<i>Материалы и методы</i>	В одномоментное исследование включено 104 пациента с диагнозом неклапанной ФП, наблюдающихся в лечебных учреждениях г. Екатеринбурга. Проведены анкетирование и антропометрия участников, риск тромбоэмболических осложнений оценен по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc. Рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон, на основании которого пациенты разделены на группы: первая – низкий уровень полиморбидности (не более 5 баллов), вторая – высокий уровень полиморбидности (6 и более баллов). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%; 75%).
<i>Результаты</i>	Обследованная группа включала 40 мужчин и 64 женщины. Медиана возраста составила 71 (62,5; 80) год. Уровень полиморбидности – 5 (3; 6) баллов. Первая группа включала 64 пациента, вторая – 40. 39% пациентов выборки имели пароксизмальную форму ФП, 10% – персистирующую, 51% – постоянную. Наблюдалось возрастание доли пациентов с постоянной формой и снижение доли с пароксизмальной ФП в группе пациентов с высоким уровнем полиморбидности по сравнению с умеренным уровнем ( $p < 0,01$ ). Показания к проведению АКТ имели 92 (88,5%) пациента. Из них АКТ получали 70,7%, не получали – 29,3%. Из принимавших антикоагулянты варфарин получали 18,5%, новые оральные антикоагулянты (НОАК) – 81,5%. Осложнения были зарегистрированы в 15,2% случаев АКТ. Кровотечения регистрировались в 21,7% случаев применения варфарина и 12,5% случаев терапии НОАК ( $p = 0,32$ ). Медиана количества факторов риска кровотечений у одного пациента составила 5 (4; 5,5). Получена значимая ассоциация индекса Чарлсон и общего количества факторов риска ( $R = 0,37$ , $p < 0,05$ ).
<i>Заключение</i>	В условиях реальной клинической практики г. Екатеринбурга из 10 пациентов с ФП, имеющих показания к антикоагулянтной терапии, ее получают 7; НОАК назначаются в 4 раза чаще, чем варфарин. С возрастанием уровня полиморбидности увеличивается риск развития кровотечений на фоне проводимой АКТ, поэтому у полиморбидных пациентов более предпочтительным является стремление к назначению НОАК в качестве альтернативы варфарину.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; антикоагулянты; мультиморбидность; коморбидность; фармакотерапия; кровотечения
<i>Для цитирования</i>	Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M. Efficacy and safety of anticoagulant treatment for non-valvular atrial fibrillation in multimorbid patients. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):61–68. [Russian: Измажерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М. Анализ эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий у полиморбидных больных. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):61–68]
<i>Автор для переписки</i>	Измажерова Надежда Владимировна. E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

### Введение

Несмотря на опубликованные результаты крупных рандомизированных многоцентровых клинических исследований, посвященных применению антикоагулянтов для профилактики эмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) (ROCKET AF [1], ARISTOTLE [2], RE-LY [3], ACTIVE-W [4], AVERROES [5]), текущая практика диктует необходимость проведения мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (АКТ). За последние годы было создано достаточно как зарубежных, так и отечественных регистров больных ФП [6–11]. В условиях реальной клинической практики основ-

ную долю составляют полиморбидные пациенты, для которых характерна полипрагмазия, которая может существенно повлиять на эффективность, переносимость и безопасность рекомендуемой терапии [12].

### Цель исследования

Оценить безопасность и эффективность АКТ у пациентов с неклапанной ФП с учетом полиморбидности.

### Материалы и методы

В одномоментное исследование включено 104 пациента с неклапанной ФП. Критериями включения явля-

лись установленный диагноз неклапанной ФП и наличие подписанного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании. Критерий исключения – клапанная форма ФП (наличие митрального стеноза или протеза митрального клапана). Исследование проводилось на базе лечебных учреждений г. Екатеринбурга в период с 1 июня по 1 ноября 2018 года. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «УГМУ» на заседании № 5 от 18.05.2018.

Анкетирование пациентов проводилось с помощью специально разработанного вопросника, показания к АКТ определялись с помощью шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [13]. Проведены антропометрия, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений. Результаты лабораторных и инструментальных исследований получены из медицинской документации пациентов (истории болезни или амбулаторные карты). Учитывалось наличие следующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (в т. ч. без явлений застоя, верифицированная ранее по данным медицинской документации, ультразвукового исследования сердца при повышенном уровне рго-BNP или BNP), острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии, ожирение, хроническая болезнь почек, остеоартроз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит, цирроз печени, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологические заболевания. На основании полученных данных рассчитывался индекс Чарлсон [14, 15]. Учитывая сложность интерпретации патогенетических связей, выявляемых в амбулаторных условиях заболеваний, в качестве рабочего термина, означающего наличие нескольких заболеваний у одного пациента, приняли «полиморбидность». Пациенты со значением индекса от 0 до 5 были отнесены к группе с умеренным уровнем полиморбидности (группа 1), индексом 6 и выше – к группе с высоким уровнем полиморбидности (группа 2).

Косвенно об эффективности проводимой АКТ судили по частоте ее назначения у пациентов, имевших к ней показания (балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин) [13], для пациентов, принимавших варфарин – по достижению целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 [13], а для получавших НОАК (не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты) – по рациональности выбора применяемых дозировок.

Безопасность АКТ оценивали по частоте возникновения кровотечений при использовании разных типов антикоагулянтов. Учитывалось наличие в анамнезе геморрагических событий любых локализаций (внутричерепные, же-

лудочно-кишечные, геморроидальные, носовые, десневые, склеральные, экхимозы). Факторы риска геморрагических осложнений определяли у всех пациентов [13].

Статистическая обработка данных проводилась в среде «Statistica 10.0». Для описания данных были использованы медиана и межквартильный размах (25%; 75%). Проверка различия значений по выборкам проводилась с помощью критерия Манна–Уитни, проверка различия относительных показателей – с помощью двустороннего точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки ассоциации признаков использовался критерий корреляции Спирмена. Различия и корреляции считались статистически значимыми при достижении уровня доверительной вероятности  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованная группа включала 40 мужчин и 64 женщины (табл. 1). Характеристика сопутствующей патологии приведена в таблице 2.

Группу умеренной полиморбидности составили 64 человека (группа 1), высокой – 40 (группа 2). Большая часть обследованных пациентов имела высокий риск развития системной тромбоэмболии, который возрастал с увеличением уровня полиморбидности. Пациенты группы 1 имели в среднем 4 (3; 5) фактора риска кардиоэмболического инсульта, группы 2 – 5 (5; 7) факторов риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $p < 0,01$ ).

Таблица 1. Общая характеристика группы

Параметр	Значение, медиана (25%; 75%)
Возраст, лет	71 (62,5; 80)*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,7; 31,8)
Систолическое артериальное давление (САД), мм рт. ст.	130 (120; 140)
Диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт. ст.	80 (72; 85)
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин	72 (65; 80)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	5 (3; 6)
Индекс Чарлсон	5 (3; 6)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,1; 6,6)
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	24,7 (19; 31)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	24 (17,5; 31)
Креатинин, мкмоль/л	90,3 (82; 104)
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61,3 (45,8; 73,8)
Клиренс креатинина по Кокрофту–Голту, мл/мин	71,2 (58,3; 92,5)
Гемоглобин, г/л	132,5 (121; 143)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	214 (192; 245)

\* – в возрасте менее 65 лет находилось 30 (28,8%) пациентов, от 65 до 74 лет – 29 (27,9%), от 75 лет и старше – 45 (43,3%).

Таблица 2. Частота выявления сопутствующей патологии

Заболевание	Частота выявления, число пациентов (%)
Артериальная гипертензия	92 (88,5)
Сахарный диабет 2 типа	33 (31,7)
Стабильная стенокардия	36 (34,6)
Острый коронарный синдром в анамнезе	24 (23,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	10 (9,6)
Нестабильная стенокардия в анамнезе	14 (13,5)
Хроническая сердечная недостаточность	82 (78,8)
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе	20 (19,2)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	8 (7,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в анамнезе	1 (1,0)
Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе	1 (1,0%)
Ожирение (индекс массы тела $\geq 30,0$ кг/м <sup>2</sup> )	39 (37,9)
Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	85 из 93 пациентов, у которых было известно значение СКФ (91,4)
Хронический гепатит	8 (7,7)
Цирроз печени	0 (0,0)
Язвенная болезнь, обострение	2 (1,9)
Язвенная болезнь в анамнезе	13 (12,5)
Эрозии слизистой желудка на момент осмотра	1 (1,0)
Эрозии слизистой желудка в анамнезе	13 (12,5)
Желудочно-кишечное кровотечение	6 (5,8)
Бронхиальная астма	12 (11,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	10 (9,6)
Остеоартроз	46 (44,2)
Ревматоидный артрит	5 (4,8)
Боли в спине	44 (42,3)
Рак молочной железы	4 (3,8)
Рак толстой кишки	3 (2,9)
Рак почки	5 (4,8)
Онкологические заболевания других локализаций	3 (2,9)

Медианы уровней глюкозы и холестерина сыворотки крови в выборке оказались выше нормы. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у каждого третьего пациента. Значительная доля больных имела избыточную массу тела, а каждый третий – ожирение.

Артериальная гипертензия является наиболее значимым фактором риска развития ФП: она была диагностирована у 9 пациентов из 10. Медианы систолического и диастолического АД были в пределах целевого уровня (менее 140/90 мм рт. ст.).

Каждый четвертый пациент перенес острый коронарный синдром. Стабильная стенокардия напряжения выявлялась у каждого третьего.

Каждый пятый обследованный к моменту осмотра уже перенес ишемический инсульт. У подавляющего большинства пациентов (8 из 10) были выявлены клинические признаки и симптомы ХСН. Также 9 пациентов из 10 обследованных имели нарушение функции почек различной степени тяжести. Медианы скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренса креатинина у обследованных пациентов были ниже нормы.

Срединные значения активности печеночных трансаминаз уровня гемоглобина и содержания тромбоцитов оказались в пределах нормы.

Пароксизмальную форму фибрилляции предсердий имели 39% пациентов, 10% – персистирующую, 51% – постоянную. Наблюдалось статистически значимое возрастание доли пациентов с постоянной формой и снижение доли с пароксизмальной в группе пациентов с высоким уровнем коморбидности по сравнению с умеренным уровнем ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

### Анализ структуры проводимой АКТ

Показания к проведению терапии антикоагулянтами (балл CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 3 и более для женщин и 2 и более для мужчин) имели 92 (88,5%) пациента. Из них антикоагулянтную терапию получали 65 (70,7%) человек, не получали – 27 (29,3%) человек. На рисунке 2 представлено число пациентов, принимавших различные антикоагулянты. Соотношение назначений варфарина и НОАК составило 1:4,4. Из 27 пациентов, не получавших показанную им АКТ, 6 человек получали ее ранее и прекратили прием, у 5 ФП была выявлена впервые и АКТ не была инициирована на момент исследования, 13 пациентам АКТ никогда не назначалась. Замена АКТ на антитромбоцитарную была зафиксирована у 16 из 27 (59,3%) не принимавших АКТ пациентов.

Соотношение частоты назначения различных типов антикоагулянтов не различалось у пациентов различного уровня полиморбидности ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

Из 12 получавших варфарин пациентов лишь 1 определял МНО ежемесячно, 10 пациентов – реже, а 1 пациент не контролировал вовсе. Медиана уровня МНО у пациентов, получавших варфарин, составила 2,17 (1,32; 2,54). На момент осмотра МНО находилось в целевом диапазоне у 5 пациентов, у 3 оно было менее 2,00, у 4 пациентов значение МНО по данным медицинской документации установить не удалось.

У 11 пациентов ранее проводилась терапия варфарином, прекращенная по причине невозможности контроля МНО или развития кровотечений. Из них у 8 в качестве альтернативы были выбраны НОАК, 3 – прием АКТ не возобновили.

### Анализ безопасности проводимой АКТ

Осложнения возникали в 12 из 79 (15,2%) случаев АКТ. Кровотечения регистрировались в 5 из 23 (21,7%) случаях



применения варфарина и в 7 из 56 (12,5%) случаев терапии НОАК (различие незначимо,  $p=0,32$ ).

Частота кровотечений не различалась на фоне терапии варфарином и НОАК в группах умеренной (варфарин – 2 из 13 (15,4%), НОАК – 3 из 30 случаев (10,0%) АКТ) и высокой [варфарин – 3 из 10 (30,0%), НОАК – 4 из 26 случаев (15,4%) АКТ] полиморбидности ( $p>0,05$ ).

Не обнаружено статистически значимых различий частоты кровотечений при терапии варфарином и НОАК. В группе умеренной полиморбидности относительный риск «варфарин: НОАК» = 1,6 (95% доверительный интервал: 0,2–11,2,  $p>0,05$ ), высокой – относительный риск 2,4 (95% доверительный интервал: 0,4–13,2;  $p>0,05$ ).

Частота отдельных факторов риска [13] в исследованной выборке пациентов указана в таблице 3.

Медиана общего количества факторов риска кровотечений у одного пациента по выборке в целом составила 5 (4; 5,5), в группе умеренной полиморбидности – 4,5 (3; 5), высокой – 5 (4; 6), различие между ними статистически значимо ( $p=0,02$ ). Получена значимая корреляция индекса Чарлсон и общего количества факторов риска ( $R=0,37$ ,  $p<0,05$ ).

Наличие АГ считается модифицируемым фактором риска развития кровотечений на фоне АКТ, особенно при неконтролируемом уровне АД и систолическом АД более 160 мм рт. ст. [13]. В исследованной выборке АГ диагностирована практически у всех пациентов. Целевые значения АД (менее 140/90 мм рт. ст.) достигнуты у 58 из 92 (63,0%) человек, имеющих показания к АКТ. Не обнаружено статистически значимых различий данного показателя между группами умеренной (61,5%) и высокой (65,0%) полиморбидности ( $p>0,05$ ).

Прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов чаще встречался в группе 2 по сравнению с группой 1, однако различия были статистически не значимы.

Нарушение функции почек – полимодальный фактор риска развития кровотечений на фоне проводимой АКТ. Снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлено у 9 из 10 обследованных. Индекс Чарлсон имел отрицательную ассоциацию со значением скорости клубочковой фильтрации ( $R= - 0,54$ ,  $p<0,05$ ). Распределение частоты различных категорий СКФ в зависимости от уровня полиморбидности приведено на рисунке 4. Характерно, что у высоко полиморбидных больных распределение категорий СКФ статистически значимо смещено в сторону прогрессирующего поражения почек ( $p=0,02$ ).

Наличие у пациента ряда факторов риска требует коррекции дозы используемого НОАК. Инструкция по применению препарата Прадакса® (дабигатрана этексилат) рекомендует снижение дозы со 150 мг 2 раза в день до 110 мг 2 раза в день у пациентов в возрасте 80 лет и стар-

Рисунок 1. Формы фибрилляции предсердий у пациентов выборки

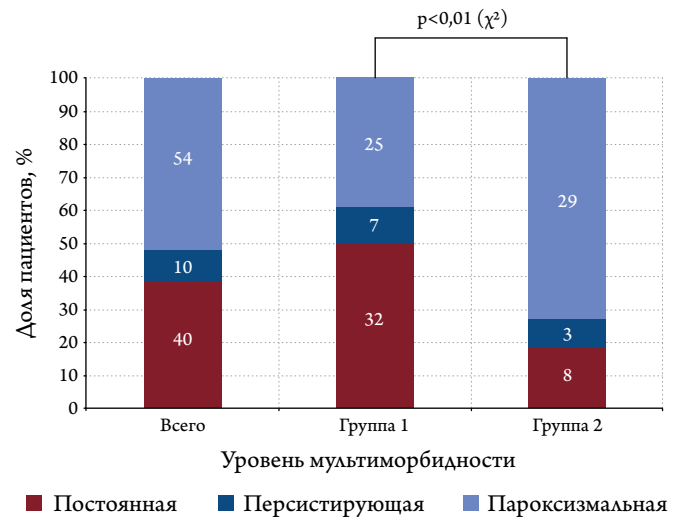


Рисунок 2. Антикоагулянты, получаемые пациентами

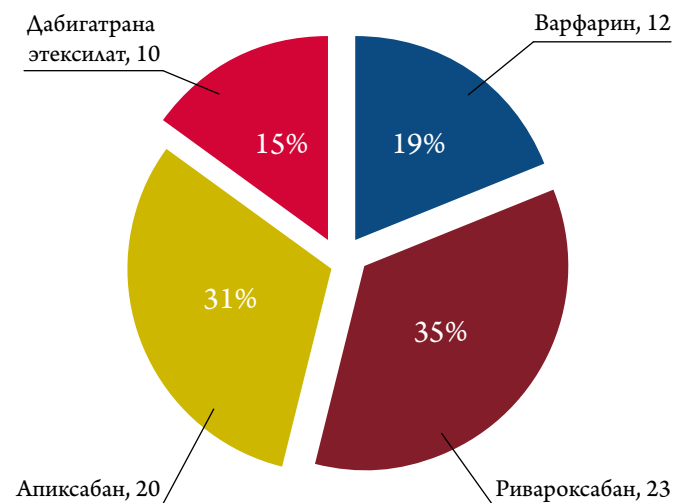


Рисунок 3. Частота назначения различных типов антикоагулянтов у пациентов

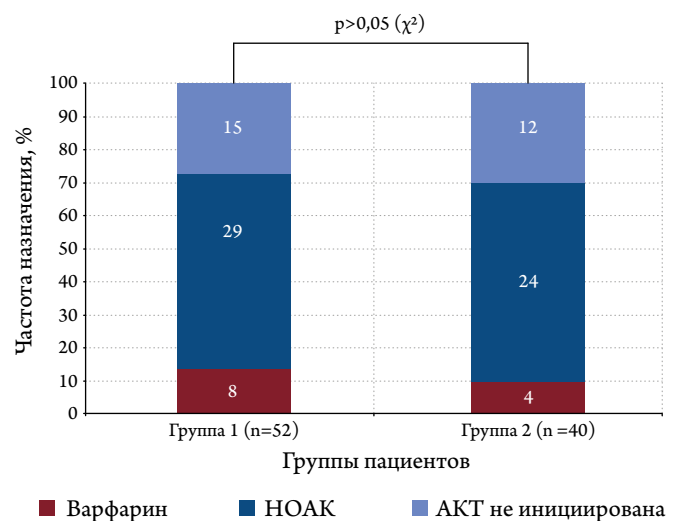


Рисунок 4. Категории СКФ в зависимости от уровня полиморбидности

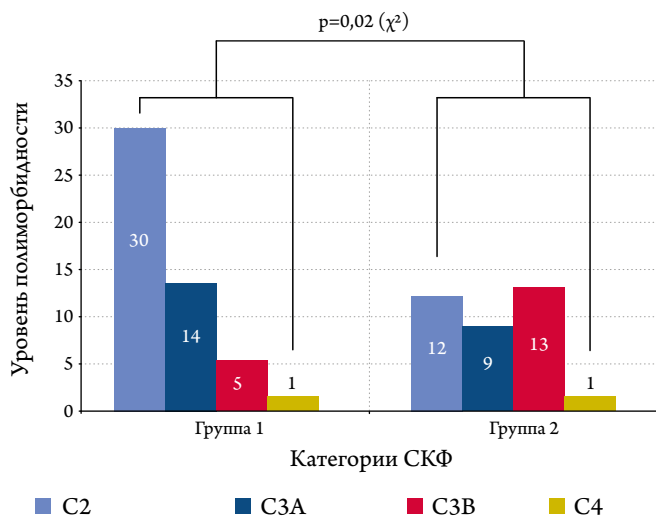


Таблица 3. Частота выявления факторов риска кровотечений при АКТ [13]

Факторы риска	Частота выявления		
	Все имевшие показания к АКТ, n=92	Группа 1, n=52	Группа 2, n=40
<b>1. Модифицируемые</b>			
Артериальная гипертензия	96,7%	96,2%	97,5%
Прием антиагрегантов	41,3%	34,6%	50,0%
Прием нестероидных противовоспалительных препаратов	45,7%	36,5%	57,5%
Потребление более 8 единиц алкоголя в неделю	8,9%	13,7%	2,6%
Язвы или эрозии желудочно-кишечного тракта	21,7%	15,4%	30,0%
<b>2. Потенциально модифицируемые</b>			
Анемия	27,2%	28,8%	25,0%
Снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	98,6%	95,7%	100,0%
Нарушение функций печени	1,1%	1,9%	0,0%
Тромбоцитопения	15,2%	11,5%	20,0%
<b>3. Немодифицируемые</b>			
Возраст 65 лет и старше	80,4%	71,2%	92,5%*
«Большое» кровотечение в анамнезе (язвенное кровотечение, геморрагический инсульт)	5,4%	7,7%	2,5%
Цирроз печени	0,0%	0,0%	0,0%
Злокачественное новообразование	17,4%	7,7%	30,0%

\*\* – значимое различие частоты фактора риска между группами умеренной и высокой полиморбидности (p < 0,05, двусторонний точный критерий Фишера).

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



ПН 013055/01

На правах рекламы

- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления<sup>1</sup>
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут<sup>1</sup>
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении<sup>2</sup>

Информация для медицинских и фармацевтических работников  
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03 [www.akrikhin.ru](http://www.akrikhin.ru)

<sup>1</sup>Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

<sup>2</sup>Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

ше. Ксарелто® (ривароксабан) необходимо использовать в дозе 15 вместо 20 мг 1 раз в день у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин). Эликвис® (апиксабан) требует снижения дозы с 5 до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии у пациента хотя бы двух факторов риска из трех: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее, уровень креатинина сыворотки 133 мкмоль/л и выше.

В целом коррекция дозы требовалась 32 из 92 (36,4%) пациентов, имевших показания к АКТ. С увеличением уровня полиморбидности статистически значимо повышалось число пациентов, требовавших коррекции дозы НОАК: 12 из 64 (18,8%) умеренно полиморбидных и 24 из 40 (60,0%) высоко полиморбидных ( $p < 0,01$ ).

Правильный режим дозирования НОАК был выбран у 31 (58,5%) пациента, неправильный – у 20 (37,7%), у двух пациентов (3,8%) оценить корректность режима дозирования НОАК не удалось из-за отсутствия данных о клиренсе креатинина. Отмечается, что у 18 (90,0%) пациентов доза была необоснованно занижена и лишь у 2 – завышена. В среднем 4 пациента из 10 получали некорректную дозу НОАК.

## Обсуждение

Основную долю пациентов, наблюдавшихся в амбулаторных лечебных учреждениях г. Екатеринбурга, составили больные с постоянной формой ФП (51%), несколько меньшую часть – с пароксизмальной формой (39%), реже встречались пациенты с персистирующей формой (10%). Сходные данные были получены при анализе данных регистра РЕКВАЗА-ФП, сформированного на базе лечебных учреждений разных городов: в г. Ярославль постоянная форма ФП выявлена в 65,6% случаев, пароксизмальная – 30,2%, персистирующая – 4,2% [6]; в г. Курск постоянная форма ФП выявлена в 51,3% случаев, пароксизмальная – 12,8%, персистирующая – 35,8 [10]. Вместе с тем наблюдается совершенно иная картина по данным глобальных регистров, где преобладает пароксизмальная форма ФП. Так, в популяции пациентов, включенных в регистр Gloria AF, она встречается в 53,4% случаев, в популяции пациентов регистра GARFIELD – 71,3%, что можно связать с особенностями критериев включения. В анализы Gloria AF и GARFIELD включались только пациенты, у которых диагноз ФП был установлен не ранее, чем за 3 месяца и 6 недель до исходного визита соответственно.

При наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений АКТ показана во всех случаях ФП не зависимо от выбранной стратегии ведения пациента (контроль ритма или частоты сердечных сокращений) [16]. Несмотря на убедительные доказательства преимущества НОАК в профилактике кардиоэмболических осложнений в сравнении с варфарином [16], до сих пор распространены си-

туации неадекватного дозирования, досрочного прекращения терапии или отказа от ее назначения. Основными причинами этого являются геморрагические осложнения, предполагаемый высокий риск кровотечений и неудобство мониторинга показателей коагулограммы [13].

Частота назначения АКТ в условиях клинической практики различается по данным разных регистров. Анализ РЕКВАЗА-ФП (г. Рязань) за 2014 г. показал, что необходимую АКТ получали лишь 4,2% больных ФП, сходный показатель получен в Омском региональном регистре за 2013 г. – 4,3% [7]. В то же время в отечественной популяции многоцентрового исследования Gloria AF, набор пациентов в которое был завершен в 2014 г., получено совершенно иное значение – 88,4% [9]. Вероятно, описанное расхождение связано с особенностями ведения пациентов в разных регионах Российской Федерации. Кроме того, большинство центров, производивших включение пациентов в регистр Gloria AF, были локализованы на базе крупных лечебно-профилактических учреждений и академических клинических центров, что, безусловно, являлось смещающим фактором, отдаляющим данное исследование от реальной клинической практики. Ретроспективный анализ данных клиники Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, показал, что АКТ получали 61% больных ФП, требовавших профилактики тромбоэмболических осложнений (2015 г.). [7]. Данные регистра РЕКВАЗА-ФП (г. Курск) за 2014 г. продемонстрировали, что частота проведения АКТ не превышала 33,2% [10].

В настоящее исследование включались пациенты, наблюдавшиеся в лечебных учреждениях г. Екатеринбурга в 2018 г. Отмечается высокая частота назначения АКТ (70,7%), значительно превосходящая данные, полученные из различных регистров. Такое отличие можно связать с прогрессивными изменениями в подходах к назначению АКТ по сравнению с 2014–2015 гг. В 2007–2008 гг. все пациенты с ФП, имевшие показания к АКТ, получали варфарин [17]. В 2009 г. был зарегистрирован препарат Прадакса®, в 2012 – Ксарелто® и Эликвис®. В 2014 и 2015 гг. имелись существенные различия в рекомендациях по назначению АКТ [18], в 2015 г. резко возросла частота назначения НОАК. В 2016 г. были опубликованы новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных с ФП, в которых подчеркивалась безопасность и эффективность НОАК.

При назначении оральных антикоагулянтов пациентам с ФП, в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК их применение более предпочтительно, чем прием непрямых антикоагулянтов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. На основе мета-анализа крупных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний был сделан вывод о том, что НО-



АК превосходят варфарин по безопасности и, как минимум, не менее эффективны [19, 20].

В настоящем анализе частота назначения НОАК составила 81,5%, варфарина – 18,5%, что соответствует клиническим рекомендациям [13]. Не прослеживалось связи между уровнем коморбидности и соотношением в частоте назначений прямых и непрямых антикоагулянтов.

Терапия варфарином является эффективной и безопасной только в случае достижения целевого для большинства пациентов уровня МНО 2,0–3,0, а также нахождения его в данном диапазоне не менее 65% времени наблюдения. По данным обобщенного регистра РЕКВАЗА за 2012–2013 гг., целевой показатель МНО достигался лишь в 26,3–39,5% случаев [21]. В настоящем анализе из 8 принимавших варфарин пациентов, у которых было известно значение МНО, целевой уровень был достигнут у 5 (41,7%), медиана МНО составила 2,17 и находилась в терапевтическом диапазоне.

Остро встает проблема приверженности пациентов при использовании варфарина. Согласно инструкции к препарату Варфарин Никомед® оптимальным считается контроль МНО не реже 1 раза в месяц. Из 12 принимавших варфарин пациентов лишь один определял МНО с рекомендованной частотой, остальные делали это гораздо реже либо вовсе не контролировали его. Отсутствие адекватного контроля МНО значительно повышает риск развития осложнений АКТ [13]. Варфарин известен также и крайне высоким потенциалом лекарственного и пищевого взаимодействия [6]. Все вышесказанное объясняет, почему в ряде случаев терапия данным препаратом сопряжена с более высоким риском кровотечений по сравнению с НОАК.

Значительная доля пациентов, наблюдающихся в условиях реальной клинической практики, имеет высокий уровень полиморбидности. Учитывая сложность фармакотерапии варфарином, возрастание риска кровотечений с ростом уровня полиморбидности, тенденция к назначению НОАК оптимальна. Кроме того, высокий риск осложнений АКТ не является противопоказанием к ее назначению, а требует взвешенного анализа и тщатель-

ного клинического наблюдения за пациентами. Вместе с тем работа с НОАК также требует назначения корректных доз препаратов. Необоснованное назначение неполных доз препаратов для АКТ делает невозможным сопоставление результатов профилактики повторных событий в условиях реальной практики с данными клинических исследований. В настоящем исследовании у 37,7% пациентов, принимавших НОАК, был выбран неправильный режим дозирования, причем в 9 случаях из 10 дозировка необоснованно занижалась и лишь в одном – повышалась.

Полученные результаты отражают высокую актуальность постоянной образовательной работы с врачами первичного звена по вопросам корректного назначения и дозирования НОАК.

### Выводы

1. В условиях реальной клинической практики г. Екатеринбург АКТ получают 7 из 10 пациентов с ФП, имеющих показания к ее назначению, при этом НОАК назначают в 4 раза чаще, чем варфарин.
2. С возрастанием уровня полиморбидности увеличивается риск развития кровотечений на фоне проводимой АКТ, поэтому в отношении полиморбидных пациентов оправданным является стремление врачей к назначению НОАК, отдавая ему предпочтение перед варфарином при отсутствии противопоказаний.
3. Необходима работа с врачами первого контакта для увеличения числа пациентов с корректно назначенными дозами НОАК.

### Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность Абрамовой К.Д., Березиной О.А., Епифанову П.А., Капралову А.И., Красулину Е.М., Лаптевой А.Б., Макаровой Д.С., Мелентьеву И.В., Мещеряковой М.В., Насибовой С.Р., Ткаченко А.В. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 19.03.19**

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
4. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
5. Diener H-C, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GYH et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *The Lancet. Neurology*. 2012;11(3):225–31. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70017-0

6. Yakusevich V.Va., Pozdnyakova E.M., Yakusevich V.VI., Simonov V.A., Martsevich S.Yu., Loukianov M.M. et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP - Yaroslavl register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149-52. [Russian: Якусевич В. Ва., Позднякова Е. М., Якусевич В. Ва., Симонов В. А., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(2):149-52]
7. Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Sulimov V.A. Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: the State of the Problem in Routine Clinical Practice. *Difficult patient*. 2015;13(7):36-41. [Russian: Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике. Трудный пациент. 2015;13(7):36-41]
8. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyev A.N., Zagrebelyu A.V. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77. [Russian: Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. 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). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377
9. Shlyakhto E. V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Koziolova N. A., Korennova O. Yu., Novikova T. N. et al. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry Gloria AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(9):21-7. [Russian: Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF. Российский кардиологический журнал. 2017;22(9):21-7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-21-27
10. Mikhin V.P., Maslennikova Yu.V., Loukianov M.M. Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antithrombotic therapy (RECVASA AF-Kursk registry). *Archive of internal medicine*. 2017;7(3):217-23. [Russian: Михин В.П., Масленикова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и анти тромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). Архив внутренней медицины. 2017;7(3):217-23]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223
11. Boytsov S. A., Luk'yanov M. M., Yakushin S. S., Martsevich S. Yu., Vorobyev A. N., Zagrebelyu A. V. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. [Russian: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50
12. Knorring G.Yu., Gritsanichuk A.M. On an outpatient basis, a comorbid patient with atrial fibrillation. *Outpatient appointment*. 2015;1(3):40-5. [Russian: Кнорринг Г.Ю., Грицанчук А.М. На амбулаторном приеме коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий. Амбулаторный прием. 2015;1(3):40-5]
13. Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7-86. [Russian: Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7-86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
14. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5-56. [Russian: Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
16. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V. Tactics of Selection of Anticoagulant Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2018;58(3):43-52. [Russian: Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В. Тактика подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2018;58(3):43-52]. DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10098
17. Rychkov A. Yu., Khorkova N. Yu., Minulina A. V. Trends in use of anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2017;87:29-32. [Russian: Рычков А. Ю., Хорькова Н. Ю., Минулина А.В. Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии. 2017;87:29-32]
18. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V. Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (Cohort study "APOLLON"). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):105-10. [Russian: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дуляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования «АПОЛЛОН»). Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):105-10]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110
19. Pavlova T.V., Duplyakov D.V. Administration of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. *Cardiology: news, views, education*. 2017;3(14):65-9. [Russian: Павлова Т.В., Дуляков Д.В. Использование прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;3(14):65-9]
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
21. Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelyu A.V. et al. The control of international normalised ratio in patients with atrial fibrillation treated with warfarin in outpatient and hospital settings: data from RECVASA registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):40-6. [Russian: Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(1):40-6]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46