

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Дадашова Эльнара Ферруховна**

**ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО АМБУЛАТОРНОГО  
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
В УСЛОВИЯХ РАБОТЫ  
АНТИКОАГУЛЯНТНОГО КАБИНЕТА**

14.01.05 – Кардиология

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель**

Гендлин Геннадий Ефимович,  
профессор, доктор медицинских наук

Москва – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....   | 4  |
| <b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....  | 12 |
| 1.1. Распространенность фибрилляции предсердий и ее классификация .....   | 12 |
| 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..... | 15 |
| 1.3. Стратификация риска развития тромбэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий .....  | 18 |
| 1.3.1. Стратификация риска тромбэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий .....  | 18 |
| 1.3.2. Стратификация риска геморрагических осложнений при фибрилляции предсердий .....  | 20 |
| 1.4. Подходы к лечению больных с фибрилляцией предсердий. Лекарственные препараты с антикоагулянтным эффектом – обязательный компонент комплексной терапии фибрилляции предсердий .....   | 22 |
| 1.4.1. Антиагрегантная терапия.....   | 23 |
| 1.4.2. Варфарин .....   | 24 |
| 1.4.3 Прямые пероральные антикоагулянты.....  | 25 |
| 1.4.4. Выбор оптимальной антикоагулянтной терапии .....   | 28 |
| 1.4.5. Приверженность пациентов к терапии антикоагулянтами в реальной клинической практике и возможности увеличения приверженности пациентов к назначенному лечению .....   | 33 |
| 1.5. Опыт работы антикоагулянтных кабинетов в отечественной и зарубежной практике .....   | 36 |

|   |     |
|---|-----|
| 1.6. Роль регистров и баз данных в доказательной медицине. Регистры пациентов с фибрилляцией предсердий. Сравнительный анализ данных отечественных регистров больных с фибрилляцией предсердий..... | 41  |
| <b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....  | 50  |
| 2.1. Структура исследования.....  | 50  |
| 2.2. Оценка риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений .....  | 58  |
| 2.3. Статистические методы анализа.....   | 59  |
| <b>ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ</b> .....  | 62  |
| 3.1. Анализ результатов ретроспективной части исследования.....   | 62  |
| 3.2. Анализ результатов проспективной части исследования .....  | 84  |
| <b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....  | 102 |
| <b>ВЫВОДЫ</b> .....   | 115 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....  | 116 |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....  | 117 |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....  | 143 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2 % [115]. В РФ, по расчетным данным, распространенность этого нарушения ритма составляет 3,2 / 1000, а абсолютное количество больных достигает 2,5 миллиона человек. Общие финансовые затраты российского здравоохранения, связанные с диагностикой и лечением ФП, оцениваются в 102,92 млрд руб. в год. Около 50 % этой суммы составляют расходы на лечение в стационаре [20].

Социально-экономическая значимость ФП определяется также тем фактом, что у таких пациентов значительно увеличивается риск инсульта и сердечной недостаточности, что приводит к существенному ухудшению качества жизни и ее продолжительности у этих больных [11, 12, 44, 61, 62]. Именно поэтому пациенты с данным нарушением ритма имеют тяжелую клиническую симптоматику, значительно ограничивающую их физическую и социальную активность. Так, при неклапанной форме ФП в сочетании с факторами высокого риска вероятность ишемического (кардиоэмболического) инсульта в течение года достигает 15 % [182].

ФП – независимый фактор риска смерти, увеличивающий ее вероятность в два раза [161]. Случаи госпитализации для неотложного купирования пароксизмов этой аритмии, а также лечения ее осложнений (тромбоэмболических событий, в основном острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), декомпенсированной сердечной недостаточности) составляют около 30 % всех госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма [43]. За период с 1980 по 2010 год смертность, связанная с осложнениями ФП, увеличилась в два раза [215].

«Криптогенные» инсульты с невыясненной причиной нередко являются осложнением недиагностированной ранее ФП [161]. В связи с этим актуальным

остается вопрос диагностики бессимптомной ФП, которая в отдельных группах населения старше 65 лет наблюдается в 30 % случаев [119].

Высокая распространенность ФП, ее негативное влияние на качество и продолжительность жизни делают данную аритмию актуальной медико-социальной проблемой. Одно из главных направлений профилактики тромбоэмболических осложнений – антикоагулянтная терапия. Она должна проводиться с учетом сопутствующих сердечно-сосудистых, эндокринно-обменных и других коморбидных состояний пациента, а также выраженности почечной дисфункции, увеличивающей риск развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии [11].

С целью дифференцированного назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ФП используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [182], вероятность больших кровотечений оценивается по шкале HAS-BLED [52]. Антикоагулянтная терапия назначается после индивидуального сопоставления риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у каждого пациента с ФП [199].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП в клинической практике используется антагонисты витамина К (АВК, в нашей стране преимущественно варфарин) и прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), которые вошли в клиническую практику около 20 лет назад. При использовании варфарина в 75 % случаев возникают сложности с организацией ежемесячного контроля МНО, а у той группы больных, которая регулярно получает лабораторный мониторинг эффективности антикоагулянтной терапии, данный показатель находится в целевом диапазоне (2–3) более 60 % времени применения лишь у 44 % пациентов [18].

Несмотря на большее удобство использования ППОАК, сложности их реального применения в клинической практике остаются. Они не ограничиваются только финансовыми вопросами. Приверженность пациентов к лечению данными препаратами составляет от 41 % [5, 30] до 72,8 % через год наблюдения [178], а в условиях кабинета контроля антикоагулянтной терапии – до 93 % [41]. Однако

результаты данных исследований остаются противоречивыми и их трудно сопоставить, т. к. проведены по различным методологиям. Кроме того, некоторые авторы отмечают, что в условиях реальной клинической практики приверженность к ППОАК снижается, а постоянный прием препаратов возможен лишь при постоянном контроле со стороны врача [192].

Наблюдательные исследования, изучающие приверженность пациентов к АВК, также неоднозначны. При этом не следует забывать, что достижение целевых значений МНО является лишь промежуточным звеном назначения АВК, а не его целью [84, 139, 166].

Для улучшения качества антитромботической профилактики у пациентов, принимающих АВК, необходима постоянная работа с больными, направленная на поддержание оптимального уровня гипокоагуляции, приверженности пациентов к приему препаратов, не влияющих непосредственно на их самочувствие [34].

Традиционно такая работа проводится в условиях антикоагулянтных кабинетов или клиник. В зарубежной практике подобные учреждения функционируют с середины XX века, приводятся впечатляющие результаты их работы: целевой уровень антикоагуляции достигается у 86 % пациентов, частота малых кровотечений составляет 8 % в год, больших – 1,6 % в год [7].

### **Степень разработанности темы исследования**

Невзирая на отчетливую тенденцию возрастающего внимания медицинской общественности к этой проблеме (публикации европейских и российских клинических рекомендаций, создание региональных и более крупных регистров пациентов с данной нозологией), практическое применение этих рекомендаций затруднено в связи с организационными сложностями подбора дозы варфарина и необходимостью регулярного контроля МНО, а также в связи с высокой ценой и низкой приверженностью к ППОАК. Данные выводы были сделаны в последние годы во многих странах мира на основании анализа многочисленных регистров пациентов с ФП.

Отмечается недостаточная частота назначения пациентам с ФП препаратов

для антикоагулянтной профилактики, низкий уровень контроля состояния свертывающей системы, что не соответствует современным рекомендациям. Поэтому организация работы антикоагулянтных кабинетов в амбулаторных условиях остается крайне актуальной [28, 34].

Представленная работа описывает результаты работы созданного нами кабинета амбулаторного наблюдения за больными с ФП, в условиях которого осуществлялась комплексная коррекция факторов риска развития ФП и ее осложнений.

### **Цель исследования**

Изучение реальной ситуации в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и совершенствование мероприятий по профилактике развития тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, получающих пролонгированную антикоагулянтную терапию на амбулаторном звене.

### **Задачи исследования**

1. Создать наблюдательную программу для пациентов, проходивших лечение в стационаре по поводу ФП, и проведения комплексной оценки существующей ситуации с профилактикой инсульта у данной группы пациентов на амбулаторном и стационарных этапах лечения.

2. Исследовать динамику в проведении антикоагулянтной терапии у включенных в исследование пациентов на всех этапах лечения: до госпитализации в стационар, во время стационарного лечения и при дальнейшем амбулаторном наблюдении за ними.

3. Создать антикоагулянтный кабинет с целью оптимизации ведения амбулаторных пациентов с ФП, вошедших в наблюдательную программу. Обеспечить проведение эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии.

4. Изучить адекватность проводимой антикоагулянтной терапии с помощью ППОАК. Выявить необходимость динамического амбулаторного наблюдения данной когорты пациентов в условиях работы антикоагулянтного кабинета.

5. Оценить эффективность работы антикоагулянтного кабинета, созданного на базе дневного стационара многопрофильной больницы.

### **Научная новизна работы**

Впервые организован кабинет контроля антикоагулянтной терапии на базе дневного стационара многопрофильной городской клинической больницы, что обеспечивает благоприятные возможности для комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов в амбулаторных условиях. Разработанный алгоритм работы данного кабинета позволяет проводить оперативный мониторинг состояния здоровья пациента во всех аспектах: от оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, его коагуляционного статуса, до антиаритмического, антигипертензивного и гиполипидемического лечения, которое требуется большинству больных с ФП, а также осуществить продуктивное взаимодействие врача и пациента.

Проведена оценка особенностей ведения больных с фибрилляцией предсердий на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи на основании реальной медицинской документации: историй болезни. Исследована динамика изменений в подходах к антитромботической профилактики у этих пациентов за последние годы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного научного исследования показали пользу длительного амбулаторного ведения пациентов с ФП в условиях работы антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара. Показаны способы улучшения контроля применения антитромботической терапии АК в соответствии со стратификацией риска развития осложнений терапии АК. Результаты исследования могут повлиять на повышение качества профилактики инсульта с помощью разработки алгоритма динамического наблюдения за пациентами на амбулаторном этапе и эффективно реализовать образовательные пациентские программы. Это в свою очередь будет способствовать уменьшению частоты осложнений у пациентов с ФП, включающих инсульты и другие сердечно-сосудистые осложнения, улучшению качества жизни, повышению

работоспособности, снижению смертности с последующей оптимизацией затрат на лечение среди таких больных.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка полученных данных). В соответствии с целями и задачами диссертации настоящее исследование состояло из двух частей: ретроспективной и проспективной части.

В рамках первой части работы была создана наблюдательная программа из пациентов, проходивших лечение в стационаре по поводу ФП, позволившая проанализировать ретроспективно данные 388 больных. Проведена комплексная оценка существующей ситуации с профилактикой инсульта у данной группы пациентов на амбулаторном и стационарных этапах лечения.

В рамках второй части исследования, с целью оптимизации ведения амбулаторных пациентов с ФП, вошедших в наблюдательную программу, создан антикоагулянтный кабинет. В дальнейшем был проведен анализ полученных данных и оценка эффективности работы антикоагулянтного кабинета.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При анализе данных ретроспективной части исследования выявлено, что распространенность ИБС как фактора риска тромбоэмболических осложнений необоснованно переоценивается практикующими врачами (из 273 пациентов (70,4 %), у которых данная нозология была вынесена в основной диагноз, лишь у 140 (36,2 %) были обнаружены доказательства атеросклеротического поражения ( $p < 0,001$ ), как и частота встречаемости ХСН, за проявления которой нередко принимают симптомы самой ФП. Отмечается недооценка роли АГ как наиболее вероятной причины 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 ( $p < 0,001$ )).

2. Подавляющее большинство (99,1 %) вошедших в регистр больных с ФП в соответствии с принятыми на сегодняшний день рекомендациями имели показания для проведения профилактики инсульта с помощью антикоагулянтов.

Медиана суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в исследуемой группе составила 5 (3–6) баллов, по шкале HAS-BLED – 2,0 (1,0–3,0) балла. Около половины пациентов имели низкий риск геморрагических осложнений, у значительного количества он мог быть дополнительно снижен за счет коррекции АГ.

3. При изучении частоты проведения антикоагулянтной терапии на различных этапах лечения у пациентов, включенных в исследование, отмечается, что на догоспитальном этапе профилактика инсульта с помощью АК проводилась недопустимо малой части нуждающихся – лишь 26,6 %, в стационарных условиях прослеживается явная положительная динамика в виде возрастания доли пациентов, принимающих АК, до 86,1 %, а спустя 10–14 месяцев после выписки анти тромботическую терапию продолжали принимать 59,1 % больных ( $p < 0,001$ ).

4. За последние годы наметилась положительная тенденция в профилактике инсульта у пациентов с ФП как за счет большей информированности врачей и пациентов, так и более широкого использования ППОАК, однако ситуация в целом остается неудовлетворительной, особенно эта проблема актуальна в условиях амбулаторного лечения.

5. Амбулаторное наблюдение пациентов с ФП в условиях работы антикоагулянтного кабинета на базе многопрофильного стационара расширяет возможности ведения пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики, снижает вероятность развития инсульта и геморрагических осложнений, улучшает качества антикоагулянтной профилактики в сравнении с общепринятой практикой.

### **Степень достоверности результатов**

Результаты диссертационного исследования достоверны, что обеспечивается достаточным числом наблюдений, адекватными целями и задачами, использованием большого количества современных методов исследования. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов проведенной работы.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации представлены в виде докладов: на Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-м Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 2016); VII межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2016); XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017); Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» и форуме молодых кардиологов «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017).

### **Публикации**

По материалам работы опубликовано 7 печатных работ в сборниках и журналах, в том числе 2 статьи в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS, 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных научных результатов диссертаций по медицине.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования. Автор принимал личное участие в отборе, обследовании, лечении и длительном амбулаторном наблюдении пациентов, составил и провел статистический анализ баз данных.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (литературного обзора, описания материала и методов исследования, результатов и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, списка сокращений. Содержит 12 таблиц и 29 рисунков. Библиографический указатель включает 216 источников, из них 50 отечественных, 166 – зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

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].

### **1.1. Распространенность фибрилляции предсердий и ее классификация**

ФП – самая частая значимая аритмия в клинической практике [138, 147], являющаяся причиной трети госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма [43]. За период с 1990 по 2013 год общее число случаев ФП возросло, что связано с увеличением доли пожилых в популяции. Истинная заболеваемость неизвестна из-за большого числа случаев бессимптомной ФП [215]. Бесспорно, ФП оказывает значительное негативное влияние на бюджеты здравоохранения во всем мире [74, 115].

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  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ , апноэ сна или индексом массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$ , 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].

ФП ассоциирована с двукратным увеличением риска смерти [167], снижением толерантности к нагрузке, ухудшением качества жизни, развитием инсульта и других тромбоэмболических осложнений [69, 182].

В зависимости от причины развития выделяют две формы ФП: ревматическую, или клапанную, и неревматическую, или неклапанную, возникшую на фоне других патологических состояний (артериальная гипертензия,

ИБС, сердечная недостаточность, сахарный диабет). 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;
- 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].

Одновременное наличие у пациента ФП и ХБП ассоциировано с более плохим прогнозом. ФП связана с 67 %-ным возрастанием частоты терминальной стадии почечной недостаточности и с увеличением риска летального исхода на 66 % при 3–5-й стадии ХБП [29]. Наличие заболевания почек у пациентов с ФП увеличивает риск тромбоэмболических осложнений на 83 % [146].

Клиническая проблема состоит в том, что у пациентов с сочетанием ФП и ХБП не только повышен риск тромбоэмболических осложнений, но и увеличивается вероятность кровотечений, что усугубляется приемом варфарина или других антикоагулянтов. Это значительно затрудняет оценку баланса риска и пользы при их назначении [150].

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  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  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 тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Для оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП применяется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Ее используют для уточнения вероятности развития инсульта у больных с ФП и наличием факторов риска тромбоэмболических осложнений, а также для оценки показаний к назначению антикоагулянтной терапии [182].

#### **1.3.1. Стратификация риска тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий**

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – простой инструмент для определения вероятности тромбоэмболических 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а у женщин – 2 балла и более (класс Па В). Прием антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений показан пациентам с ФП и индексом CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 ( $\geq 2$  баллам) по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 отечественных 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].

По данным Омского регионального регистра, по шкале HAS-BLED регистрировались такие показатели: 0 баллов – 1,3 % пациентов, 1 балл – 24,7 %, 2 балла – 64,8 %, 3 балла – 8,9 %, 4 балла – 0,4 %. Таким образом, ограничений для использования антикоагулянтных препаратов не было у 90,7 % пациентов, а у большинства остальных риск кровотечений был связан с наличием модифицируемого фактора риска – АГ [45]. Такая разница в стратификации риска геморрагических событий была, вероятно, связана с особенностями критериев включения больных в данный регистр пациентов.

По данным исследования, проведенного на базе двух смоленских кардиологических стационаров, у пациентов с ФП воздействие на модифицируемые факторы риска кровотечений привело к снижению доли больных с высоким риском геморрагических осложнений от 31,3 до 22,9 % [48].

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, – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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]. Кроме того, к бесспорному преимуществу можно отнести то, что при их использовании нет необходимости в контроле коагулограммы.

#### **1.4.1. Антиагрегантная терапия**

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].

Важно отметить, что, по данным регистра ORBIT-AF II, до 40 % пациентов с ФП, получающих комбинированную терапию дабигатраном и ацетилсалициловой кислотой, не имеют признаков ИБС, при этом у них отмечается большая вероятность развития геморрагических осложнений и

связанных с большими кровотечениями госпитализаций (отношение риска 1,53 и 1,52 соответственно) [162].

Ни монотерапия ацетилсалициловой кислотой, ни ее комбинация с клопидогрелом, варфарином или ППОАК в настоящее время не рекомендуются для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

Таким образом, у пациентов с ФП, имеющих промежуточный или высокий риск тромбоэмболических осложнений, антикоагулянтная терапия варфарином или ППОАК обладает существенными преимуществами перед ацетилсалициловой кислотой. Необходимо шире использовать ППОАК для адекватной профилактики тромбоэмболий и вести постоянную работу с пациентами, чтобы повысить их приверженность к лечению. Для получения более точной информации о безопасности и эффективности ППОАК на практике необходима организация крупных хорошо спланированных проспективных исследований [17], в которых решающее значение будет иметь профиль безопасности препарата и предполагаемые дополнительные положительные сердечно-сосудистые эффекты [90, 153]. С другой стороны, АВК не уступают свое место в реальной клинической практике благодаря низкой стоимости и хорошему терапевтическому контролю эффективности.

### **1.4.2. Варфарин**

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 СYP3A4 и гликопротеина Р, которая может существенно повлиять на эффекты варфарина [24].

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

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

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

При поддержании уровня МНО в пределах терапевтического окна достигается удовлетворительная безопасность варфарина. Для контроля этого показателя требуется не только регулярное измерение МНО в лабораторных условиях, но и внедрение в практику портативных коагулометров и обучение пациентов работе с этими устройствами [144].

Значительные организационные и лечебные трудности, возникающие при назначении варфарина, обуславливают необходимость широкого внедрения в практику препаратов из группы ППОАК [14].

### **1.4.3 Прямые пероральные антикоагулянты**

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

При назначении ППОАК 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]. В России этот препарат является наиболее распространенной альтернативой антагонистам витамина К, в том числе для профилактики тромбоэмболических осложнений у кардиологических и неврологических пациентов [65, 87, 189].

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].

#### **1.4.4. Выбор оптимальной антикоагулянтной терапии**

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 TTR, 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].

В другом исследовании показано, что на фоне приема варфарина в центрах, где не было обеспечено должного мониторинга МНО, риск кровотечения у больных на ППОАК был ниже [100].

Приверженность к ППОАК у пациентов с ФП растет в последние годы, что подтверждает исследование, показавшее увеличение частоты использования ППОАК [156]. Тем самым в условиях клинической практики можно провести

сопоставление результатов применения различных антитромботических препаратов. Но не следует забывать, что приверженность больных к лечению в реальной жизни ниже, чем в условиях рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Так, в когортном наблюдательном исследовании (Дания) было продемонстрировано, что у пациентов, получавших варфарин, ривароксабан 20 мг/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут или апиксабан 5 мг 2 р/сут в течение четырех лет, риск ишемического инсульта (в течение года) не имел достоверных различий среди пациентов. Однако самый низкий риск инсульта оказался в группе ривароксабана (3,0 %), риск смерти – в группе апиксабана (5,2 %) и дабигатрана (2,7 %) в сравнении с варфарином (8,5 %). Частота кровотечений была наименьшая при приеме дабигатрана – 2,4 %, апиксабана – 3,3 %, варфарина – 5,0 %, ривароксабана – 5,3 % [82].

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, в вышеприведенных исследованиях продемонстрирована, по крайней мере, сопоставимая эффективность и безопасность ППОАК и АВК, но есть и противоположные мнения.

Так, M. Shpak, A. Ramakrishnan, Z. Nadasdy показали, что у пациентов с ФП, которым в стационарных условиях были назначены ППОАК (n=71 365), частота развития ишемического инсульта была выше, чем при назначении варфарина (n=59 546). Однако частота внутричерепных кровоизлияний и нетравматических кровотечений была более высокой в группе варфарина [124].

Интерпретируя свои результаты, авторы объясняют, что в группе ППОАК среднее значение протромбинового времени было ниже, чем в группе варфарина, именно поэтому менее выраженная или менее постоянная гипокоагуляция была среди пациентов, получавших ППОАК. С другой стороны, неадекватный мониторинг МНО может привести к более выраженной гипокоагуляции на фоне приема варфарина в сравнении с ППОАК.

Анализируя данное исследование, другие авторы говорят о том, что для оценки адекватности гипокоагуляции ППОАК недостаточно использовать лишь протромбиновое время без анализа учета таких факторов, как приверженность к лечению, доза препарата, межлекарственные взаимодействия, почечная функция, которые в работе не оценивались. Кроме того, исследование пациентов лишь в стационарных условиях исключило из исследования многочисленных больных

амбулаторного звена, что могло существенно повлиять на результаты исследования [133].

Другие исследователи, основываясь на анализе трех баз данных немецких страховых фондов, также делают выводы, что больные с ФП, которые применяют ППОАК, имели более высокую частоту / ОР следующих событий: смерти (1,22; 95 % ДИ 1,17–1,28 / 1,22; 95 % ДИ 1,17–1,28), ишемического инсульта (1,90; 1,69–2,15 / 1,92; 1,69–2,19), неуточненных инсультов (2,04; 1,16–3,70 / 1,93; 1,13–3,32), ТИА (1,52; 1,29–1,79 / 1,44; 1,21–1,70), инфаркта миокарда (1,26; 1,10–1,15 / 1,31; 1,13–1,52), артериальной эмболии (1,75; 1,32–2,32 / 1,81; 1,36–2,34) и тяжелых кровотечений (1,92; 1,71–2,15 / 1,95; 1,74–2,20), чем пациенты, которые применяют АВК [181]. Однако в исследование были включены пациенты, которые принимали антикоагулянт хотя бы раз в 180 дней, т. е. с очень низкой приверженностью, в то время в других многоцентровых исследованиях с доказанными преимуществами приема ППОАК перед АВК больной исключался из исследования, если перерыв в приеме препаратов был даже до трех дней [116]. Более того, 99,4 % больных в группе АВК получали не варфарин, а фенпрокумон (Phenprocoumon).

Кроме того, в некоторых исследованиях не учитывалась сниженная почечная функция и назначались более низкие и менее эффективные дозы ППОАК [83], что, вероятно, было обусловлено боязнью возникновения геморрагических осложнений. Также в условиях реальной практики [202] и условиях РКИ [73, 99] подтверждено различие результатов мониторинга антикоагуляции в Германии и других странах.

К результатам, полученным в результате проведения наблюдательных, ретроспективных исследований с псевдорандомизацией, следует относиться с большой осторожностью, их следует интерпретировать, скорее, как предположения с дальнейшим подтверждением в условиях проспективных РКИ.

Ожидается окончание текущих исследований по затронутым вопросам: DARING-AF (Comparison of Efficacy and Safety Among Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban in Non-Valvular Atrial Fibrillation) на Тайване и DANNOAC-AF (The

Danish Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study: A Cluster Randomized Study Comparing Safety and Efficacy of Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran for Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation) в Дании [88, 198].

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 ППОАК [124, 181] пока в доступной литературе мы не обнаружили.

Очевидно, нельзя отрицать, что в последние годы отмечается все более широкое распространение ППОАК в клинической практике с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В 2018 году Европейская ассоциация по изучению ритма сердца (European Heart Rhythm Association, EHRA) разработала обновленные рекомендации по применению ППОАК у данной группы пациентов. Согласно «Рекомендациям по применению прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий» Л. В Попова, Т. Б Кондратьева, 2018 год, выбор наиболее эффективного и безопасного ППОАК и определение дозы лекарственного средства, которая может быть различной в зависимости от клинической ситуации, зачастую является сложной задачей.

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 ППОАК в клиническую практику должно происходить под строгим контролем врача в условиях дальнейшего амбулаторного наблюдения.

#### **1.4.5. Приверженность пациентов к терапии антикоагулянтами в реальной клинической практике и возможности увеличения приверженности пациентов к назначенному лечению**

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]. Также на отмену приема препарата влияла возможность льготного получения варфарина и его прием до начала исследования. Вместе с тем пациенты, продолжившие прием ППОАК, были лучше осведомлены о возможных тромбоэмболических и геморрагических осложнениях и более заинтересованы в получении подробной и понятной информации о целях лечения [30].

Таким образом, разными авторами было показано, что наилучшими показателями приверженности к лечению обладает апиксабан [54, 59, 75]. Также было продемонстрировано, что степень соблюдения врачебных рекомендаций увеличивалась по мере увеличения риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc более 2 баллов. При низком риске инсульта (0–1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) даже хорошая приверженность к лечению не снижала риск тромбоэмболий, но одновременно усиливала риск кровотечений. Это еще раз свидетельствует о том, что терапия ППОАК должна рассматриваться при умеренном и высоком риске ишемического инсульта [28, 37].

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].

В продолжение изучения приверженности к терапии ППОАК приводим результаты наблюдательного исследования (США). У пациентов с ФП (n=66 090) приверженность к ППОАК через 6 и 12 месяцев после их назначения составила 78,2 и 72,8 % соответственно. Приверженность была больше у пациентов старших возрастных групп, которые принимают большее количество препаратов, с опытом применения ППОАК [178].

С внедрением системы электронного контроля стало проще оценивать первичную приверженность (primary nonadherence), т. е. назначение препарата врачом и его немедленное получение в аптеке. Так, первичная неприверженность к антикоагулянтам составила в среднем 5,62 % (аценокумарол – 4,2 %, варфарин – 10,9 %, апиксабан – 5,0 %, дабигатран – 7,9 %, ривароксабан – 15,5 %). Однако вероятность первичной неприверженности к приему ППОАК после устранения конфаундеров (электронный способ передачи назначений врача в аптеку, большое количество препаратов), оказалась почти втрое выше, чем к приему АВК [171].

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 АКВ в профилактике тромбоземболических 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 отечественной и зарубежной практике**

Высокая эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП для профилактики тромбоземболических 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 тромбоземболических 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 России 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. На фоне приема варфарина статистически значимо чаще возникали большие кровотечения (7,3 % по сравнению с 1,07 % у пациентов, использующих ППОАК). Напротив, в последней группе статистически значимо чаще возникали малые кровотечения (12,9 и 3 % соответственно). 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 бесконтрольный 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 тромбоемболических, так и геморрагических осложнений.

Таким образом, существует необходимость создания клиник или кабинетов длительной антикоагулянтной терапии в России. 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.

### **1.6. Роль регистров и баз данных в доказательной медицине.**

#### **Регистры пациентов с фибрилляцией предсердий. Сравнительный анализ данных отечественных регистров больных с фибрилляцией предсердий**

Наблюдательные исследования на протяжении многих лет являются основными источниками информации о течении, клинических проявлениях и прогнозе ФП. В свою очередь результаты наблюдательных исследований, послужили основой для проведения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на основе которых создавались рекомендации по ведению больных с ФП, в том числе для проведения эффективной вторичной профилактики тромбоемболических осложнений при данном заболевании.

Рандомизированные клинические исследования, на основании которых созданы современные рекомендации по лечению, – основной инструмент так называемой доказательной медицины. В кардиологии благодаря такому подходу

удалось внедрить в клиническую практику современные препараты, снижающие смертность и другие негативные исходы сердечно-сосудистых заболеваний [46, 198].

Однако такие исследования не всегда реально отражают истинную клиническую практику в связи с дизайном исследования, предполагающим строго очерченные популяции, часто исключая коморбидных пациентов, жесткие протоколы с частым мониторингом, ограниченным временем наблюдения, этическими соображениями, давностью проведенных наблюдений, их отсутствием по целому ряду препаратов и другими факторами [35].

Источниками дополнительной информации об эффективности и безопасности методов лечения становятся наблюдательные исследования. Их основная проблема состоит в невозможности разделения факторов, статистически значимо влияющих на конечные точки исследования [175].

Формирование крупных баз данных на основании многоцентровых или национальных регистров больных с ФП стало следующим шагом в доказательной медицине, что позволило преодолеть основные недостатки и ограничения наблюдательных исследований, которые, как правило, проводятся в одном центре с охватом небольшого числа больных. Более того, такой подход позволил изучить в реальной практике истинную ситуацию реализации клинических руководств.

В отличие от наблюдательных исследований в регистр включаются пациенты с определенным состоянием, причем анализируются однотипные данные в течение длительного времени. Это дает возможность получить репрезентативную выборку больных, оценить эффект препарата у изучаемой широкой группы, а не у строго отобранных по критериям включения и исключения в рандомизированных клинических исследованиях. Также регистры позволяют проводить наблюдение и анализ данных в течение длительного времени и изучать приверженность пациентов к тому или иному виду лечения. Среди регистров, в которых была получена важная клиническая информация, повлиявшая на формирование современных медицинских рекомендаций, можно

выделить регистр острого коронарного синдрома, ИБС, инфаркта миокарда, ишемического инсульта [25, 95, 91, 185].

Анализ данных в рамках таких регистров позволяет проводить структурированный сбор данных, а также разрабатывать и тестировать новые гипотезы. Вместе с тем метод регистров имеет ряд ограничений, связанных с количественной и качественной неоднородностью исследуемых групп, изучаемых параметров и различных точек зрения исследователей на изучаемую проблему (дизайн исследования, терминология, диагностические алгоритмы и лечебные подходы). По-видимому, только комбинация данных наблюдательных программ, интервенционных исследований и регистров может дать полную картину [80].

В доказательной медицине рандомизированные клинические исследования и регистры пациентов используются как взаимодополняющие источники информации. В регистрах отслеживается реальная эффективность и безопасность лекарственного препарата уже после его внедрения в клиническую практику, основанного на данных рандомизированных исследований. С помощью регистров удастся выявить дополнительные эффекты и взаимодействия препарата, которые не могли быть изучены ранее. С помощью регистра можно получить информацию, которую нельзя проанализировать другим способом, например, влияние той или иной фармакологической группы на смертность. При этом для создания регистра используются методы, позволяющие создать относительно рандомизированные группы с использованием методов статистического анализа.

Так, анализ первых наиболее известных регистров пациентов с ФП – REALISE-AF и RECORD-AF – позволил получить информацию о распространенности всех форм ФП, коморбидных состояний и особенностях лечебного подхода в различных группах пациентов [176, 177].

Анализ некоторых регистров пациентов с ФП позволил получить информацию, которая может быть актуальна для дальнейшего изучения и применения в клинической практике. При наблюдении в течение года за больными, включенными в регистр ReMeFa (the Mexican Registry of Atrial Fibrillation), было выяснено, что вероятность развития ишемического инсульта на

фоне ФП в три раза выше при использовании стратегии контроля ритма, чем при выборе тактики контроля частоты сердечных сокращений [201].

Создание регистра NRAF позволило ответить на важный для 10 % больных с ФП вопрос о том, стоит ли назначать варфарин при значении показателей риска тромбоемболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, равном 1 и полученном только за счет возраста пациента 65–74 года. Было доказано, что использование этого лекарственного средства не приводит к статистически значимому снижению риска ишемического инсульта, однако вызывает статистически значимое увеличение частоты геморрагических осложнений, в основном за счет развития желудочно-кишечных кровотечений [78].

С помощью шведского национального регистра было показано, что при сумме баллов, равной 1 по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, в течение года ишемический инсульт развивается у 0,1–0,7 % пациентов в зависимости от пола. Этот показатель оказался значительно ниже в сравнении с ранее полученными данными [98].

По данным других исследователей, полученных при анализе крупных регистров больных с ФП, при низком риске развития тромбоемболических осложнений наибольшим неблагоприятным прогностическим признаком обладает именно возраст больных [191, 209]. Для окончательного решения вопроса о необходимости применения антикоагулянтной терапии у пациентов с низким риском тромбоемболических осложнений необходимы хорошо организованные проспективные клинические исследования.

К сожалению, ведение больных с ФП не всегда соответствует современным канонам, даже в наиболее благополучных регионах. По данным американских исследователей, несмотря на увеличение распространенности ППОАК с 2007 по 2011 год, количество пациентов, получавших адекватную терапию, направленную на профилактику тромбозов, не менялось [148].

Анализ большого регистра (n=231 833) на территории Великобритании показал, что около 35 % пациентов, имеющих показания к назначению антикоагулянтов, в реальной практике их не получали. Вместе с тем отмечено

значительное распространение использования антиагрегантов, особенно у пожилых пациентов [203].

По данным другого регистра – EORP-AF (EURObservation Research Programme Atrial Fibrillation), включающего данные пациентов из 12 европейских стран, наблюдавшихся в 2012–2013 годах, при исследуемой когорте в 3 119 пациентов использование антикоагулянтов достигло 80 %, однако варфарин получали подавляющее число больных – 71,6 %, а применение ППОАК оставалось редкостью, его использовали лишь 8,4 %. Антиагреганты, преимущественно ацетилсалициловую кислоту, получали около трети пациентов, а без антитромботической терапии были 4,8 % пациентов. У пациентов с низким риском развития инсульта при сумме баллов 0 по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc антикоагулянты получали 56,4 % больных. При высоком риске геморрагических осложнений в соответствии со шкалой HAS-BLED отмечена тенденция к более частому применению антиагрегантных препаратов вместо антикоагулянтов [53, 179].

По данным наблюдательного проекта XANTUS, регистров GARFIELD и PFEFER in AF, ППОАК получали 44, 60,3 и 82,3 % пациентов соответственно [113, 142, 216]. Согласно данным регистра Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance (США), 82,5 % пациентов с ФП для профилактики инсульта получали антикоагулянты [165]. Однако только 47,4 % пациентов во всем мире с высоким риском тромбоэмболических осложнений принимают ППОАК [208].

Практический интерес представляет анализ отечественных регистров пациентов с ФП, отражающий особенности реальной клинической практики назначения антикоагулянтной терапии при ФП и оценки ее эффективности.

Анализ данных одного из первых в России регионального регистра, проводимого в городе Омске в 2013 году, включавшего 474 больных с ФП, показал, что только 4,3 % нуждающихся пациентов получали адекватную антикоагулянтную терапию, причем в качестве антикоагулянта применялся только варфарин. Контроль МНО 1 раз в месяц и чаще осуществлялся только у 60 % больных, именно поэтому только у 30 % пациентов этот показатель находился в целевом диапазоне. 82,9 % человек, включенных в регистр, получали

в качестве антитромботической терапии ацетилсалициловую кислоту, ППОАК не назначались ни одному пациенту. Полученные данные позволили сделать вывод о несоответствии профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП современным клиническим рекомендациям [45].

По данным опубликованного в 2014 году регистра «Профиль», включавшего 161 пациента с ФП, приверженность к лечению ППОАК составила у 41,4 % пациентов уже на втором (повторном) визите к врачу. В структуре причин отказа от приема этих лекарственных средств преобладали возможность приема варфарина (32,6 %) и высокая стоимость лечения (23,9 %). Также сообщалось об отказе использовать ППОАК после изучения указанных в инструкции побочных эффектов (15,2 %), что свидетельствовало о недостаточной образовательной работе среди больных и плохой организации обратной связи с врачом. В 8,7 % случаев ППОАК отменили пациенту на амбулаторном этапе, что указывает на недостаточную подготовленность специалистов первичного звена в вопросах современной профилактики тромбоэмболических осложнений. За два года наблюдений частота использования ППОАК выросла до 60,3 % [30].

В этот же период (2014 г.) в Рязани был проанализирован регистр пациентов с ФП «РЕКВАЗА», включавший 3 690 больных. Постоянная, пароксизмальная и персистирующая формы ФП были отмечены у 43,2, 26,4, 24,7 % случаев соответственно, у 5,7 % пациентов форма ФП указана не была. Обращает на себя внимание факт, что у всех включенных в регистр пациентов имелись АГ, ИБС и/или ХСН. У 20,2 % пациентов в анамнезе отмечен инфаркт миокарда, у 14,9 % – нарушение мозгового кровообращения (инсульт), у 21,1 % – сахарный диабет [13]. На прогноз заболевания значительно влияли постоянная форма ФП, наличие сахарного диабета, перенесенного инсульта, уровень систолического артериального давления менее 110 мм рт. ст. и ЧСС более 90 в минуту, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II [3].

Антикоагулянты в условиях амбулатории получали 4,2 % нуждающихся в них больных, варфарин был назначен 3,6 %, дабигатран – 0,6 % пациентов.

Ацетилсалициловая кислота назначалась в 33,3 % случаев, клопидогрел – в 3,5 % случаев. В случае сочетания ФП и ИБС аспирин использовался у 59,6 % больных. Не получали необходимую антикоагулянтную терапию 33,8 % пациентов [13].

В течение года смертность или потребность в госпитализации зарегистрирована у 46,7 % пациентов с ФП, что можно объяснить нерегулярностью и недостаточностью обследования и лечения этой группы больных [4].

Похожие результаты получены и при анализе других региональных регистров. В Нижнем Новгороде антикоагулянты не принимали 75 % больных, нуждающихся в антитромботической терапии (в 56,8 % нужный препарат не назначен врачом, в 18,2 % пациенты самостоятельно отказались от продолжения лечения) [14].

По данным Тюменского кардиологического центра (1 264 пациента), средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 3,1, к группе высокого риска отнесено 81,8 % больных. В 24,4 % в анамнезе у таких пациентов был инфаркт миокарда. 39,4 % больных получали варфарин, 39,8 % – аспирин и клопидогрел и 19,8 % – ППОАК. ППОАК были назначены в 49,1, 42,9, 40,7, 30 % случаев при риске по данной шкале 1, 2, 3 и 6–9 баллов, то есть в группе самого высокого риска проводилась менее адекватная антикоагулянтная терапия. Это во многом объясняется высокой стоимостью ППОАК. Пациенты, получавшие варфарин, не достигали целевых значений МНО или превышали его в 50 и 19,2 % случаев соответственно. Лишь у 19,8 % пациентов антикоагулянтная терапия была признана адекватной современным рекомендациям [37].

С учетом большой частоты коморбидных состояний было проведено исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, в анамнезе с инфарктом миокарда) [16]. В исследовании анализировались многие данные, в том числе и связанные с ФП, было показано, что наличие постоянной формы ФП ассоциируется с ухудшением отдаленного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда, сделано предположение, что адекватная терапия антикоагулянтами снизит показатели смертности в этой группе пациентов [9, 15].

В исследовании ЛИС-1, посвященном проблемам смертности после мозгового инсульта, ФП была зарегистрирована у 26,8 % больных. ППОАК из них получали только 2,3 % пациентов. Высокая частота повторного мозгового инсульта ассоциирована с недостаточно грамотной вторичной антикоагулянтной профилактикой [47].

В Саратове пациентам с ФП и высоким риском инсульта, который регистрировался у 91,9 % пациентов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, только в 28,6 % случаев был назначен варфарин, 71,4 % больных не получали антикоагулянтную терапию. Время пребывания в пределах целевых значений МНО составило 39 % [36], тогда как в исследованиях RE-LY, ROCKETAF и ARISTOTLE его значение достигало 64, 55 и 62 % соответственно [65, 87, 102, 189].

С учетом полученных данных в 2015 году на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова было проведено исследование, включавшее 677 человек с ФП, нуждавшихся в проведении антикоагулянтной терапии. Процент больных, принимавших антикоагулянты, составил 61 %, из них 73 % принимали варфарин. Среди последней группы вне терапевтического окна более 60 % времени пребывали 79 %, у них антикоагулянтная терапия была признана неэффективной. ППОАК получали 16 % больных (14 % – дабигатран, 2 % – ривароксабан).

Исходя из полученных данных о неудовлетворительной антикоагуляции у больных с неклапанной формой ФП и высоким риском инсульта было принято решение о создании специализированного кабинета для подбора и контроля терапии, а также повышения приверженности больных к лечению. Был создан регистр RAFAC, включающий 325 пациентов, которые находились под наблюдением в течение двух лет, всем пациентам была назначена антикоагулянтная терапия. За это время общая смертность составила 0,62 %, в течение времени наблюдения прием антикоагулянтных средств продолжали 95,7 % больных [33].

Результаты работы кабинета показали, что число больных, принимающих варфарин и находящихся в пределах терапевтических значений МНО, возросло с 21 до 41 %. Тромбоэмболические осложнения зафиксированы у 0,96 % пациентов,

на фоне приема варфарина геморрагические осложнения были выявлены у 10,34 % пациентов [42].

В настоящее время началось создание регистра GLORIA AF, направленного на изучение популяции с впервые выявленной ФП. Практически у всех больных зарегистрирована сопутствующая патология: у 93,6 % – артериальная гипертензия, 37,4 % – ишемическая болезнь сердца, 14,4 % – постинфарктный кардиосклероз, 19,3 % – сахарный диабет, 56,4 % – хроническая сердечная недостаточность, 8,7 % – перенесенный инсульт. Оценка риска тромбоэмболических осложнений показала, что высокий риск отмечается у 85,6 % пациентов, что сопоставимо с данными регистра GARFIELD. Обращает на себя внимание положительная тенденция существенного расширения использования ППОАК медицинскими центрами, принимающими участие в создании регистра [19].

Важно подчеркнуть, что, несмотря на отсутствие необходимости в коагуляционном контроле, пациенты, принимающие ППОАК, также нуждаются в постоянном амбулаторном наблюдении, так как главной проблемой профилактики инсульта у больных, получающих эту группу препаратов, остается назначение неоптимальных и малоэффективных режимов терапии, что, соответственно, снижает качество проводимого лечения. Наряду с увеличивающейся распространённостью использования ППОАК в последнее время доля пациентов, принимающих антагонисты витамина К и требующих постоянного качественного контроля параметров коагуляции на амбулаторном звене, остается также достаточно велика.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что проблема подбора и осуществления качественного контроля корректности дозы принимаемого АК является достаточно актуальной, особенно отчетливо необходимость оптимизации сложившейся ситуации прослеживается в амбулаторном звене, так как остается ряд нерешенных практических вопросов и сложностей, существенно препятствующих проведению более эффективных мер в данном направлении.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса, чему и посвящена наша работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ 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 18 лет.
2. Фибрилляция предсердий в анамнезе.
3. Подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

1. Возраст моложе 18 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 18 лет, экстренно госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗМ г. Москвы в связи со случаем ФП для восстановления синусового ритма в период с ноября 2014 по июль 2015 года.

Возрастно-половые характеристики пациентов, данные которых вошли в ретроспективную часть исследования, представлены в Таблице 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 1 – Распределение пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, по полу и возрасту

| Показатель             | Группа           |                  | p       |
|------------------------|------------------|------------------|---------|
|                        | 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 тромбоэмболических осложнений в соответствии со шкалами HAS-BLED и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 тромбоэмболических осложнений в выписном эпикризе.

В среднем через 13 месяцев (от 10 до 14 месяцев) после выписки из ГКБ № 24 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).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все пациенты, наблюдавшиеся в антикоагулянтном кабинете, добровольно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение

данного исследования было одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» (протокол № 02-15 от 18.02.2015).

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 АК, представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете

| Фактор  | Группа           |                    | p     |
|---|------------------|--------------------|-------|
|   | ППОАК<br>(n=61)  | Варфарин<br>(n=40) |       |
| Возраст, лет, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )                                      | 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 тромбэмболических осложнений по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, M±SD | 3,9±1,4          | 3,0±1,4            | 0,004 |
| Риск кровотечений по шкале HAS-BLED, M±SD   | 2,0±0,6          | 1,7±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 <sup>2</sup> ,<br>Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )               | 59,0 (53,0–72,0) | 67,0 (63,0–78,0)   | 0,015 |

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

В ходе визитов был продолжен сбор информации об особенностях течения заболевания и фармакотерапии на амбулаторном этапе. Для всех пациентов заполнялась анкета для оценки риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 кафедры госпитальной терапии № 2 и отделения функциональной диагностики ГКБ № 24.

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.

В случае возникновения внеочередного приступа фибрилляции предсердий с пациентами была успешно отработана стратегия «таблетка в кармане» (купирование пароксизма мерцательной аритмии приемом нагрузочной дозы пропafenона). Данный метод лечения проводился на базе дневного стационара ГКБ № 24 под наблюдением врача антикоагулянтного кабинета с постоянным мониторированием ЭКГ, АД. В дальнейшем при необходимости данная тактика эффективно использовалась пациентами в амбулаторных условиях и позволила

уменьшить количество госпитализаций в стационар, значительно улучшить качество жизни пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Также в ходе работы кабинета нами были выявлены случаи обращения пациентов с пароксизмами давностью более 48 часов (персистирующая, длительно персистирующая формы фибрилляции предсердий). 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. В последующем при отсутствии противопоказаний у пациентов нами проведен ряд плановых восстановлений синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии (манипуляция проводилась врачом антикоагулянтного кабинета) на базе отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных ГКБ № 24.

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. При 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 тромбоземболических и геморрагических осложнений

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc использовалась при расчете риска тромбоземболических осложнений (Рисунок 2). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016) и отечественным Клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2017), антикоагулянтная терапия назначалась обследованным пациентам при сумме баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 балла и более у мужчин и 3 балла и более у женщин. У мужчин со значением индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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.

|                          |  |         |
|--------------------------|--|---------|
| 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<br>в анамнезе  | 2 балла |
| Vascular disease         | Заболевание сосудов: инфаркт миокарда<br>в анамнезе, заболевание периферических<br>артерий | 1 балл  |
| Age                      | Возраст 65–74 года   | 1 балл  |
| Sex category             | Женский пол  | 1 балл  |

Рисунок 2 – Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

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

|                                 |  |        |
|---------------------------------|--|--------|
| 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   |

Рисунок 3 – Шкала HAS-BLED

### 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 ( $SD$ ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

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.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела – Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение

совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Использовалась поправка Бонферрони.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона.

В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 нами рассчитывался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т. е. обнаружения различий там, где их нет.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

Для сравнения нескольких связанных групп пациентов (например, значений показателя на разных этапах наблюдения) применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace).

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента.

При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана.

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. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 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 4.

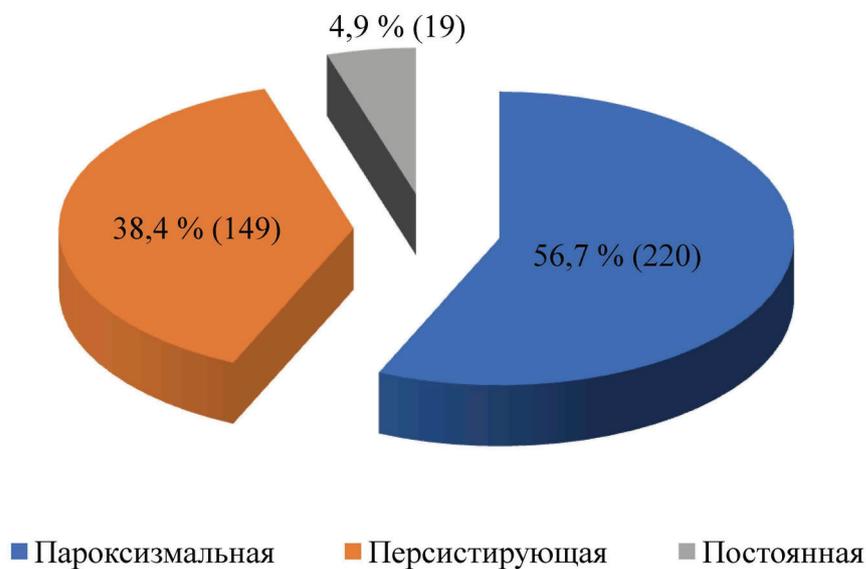


Рисунок 4 – Распределение пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, по формам фибрилляции предсердий

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 5).

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.

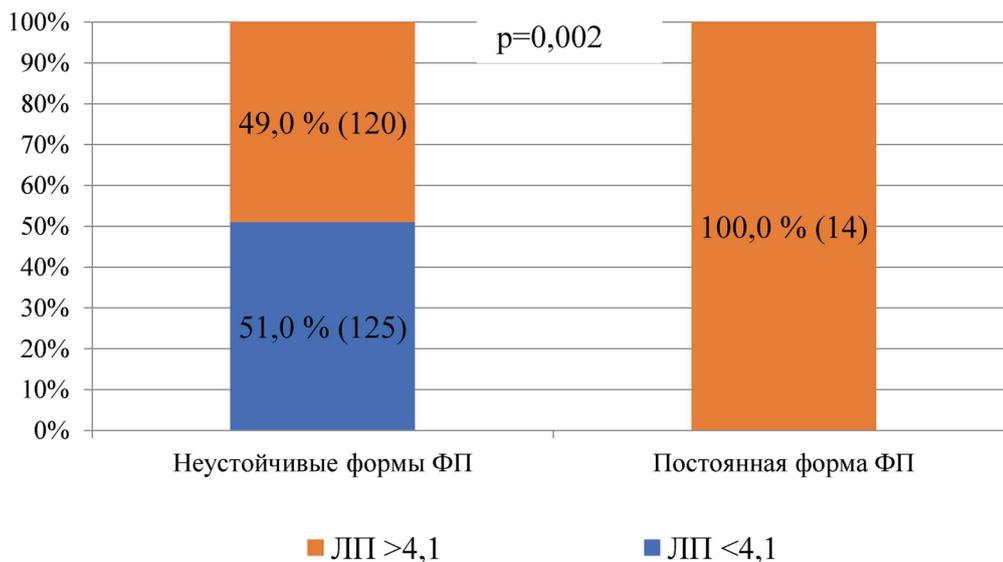


Рисунок 5 – Распределение размеров левого предсердия у больных с различными формами фибрилляции предсердий (n=259)

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  $2 \pm 1$  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, что представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Половозрастные характеристики пациентов с восстановленным и невосстановленным синусовым ритмом

| Показатель   | Восстановленный синусовый ритм |               | Невосстановленный синусовый ритм |              | p     |
|--|--------------------------------|---------------|----------------------------------|--------------|-------|
|  | Мужчины                        | Женщины       | Мужчины                          | Женщины      |       |
| Количество пациентов, n (%)                        | 116<br>(34,7)                  | 218<br>(65,3) | 23<br>(42,6)                     | 31<br>(57,4) | 0,075 |
| Возраст, лет, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ) | 70,9 (62,7–77,6)               |               | 70,8 (60,7–80,5)                 |              | 0,065 |

Как видно из Рисунка 6, 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.

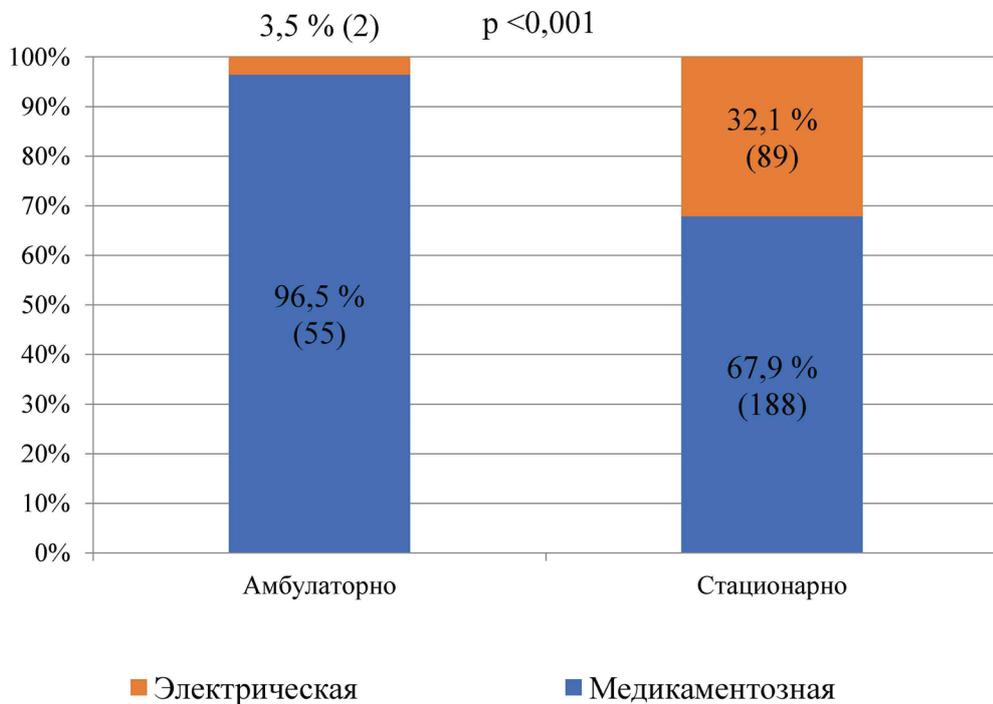


Рисунок 6 – Способы купирования пароксизмов фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе и в стационаре ( $n=334$ )

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 7). Еще 19 пациентам с пульсурежающей целью парентерально вводили дигоксин, 8 – препараты калия, 7 – бета-адреноблокаторы.

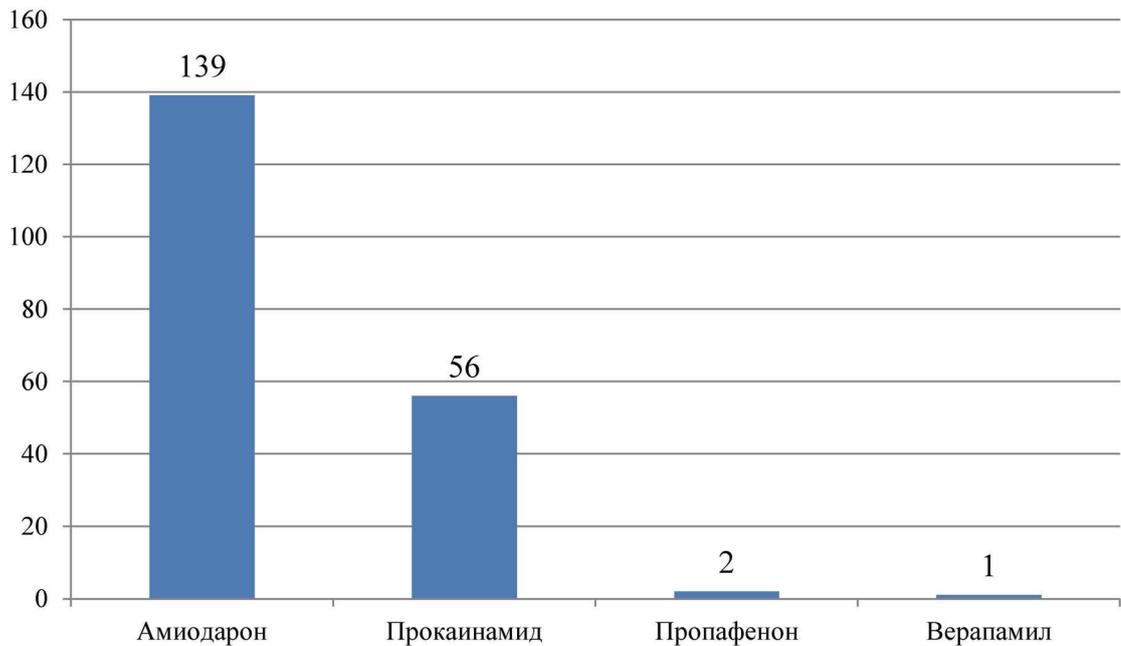


Рисунок 7 – Частота использования различных антиаритмических препаратов для медикаментозной кардиоверсии

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.

В Таблице 4 приведены данные о частоте основных симптомов, выявленных у пациентов при госпитализации в стационар, с последующей различной тактикой ведения больных (с восстановлением или без восстановления синусового ритма). 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 ( $p=0,059$ ).

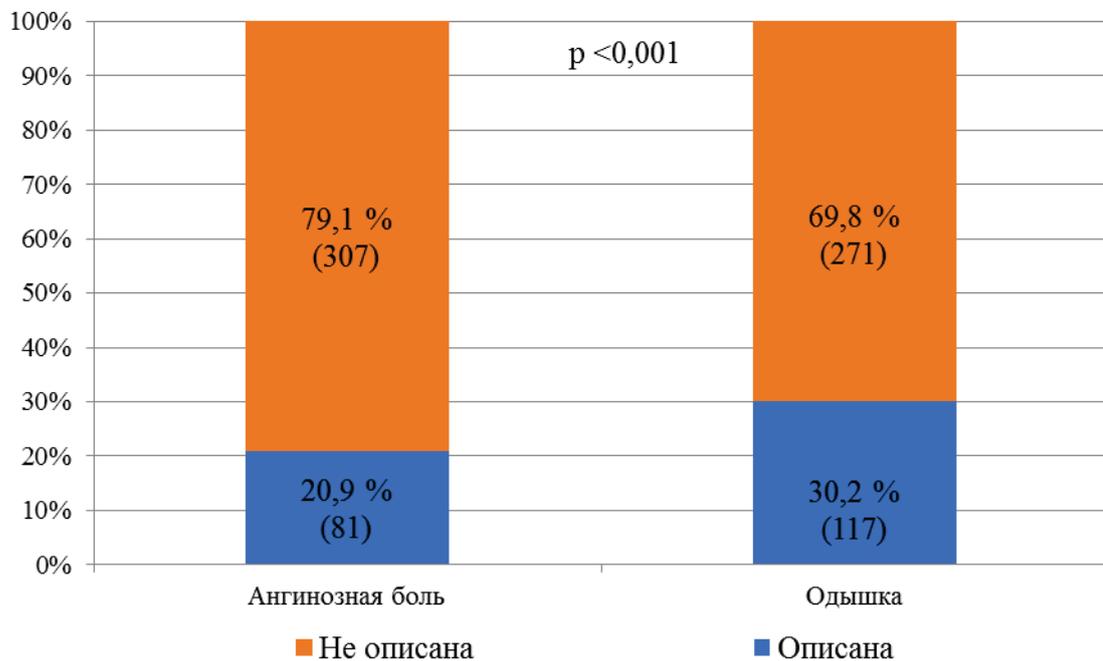


Рисунок 8 – Частота описания основных кардиальных симптомов в медицинской документации в момент поступления в стационар у пациентов с фибрилляцией предсердий

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, что представлено в Таблице 5 (приведены только статистически значимо отличавшиеся параметры).

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, что продемонстрировано на Рисунке 9. 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 ударам в минуту (59–78), а к моменту выписки (ЧСС при выписке) – 62 (56–69) удара в минуту.

Таблица 4 – Частота различных симптомов, выявленных в момент госпитализации у больных с фибрилляцией предсердий ( $p_{\chi^2} < 0,01$ )

| 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 мм рт. 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 <90 мм рт. 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 |

Таблица 5 – Эхокардиографические характеристики в зависимости от проведения восстановления синусового ритма на различных этапах или отказа от проведения кардиоверсии

| Параметр            | Кардиоверсия, Ме (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ) |                                      |                         | p      |
|---------------------|--|--------------------------------------|-------------------------|--------|
|                     | не проводилась<br>(n=56)                           | на<br>догоспитальном<br>этапе (n=55) | в стационаре<br>(n=276) |        |
| ЛП, мм              | 4,5 (4,3–4,7)                                      | 4,2 (3,8–4,4)                        | 4,0 (3,6–4,3)           | 0,0001 |
| КДР лж, мм          | 5,0 (4,7–5,5)                                      | 4,80 (4,6–5,2)                       | 4,6 (4,5–4,9)           | 0,0003 |
| КСО, мл             | 58,0 (44,0–70,0)                                   | 49,0 (38,0–62,0)                     | 42,0 (34,0–52,0)        | 0,0001 |
| КДО, мл             | 107,0<br>(92,0–139,0)                              | 106,0<br>(96,0–126,0)                | 98,0<br>(90,0–116,0)    | 0,006  |
| ФВ, %               | 51,7 (45–58)                                       | 59 (53–63)                           | 60 (57,5–64)            | 0,0001 |
| СДЛА,<br>мм рт. ст. | 36 (31–47)   | 32 (24–35)                           | 27 (23–35)              | 0,0001 |
| ИММЛЖ               | 120,2<br>(104,7–143,0)                             | 112,2<br>(95,6–131,3)                | 106,4<br>(91,9–122,4)   | 0,01   |

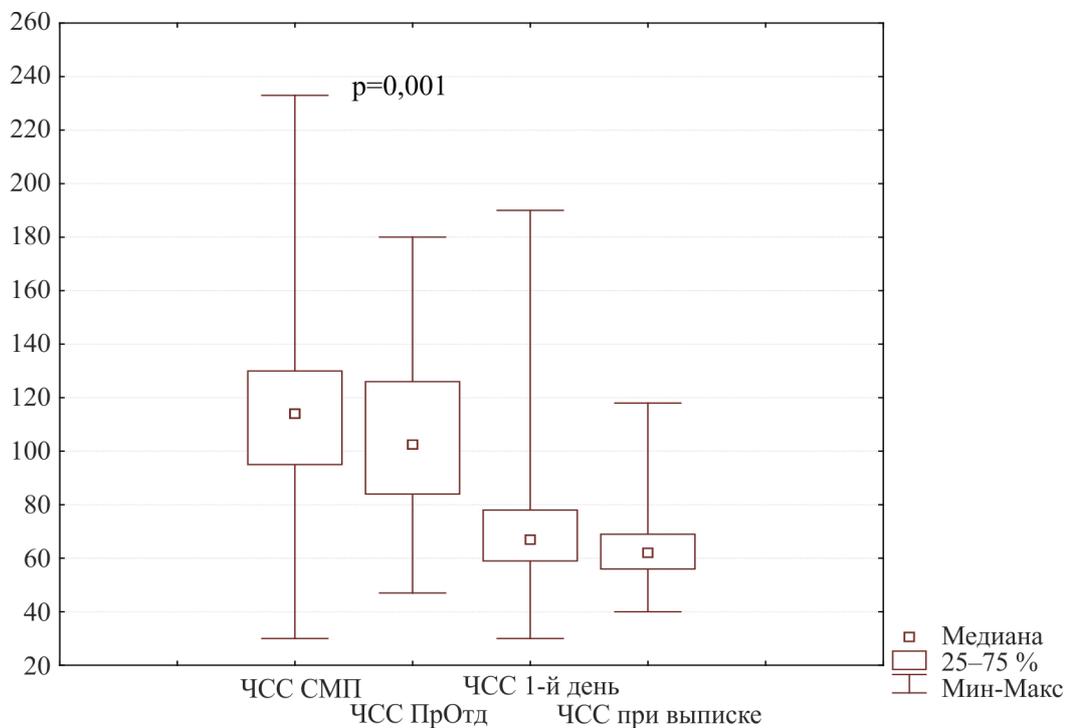


Рисунок 9 – Динамика частоты сердечных сокращений пациентов с фибрилляцией предсердий до госпитализации и за время пребывания в стационаре

На Рисунке 10 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).

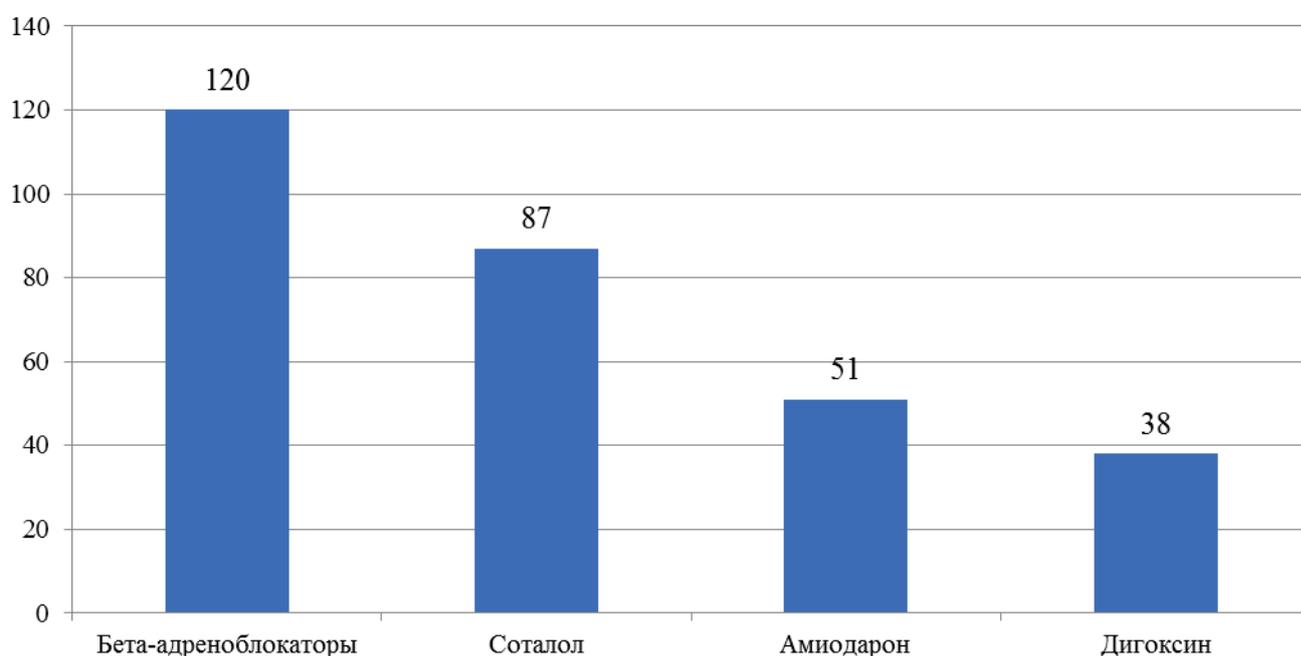


Рисунок 10 – Частота применения антиаритмических препаратов различных групп у пациентов с фибрилляцией предсердий

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 11).

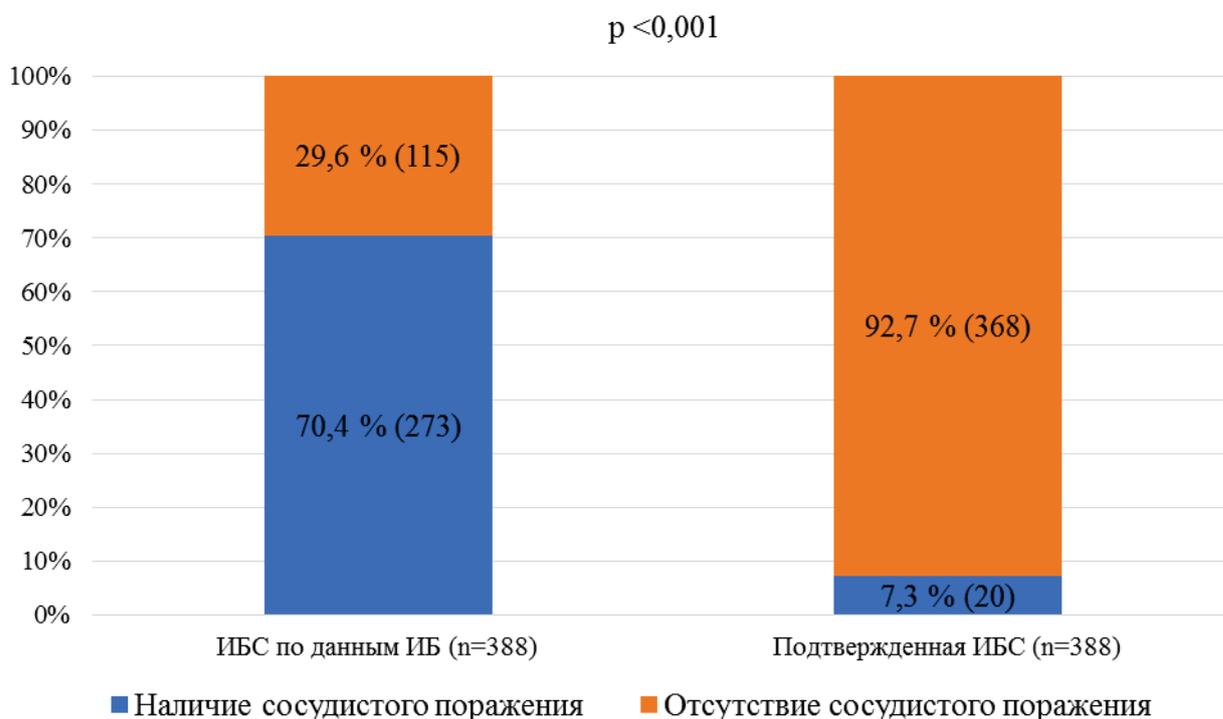


Рисунок 11 – Частота встречаемости ишемической болезни сердца по данным медицинской документации у пациентов с фибрилляцией предсердий из ретроспективной части исследования (n=388)

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 12). В большинстве историй болезни атеросклеротические поражения артерий (коронарных, головного мозга, периферических) оставались неподтвержденной гипотезой.

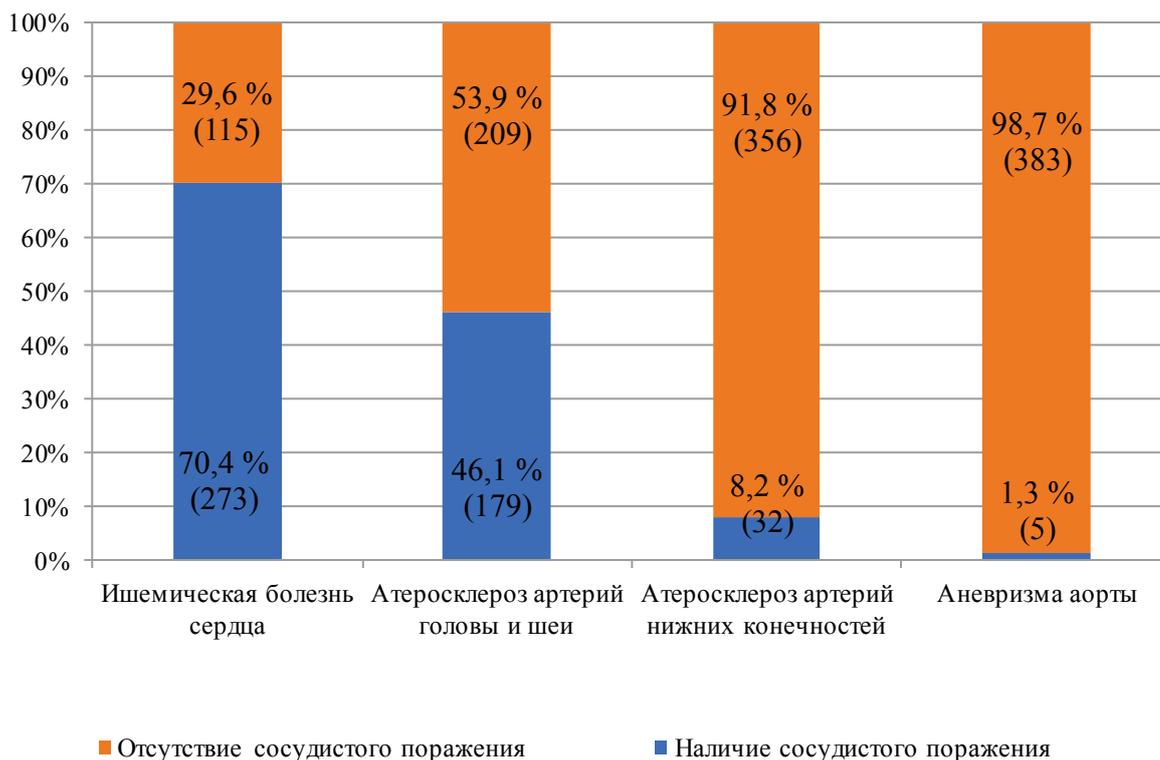


Рисунок 12 – Варианты сосудистого поражения по данным медицинской документации у пациентов с фибрилляцией предсердий из ретроспективной части исследования (n=388)

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 13).

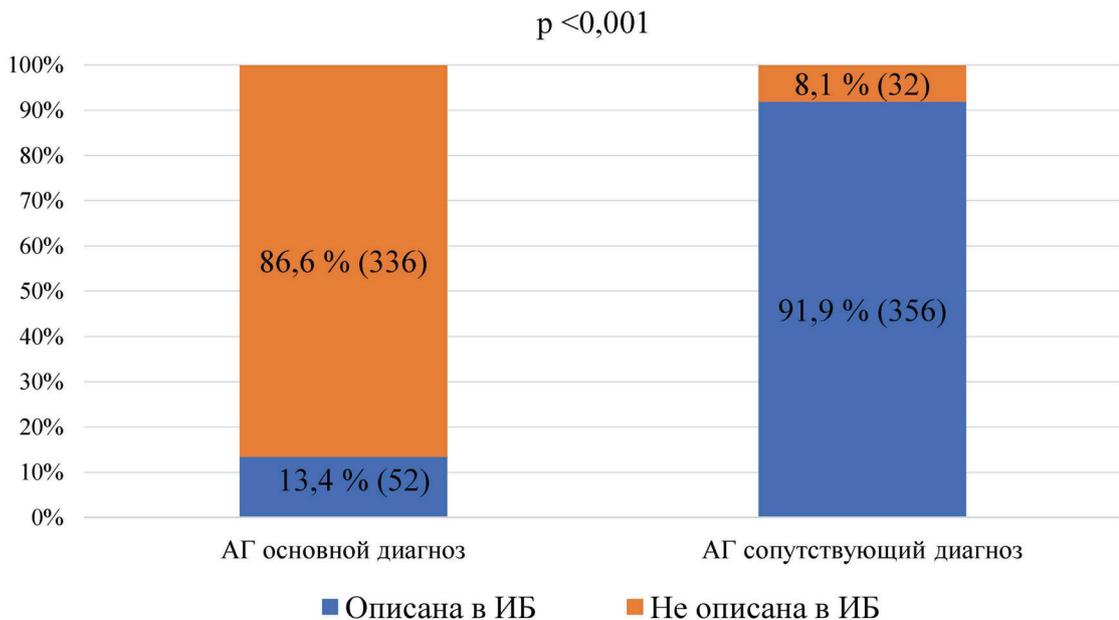


Рисунок 13 – Частота встречаемости артериальной гипертензии по данным медицинской документации у пациентов с фибрилляцией предсердий из ретроспективной части исследования (n=388)

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 тромбоемболических осложнений у пациентов с ФП, из нашей группы ретроспективного анализа, представлено на Рисунке 14.

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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 тромбоемболических осложнений с помощью антикоагулянтной терапии было необходимо практически всем пациентам, а именно 99,1 %. Медиана суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в исследуемой группе составила 5,0 (3,0–6,0)

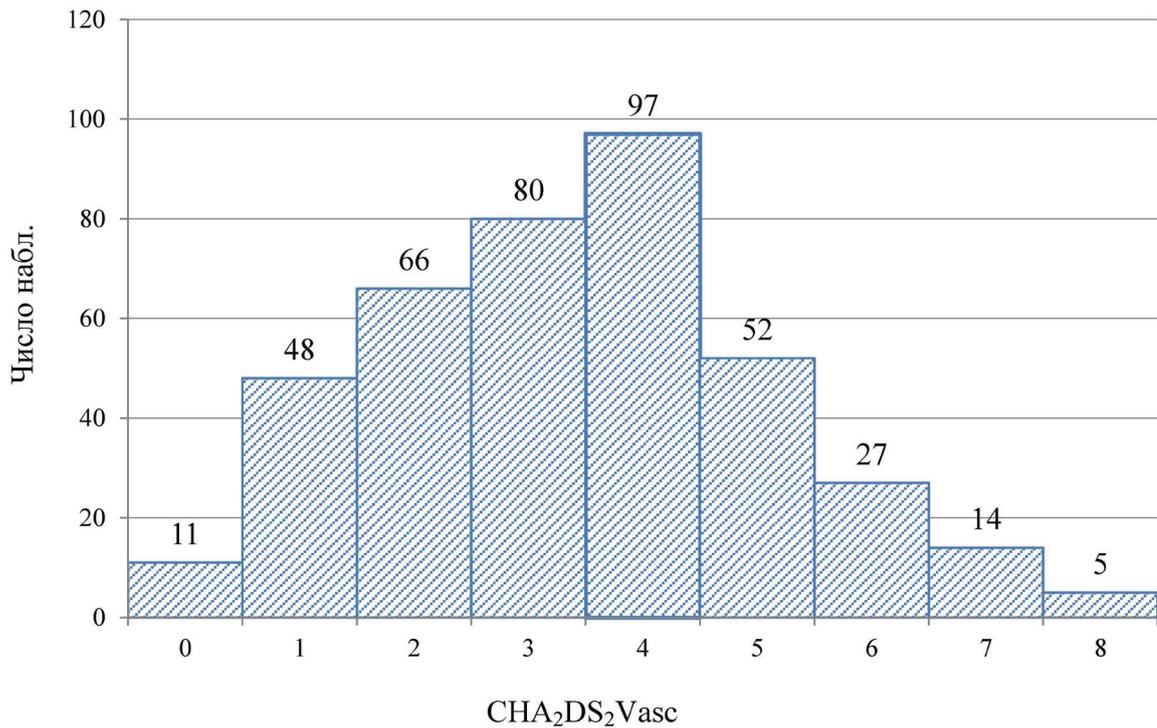


Рисунок 14 – Распределение больных, вошедших в ретроспективную часть исследования (n=388), по сумме баллов шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

При детальном изучении частоты встречаемости факторов риска тромбоемболических осложнений (Рисунок 15), оцениваемых шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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.

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 16). 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 %.

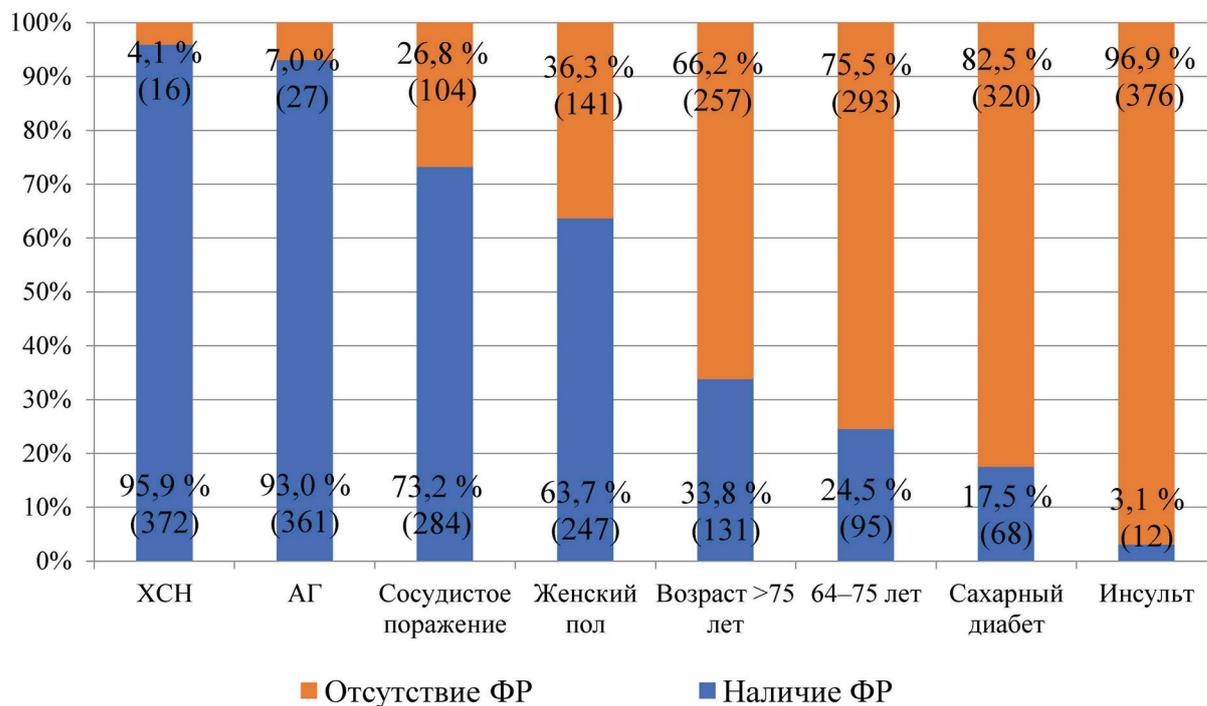


Рисунок 15 – Распределение частоты факторов риска развития инсульта, входящих в шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, у пациентов ретроспективной части исследования

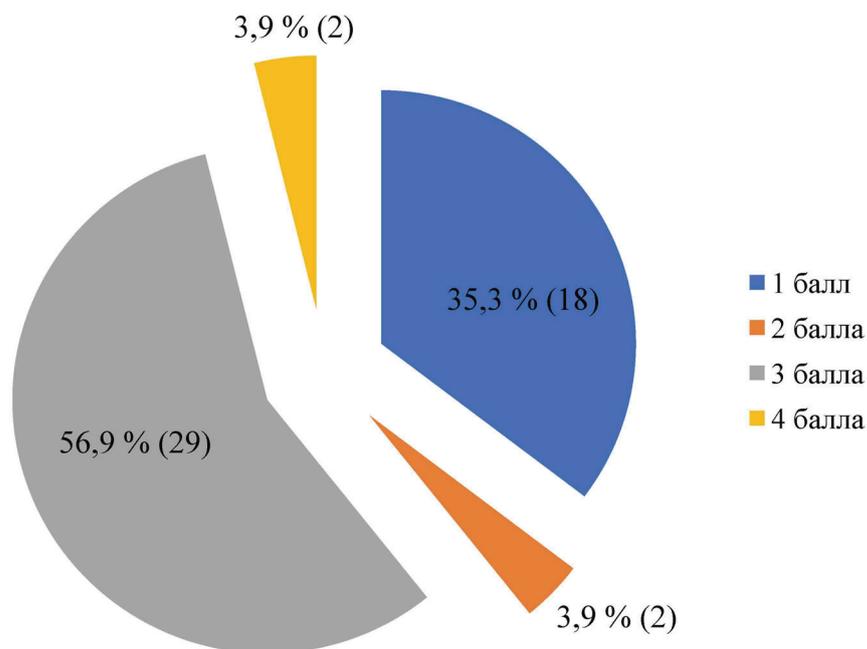


Рисунок 16 – Выраженность клинической симптоматики по классификации EHRA у пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в ретроспективную часть исследования

Отдельно стоит рассмотреть связь риска тромбоэмболических осложнений с различными ЭХО-КГ-параметрами. В частности, нами выявлено близкое к статистически значимому увеличение доли пациентов с размером ЛП больше медианы значений по мере нарастания риска инсульта у больных с ФП (увеличения суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), что представлено на Рисунке 17.

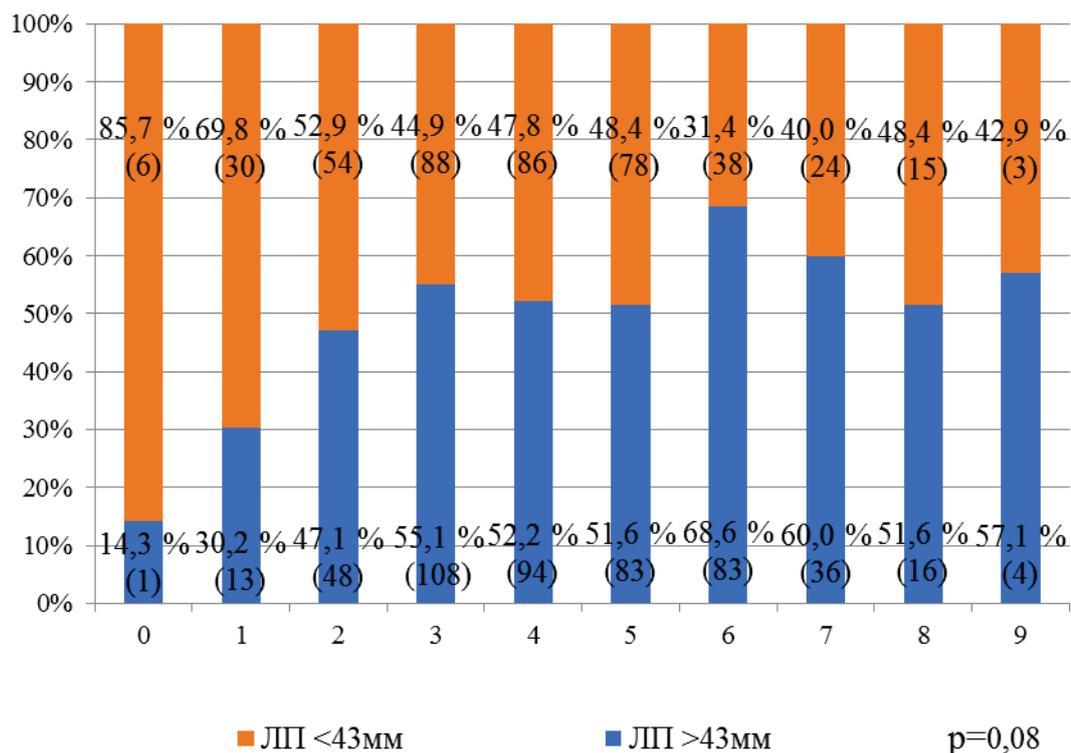


Рисунок 17 – Размер левого предсердия у пациентов с различной суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

При разделении больных по медиане индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, 109 г/м<sup>2</sup>) доля пациентов с большей выраженностью гипертрофии миокарда также статистически значимо увеличивалась с ростом риска тромбоэмболических осложнений (Рисунок 18).

Статистически значимо уменьшалась по мере увеличения риска инсульта и доля пациентов со значениями ФИ ЛЖ больше медианы – 59 % (Рисунок 19).

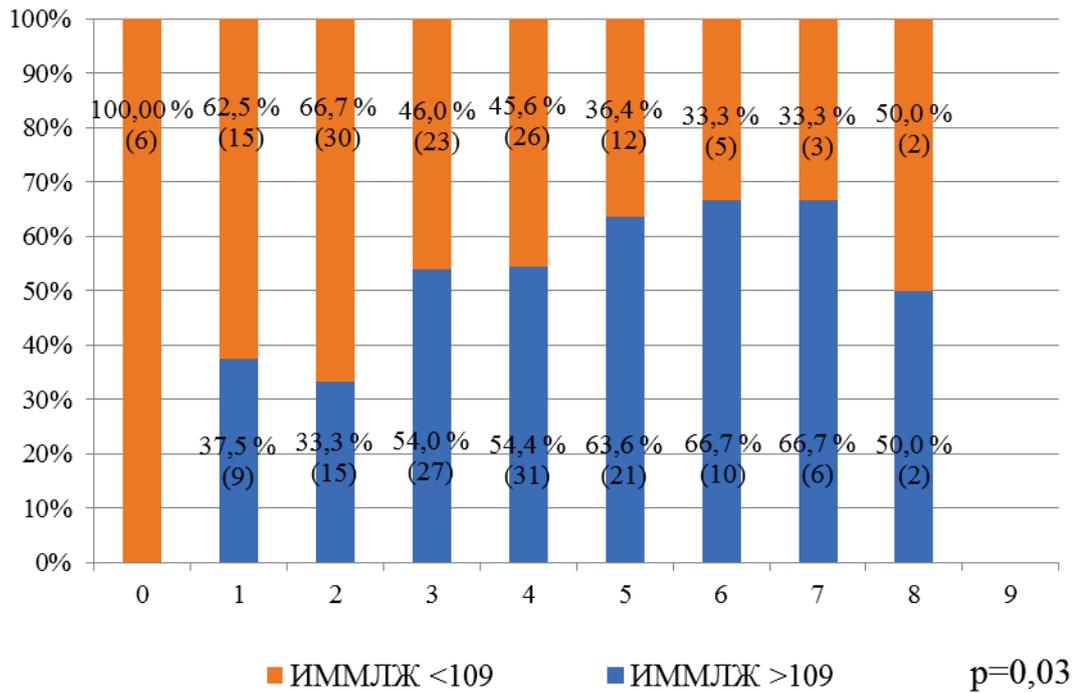


Рисунок 18 – Индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов с различной суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

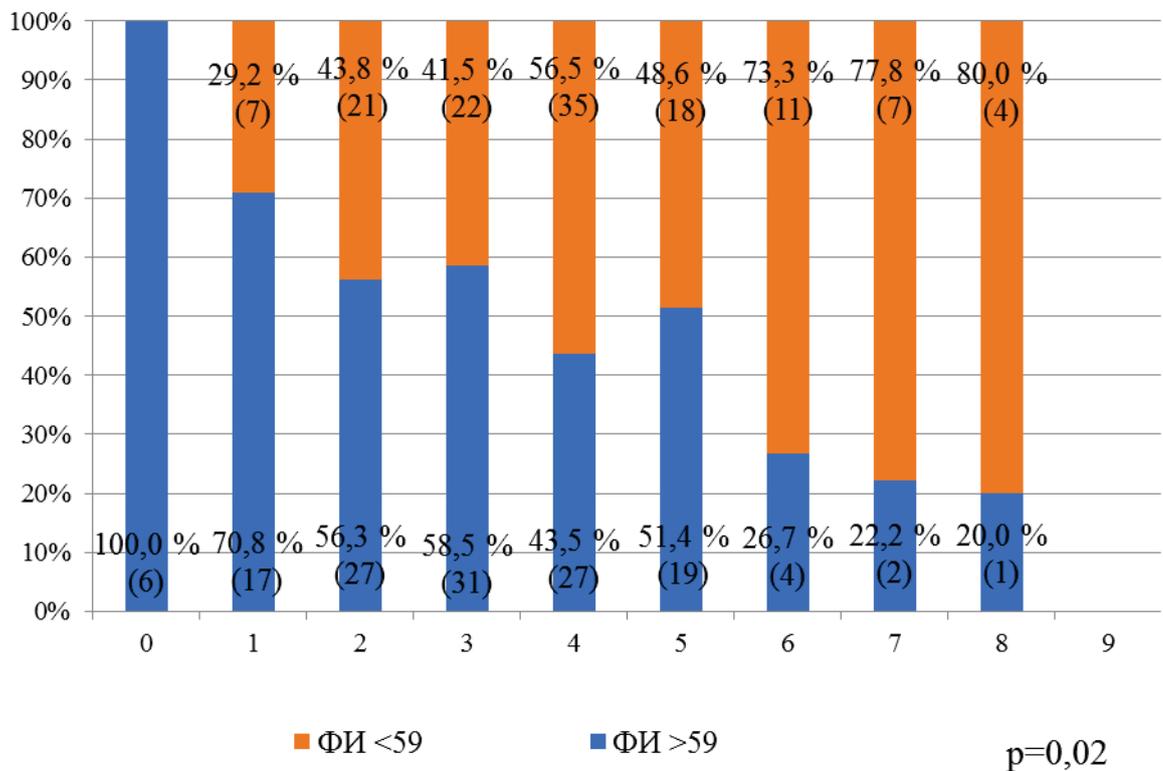


Рисунок 19 – Фракция изгнания левого желудочка у больных с различной суммой баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Статистически значимой связи между риском тромбоемболических осложнений ФП, рассчитанным по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, и конечным диастолическим объемом нами не обнаружено (Рисунок 20).

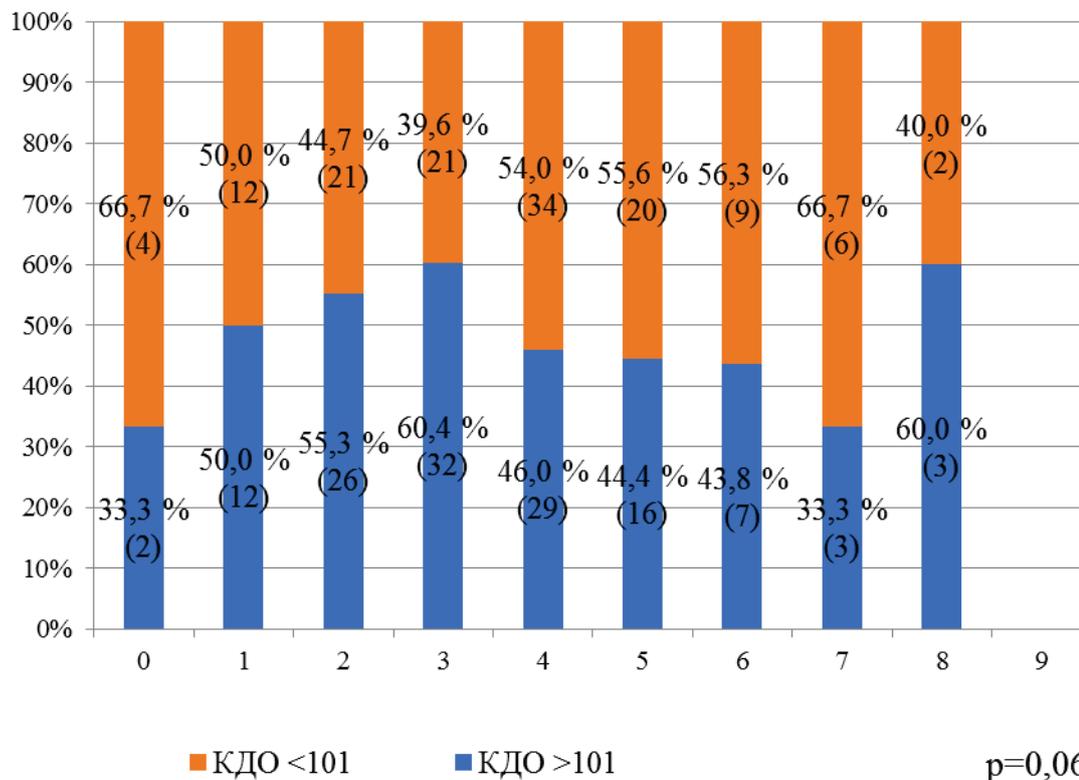


Рисунок 20 – Распределение баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в подгруппе пациентов, разделенных по медиане размеров конечного диастолического объема

Выявленные закономерности легко объяснимы. АГ и ХСН являются состояниями, значительно увеличивающими риск инсульта при ФП и учитываемыми при его расчете по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. ИММЛЖ и ФИ ЛЖ являются эхокардиографическими показателями, отражающими тяжесть течения АГ и, с определенными оговорками, ХСН. Именно поэтому вероятность их отклонения от нормы выше у пациентов с более высокими цифрами суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Для расчета риска развития геморрагических осложнений нами использовалась шкала HAS-BLED (Рисунок 21). В исследуемой популяции данный риск был невысоким и в большинстве случаев не мог являться фактором,

лимитирующим назначением АК. Медиана суммы баллов в исследуемой когорте пациентов, определяемая по шкале HAS-BLED, составила 2,0 (1,0–3,0).

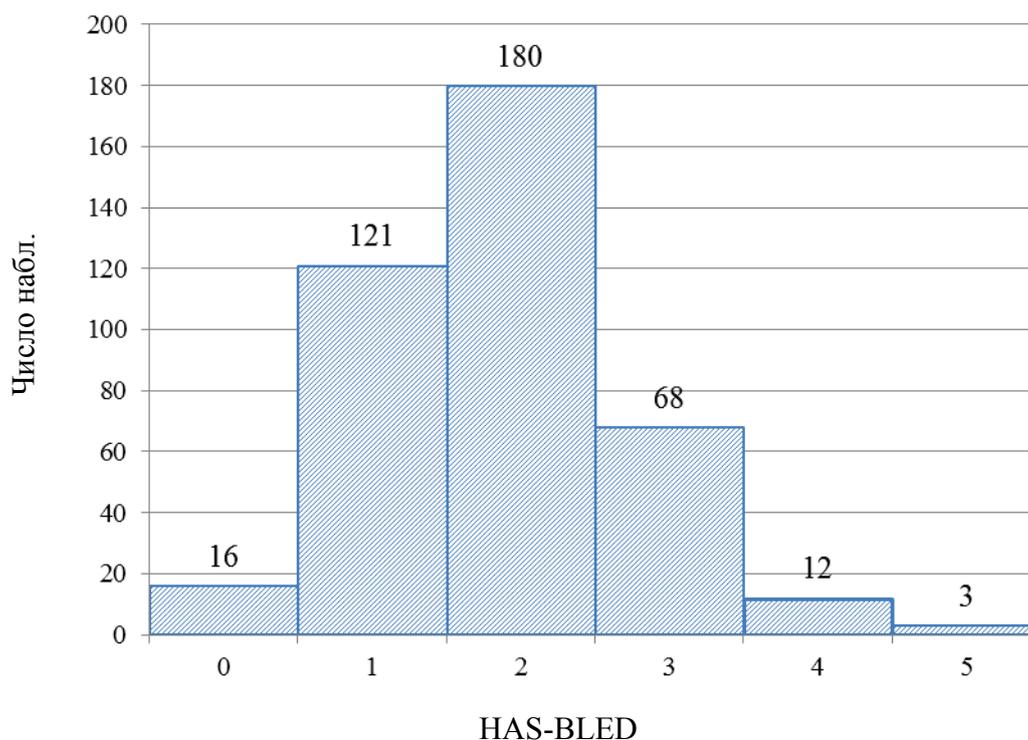


Рисунок 21 – Распределение больных из ретроспективной когорты (n=388) по сумме баллов шкалы HAS-BLED

На рисунке 22 показаны основные лекарственные подходы для профилактики тромбэмболических 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 тромбэмболических 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.

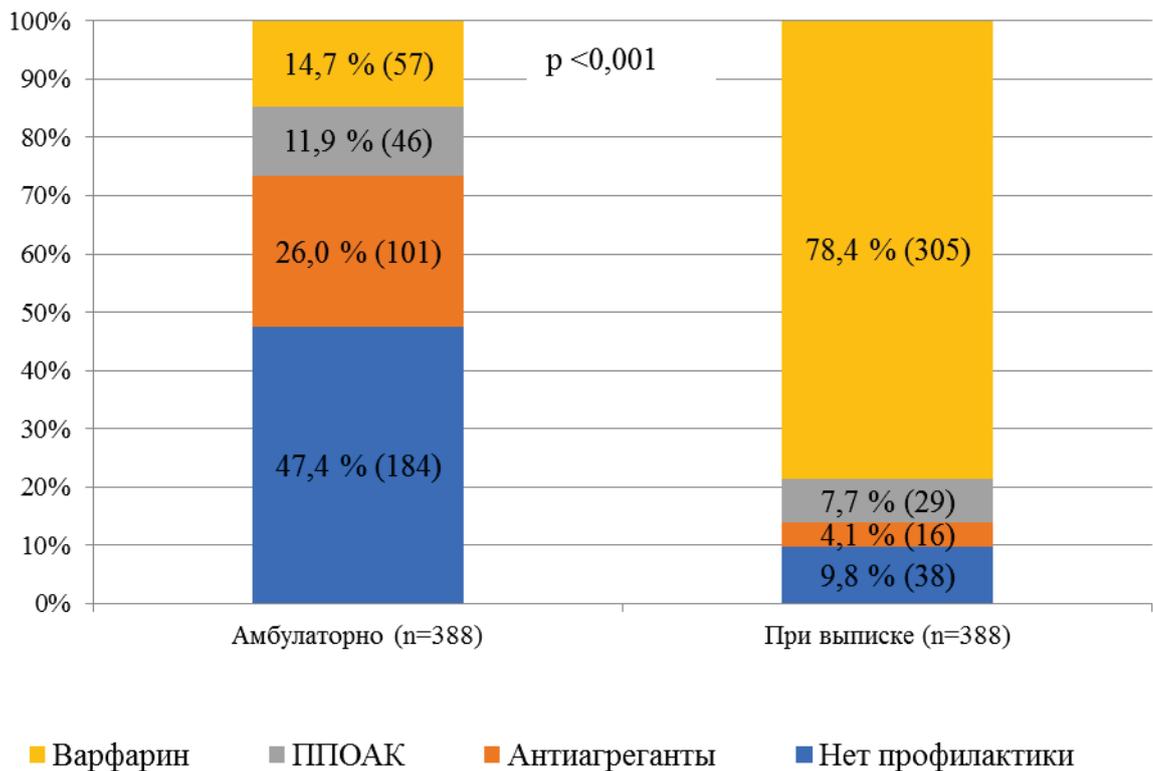


Рисунок 22 – Количество пациентов, получавших различные анти тромботические препараты до госпитализации и к моменту выписки

Варфарин принимали 57 пациентов (14,7 % больных), 3 из них – одновременно с АСК, 2 – вместе с клопидогрелом, 1 – одновременно с двойной анти тромбоцитарной 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 23). 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.

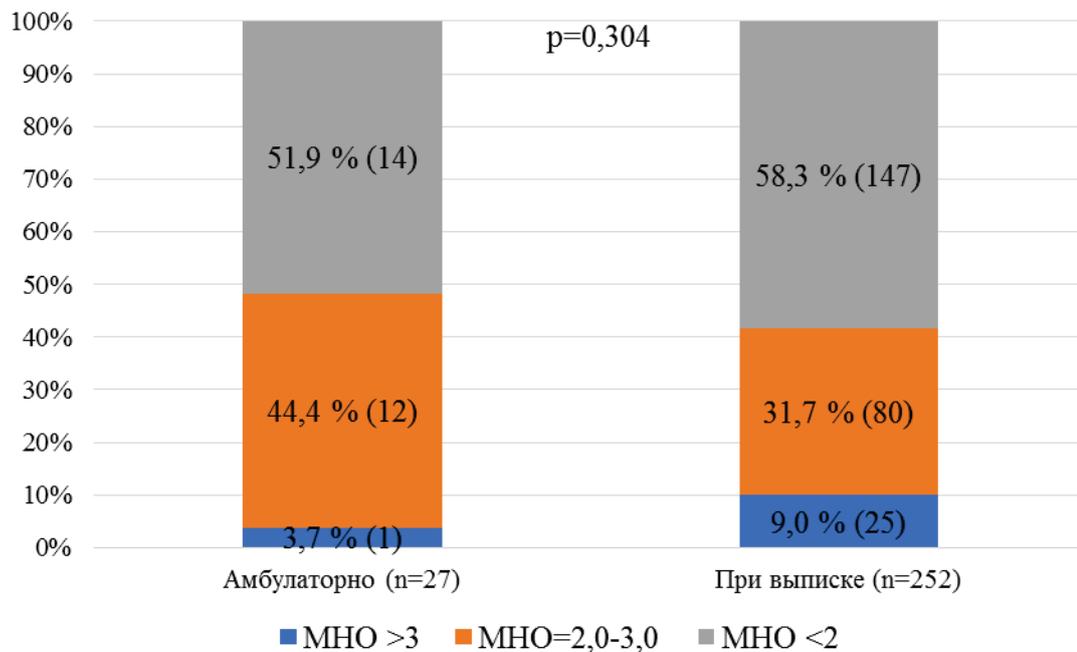


Рисунок 23 – Количество пациентов в целевом диапазоне значений международного нормализованного отношения, выше и ниже его, среди получавших варфарин пациентов до госпитализации и при выписке

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 мониторингования 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 тромбоземболических осложнений. Оказалось, что, несмотря на положительную динамику в применении АК для профилактики инсульта за последние годы, в целом ситуация далека от идеальной (Рисунок 24).

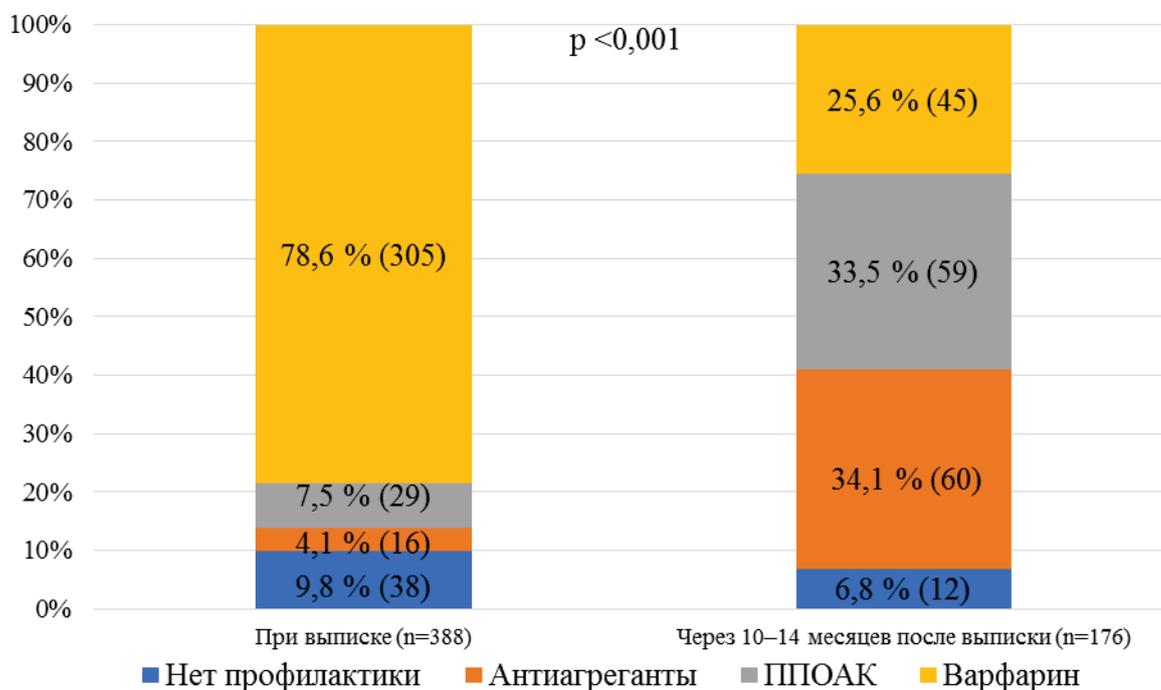


Рисунок 24 – Количество больных, получавших различные антитромботические препараты при выписке из стационара и через 10–14 месяцев после госпитализации (данные получены при телефонном контакте)

Невзирая на рекомендации стационара, через 10–14 месяцев после выписки, в условиях амбулаторного наблюдения в городских лечебно-профилактических учреждениях схема анти тромботической 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 анти тромботическую 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.

Важно отметить, что, несмотря на снижение частоты применения варфарина, улучшилось качество лечения: из 45 пациентов, принимавших варфарин после выписки, 36 (80 %) достигли целевых значений МНО.

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 тромбозэмболических 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 тромбозэмболических 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 непрямymi антикоагулянтами, основанного на последних международных рекомендациях.

В программу наблюдения в период с 2016 по 2018 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 25). 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).

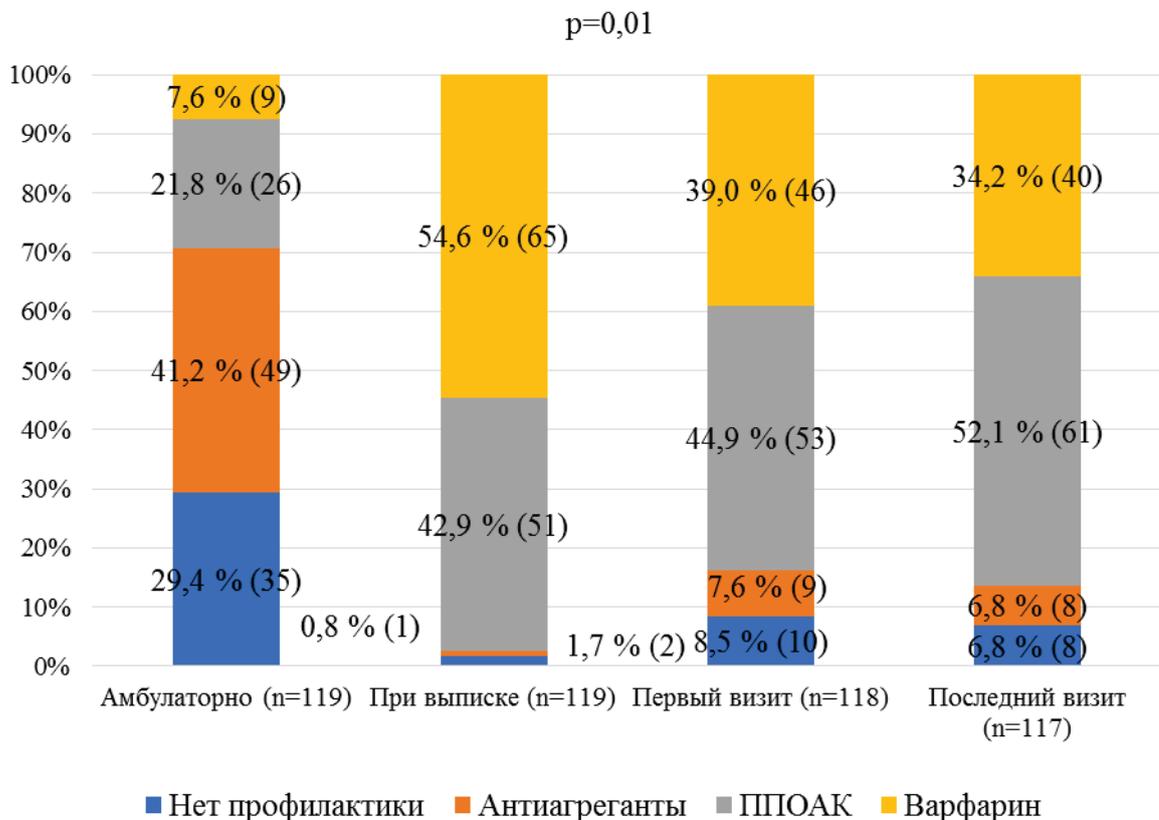


Рисунок 25 – Количество пациентов, получавших различные антитромботические препараты до и после госпитализации, в проспективном наблюдении в условиях антикоагулянтного кабинета

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 (например, однократный прием дабигатрана). 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, что показано на Рисунке 26.

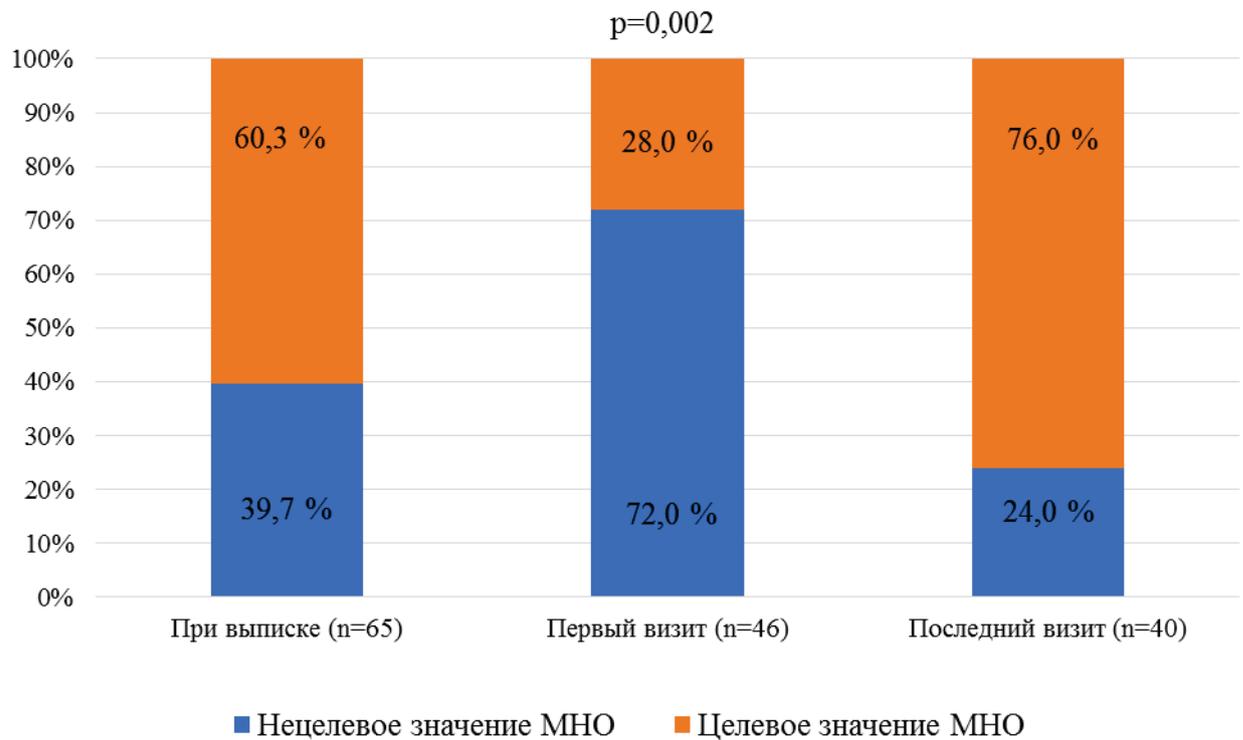


Рисунок 26 – Частота достижения целевых значений международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином в группе амбулаторного наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета в 2016–2018 годах

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 6.

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 ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 6 – Частота применения различных антитромботических препаратов у пациентов группы телефонного контакта и группы наблюдения в амбулаторном кабинете

| Препарат      | Группа                             |  | p     |
|---------------|------------------------------------|--|-------|
|               | телефонного контакта,<br>% (n=176) | наблюдения в амбулаторном кабинете,<br>% (n=119) |       |
| Варфарин      | 25,6                               | 34,2   | 0,06  |
| ППОАК         | 33,6                               | 52,1   | 0,015 |
| Антиагреганты | 34,1                               | 6,8  | 0,001 |

Учитывая данный факт, мы ограничили возраст больных 77 годами и сравнили распределение больных по сумме баллов шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED в возрасте 77 лет и младше в зависимости от вида наблюдения, однако статистически значимых различий выявлено не было, что говорит о сопоставимом риске как тромбоэмболических, так и геморрагических событий в обеих группах (Рисунок 27).

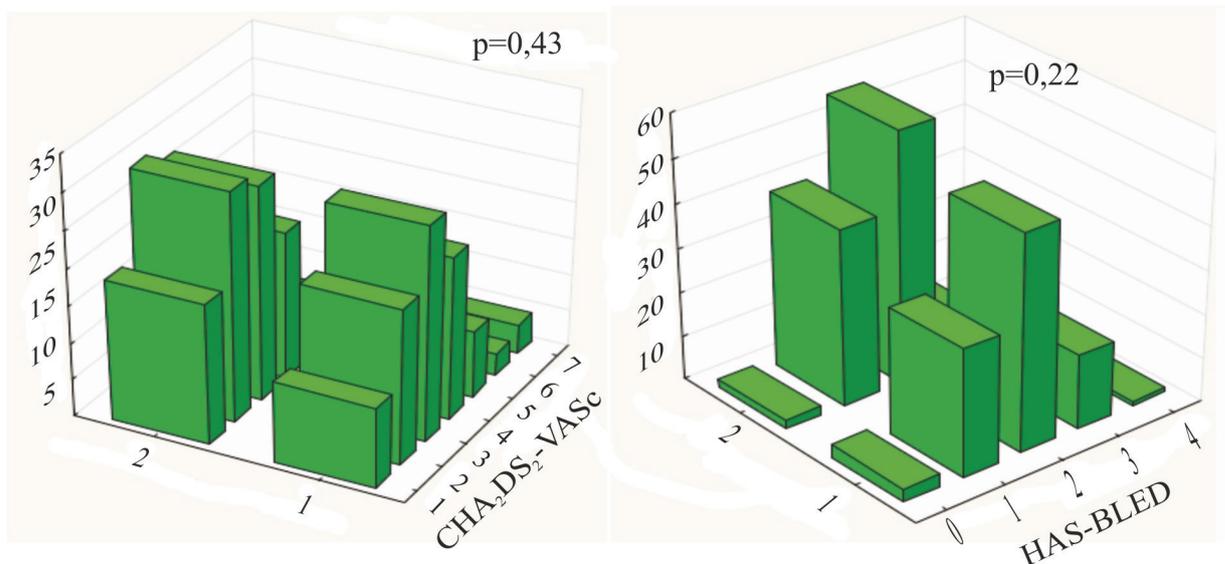


Рисунок 27 – Баллы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED в возрасте пациентов 77 лет и младше в зависимости от вида наблюдения в исследуемых группах: 1 – лечение проходило в антикоагулянтном кабинете; 2 – лечение проходило вне кабинета

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 деления, так и при делении групп по возрасту 77 лет и младше (Таблица 7, 8).

Таблица 7 – Доля пациентов, перенесших кровотечение, находящихся в разных группах наблюдения

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

Таблица 8 – Доля пациентов в возрасте 77 лет и младше, перенесших кровотечение, находящихся в разных группах наблюдения

| Больные с ФП                         | Нет кровотечений | Незначительные кровотечения | Явные кровотечения | p     |
|--------------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------|-------|
| Наблюдавшиеся в кабинете (n=99)      | 96<br>(97,0 %)   | 3<br>(3,03 %)               | 0                  | 0,013 |
| Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=109) | 94<br>(86,2 %)   | 9<br>(8,26 %)               | 6<br>(5,50 %)      |       |

При сравнении кривых выживаемости Каплана – Мейера (Рисунок 28) 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), 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.

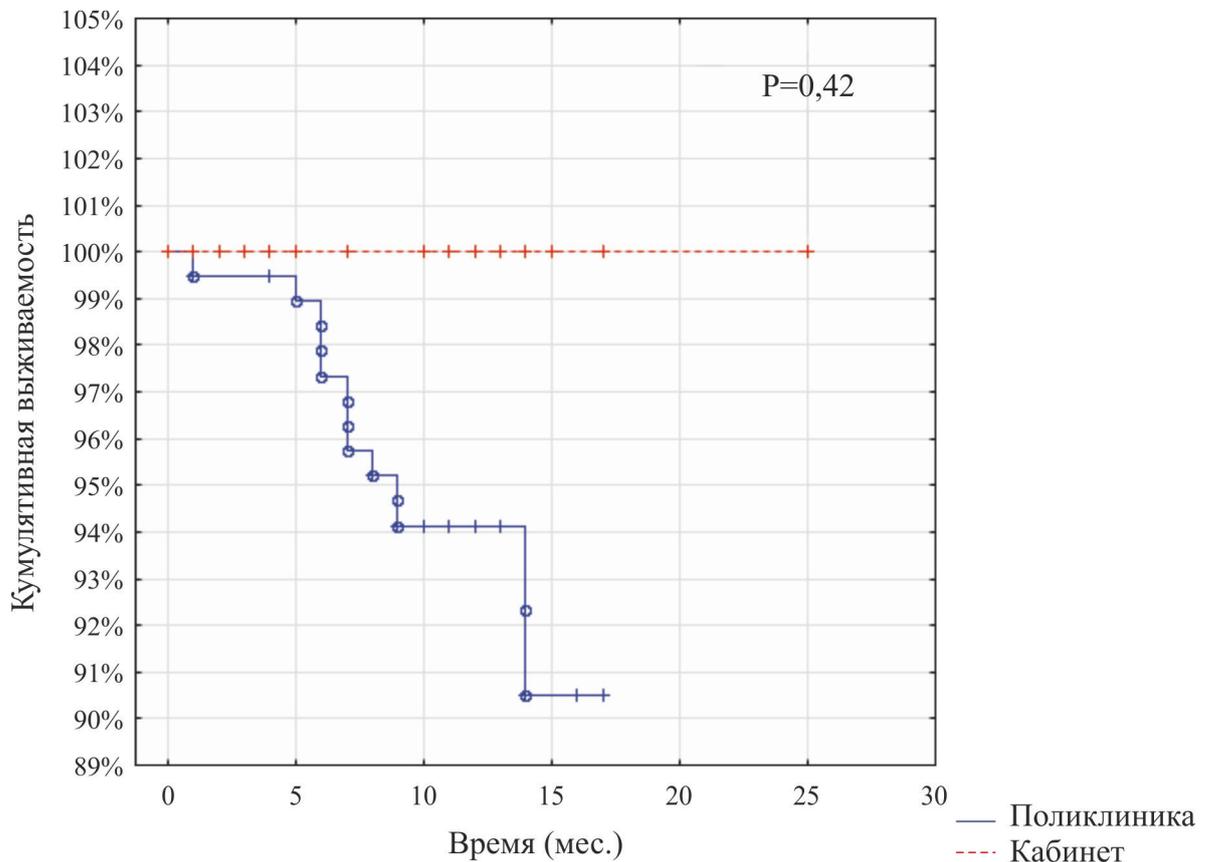


Рисунок 28 – Кривые выживаемости Каплана – Мейера в группах амбулаторного ведения в условиях поликлиники и наблюдения в антикоагулянтном кабинете

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 разделении групп по возрасту 77 лет и моложе (Таблицы 9–12).

Данные, представленные в таблицах 9–12, наглядно иллюстрируют положительные результаты работы антикоагулянтного кабинета не только в достижении эффективности и безопасности проводимого лечения

антикоагулянтами, но и в осуществлении амбулаторного контроля этих пациентов, что в конечном итоге привело к статистически значимо меньшему числу серьезных неблагоприятных исходов в сравнении с общепринятой практикой амбулаторного наблюдения.

Таблица 9 – Доля умерших пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся в разных группах наблюдения

| Больные с ФП                         | Пациенты                    |             |   |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------|---|
|                                      | живые на момент тел. звонка | умершие     | p   |
| Наблюдавшиеся в кабинете (n=119)     | 119 (100, 0 %)              | 0           | 0,0036 – X <sup>2</sup> Пирсона           |
| Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=190) | 177 (93,2 %)                | 13 (6,84 %) | 0,0015 – точный односторонний тест Фишера |

Таблица 10 – Доля умерших пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 77 лет и младше, находящихся в разных группах наблюдения

| Больные с ФП                         | Пациенты                    |           |  |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------|--|
|                                      | живые на момент тел. звонка | умершие   | p  |
| Наблюдавшиеся в кабинете (n=99)      | 99 (100, 0 %)               | 0         | 0,031 – X <sup>2</sup> Пирсона           |
| Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=109) | 104 (95,4 %)                | 5 (4,6 %) | 0,038 – точный односторонний тест Фишера |

Таблица 11 – Доля умерших пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесших нефатальный инсульт, находящихся в разных группах наблюдения

| Больные с ФП                         | Пациенты   |  |   |
|--------------------------------------|--|--|---|
|                                      | живые на момент тел. звонка и неперенесшие инсульт | умершие или перенесшие нефатальный инсульт | p   |
| Наблюдавшиеся в кабинете (n=119)     | 119 (100,00 %)                                     | 0  | 0,0017 – X <sup>2</sup> Пирсона           |
| Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=190) | 175 (92,1 %)                                       | 15 (7,89 %)                                | 0,0005 – точный односторонний тест Фишера |

Таблица 12 – Доля умерших пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 77 лет и моложе, перенесших нефатальный инсульт, находящихся в разных группах наблюдения

| Больные с ФП                         | Пациенты   |  |  |
|--------------------------------------|--|--|--|
|                                      | живые на момент тел. звонка и неперенесшие инсульт | умершие или перенесшие нефатальный инсульт | p  |
| Наблюдавшиеся в кабинете (n=99)      | 99 (100,00 %)                                      | 0  | 0,018 – X <sup>2</sup> Пирсона           |
| Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=109) | 103 (94,5 %)                                       | 6 (5,50 %)                                 | 0,019 – точный односторонний тест Фишера |

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.

## **Клинические примеры**

### **Клинический пример № 1**

Больная Л., 76 лет. Госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных ГКБ № 24 с пароксизмом ФП. На фоне проведенной медикаментозной антиаритмической терапии (внутривенное введение 1 200 мг амиодарона) синусовый ритм не восстановлен. С целью купирования пароксизма фибрилляции предсердий пациентке было предложено проведение электроимпульсной терапии, от которой пациентка категорически отказалась. Была выбрана тактика

пульсурежающей терапии, после стабилизации состояния пациентка переведена в отделение кардиологии.

Известно, что длительное время больная страдает артериальной гипертензией. Перенесенные ОИМ, ОНМК, сахарный диабет отрицает. Пароксизмальная форма ФП в течение нескольких лет. Пароксизмы (с частотой 2–3 раза в год) ранее купировались на фоне введения амиодарона. Последняя госпитализация по поводу ФП – 5 месяцев назад, с тех пор амбулаторно принимает соталол (80 мг 2 р/сут), лозартан (50 мг 1 р/сут).

В стационаре была обследована, при проведении ЭХО-КГ выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ с нарушением диастолической функции по I типу. ИММЛЖ – 95 г/м<sup>2</sup>. Полости не расширены. Сократительная способность сердца сохранена (ФВ – 62 % (по Simpson)).

Лабораторные показатели (клинический, биохимический анализ крови, мочи), инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ) – без особенностей.

В отделении кардиологии на фоне проводимой терапии (метопролол 50 мг утром, 25 мг вечером, лозартан 50 мг вечером) при анализе СМАД среднее АД было 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 96 ударов в минуту; АД максимальное – 175/95 мм рт. ст. (14.00); АД минимальное – 106/63 мм рт. ст. (03.50); гипербарическая нагрузка по САД – 12 %, по ДАД – 11 %. Принято решение об усилении гипотензивной терапии – метопролол до 50 мг 2 р/сут, лозартан до 50 мг 2 р/сут.

При расчете риска возникновения тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc больная имела 4 балла (возраст старше 75 лет, АГ и женский пол) и 2 балла при оценке риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (АГ и пожилой возраст). После согласования с пациенткой с профилактической целью назначен варфарин. Выписана через семь дней.

Через 30 дней после выписки пришла на первый визит в антикоагулянтный кабинет. Несмотря на принимаемую амбулаторную терапию (метопролол 50 мг 2 р/сут, лозартан 50 мг 2 р/сут, варфарин 5 мг, контроль МНО не проводила), пациентка отмечает ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки при

выполнении незначительной физической нагрузки. Жалобы на слабость, ощущение сердцебиения на уровне III класса по EHRA.

Проведено повторное ЭХО-КГ-исследование: отмечена отрицательная динамика в виде дилатации камер сердца, снижения ФВ до 47 % (по Simpson), появления умеренной легочной гипертензии.

ЭКГ: фибрилляция предсердий, ЧСС – 95 в мин, без отрицательной динамики по сравнению с моментом выписки.

Пациентка предоставила дневник с амбулаторными записями самостоятельного контроля АД, в течение 30 дней повышение цифр АД зафиксировано не было.

Лабораторные показатели: МНО – 1,65 (на фоне приема 5 мг варфарина. Увеличена доза варфарина до 6,25 мг), креатинин сыворотки – 89 ммоль/л, СКФ (СКД-ЕРІ) – 51 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, кардиоспецифические ферменты, Д-димер – не повышены. Общий анализ крови – без особенностей.

Для исключения ишемического генеза сердечной недостаточности пациентке была в плановом порядке проведена коронароангиография: гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий выявлено не было.

С учетом плохой переносимости постоянной формы ФП в виде ощущения сердцебиения, снижения толерантности к физическим нагрузкам, развития дилатации полостей сердца со снижением ФВ, индуцированной, по-видимому, тахисистолией, было принято решение о необходимости проведения плановой электроимпульсной терапии с целью восстановления синусового ритма. Тромбоз полостей сердца исключен с помощью ЧП-ЭХО-КГ. Повторно госпитализирована в блок кардиореанимации. Под анестезией пропофолом синусовый ритм восстановлен синхронизированной электрической кардиоверсией последовательными разрядами мощностью 300 и 360 ДЖ. Гемодинамика стабильная, АД – 110/60 мм рт. ст., ЧСС – 60 ударов в минуту, ЧДД – 16 в минуту. На ЭКГ без отрицательной динамики.

Симптоматика полностью исчезла после купирования пароксизма, больная отрицает появление одышки при обычной нагрузке, слабость не беспокоит.

Возобновлен прием соталолола (120 мг утром и 80 мг вечером), продолжен лозартан 50 мг 2 р/сут.

Продолжена титрация дозы варфарина, однако за 5 дней пребывания в стационаре целевые значения МНО не достигнуты. В связи с этим вместе с больной принято решение заменить его на ривароксабан 20 мг 1 р/сут.

Через 15 дней после выписки повторная консультация в антикоагулянтном кабинете. Самочувствие пациентки удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Строго придерживается назначенной амбулаторной терапии. АД, ЧСС при ежедневном самостоятельном контроле – в пределах целевых значений.

Проведено ЭХО-КГ-исследование в динамике, на фоне синусового ритма: отмечается нарастание ФВ ЛЖ до 58 %, восстановление размеров полостей сердца до нормальных значений. Легочная гипертензия отсутствует.

Подобранная схема фармакотерапии (соталол 120 мг утром + 80 мг вечером, лозартан 50 мг 2 р\сут, ривароксабан 20 мг) позволила удерживать синусовый ритм, целевые значения АД, избежать тромбоэмболических и геморрагических осложнений в течение последующих 9 месяцев наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета.

Случай демонстрирует необходимость динамического наблюдения даже для пациентов, принимающих ППОАК, поскольку работа антикоагулянтного кабинета не ограничивается лишь подбором адекватной антитромботической терапии.

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

### **Клинический пример № 2**

Больной Д., 77 лет. Около 10 лет страдает АГ с максимальным подъемом АД до 190/100 мм рт. ст. Перенесенные ОИМ, ОНМК отрицает, клинику стенокардии не описывает. В течение трех лет пароксизмы ФП (с частотой приблизительно один раз в 7 месяцев) протекают с умеренной симптоматикой в виде слабости, сердцебиения, беспокоит ощущение перебоев в работе сердца, оцениваемое по шкале EHRA на уровне II класса. Амбулаторно постоянно принимает аллапинин по 25 мг 3 раза в сутки, эналаприл 5 мг 2 р/сут, варфарин 5 мг 1 р/сут. Контроль МНО проводится по месту жительства в поликлинике, последнее значение за две недели до поступления было 1,36, в результате чего увеличена суточная доза варфарина до 6,25 мг.

На фоне повышенных цифр АД в связи с возникновением нового пароксизма ФП был госпитализирован в ГКБ № 24. После внутривенного введения 600 мг амиодарона восстановлен синусовый ритм с полным исчезновением симптомов.

Обследован. Проведено ЭХО-КГ, выявлена гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ – 124 г/м<sup>2</sup>), сократительная способность ЛЖ сохранена (ФВ – 60 %), ЛП – 3,8 см. Общий анализ крови, мочи, рентгенограмма органов грудной клетки, ЭКГ после восстановления синусового ритма – без патологии. Общий холестерин – 6,5 ммоль/л, ЛПНП – 4,5 ммоль/л.

По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пациента было 3 балла (АГ и возраст старше 75 лет) и 2 балла по шкале HAS-BLED (возраст >65 лет, АГ). После увеличения суточной дозы варфарина до 5,625 мг МНО к моменту выписки составило 1,7. Выписан из стационара с рекомендациями увеличить дозу варфарина до 6,25 мг. Также рекомендовано принимать эналаприл 10 мг 2 р/сут, соталол 80 мг 2 р/сут.

Через 15 дней после выписки приглашен на консультацию в антикоагулянтный кабинет. Несмотря на принимаемую амбулаторно гипотензивную терапию, отмечается частое повышение цифр АД. Пароксизмы фибрилляции предсердий не рецидивировали, сохраняется стойкий синусовый ритм. Также выяснилось, что в течение последних двух дней пациент самостоятельно отменил варфарин из-за появления кровянистых выделений при дефекации (в анамнезе у больного – хронический геморрой, ранее кровотечений не отмечал). Амбулаторно МНО с момента выписки не контролировал.

При исследовании МНО с помощью портативного коагулометра результат – 2,9, варфарин рекомендовано продолжить принимать в прежней дозе – 6,25 мг. Вследствие жалоб на кровь в кале, геморрой пациент направлен на консультацию к колопроктологу ГКБ № 24. Проведена плановая геморроидэктомия, что потребовало замены варфарина на низкомолекулярный гепарин. После стабилизации состояния пациента после операции прием варфарина возобновлен.

Пациент продолжил наблюдение в условиях амбулаторного кабинета. Проведена образовательная беседа о необходимости приема антикоагулянтов. В связи с финансовыми сложностями от приема ППОАК пациент отказался.

В течение двух месяцев наблюдение в кабинете проходило с контролем МНО 2–3 раза в месяц, подобрана доза варфарина, обеспечивающая стойкую гипокоагуляцию с достижением целевых значений МНО. За 20 месяцев наблюдения удалось достичь TTR 75 %. Доза варфарина колебалась в диапазоне 5–10 мг в различные периоды, тромбоземболических осложнений за это время не зафиксировано. Геморроидальные (или какие-либо другие) кровотечения не рецидивировали.

Наблюдавшиеся за время контроля периодические подъемы АД потребовали усиления гипотензивной терапии. Выявлено стойкое повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, не уступавшее изменениям диеты. Итоговая схема фармакотерапии (энналаприл 15 мг 2 р/сут, индапамид 2,5 мг 1 р/сут, соталол 80 мг 2 р/сут, аторвастатин 10 мг) позволила не только удерживать

синусовый ритм, целевые значения АД и ЧСС, но и добиться целевых значений параметров липидного спектра.

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 тромбозмболические и геморрагические риски) и назначить гиполипидемический препарат.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами было проведено ретроспективное исследование в период 2014–2015 годов в рамках наблюдательной программы за 388 пациентами в возрастной группе старше 18 лет. Все пациенты были экстренно госпитализированы в ГКБ № 24 г. Москвы по поводу мерцательной аритмии: ФП, левопредсердное трепетание предсердий. При сопоставлении половозрастных характеристик наших больных с данными таких крупных зарубежных регистров, как GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF II, обратили внимание на преобладание в изучаемой нами популяции женщин (до 64,1 %), в то время как в зарубежных исследованиях доля женщин составила лишь 44,2 %. При этом женщины в нашей когорте оказались статистически значимо старше, чем мужчины ( $p < 0,0001$ ). Средний возраст больных в нашем исследовании составил 70,8 (62,6–77,8) года, что соответствует среднему возрасту пациентов в вышеперечисленных зарубежных регистрах 70 (61,5–77), 69,7 (69,6–69,8) и 70,3 (70,1–70,5) года соответственно [63, 132, 162]. Полученные результаты ожидаемо подтверждают тенденцию большей распространенности ФП у пациентов старшей возрастной группы и отражают демографическую ситуацию с гендерными различиями в продолжительности жизни в РФ, так как пожилая популяция в нашей стране представлена преимущественно женщинами.

На Рисунке 29 представлено распределение форм ФП в зарубежном регистре EORP-AF [53], отечественном регистре «РЕКВАЗА» [13] в сравнении с полученными нами результатами. При сопоставлении данных распределения форм ФП отчетливо видно преобладание пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в нашем исследовании (при достаточно низкой частоте встречаемости постоянной формы ФП). Полученные результаты можно объяснить административными особенностями стационара, на базе которого мы проводили данное исследование. Пациенты, что отражено в историях болезни, которые нами

были проанализированы, первоначально госпитализировались в основном в отделение интенсивной кардиологии для проведения кардиоверсии с целью восстановления синусового ритма.

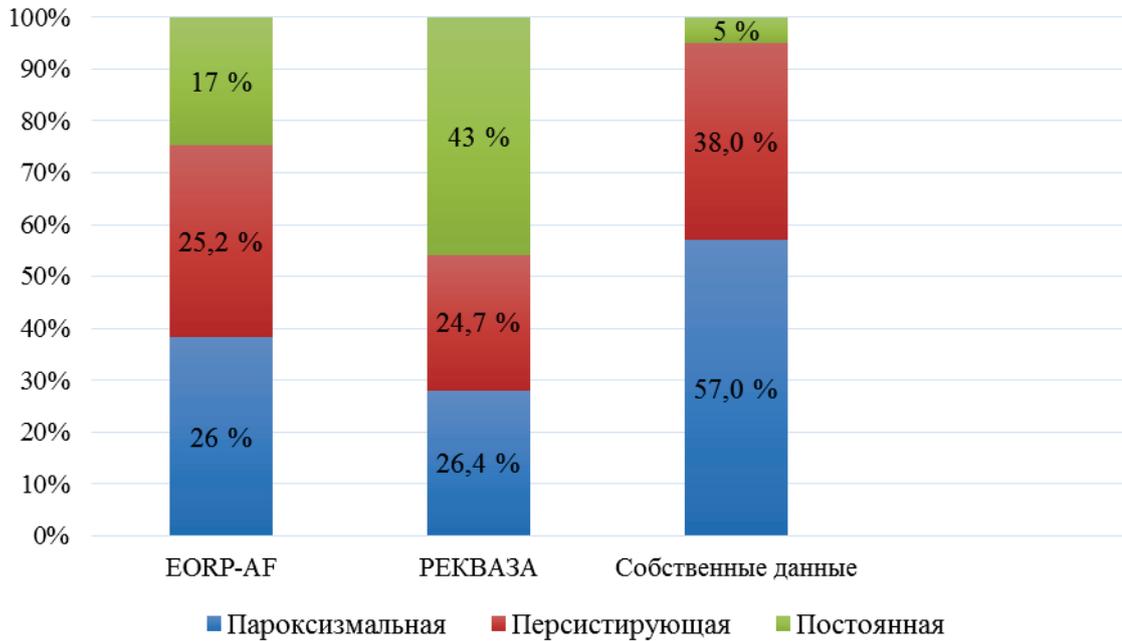


Рисунок 29 – Распределение пациентов по формам фибрилляции предсердий. Сравнение собственных результатов с зарубежным регистром EORP-AF и отечественным исследованием «РЕКВАЗА»

При изучении вопроса о нозологиях, ответственных за возникновение ФП, нами была отмечена высокая частота встречаемости ИБС в качестве основного диагноза (70,4 %), однако при более тщательном анализе историй болезни выяснилось, что лишь у 36,2 % удалось обнаружить убедительные анамнестические или лабораторно-инструментальные доказательства наличия данной патологии ( $p < 0,001$ ). При сопоставлении наших данных с крупными европейскими исследованиями, такими как GARFIELD [113] и AFNET [161], отчетливо прослеживается более низкая частота встречаемости ИБС по сравнению с полученными нами результатами (19, 28 и 70,4 % соответственно), что, вероятнее всего, можно объяснить более строгим подходом к диагностике данного заболевания в представленных зарубежных регистрах.

Частота встречаемости АГ у пациентов нашего исследования была также выше, чем в сравниваемых регистрах (78, 69, 92 % соответственно), однако стоит отметить тот факт, что в записях историй болезни лишь у 13,4 % данная нозология была вынесена в основной диагноз, хотя в качестве сопутствующей патологии была верифицирована у 91,9 % больных ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты подчеркивают недооценку и игнорирование практикующими врачами роли АГ как одного из основных этиологических факторов возникновения ФП.

Также обращает на себя внимание необычно высокая частота диагностики ХСН у больных, включенных в наше исследование по сравнению с вышеперечисленными европейскими регистрами (21, 29, 92,8 % соответственно). Важно отметить, что из 263 пациентов с доступными данными по ЭХО-КГ, лишь у 11 больных выявлена сниженная ФВ  $< 40$  %. По-видимому, такое несоответствие распределения между ХСН и выявлением дисфункции ЛЖ связано с гипердиагностикой этой нозологии из-за ошибочной интерпретации клинической картины самой ФП (одышка, слабость) как проявления сердечной недостаточности.

Таким образом, правильная диагностика таких основных сердечно-сосудистых факторов риска, как АГ, ИБС и ХСН, очень важна, поскольку корректная верификация этих заболеваний способствует не только адекватному подбору необходимой терапии, но и точной оценке тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Среднее значение суммы баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в нашем исследовании составило 4,6 балла. Аналогичный показатель в крупном европейском исследовании PREFER-AF [142] равен 3,4 балла, а в отечественном регистре RAFAC [41] составляет 3,8 балла. Более высокий риск тромбоэмболических осложнений у пациентов, включенных в наше исследование, подтверждает гипотезу о гипердиагностике некоторых состояний, являющихся факторами риска в шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Среднее значение суммы баллов по шкале HAS-BLED в исследуемой нами популяции было равно 1,9 балла. Данный

показатель нельзя отнести к высокому риску геморрагических осложнений, он не может являться фактором, лимитирующим назначение антикоагулянтной терапии, так как применение данной шкалы для практикующих врачей является инструментом для выявления потенциально модифицируемых факторов риска, воздействуя на которые, можно снизить риск осложнений, связанных с приемом антитромботических препаратов.

В исследуемой когорте пациентов нам удалось детально изучить динамику применения антитромботических препаратов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП. При проведении ретроспективного исследования и анализе полученных данных было выявлено, что большинство пациентов, а именно 99,1 %, имели показания для проведения антикоагулянтной терапии в соответствии с действующими рекомендациями по их применению. Вместе с тем подавляющая часть пациентов были с умеренным или низким риском развития кровотечений, а у большинства из них коррекция АГ могла приводить к дополнительному снижению данного риска. Обращает на себя внимание, что длительность существования ФП более одного месяца была зафиксирована у 67 % пациентов (медиана этого параметра – 36 месяцев (от 24 до 42)), у врачей поликлиник было достаточно времени для назначения антикоагулянтной терапии, однако большинство пациентов до поступления в стационар не получали профилактики антикоагулянтами (73,4 %), а адекватная профилактика инсульта с помощью антикоагулянтов в амбулаторных условиях проводилась лишь 14,9 % пациентов с ФП.

После поступления в стационар отмечается рост назначения адекватной антикоагулянтной терапии пациентам с ФП. Так, при выписке были назначены антикоагулянты (преимущественно в стационаре назначали варфарин, значительно реже – ППОАК) 86,3 % пациентам. Таким образом, в стационаре 28,1 % пациентов была назначена адекватная тромбопрофилактика (пациенты находились на подобранной дозе варфарина и ППОАК).

В нашей работе также было показано, что, несмотря на выявленную положительную динамику в соблюдении адекватного проведения

антикоагулянтной терапии в стационарных условиях и возрастающую информированность врачей стационара о необходимости проведения профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, в амбулаторном звене ситуация остается по-прежнему далекой от рекомендаций экспертов по ведению пациентов с данной патологией. Аналогичные выводы получены и в отечественных амбулаторных регистрах «Профиль-П» [30] и «РЕКВАЗА» [13], в которых доля пациентов, не принимающих терапию антикоагулянтами, составила 51 и 95,8 % соответственно. В зарубежных регистрах с аналогичным дизайном продемонстрирована более высокая приверженность клиническим рекомендациям в плане назначения антикоагулянтной терапии (по данным исследования PREFER in AF [142] доля пациентов, не получающих ОАК, составила 15,6 % случаев, а в регистре ORBIT-AF – 23 % [162]).

Для оценки приверженности пациентов к назначенной антикоагулянтной терапии в среднем через 13 месяцев (от 10 до 14 месяцев) после выписки из стационара мы провели телефонный опрос 176 амбулаторных пациентов из 388 исходно включенных в исследование.

При телефонном контакте удалось выяснить, что доля пациентов, принимающих варфарин, сократилась до 25,6 % (45 пациентов), а количество больных, принимающих ППОАК, напротив, увеличилось до 33,5 % (59 пациентов). Также значительная часть пациентов – 34,1 % (60 пациентов) перешла на антитромботическую терапию АА. Важно отметить, что, несмотря на снижение частоты встречаемости использования варфарина, улучшился контроль за МНО. Если сравнивать качество лечения варфарином пациентов до госпитализации в стационар (целевые значения МНО были достигнуты лишь у 21,1 % пациентов), то после выписки из стационара у 78,3 % пациентов отмечены целевые цифры МНО (36 пациентов из 45, принимавших варфарин после выписки). Таким образом, после выписки из стационара корректную профилактику развития тромбоэмболических событий (применение варфарина с

достижением целевых значений МНО или прием ППОАК в правильных дозировках) получали 59,1 % больных.

При сравнении результатов крупных европейских исследований с собственными данными мы выявили значимо более высокую частоту применения варфарина у зарубежных пациентов с ФП, чем в исследуемой нами популяции. Так, в регистре GARFIELD-AF частота приема варфарина практически вдвое выше – 41,9 %, чем в нашей популяции, и это несмотря на небольшое (с 55,5 %) снижение показателя в последние годы, произошедшее за счет применения больными ППОАК. Прием ППОАК в регистре GARFIELD-AF увеличился с 2,2 до 14,4 %, однако, несмотря на это, данный результат намного ниже, чем аналогичный показатель в нашем наблюдении, где ППОАК принимают 31,2 % пациентов.

Другие показатели, оценивающие количество больных, принимающих антиагреганты и не принимающих антитромботические препараты, в регистре GARFIELD-AF и нашем исследовании, оказались сопоставимы, а именно доля таких больных в GARFIELD-AF составила 21,7–22,7 %, в нашем исследовании – 8,7–10,4 % [258].

Данные другого европейского регистра (PREFER in AF), составленного с 2012 по 2013 год, демонстрируют частоту применения антагонистов витамина К как в комбинации с АА, так и в качестве монотерапии. В первом случае данный показатель составил – 66,3 %, а в виде монотерапии – только 9,9 % больных принимают антагонисты витамина К [188]. Применение ППОАК, по результатам данного регистра, было зарегистрировано только у 6,1 % больных. Также отмечается достаточно низкий процент пациентов, принимающих только АА или не принимающих антитромботическую терапию вообще. Результаты, полученные в данном исследовании, вдвое ниже, чем результаты, полученные у пациентов в исследуемой нами популяции: 6,5 и 11,2 % соответственно.

Можно ли считать полученные данные положительным результатом? Несомненно, ведь отмечается заметная тенденция к улучшению ситуации в целом и в амбулаторных, и в стационарных условиях, в основном за счет увеличения

доли пациентов, принимающих ППОАК. Преобладание пациентов, принимающих антагонисты витамина К, в зарубежных исследованиях, по сравнению с нашими данными, вероятнее всего, обусловлено адекватной организацией контроля параметров коагулограммы на амбулаторном этапе, что значительно повышает приверженность пациентов к назначенной терапии варфарином.

При телефонном контакте с пациентами мы узнавали причины отказа от проводимой антикоагулянтной терапии, и выяснилось, что во многих амбулаторных медицинских учреждениях имеется ряд проблем, приводящих к возникновению сложностей в контроле за принимаемой антитромботической терапией, особенно варфарином. Основная проблема заключается в необходимости обеспечения адекватного контроля параметров коагулограммы на фоне постоянного приема данного препарата. К сожалению, во многих медицинских учреждениях амбулаторного типа доступность контроля значений МНО является сложным вопросом, так как для получения результатов коагулограммы пациенту необходимо получение направления, для этого следует в течение нескольких дней ожидать своей очереди проведения консультации врача. Причем и результаты МНО становятся доступными для пациентов только через несколько дней. В дальнейшем пациенту необходима повторная консультация лечащего врача по предварительной записи для коррекции дозы антикоагулянта. Таким образом, отсроченный контроль за МНО приводит к несвоевременной и неправильной коррекции дозы варфарина, что является недопустимым и опасным для пациента.

В несколько раз повышается вероятность развития побочных действий от некорректной титрации дозы варфарина. С одной стороны, при значениях МНО ниже целевого диапазона не достигается достаточный антикоагулянтный эффект, что может приводить к тромботическим осложнениям, а с другой стороны, при значениях МНО, превышающих терапевтический диапазон, имеется высокий риск жизнеугрожающих геморрагических осложнений [211].

Важно также отметить, что в последнее время отмечается неуклонный рост частоты применения ППОАК с целью профилактики тромбоэмболических

осложнений ФП, но, несмотря на простоту использования данной группы препаратов, в исследуемой нами выборке мы часто сталкивались с неправильно назначенными дозами и кратностью приема ППОАК.

Пациенты, принимающие ППОАК, нуждаются в постоянном контроле и динамическом наблюдении на амбулаторном звене, что может оказать благоприятное воздействие на формирование приверженности к терапии, а также понизить риск возникновения нежелательных межлекарственных взаимодействий и развития геморрагических осложнений.

Основные усилия врачей должны быть направлены не на перевод пациентов, страдающих ФП, с варфарина на ППОАК, а на увеличение количества пациентов, которым проводится адекватная и надежная профилактика тромбоземболических осложнений.

Для своевременной и постоянной коррекции дозы варфарина создаются антикоагулянтные центры, где проходит обучение пациентов. Посещение таких кабинетов больными становится все более актуальным не только в зарубежных странах, но и в России. В отечественных источниках медицинской информации все чаще стали встречаться данные об опыте работы различных антикоагулянтных кабинетов в России [77, 145].

На основании анализа наших данных получены доказательства необходимости создания таких кабинетов для контроля лечения данной группы пациентов. Именно поэтому нами организована амбулаторная наблюдательная программа, где мы внедриli комплексный подход к ведению данной группы больных, реализовали образовательные программы для пациентов.

Отличительной чертой созданного нами антикоагулянтного кабинета являлось его функционирование на базе многопрофильного городского стационара, что создавало расширенные возможности для более эффективного ведения пациентов: при возникновении пароксизма ФП для восстановления синусового ритма осуществлялась госпитализация больного в отделение интенсивной терапии для кардиологических больных с последующим проведением кардиоверсии. Мультидисциплинарный подход с консультациями

врачей смежных специальностей обеспечивал комплексный подход в лечении коморбидных пациентов, снижая риски кровотечения на фоне принимаемой антикоагулянтной терапии.

Роль врача-кардиолога заключалась не только в поддержании длительной оптимальной гипокоагуляции с помощью варфарина или ППОАК, но и в мониторинговании и коррекции антиаритмической, липидоснижающей и гипотензивной терапии, воздействуя при этом на потенциально модифицируемые факторы риска и снижая риск возникновения геморрагических осложнений.

За рубежом имеется большой опыт по созданию и функционированию антикоагулянтных клиник. В некоторых зарубежных антикоагулянтных клиниках работают также фармацевты, контролирующие лечение непрямыми антикоагулянтами, а в других клиниках гематологи осуществляют основной контроль за такими пациентами.

В зарубежных клиниках также продолжает накапливаться опыт ведения больных силами среднего медицинского персонала. Более того, по данным исследования, опубликованного в 2011 году, в котором сопоставлялось качество ведения больных врачом и средним медработником, оказалось, что при передаче всех полномочий среднему медицинскому персоналу, эффективность проводимой антикоагулянтной терапии значительно повысилась [182]. Похожие результаты были получены и в Голландии при проведении рандомизированного исследования среди пациентов с фибрилляцией предсердий (n=712). В данном исследовании все пациенты были разделены на две группы, в 1-й группе контроль за корректностью приема антикоагулянтов осуществлял врач-кардиолог, проводивший плановый амбулаторный прием, а во 2-й группе – специально обученная медсестра. Выяснилось, что в группе пациентов, где контроль осуществлялся средним медицинским персоналом, было статистически значимо меньше количество летальных исходов, госпитализаций и побочных эффектов от назначенной антикоагулянтной терапии [84].

Таким образом, нет единого мнения, какие именно специалисты должны и могут работать в подобных клиниках. Например, Д. А. Сычев считает, что

основным специалистом, работающим в антикоагулянтном кабинете, должен быть именно клинический фармаколог, в обязанности которого должны входить не только верификация показаний к антикоагулянтам, контроль проводимого лечения, но и обучение пациентов [77].

Безусловно, мы высоко оцениваем результаты зарубежных исследований и уважаем мнение коллег, но, опираясь на собственный опыт, считаем, что в рамках отечественных реалий ведущим специалистом, осуществляющим контроль правильности проводимой терапии у данной когорты пациентов, должен быть именно кардиолог. В рамках работы амбулаторного консультативно-кардиологического кабинета врач часто сталкивается с необходимостью не только контролировать лечение антикоагулянтными препаратами, но и возникает потребность в принятии решений в отношении лечения основного заболевания и его осложнений.

К моменту проведения первого амбулаторного визита отмечается тенденция к снижению частоты адекватно проводимой антитромботической терапии, особенно данная тенденция прослеживается для пациентов, принимавших варфарин. Среди этих пациентов у 60,3 % при выписке из стационара были целевые значения МНО, на первом же визите в антикоагулянтный кабинет лишь у 28 % пациентов оказались целевые значения МНО, а к последнему визиту уже 76 % пациентов находились в целевом диапазоне значений МНО ( $p=0,002$ ).

Подводя итоги работы антикоагулянтного кабинета в период с 2016 по 2018 год, отметим, что мы добились следующих результатов: 34,19 % пациентов получают варфарин ( $TTR=64,6$  (29,9–76,9)), 52,14 % – ППОАК, 6,8 % – АА, что значительно отличается от данных, полученных у группы телефонного контакта после выписки (25,5, 33,5, 34,1 % соответственно) ( $p=0,0001$ ).

Сравнивая собственные данные, полученные по результатам работы кабинета, с результатами авторов других отечественных наблюдательных исследований и регистров, мы выявили большой разброс в частоте использования АК различных групп, вариабельность которого можно интерпретировать,

опираясь на региональные особенности организации и финансирования здравоохранения, статус лечебного учреждения и сроки проведения исследования [57].

Так, по результатам RAFAC (Москва), проведенного в 2012–2015 годах, варфарин удалось назначить 71,4 % пациентам из когорты в 325 больных с неклапанной формой ФП, которые находились на амбулаторном наблюдении в течение  $34 \pm 8,6$  месяца, причем только у 41 % больных за два года удалось добиться поддержания целевых значений МНО более 60 % времени (TTR), а за три года наблюдения – только у 30 % больных [7].

В Волгограде в 2012 году при поведении ретроспективного одномоментного исследования 263 историй болезни пациентов с неклапанной ФП было показано большое (71,9 %) значение больных, использовавших варфарин в условиях стационара, из которых целевые значения МНО были достигнуты у 72 % пациентов [37].

Данные, полученные в нашем исследовании, а именно время нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR), рассчитанное по методу Rosendaal [51], которое находилось в диапазоне от 29,9 до 76,9 %, в среднем – 64,6 %, сопоставимы с исследованием ROCKET-AF, где данный показатель составил 55,2 % [189], и это с учетом того, что в нашем исследовании измерение проводилось на более коротком временном отрезке.

Конечно, эти достижения нельзя считать целевым результатом. В зарубежных исследованиях демонстрируется, что путем реализации пациентских программ можно значительно улучшить качество лечения варфарина – увеличить TTR с 55 до 69,2 %, и на исходно больших популяциях пациентов [94].

Отечественные наблюдения также содержат обнадеживающие результаты, в достижении более высоких значений TTR. Так, в г. Курске и Курской области, например, внедрение в системы централизованного мониторинга лечения варфарином позволило в популяции из 637 пациентов, из которых 351 были с ФП, добиться TTR >70 при длительности мониторинга в 24 месяца. Данное наблюдение сопровождалось низкой частотой тромботических и геморрагических

осложнений [129, 130]. Справедливости ради нужно отметить, что исследователи среднее TTR рассчитывали без учета первых трех анализов, полученных на этапе титрования дозы варфарина. Мы в своей работе этот период включали в расчеты ввиду меньшей длительности наблюдения.

В нашей работе значимые положительные результаты лечения пациентов с ФП, проходивших наблюдение в антикоагулянтном кабинете, по сравнению с пациентами группы телефонного контакта были продемонстрированы в нашей работе, при сопоставлении таких ключевых показателей, как смертность, количество перенесенных за время наблюдения нефатальных инсультов и больших геморрагических осложнений. Так, за время работы кабинета не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода, случая тромбоэмболических и больших геморрагических осложнений. Прослеживается четкая зависимость роста числа смертей ( $p=0,031$ ), роста компонентного показателя смерть + нефатальный инсульт ( $p=0,018$ ) и значимых кровотечений ( $p=0,013$ ) от вида амбулаторного наблюдения. Так, при сравнении данных групп в плане эффективности и безопасности лечения пациентов с ФП существенное превосходство показала группа наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета.

Важно отметить, что полученные данные были справедливы и после разделения групп по возрасту 77 лет и моложе, учитывая выявленные различия по возрасту больных, в сравниваемых когортах. Однако структура распределения пациентов по баллам шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc и HAS-BLED статистически значимо не различалась, что свидетельствует о том, что полученные выводы нельзя объяснить более сложной коморбидностью и более старшим возрастом лиц группы телефонного контакта.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало широкие возможности работы кабинета антикоагулянтной терапии, созданного на базе дневного стационара многопрофильной клиники и эффективные результаты лечения пациентов с ФП по сравнению с общепринятой тактикой амбулаторного поликлинического наблюдения. Так, при посещении данного кабинета и наблюдения у врача-кардиолога, осуществляющего не только коррекцию

антикоагулянтной терапии, но и комплексное лечение и наблюдение больных по основному и сопутствующему заболеванию, удалось поддерживать высокую приверженность больных к приему АК, обеспечивать низкую частоту возвращения к АА, сохранить высокое качество терапии ППОАК и варфарином с достижением у 34,2 % пациентов оптимальной гипокоагуляции (TTR>60 %), создать условия для предотвращения серьезных неблагоприятных исходов у наблюдавшихся пациентов и обеспечить надежную профилактику как тромбозмболических, так и больших геморрагических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Сформированная наблюдательная программа из 388 амбулаторных и стационарных пациентов с ФП показала достаточно низкий уровень использования АК, 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 многопрофильного стационара, отмечалась тенденция к возрастанию использования адекватной антикоагулянтной терапии: к последнему визиту варфарин получали 34,2 % пациентов (TTR=64,6 (29,9–76,9) %), ППОАК в правильно подобранных дозах – 52,1 %, а АА – 6,8 %, тогда как в группе телефонного контакта частота приема тех же препаратов составила 25,5, 33,5, 34,1 % соответственно ( $p = 0,0001$ ).

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

5. Создание антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара многопрофильной больницы является эффективной мерой, позволяющей значительно повысить эффективность лечения пациентов с ФП – у пациентов, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете, зафиксирован более низкий уровень смертности пациентов ( $p = 0,031$ ), снижение компонентного показателя смерть + инсульт ( $p = 0,018$ ) и частоты возникновения геморрагических осложнений ( $p = 0,013$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо создание кабинетов контроля антикоагулянтной терапии на базе многопрофильных стационаров, так как организация подобных амбулаторных подразделений создает благоприятные возможности для мультидисциплинарного подхода в сложных клинических случаях. Появляется возможность госпитализации в отделения для проведения необходимой антиаритмической терапии в случае рецидива пароксизма фибрилляции предсердий (дневной стационар или отделение интенсивной терапии), что значительно увеличивает приверженность пациентов к дальнейшему наблюдению в антикоагулянтном кабинете. Необходимым условием для оптимизации помощи пациентам является проведение образовательных программ, коррекция потенциально модифицируемых факторов риска.

2. Необходима разработка специального алгоритма комплексного подхода к лечению пациентов в условиях антикоагулянтного кабинета. Это позволяет осуществить более продуктивное совместное взаимодействие врача и пациента, а использование современных методов диагностики и контроля МНО обеспечивает положительные клинические результаты, которые в свою очередь обуславливают экономическую эффективность.

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. Это в целом существенным образом увеличивает риск развития геморрагических осложнений, снижая при этом эффективность проводимой антикоагулянтной терапии.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

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. Кутишенко, М. Л. Гинзбург // Клиницист. – 2012. – № 3–4. – С. 4–9.

36. Риск тромбозмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных с постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / И. В. Грайфер, Л. Е. Кувшинова, П. В. Долотовская [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (5). – С. 675–680.

37. Рычков, А. Ю. Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / А. Ю. Рычков, Н. Ю. Хорькова, А. В. Минулина // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 85–88.

38. Салпагарова, З. К. Оптимизация антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Салпагарова Зухра Казбековна. – М., 2017. – 24 с.

39. Сердечная, Е. В. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией

предсердий в практике врача терапевта / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева, И. Н. Рябая // Трудный пациент. – 2016. – № 4 – 5 (14). – С. 7–10.

40. Современный подход к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты / М. В. Хруслов, И. Ю. Уханова, В. И. Лобачев [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – № 6 (8).

41. Соколова, А. А. Возможности повышения эффективности и безопасности терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Соколова Анастасия Андреевна. – М., 2016. – 24 с.

42. Сулимов, В. А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования / В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, А. А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (2). – С. 116–123.

43. Сулимов, В. А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов / В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, А. А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (4). – С. 433–438.

44. Фибрилляция предсердий: Клинические рекомендации / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Е. З. Голухова [и др.]; ФГБУ «ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ. – М., 2017. – 65 с.

45. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра / О. Ю. Кореннова, С. Н. Мальцев, А. В. Петренко, Е. Ю. Булахова // Трудный пациент. – 2015. – № 13 (4). – С. 8–11.

46. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер // М.: Медиасфера, 1998.

47. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. Ю. Суворов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 18–24.

48. Хохлова, Ю. А. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике / Ю. А. Хохлова, Е. О. Алдохина, Ю. И. 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 тромбозов и тромбоэмболических осложнений: место апиксабана / И. С. Явелов // Трудный пациент. – 2015. – № 10–11. – С. 18–23.

51. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy / F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter, F. J. van der Meer [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol. 69 (3). – P. 236–239.

52. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D. A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P.1093–1100.

53. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry / G. Y. Lip, C. Laroche, G.-A. Dan [et al.] // *Europace.* – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 308–319.

54. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting / F. Al-Khalili, C. Lundstrom, S. Shulman, A. Majeed // *Eur. Hear. J.* – 2015. – Vol. 36 (1). – P. 544.

55. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists / R. Sørensen, B. Jamie Nielsen, J. Langtved Pallisgaard [et al.] // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 3 (3). P. 151–156.

56. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial

Fibrillation / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – P. 51

57. Ahrens, I. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease / Ahrens I, G. Y. Lip, K. Peter // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 104. – P.49–60.

58. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis / S. Kodama, K. Saito, S. Tanaka [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 427 – 436.

59. Al-Khalili, F. Discontinuation rates in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are mainly related to 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 CHADS<sub>2</sub> to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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. Ghatge, 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 FANTASIA 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. Bandiali, S. A. Shahzad [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 10 (3). – P. 283–291.

177. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORD-AF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) / A. J. Camm, G. Breithardt, H. Crijns [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58 (5). – P. 493–501.

178. Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in

Adults with Atrial Fibrillation / B. S. Manzoor, T. A. Lee, L. K. Sharp [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 37 (10). – P. 1221–1230.

179. Real-world antithrombotic treatment in atrial fibrillation: the EORP-AF Pilot survey / G. Y. Lip, C. Laroche, G.-A. Dan [et al.] // *Am. J. Med.* – 2014. – Vol. 127 (6). – P. 519–529.

180. Real-World Comparative Effectiveness, Safety, and Health Care Costs of Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients in the U.S. Department of Defense Population / K. Gupta, J. Trocio, A. Keshishian [et al.] // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2018. – Vol. 24. – P. 1116–1127. ‘

181. Real-world effectiveness and safety of oral anticoagulation strategies in atrial fibrillation: a cohort study based on a German claims dataset. / S. Mueller, A. Groth, S. G. Spitzer [et al.] // *Pragmat. Obs. Res.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–10.

182. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor–based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. – 2010. – № 137. – P. 263–272.

183. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system / W. Plesch, T. Wolf, N. Breitenbeck [et al.] // *Thromb. Res.* – 2008. – Vol. 123. – P. 381–389.

184. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation / D. Cohen, C. U. Chae, R. J. Glynn [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 659. – P. 21610240.

185. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial / A. Callahan, P. Amarenco, L. B. Goldstein [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2011. – Vol. 68 (10). – P. 1245–1251.

186. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population /

A. Amin, A. Keshishian, J. Trocio [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33 (9). – P. 1595–1604.

187. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry / M. W. Cullen, S. Kim, J. P. Piccini [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 461–469.

188. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 883–891.

189. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Gard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365 (10). – P. 883–891.

190. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data / C. Heneghan, A. Ward, R. Perera [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 322–334.

191. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? / T. F. Chao, C. J. Liu, K. L. Wang [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 635–642.

192. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence / S. Shore, P. M. Ho, A. Lambert-Kerzner [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313. – P. 1443–1450.

193. Snipelisky, D. Current strategies to minimize the bleeding risk of warfarin / D. Snipelisky, F. Kusumoto // *J. Blood Med.* – 2013. – Vol. 4. – P. 89 – 99.

194. Southworth, M. R. Dabigatran and post marketing reports of bleeding / M. R. Southworth, M. E. Reichman, E. F. Under // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (14). – P. 1272–1274.

195. Stanley, K. Evaluation of randomized controlled trials / K. Stanley // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (13). – P. 1819–1822.

196. Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry / J. Stepinska, E. Kremis, A. Konopka [et al.] // *Kardiol. Pol.* – 2016. – Vol. 74 (4). – P. 362–371.

197. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation study: final results / B. A. Cohen, G. Feldman, K. Permanente [et al.] // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84 (2). – P. 527–539.

198. Tainan Municipal Hospital, E-DA Hospital, National Cheng-Kung University Hospital Dou-Liou Branch, Ministry of Health and Welfare, Taiwan. Comparison of Efficacy and Safety Among Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Non-Valvular Atrial Fibrillation (DARING–AF) – 2016 // URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02666157>. Accessed July 25, 2018.

199. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37 (38). – P. 2893–2962.

200. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2 / M. V. Huisman, K. J. Rothman, M. Paquette [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 (7). – P. 777–785.

201. The Mexican Registry of Atrial Fibrillation (ReMeFa) / S. Lara-Vaca, A. Cordero-Cabra, E. Martinez-Flores, P. Iturralde-Torres // *Gac. Med. Mex.* – 2014. – Vol. 150 (1). – P. 48–59.

202. The quality of oral anti-coagulation in general practice in patients with atrial fibrillation / S. Mueller, M. Pfannkuche, G. Breithardt [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 25 – P.247–254.

203. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England / C. Cowan, R. Healicon, I. Robson [et al.] // *Heart*. – 2013. – Vol. 99 (16). – P. 1166–1172.

204. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. ESC Scientific Document Group. / J. Steffel, P. Verhamme, TS Potpara [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39 (16). – P. 1330–1393.

205. Time in the therapeutic range during warfarin therapy in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. – A multicenter study of its status and influential

factors / K. Okumura, T. Komatsu, T. Yamashita [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. – 2011. – Vol. 75. – P. 2087–2094.

206. Trends in incidence and mortality in the hospital diagnosis of atrial fibrillation or flutter in Denmark, 1980 – 1999 / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde, L. S. Mortensen // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 103. – P. 78 – 84.

207. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users / D. M. Witt, T. Delate, N. P. Clark [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8 (4). – P 744–749..

208. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the international realize AF survey / H. Gamra, J. Murin, C. E. Chiang [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 2 (107). – P. 77–87.

209. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study / J. B. Olesen, G. Y. Lip, M. L. Hansen [et al.] // *BMJ*. – 2011. – Vol. 342. – P. 124.

210. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation / M. Lind, M. Fahlen, M. Kosiborod [et al.] // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 32–35.

211. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry / J. Oldgren, J. S. Healey, M. Ezekowitz [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 1568–1576.

212. Wasserlauf, G. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk / G. Wasserlauf, S. M. Grandi, K. B. Filion // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112 (3). – P. 454–460.

213. Wattigney, W. A. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998 / W. A. Wattigney, G. A. Mensah, J. B. Croft // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155. – P. 819–826.

214. Witt, D. M. Non-vitamin K anticoagulant dose selection: it's best to read and

follow the directions / D. M. Witt, A. L. Hansen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 2605–2607.

215. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 8 (129). – P. 837–847.

216. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation / A. J. Camm, P. Amarenco, S. Haas [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (14). – P. 1145–1153.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АА – антиагреганты

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АД<sub>ср</sub> – среднее артериальное давление

АК – антикоагулянты

АСК – ацетилсалициловая кислота

ББ – бета-блокаторы

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

ЛЖ – левый желудочек сердца

ЛП – левое предсердие

МНО – международное нормализованное отношение

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты

СД – сахарный диабет

САД – систолическое артериальное давление

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

- СМП – скорая медицинская помощь
- ФИ – фракция изгнания
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭХО-КГ – эхокардиография
- СКД-ЕПИ – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация по сердечному ритму)
- MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study
- TTR – Time in Therapeutic Range (время нахождения в целевом диапазоне значений)