

На правах рукописи

Габитова Мария Александровна

**ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК РАЗВИТИЯ
ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 75
ЛЕТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ
НА ТЕРАПИИ ПРЯМЫМИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ**

14.01.05 — кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

МОСКВА — 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Напалков Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, отдел клинической кардиологии, ведущий научный сотрудник;

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», главный кардиолог Самарской области, заместитель главного врача по медицинской части

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «13» октября 2020 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ.208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма среди взрослого населения Европы и Америки, имеющее тенденцию к быстрому росту [P. Heidenreich et al., 2016]. Число таких пациентов увеличивается по мере старения населения: чем старше пациент, тем более вероятна ФП [J. Heeringa et al., 2006]. По-видимому, настоящее их количество значительно больше, поскольку течение аритмии часто бывает бессимптомным [EHRA PRACTICAL GUIDE, 2015] либо длительность пароксизмов крайне мала и не мотивирует пациента обратиться за медицинской помощью.

Для профилактики тромбоэмболических событий, как одних из наиболее угрожающих осложнений ФП применяются пероральные антикоагулянты [A.M. Gallagher et al., 2014]. Возможен выбор одного из двух вариантов терапии: антагонисты витамина К (варфарин) или прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Форма и длительность ФП при выборе терапии значения не имеет, однако старческий возраст может вносить сложности в ее выбор. Во-первых, такие пациенты отличаются полиморбидностью, во-вторых, они реже обращаются к кардиологу по поводу беспокоящей их аритмии (это отмечено в исследовании EHS-AF) [R. Nieuwlaat et al., 2005]. В результате антикоагулянтная терапия либо не назначается, либо назначается в некорректной дозе и отменяется без показаний [S. Fumagalli et al., 2012].

Субанализы крупных исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) позволяют говорить о превосходстве ПОАК над варфарином и в отношении предотвращения ишемических катастроф, и в отношении большей безопасности их длительного приема [EHRA PRACTICAL GUIDE, 2015]. Проведенные в последние годы исследования, ставившие своей целью сравнить варфарин и ПОАК у пациентов пожилого и старческого возраста, а также долгожителей [T.F. Chao et al., 2015], полностью подтверждают данные субанализов. Кроме того, прием ПОАК сам по себе гораздо удобнее, поскольку не требует регулярного лабораторного контроля. Ряд работ были посвящены сравнению варфарина и всего класса ПОАК, другие – с отдельными представителями данного класса: на финальный результат это никак не влияло. Анализ данных реальной клинической практики демонстрирует аналогичный результат [G. Patti et al., 2018]. Несмотря на такое положительное для ПОАК сравнение с варфарином, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с их применением. Прежде всего, это касается предпочтительного выбора препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

Говоря о пациентах старческого возраста, исследователи все чаще сходятся во мнении, что возраст пациента сам по себе не всегда определяет геморрагический и ишемический риск [R.E. Hubbard et al., 2009]. Гораздо важнее определить степень выраженности синдрома старческой астении (синдрома «хрупкости») [Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., 2018]. Это

собираетелное понятие, включающее данные о сопутствующих патологиях, психическом статусе пациента и физическом состоянии. В европейской популяции около 14% всех пожилых пациентов относятся к категории «хрупких» [R.M. Collard et al., 2012]. По данным российского исследования, на сегодняшний день единственного, в российской популяции «хрупкими» признаются от 21 до 44% популяции [N.A. Gurina et al., 2011].

До настоящего времени не проводилось прямых сравнительных исследований, ставящих своей целью напрямую сопоставить эффективность и безопасность ПОАК у пациентов в возрасте ≥ 75 лет с ФП неклапанной этиологии. Также ранее не проводилось оценки вклада степени старческой астении в провокацию геморрагических и ишемических осложнений у пациентов старческого возраста.

В нашем проспективном когортном исследовании сравниваются эффективность и безопасность применения ПОАК (дабигатрана, апиксабана и ривароксабана) у пациентов с ФП неклапанной этиологии в возрасте ≥ 75 лет; кроме того, проводилась оценка вклада синдрома старческой астении в развитие геморрагических и ишемических осложнений.

Степень разработанности темы

В ходе исследования проведено клиническое обследование и наблюдение за 102 пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ) старческого возраста (≥ 75 лет). Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФПНЭ в возрасте ≥ 75 лет. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

Цель исследования

Определить прогностическую ценность немодифицируемых и частично модифицируемых факторов риска в развитии геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии.

Задачи исследования:

1. Определить продолжительность приема ПОАК до возникновения первого геморрагического события на различных препаратах данной группы (дабигатран, ривароксабан, апиксабан).
2. Оценить соответствие доз ПОАК, назначаемых пациентам в возрасте ≥ 75 лет, инструкциям по применению.
3. Сопоставить частоту развития геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан).
4. Выявить прогностическую значимость индекса «хрупкости» у пациентов с ФП старше 75 лет для риска развития геморрагических событий.

5. Выявить клинические и лабораторные факторы, обуславливающие риск кровотечений у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет, принимающих ПОАК.

Научная новизна исследования:

- Впервые в параллельных группах проведена оценка риска геморрагических событий на основании оценки индекса «хрупкости» у пациентов очень пожилого возраста.
- Впервые проведена оценка безопасности терапии ПОАК в зависимости от длительности приема антикоагулянтов у пациентов в возрасте 75 лет и старше.
- Впервые проанализирован вклад лабораторных показателей и сопутствующих патологий в развитие геморрагических и ишемических осложнений в данной возрастной группе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования дают основания рекомендовать проведение расчета индекса «хрупкости» с применением формулы К. Rockwood у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП неклапанной этиологии до дебюта терапии прямыми пероральными антикоагулянтами с целью минимизации риска развития малых клинически значимых кровотечений и выявления пациентов с высокой вероятностью реализации геморрагического риска. Также получены данные о наибольшей вероятности развития кровотечения у исследуемой группы пациентов в течение первых 12 месяцев приема ПОАК, что целесообразно учитывать в клинической практике.

Методология и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. В ходе работы использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка материала.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Все представители класса прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) при назначении в рекомендуемых дозах пациентам с ФП в возрасте ≥ 75 лет обладают хорошим профилем безопасности.
2. Степень старческой астении ассоциирована с высоким риском геморрагических событий у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет и требует оценки перед началом терапии ПОАК и, как минимум, на протяжении первых 12 месяцев лечения.
3. Возраст, сопутствующие заболевания и лабораторные маркеры, включая состояние почечной функции, не обладают прогностической значимостью в отношении риска развития кровотечений у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Также проведена проверка достоверности первичной документации (журнал учета больных, результаты лабораторных и инструментальных исследований, копии выписок из историй болезней, база данных).

Апробация диссертации состоялась 26 декабря 2019 г. на научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования. Автором самостоятельно проводился подбор пациентов, осуществлялось динамическое наблюдение за ними, при необходимости – коррекция проводимой терапии, по показаниям назначалось дообследование. Автору также принадлежит ведущая роль в статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Самостоятельно проделана работа по донесению результатов исследования до медицинского сообщества путем публикаций в научных изданиях и выступлений на научных конференциях по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В. Н. Виноградова, а также лечебно-диагностического отделения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 — «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 5 из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», а также представлены в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), в международных базах данных Web of Science и Scopus, в PubMed. Также опубликованы тезисы в European Stroke Journal supplement (2018 год) и Abstract Supplement to the European Journal of Preventive Cardiology (2020 год). В соавторстве было опубликовано монография «Прямые оральные антикоагулянты. Справочник кардиолога» 1-е издание (издательский дом АБВ-пресс, 2019 год).

Материалы диссертации были доложены на Европейском неврологическом конгрессе (ESOC, Гётеборг, 2018), конгрессе “Belt and Road” Association of Sino-Russian Medical Universities (Харбин, 2018 год). Материалы диссертации были приняты к выступлению с устным докладом на 5-м Международном Форуме АнтиКоагулянтной + антиагрегантной Терапии ФАКТplus2020 (Москва, 2020 год), а также к выступлению с постерным докладом на Европейском конгрессе профилактической кардиологии ESC Preventive Cardiology 2020 (Малага, 2020 год).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Диссертация написана на русском языке в объеме 146 страниц, иллюстрирована 27 таблицами и 21 рисунком. В списке литературы указано 166 источников: 12 отечественных и 154 иностранных.

Методы статистической обработки

Формирование базы данных осуществлялось с помощью программы MS Access 2013. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel и SPSS (версия 26.0.0) с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — среднеквадратичное отклонение, в некоторых случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов.

Графический анализ позволил наглядно представить динамику изучаемых явлений и различие их структуры по классам и группам. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности использовали критерий «хи-квадрат» (χ^2) К. Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса и F-критерий Фишера. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$ с учетом числа степеней свободы.

При обработке результатов применялся корреляционный анализ, были использованы критерии Пирсона, Фишера (ϕ), V Крамера, R Спирмана, Гамма и Тау Кендала. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки результатов наблюдений применялись непараметрические методы. При ненормальном распределении и малом количестве респондентов для подтверждения результатов использовался непараметрический критерий Манна-Уитни.

Дисперсионный анализ использован для определения влияния отдельных факторов на результат эксперимента, при этом исходят из положения о том, что существенность фактора в

определенных условиях характеризуется его вкладом в дисперсию результата. Регрессионный анализ использовался для установления соотношений между зависимой переменной и одной или более независимыми переменными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет собой открытое проспективное, нерандомизированное, наблюдательное, когортное, неинтервенционное исследование, проводимое в параллельных группах. Исследование проводилось в три этапа: отбор пациентов, анализ предшествующей истории приема ПОАК (если таковой был), наблюдение и анализ полученных проспективных данных. В исследование были включены пациенты с ФП в возрасте от 75 лет и получающие антикоагулянтную терапию одним из ПОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан) в полной или сниженной дозе. ФП подтверждалась при помощи 12-канальной ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ по Holter. Для исключения клапанной этиологии ФП (умеренного/тяжелого митрального стеноза) или протеза митрального клапана всем пациентам выполнялось ЭХО-КГ. У всех включенных пациентов риск развития ишемических событий в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc составил более 2 баллов у мужчин и 3 баллов у женщин. Не включались в исследование пациенты младше 75 лет, с обратимыми причинами и клапанной этиологией ФП, планирующие интервенционное лечение аритмии, а также перенесшие клинически значимое активное кровотечение в течение последних 6 месяцев накануне включения в исследования. Кроме того, не включались пациенты с рядом сопутствующих патологий (хроническая болезнь почек (ХБП) 4 и 5 стадий, аутоиммунными заболеваниями, патологией гемостаза).

В случае, если антикоагулянт был назначен пациенту до его включения в исследования, этот период приема ПОАК также включался в анализ, и исследование проводилось в три этапа. История антикоагулянтной терапии до момента достижения пациентом 75 лет не анализировалась. Части пациентов антикоагулянтная терапия во время исследования назначалась впервые, при этом некоторые из пациентов ранее имели опыт приема варфарина, в то время как другие не принимали антикоагулянтной терапии вовсе); в этом случае исследование состояло из двух этапов.

При включении в исследование проводился полный осмотр пациента, подробный сбор анамнеза, определялся риск развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc, а также риск развития кровотечений при помощи шкалы HAS-BLED. Пациентов обследовали при помощи аналоговой опросной шкалы Rockwood для определения индекса «хрупкости». Всем пациентам как при включении в исследование, так и при повторных визитах проводилось ЭКГ и/или суточное мониторирование ЭКГ по Holter. Пациентам с подозрением на ЯБЖ/ДПК выполнялась

эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). По мере необходимости выполнялся ряд дополнительных лабораторных и инструментальных исследований (ЭХО-КГ, УЗДГ сосудов нижних конечностей и сонных артерий), а также проводились консультации специалистов (невролог, сосудистый хирург). Повторные визиты проводились каждые 3 месяца, в случае необходимости – чаще. На каждом визите проводился перерасчет рисков ТЭО и геморрагических событий в соответствии со шкалами CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на основании представленных пациентом данных лабораторных и инструментальных исследований, а также новых данных анамнеза. По мере возможностей проводилась модификация доступных факторов риска развития осложнений (геморрагических и ишемических).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 102 пациента: 39 мужчин (38,2%) и 63 женщины (61,8%). Средний возраст составил 79,4±4,1 лет (минимальный возраст – 75 лет, максимальный возраст – 95 лет). Среднее значение риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 4,9±2.12, по шкале HAS-BLED – 1,6±0,7. Средний уровень индекса «хрупкости» соответствовал 0,352, т. е., в основном, пациентов выборки можно отнести к группе умеренной старческой астении.

Распределение пациентов в зависимости от принимаемого ПОАК, а также его дозы, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от ПОАК

| ПОАК | Доля от общего числа пациентов |
|---------------------------|--------------------------------|
| Дабигатран 110 мг (n=32) | 31,4% |
| Апиксабан 5 мг (n=4) | 4,9% |
| Апиксабан 2,5 мг (n=30) | 29,4% |
| Ривароксабан 20 мг (n=14) | 13,7% |
| Ривароксабан 15 мг (n=22) | 21,6% |

Из общего числа включенных пациентов 23 (22,55%) имели опыт приема варфарина до назначения ПОАК, 17 (16,7%) пациентов были переведены с варфарина на ПОАК в связи с лабильностью МНО или с не достижением целевого окна.

Из 102 пациентов, включенных в исследование, за период наблюдения умерли 7 человек. В 4 случаях летальных исходов причина смерти известна и не связана с приемом антикоагулянтной терапии (один случай острого панкреатита с исходом в панкреонекроз, два случая пищевой токсикоинфекции и один случай внебольничной полисегментарной пневмонии). Исключено из исследования 4 пациента: двое из них самостоятельно отменили

ПОАК и перешли на прием ацетилсалициловой кислоты, третий пациент отменил антикоагулянтную терапию без замены на другие группы препаратов, четвертый пациент перенес ишемический инсульт во время плановой тромбэктомии.

Клинические характеристики пациентов в группах различных ПОАК представлены в таблице 2. Представлены данные, полученные при включении пациентов в исследование.

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов в группах различных ПОАК

| Характеристика пациентов | Дабигатран (n=32) | Апиксабан (n=34) | Ривароксабан (n=36) | p – достоверность |
|--|-------------------|------------------|---------------------|--|
| Средний возраст | 78,6±2,9 | 82,0±5,4 | 79,2±2,6 | p₁=0,003 p ₂ =0,36 p₃=0,008 |
| Средний ИМТ, кг/м ² | 27,8±4,7 | 27,3±4,7 | 28,1±4,1 | p ₁ =0,71 p ₂ =0,76 p ₃ =0,48 |
| Средний показатель индекса «хрупкости» | 0,3±0,14 | 0,5±0,18 | 0,3±0,16 | p ₁ =0,27 p ₂ =0,76 p ₃ =0,43 |
| АГ | 29 (90,6%) | 33 (97,1%) | 35 (97,2%) | p ₁ =0,28 p ₂ =0,25 p ₃ =0,97 |
| ИБС | 12 (37,5%) | 15 (44,1%) | 14 (38,9%) | p ₁ =0,59 p ₂ =0,9 p ₃ =0,66 |
| ИМ | 5 (15,6%) | 4 (11,8%) | 5 (13,9%) | p ₁ =0,65 p ₂ =0,84 p ₃ =0,79 |
| ОНМК | 2 (6,3%) | 6 (17,7%) | 6 (16,7%) | p ₁ =0,16 p ₂ =0,19 p ₃ =0,91 |
| ТИА | 0 (0%) | 6 (17,7%) | 1 (2,8%) | p₁=0,013 p ₂ =0,35 p₃=0,04 |

| | | | | |
|-----|-----------|------------|-----------|-------------------------------|
| СД | 9 (28,1%) | 9 (26,5%) | 8 (22,2%) | p1=0,88 p2=0,58 p3=0,68 |
| ХСН | 9 (28,1%) | 10 (34,0%) | 7 (19,4%) | p1=0,9 p2=0,4 p3=0,34 |

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, p1 – дабигатран vs. аписабан; p2 – дабигатран vs. ривароксабан; p3 – аписабан vs. ривароксабан.

Средний возраст пациентов в группах дабигатрана и ривароксабана достоверно не отличался (p=0,31), в группе аписабана пациенты были достоверно старше (p=0,003 при сравнении дабигатрана и аписабана; p=0,08 при сравнении ривароксабана и аписабана). Среди сопутствующих патологий лидировала АГ, которая встречалась в 90,6% в группе пациентов, принимающих дабигатран, 97,1% в группе принимающих аписабан и в 97,2% среди принимающих ривароксабан. В отношении сопутствующей патологии пациенты в группах различных ПОАК различались только по количеству ТИА: среди принимающих аписабан показатель был достоверно больше (p1=0,013, p3=0,04).

Мы проанализировали соответствие назначенных доз ПОАК их инструкциям по применению. Анализировались только пациенты, принимавшие аписабан и ривароксабан, так как возраст всех включенных в исследование пациентов сам по себе являлся показанием для назначения дабигатрана в сниженной дозировке (Таб. 3).

Таблица 3

Соответствие назначенных доз ПОАК инструкция к препаратам

| Соответствие дозы ПОАК инструкции | Аписабан 5 мг*2 р/сут | Аписабан 2,5 мг*2 р/сут | Ривароксабан 20 мг/сут | Ривароксабан 15 мг/сут |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Соответствует | 4 | 23 | 13 | 9 |
| Не соответствует | 0 | 1 | 1 | 12 |
| Назначенная доза дискутабельна | 0 | 6 | 0 | 1 |

Наибольшее количество необоснованных назначений выявлено среди пациентов, принимающих ривароксабан в сниженной дозировке: 12 пациентов не имели показаний для снижения дозы. Среди тех, кому была назначена сниженная дозировка аписабана, 6 пациентов имели в анамнезе клинически значимое геморрагическое событие на фоне приема других ПОАК: 5 на фоне приема дабигатрана и 1 на фоне приема сниженной дозы ривароксабана. Один

из пациентов, принимающих 15 мг ривароксабана, также не имеет показаний к снижению дозы, но имеет в анамнезе кровотечение. В исследовании зафиксирован всего один случай необоснованного назначения полной дозы ривароксабана. На рисунке 1 представлены сводные данные относительно корректности подобранных доз ПОАК в выборке.

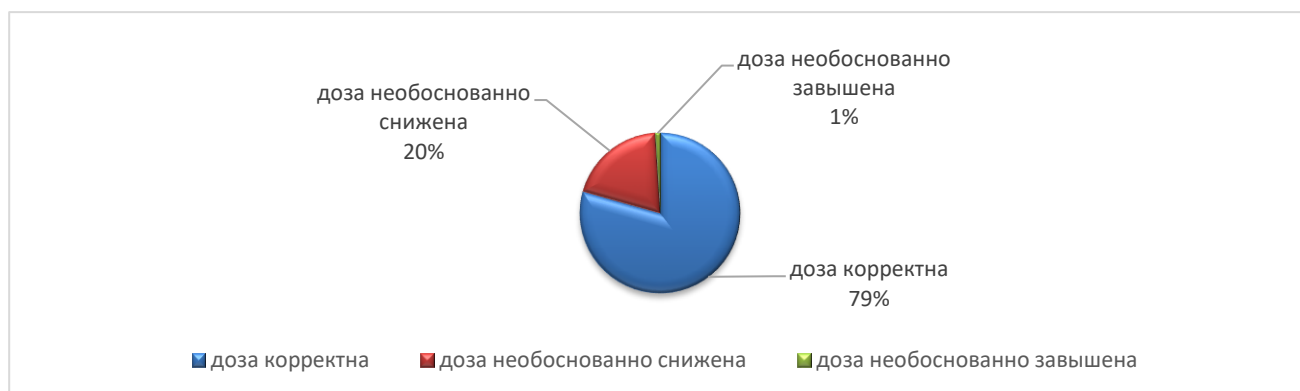


Рисунок 1 Распределение пациентов выборки в зависимости от обоснованности назначенной дозы ПОАК (в процентах)

Только 79% пациентов получали препарат в дозе, рекомендованной производителем. В 21% случаев дозировка не соответствовала рекомендованной (в 20% случаев была занижена без соответствующих показаний).

Как в ретроспективной, так и в проспективной частях исследования были зафиксированы эпизоды замены одного ПОАК на другой и/или замена дозы одного и того же препарата. В таблице 4 представлена полная информация о том, как выполнялась смена антикоагулянтной терапии.

Таблица 4

Варианты замены ПОАК в течение исследования

| Исходный ПОАК | № визита | ПОАК на замену | Число замен | Всего замен |
|---------------------------------|----------|------------------------------|-------------|-------------|
| Дабигатран 110 мг*2р/день | 1 | Апиксабан 2,5 мг*2 р/день | 7 | 11 |
| | | Ривароксабан 15 мг*1 р/день | 2 | |
| | 2 | Апиксабан 2,5 мг*2 р/день | 1 | |
| | | Ривароксабан 15 мг *1 р/день | 1 | |
| Апиксабан 2,5 мг *2 р/день | 1 | Ривароксабан 15 мг*1 р/день | 1 | 2 |
| | 3 | Дабигатран 110 мг*2 р/день | 1 | |
| Ривароксабан 20 мг *1 р/день | 1 | Дабигатран 110 мг*2 р/день | 1 | 10 |
| | | Ривароксабан 15 мг*1 р/день | 2 | |
| | 2 | Апиксабан 2,5 мг*2 р/день | 1 | |
| | 3 | Дабигатран 110 мг*2 р/день | 1 | |

| | | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
| | | Апиксабан 2,5 мг*2 р/день | 2 | |
| | | Ривароксабан 15 мг*1 р/день | 3 | |
| Ривароксабан 15 мг*1 р/день | 1 | Апиксабан 2,5 мг*2 р/день | 1 | 3 |
| | 3 | Дабигатран 110 мг*2 р/день | 2 | |

Всего за период исследования выявлено 26 эпизодов замены препарата у 24 пациентов (у 2 пациентов замена проводилась дважды). Из всех случаев замены 14 произошли до включения пациентов в исследование, 12 – на втором и третьем визитах. Среди всех ПОАК замена не зафиксирована только у принимавших апиксабан 5 мг*2 р/день. Чаще всего замене подвергались дабигатран (зафиксировано 11 замен за весь период наблюдения) и ривароксабан в дозировке 20 мг/сут (за время исследования решение о его замене было принято 10 раз). Препаратом выбора во всех случаях замены чаще всего становился апиксабан 2,5 мг*2 р/день (12 эпизодов из всех).

Из всех эпизодов замены ПОАК и/или снижения дозы только 9 случаев были связаны с развитием малого клинически значимого геморрагического события, в то время как остальные 16 проводились без каких-либо медицинских оснований.

В группе дабигатрана среднее значение по шкале риска CHA₂DS₂-VASc составило 4,5±1,41; значение соответствует высокому риску развития ТЭО и/или ишемического инсульта (4% в течение года). При этом наибольшее число пациентов набрали 4 и 5 баллов (рис. 2).

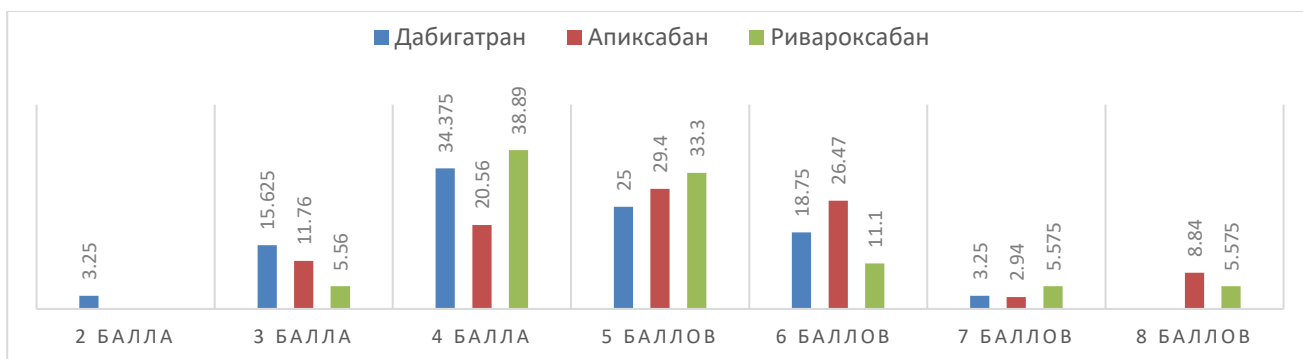


Рисунок 2. Распределение пациентов по шкале CHA₂DS₂-VASc в группах ПОАК (в %).

В группе апиксабана большинство пациентов набрали 5 баллов (10 пациентов: 29,4%). При этом средний показатель CHA₂DS₂-VASc составил 5,1±2.12, что соответствует 6,7%-ному риску развития ишемических катастроф в течение 1 года. Среди всех пациентов, включенных в исследование, наибольшее число набравших 8 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc выявлено именно в группе апиксабана.

В группе ривароксабана среднее значение риска по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 4,9±1,4, что так же, как и в случае дабигатрана, говорит о 4% годовом риске развития

ишемических событий. Наибольшее число пациентов набрали 4 и 5 баллов. Ни один из пациентов, как и в группе апиксабана, не получил 2 баллов.

Группы ПОАК достоверно не отличались между собой средними значениями по шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 5).

Таблица 5

Средние значения шкалы CHA₂DS₂-VASc в группах различных ПОАК

| | дабигатран | апиксабан | ривароксабан | р – достоверность |
|---|------------|-----------|--------------|------------------------------|
| Среднее значение CHA ₂ DS ₂ -VASc | 4,5±1,41 | 5,1±2.12 | 4,9±1,4 | p1=0,35 p2=0,17 p3=0,7 |

Примечание: p1 – дабигатран vs. апиксабан; p2 – дабигатран vs. ривароксабан; p3 – апиксабан vs. ривароксабан.

Риск развития геморрагических осложнений, рассчитанный по шкале HAS-BLED, статистически значимо не различался между различными группами ПОАК (табл. 6). Во всех группах наибольшее число пациентов набрали 1 балл, что соответствует умеренному риску развития геморрагических осложнений.

Таблица 6

Среднее число баллов по шкале HAS-BLED в группах различных ПОАК

| | дабигатран | апиксабан | ривароксабан | р – достоверность |
|--|------------|-----------|--------------|-------------------------------|
| Среднее число баллов по шкале HAS-BLED | 1,4±0,6 | 1,8±0,94 | 1,6±0,77 | p1=0,72 p2=0,84 p3=0,87 |

Примечание: p1 – дабигатран vs. апиксабан, p2 – дабигатран vs. ривароксабан, p3 – апиксабан vs. ривароксабан

Распределение пациентов по шкале HAS-BLED в группах ПОАК по количеству баллов представлено на рисунке 3.

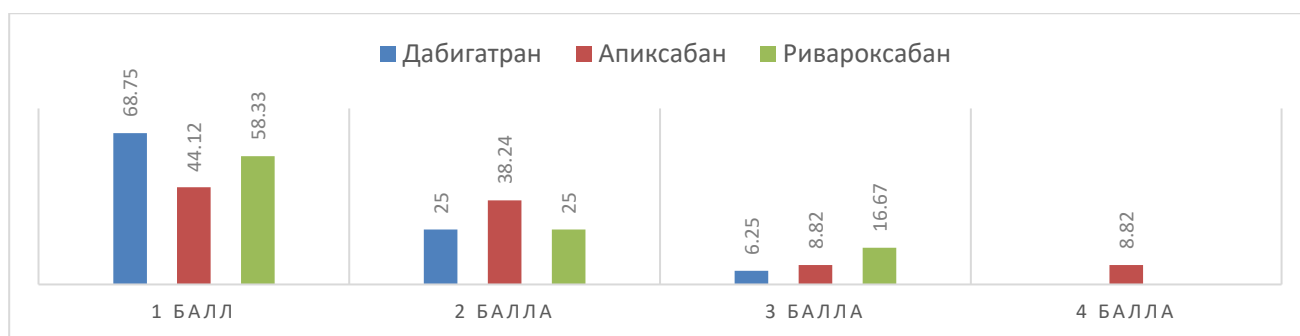


Рисунок 3. Распределение пациентов по шкале HAS-BLED в группах ПОАК (в %).

Большая часть группы (22 пациента – 68,8%) имели 1 балл, 8 пациентов (25,0%) - 2 балла. Пациентов, набравших 4 балла, в группе не было. В группе апиксабана наибольшее число пациентов также набрали 1 и 2 балла (15 и 13 пациентов, соответственно). Набравших 3 и 4 балла было значительно меньше (по 3 пациента в каждой подгруппе). В группе ривароксабана наибольшее число пациентов также набрали 1 балл по шкале HAS-BLED (21 пациент – 58,3%). Как и в группе дабигатрана, пациентов, набравших 4 балла, не было.

Среди лабораторных показателей – вероятных предвестников геморрагических событий – в рамках первого визита анализировались следующие параметры: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, гематокрит, уровень креатинина плазмы, а также расчетная СКФ по формуле СКD-EPI.

Таблица 7

Данные лабораторных исследований в группах различных ПОАК

| Показатель | Дабигатран | Апиксабан | Ривароксабан | p – достоверность |
|------------|------------|------------|--------------|-------------------------------|
| Эритроциты | 4,4±0,78 | 4,1±0,66 | 4,3±0,52 | p1=0,1 p2=0,16 p3=0,53 |
| Гемоглобин | 13,2±1,65 | 12,7±2,15 | 13±1,73 | p1=0,34 p2=0,73 p3=0,5 |
| Гематокрит | 40,2±5,148 | 37,3±5,73 | 39,1±5,38 | p1=0,9 p2=0,45 p3=0,25 |
| Тромбоциты | 218,9±63,3 | 216,3±64,9 | 232,6±57,79 | p1=0,87 p2=0,36 p3=0,27 |

| | | | | |
|---------------------|------------|------------|-----------|-------------------------------|
| Креатинин плазмы | 97,4±30,05 | 99,9±24,72 | 97±34,64 | p1=0,72 p2=0,96 p3=0,69 |
| СКФ | 60,8±17,34 | 54,6±14,7 | 57,5±15,3 | p1=0,12 p2=0,4 p3=0,44 |

Примечание: p1 – дабигатран vs. аписабан, p2 – дабигатран vs. ривароксабан, p3 – аписабан vs. ривароксабан, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

При сравнении групп пациентов, получающих ПОАК, в рамках выбранных показателей между собой, ни в одной из них не выявлено достоверно значимых различий.

За период исследования зафиксировано 19 малых клинически значимых кровотечений: 15 - в ретроспективной и 4 - в проспективной части (частота геморрагических событий в течение первого года приема ПОАК была в 3,75 раза больше, чем на втором году приема). В целом, геморрагические события оценивались в течение первых 18 месяцев приема ПОАК и/или от достижения пациентом возраста 75 лет (если ПОАК принимался ранее). Больших геморрагических событий за время исследования зафиксировано не было. Из всех кровотечений 10 состоялось в группе дабигатрана (все пациенты принимали препарат в дозе 110 мг 2 раза в сутки) и 9 в группе ривароксабана (5 у пациентов, принимающих 20 мг/сут, и 4 – у принимающих 15 мг/сут). В проспективной части исследования были зафиксированы только кровотечения у пациентов, принимающих ривароксабан в дозировке 20 мг – 4 эпизода. В группе аписабана не было зафиксировано геморрагических событий ни на про-, ни на ретроспективном этапах исследования. Замена ПОАК после кровотечения проводилась в 9 случаях.

В структуре всех геморрагических событий преобладают обширные гематомы и гематурия, также неоднократно наблюдались носовые кровотечения (рис.4).



Рисунок 4. Структура локализации кровотечений у пациентов исследуемых групп (в процентах)

Средняя длительность периода «настороженности» (от старта терапии ПОАК до реализации геморрагического события) составила $3,5 \pm 2,7$ месяцев. Самое раннее кровотечение наступило на 2-е сутки приема препарата, а самое позднее – через 12 месяцев (рис. 5).

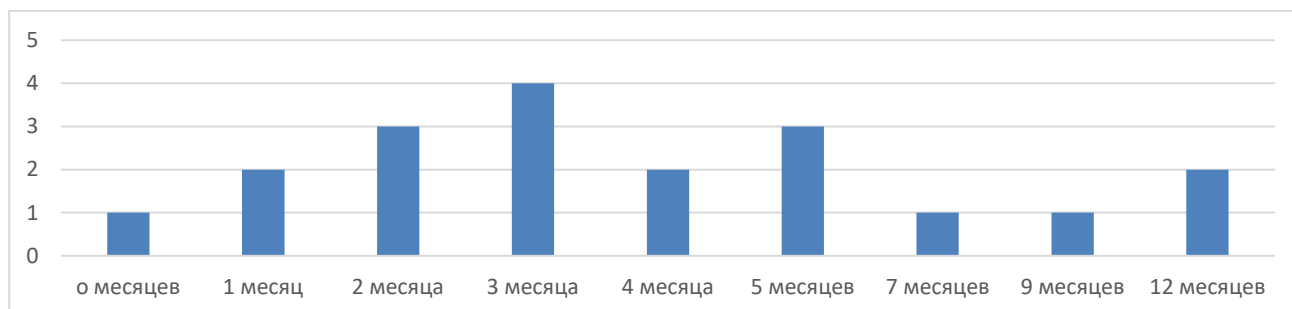


Рисунок 5. Распределение пациентов по срокам возникновения кровотечения после дебюта терапии ПОАК (в абсолютных значениях)

Для сравнения пациентов в группах с состоявшимися кровотечениями и без них учитывались данные, полученные при включении пациентов в исследование, то есть определялся исходный риск геморрагических событий (Табл. 8).

Таблица 8

Клинические характеристики групп пациентов с геморрагическим анамнезом и без него

| Характеристики пациентов | Кровотечения «+» (n=19) | Кровотечения «-» (n=83) | p – достоверность |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| Мужчины | 8 (42,1%) | 32 (38,56%) | |
| Женщины | 11 (57,9%) | 51 (61,44%) | |
| Средний возраст | $81,3 \pm 5,83$ | $79,7 \pm 3,64$ | 0,12 |
| Средний ИМТ, кг/м ² | $27,2 \pm 4,95$ | $27,9 \pm 4,46$ | 0,54 |
| Средний показатель индекса «хрупкости» | $0,5 \pm 0,14$ | $0,3 \pm 0,15$ | 0,001 |
| АГ | 18 (94,74%) | 79 (95,18%) | 0,94 |
| ИБС | 10 (52,63%) | 31 (37,35%) | 0,22 |
| ИМ | 3 (15,79%) | 11 (13,25%) | 0,77 |
| ОНМК | 3 (15,79%) | 11 (13,25%) | 0,77 |
| ТИА | 3 (15,79%) | 4 (4,82%) | 0,09 |
| СД | 3 (15,79%) | 23 (27,71%) | 0,28 |
| ХСН | 6 (31,58%) | 20 (24,1%) | 0,5 |

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Единственный параметр, сравнение по которому показало достоверные различия групп между собой – индекс «хрупкости», который в группе пациентов, перенесших кровотечение, оказался значимо выше ($p=0,001$).

Пациенты в обеих группах достоверно не отличались по средним значениям шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED: риск геморрагических осложнений был умеренным, риск ишемических катастроф высоким (Табл. 9). Группы достоверно не различались ни по одному из показателей (в обоих случаях $p>0,05$).

Таблица 9

Риски ишемических и геморрагических осложнений в группах пациентов с геморрагическим анамнезом и без него

| Показатель | Кровотечения «+» (n=19) | Кровотечения «-» (n=83) | p- достоверность |
|--|----------------------------|----------------------------|------------------|
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | 4,6 | 4,9 | 0,11 |
| HAS-BLED | 2,0 | 1,6 | 0,15 |

Различия между лабораторными показателями перенесших и не перенесших кровотечения пациентов представлены в таблице 10

Таблица 10

Данные лабораторных исследований в группах пациентов с кровотечениями и без геморрагических событий

| Показатель | Кровотечения «+» (n=19) | Кровотечения «-» (n=83) | p-достоверность |
|------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------|
| Эритроциты | 4,3±0,61 | 4,5±1,22 | 0,58 |
| Гемоглобин | 12,7±2,28 | 13,1±1,76 | 0,39 |
| Гематокрит | 38,2±6,68 | 39±5,25 | 0,63 |
| Тромбоциты | 221,7±80,77 | 223,6±57,82 | 0,9 |
| Креатинин плазмы | 94,8±19,65 | 99,5±31,63 | 0,55 |
| СКФ | 58,2±14,4 | 56,9±16,22 | 0,76 |

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Наиболее значимые различия между группами выявлены при сравнении уровня креатинина плазмы: в группе пациентов, не перенесших кровотечений, этот показатель выше. При этом уровень СКФ в группе кровотечений оказался несколько выше. Однако при статистической оценке данных между группами сравнения не обнаружено ни одного достоверного различия (p во всех случаях $>0,05$).

В соответствии с критериями шкалы Rockwood, оценивающей индекс «хрупкости», в зависимости от набранных баллов, пациентов распределили на 4 группы:

- Группа 1 (0-0,24) – составила 53 человека (52%)
- Группа 2 (0,25-0,49) – составила 39 человек (38,2%)
- Группа 3 (0,5-0,74) – составила 9 человек (8,8%)
- Группа 4 (0,75-1) – составила 1 человек (0,9%)

Половина пациентов, принимавших участие в исследовании, имеет низкую степень «хрупкости», чуть меньше 40% - умеренную степень. Количество пациентов высокой и очень высокой степени «хрупкости» составило около 10%.

Средний возраст в группах представлен в таблице 11. Говорить о достоверно более старшем возрасте в группе 4 некорректно, так как в нее включен только один пациент. В дальнейшем анализе данными этой группы было решено пренебречь. Как видно из таблицы, статистически значимо по возрасту различаются группы 1 и 3 ($p=0,046$).

Таблица 11

Средний возраст пациентов в группах разной степени старческой астении

| | Группа 1 (n=53) | Группа 2 (n=39) | Группа 3 (n=9) | Группа 4 (n=1) | p – достоверность |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--|
| Средний возраст | 79,4±3,01 | 79,9±4,7 | 82,9±5,78 | 88 | p1=0,98 p2=0,046 p3= 0,69 |

Примечание: p1 – группа 1 vs. группа 2; p2 – группа 1 vs. группа 3; p3 – группа 2 vs. группа 3

При сравнении результатов шкалы HAS-BLED наблюдается тенденция к росту геморрагического риска при прогрессировании старческой астении. Та же самая тенденция наблюдается в отношении шкалы риска ТЭО CHA₂DS₂-VASc и шкалы 5-летнего риска развития инсульта «Рискометр инсульта» (таблица 12).

Таблица 12

Средние показатели шкал риска у пациентов разной степени старческой астении

| Шкала | Группа 1 (n=53) | Группа 2 (n=39) | Группа 3 (n=9) | p – достоверность |
|----------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------|
| HAS-BLED | 1,4±0,82 | 1,8±0,82 | 2,1±0,86 | p1=0,019 p2=0,088 p3=0,6 |

| | | | | |
|--|----------|----------|----------|--------------------------------|
| CHA ₂ DS ₂ -VASc | 4,6±1,28 | 5,0±1,29 | 5,9±1,27 | p1=0,06 p2=0,018 p3=0,04 |
|--|----------|----------|----------|--------------------------------|

Примечание: p1 – группа 1 vs. группа 2; p2 – группа 1 vs. группа 3; p3 – группа 2 vs. группа 3
Структура геморрагических событий в группах представлена на рисунке 6.

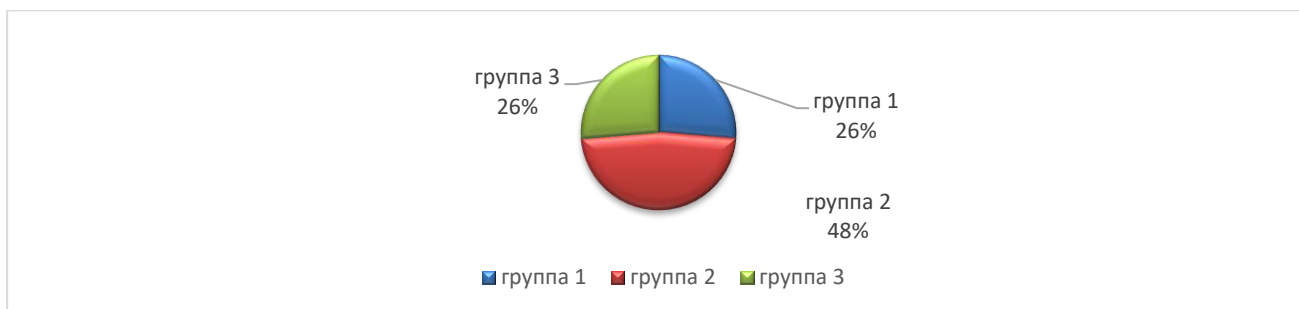


Рисунок 6. Распределение геморрагических событий в зависимости от степени старческой астении (индекса «хрупкости»)

В группе наиболее тяжелой старческой астении кровотечения зафиксированы не были, однако, поскольку группа состоит из одного пациента, данные неинформативны. Наибольшее число событий зафиксировано во 2 группе (9 пациентов – 47,4%), в группах 1 и 3 зафиксировано по 5 событий (26,3% в каждой группе, соответственно).

Для сравнительного анализа пациентов разделили на 4 возрастные группы:

- Группа 1 (75-79 лет) – 56 пациентов – 54,9%
- Группа 2 (80-84 года) – 34 пациента – 33,3%
- Группа 3 (85-89 лет) – 8 пациентов – 7,8%
- Группа 4 (90 лет и старше) – 4 пациента – 4,0%

Поскольку группы 3 и 4 оказались малочисленными, при статистической оценке они были объединены для получения более достоверных результатов. В таблице 13 отражены средние показатели шкал HAS-BLED, CHA₂DS₂-VASc и рискометр инсульта. Все пациенты имеют практически идентичный уровень риска геморрагических и ишемических катастроф.

Таблица 13

Средние показатели шкал риска у пациентов разных возрастных групп

| Шкала риска | Группа 1 (n=56) | Группа 2 (n=34) | Группа 3 (n=12) | p – достоверность |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| HAS-BLED | 1,59±0,1 | 1,59±0,8 | 1,83±0,3 | p1=0,83 p2=0,63 p3=0,56 |

| | | | | |
|--|----------|----------|----------|------------------------------|
| CHA ₂ DS ₂ - VASc | 4,48±0,2 | 4,41±0,3 | 4,58±0,5 | p1=0,5 p2=0,98 p3=0,73 |
|--|----------|----------|----------|------------------------------|

Примечание: p1 – группа 1 vs. группа 2; p2 – группа 1 vs. группа 3; p3 – группа 2 vs. группа 3

Структура геморрагических событий в возрастных группах представлена на рисунке 7.

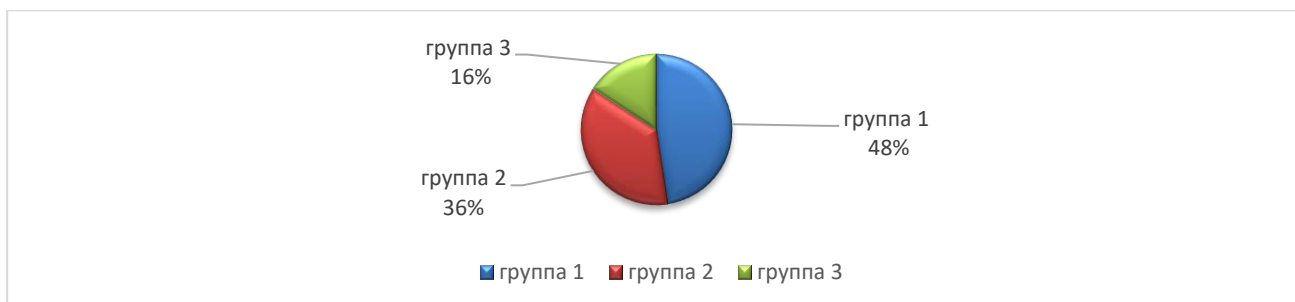


Рисунок 7. Распределение геморрагических событий в зависимости от возраста пациентов (в процентах)

Из 19 геморрагических событий 9 (47,4%) состоялись в первой группе, 7 событий (36,8%) во второй группе и 3 события (15,8%) – в третьей. Если же анализировать, как распределились кровотечения в возрастных группах, то наибольшее количество пациентов с геморрагическими осложнениями встречается в группе 2 (20,6% от всех включенных), в группе 1 их 16,1%. В группе 4 таких пациентов 25%, однако, количество больных в группе было значительно меньше, чем в остальных (что требует критического отношения к результатам).

Для того, чтобы оценить, в какой степени увеличение индекса «хрупкости» можно расценивать как предиктор развития геморрагических катастроф у пациентов в возрасте ≥ 75 лет с ФП, принимающих ПОАК, мы выполнили логистический регрессионный анализ (рис. 8).

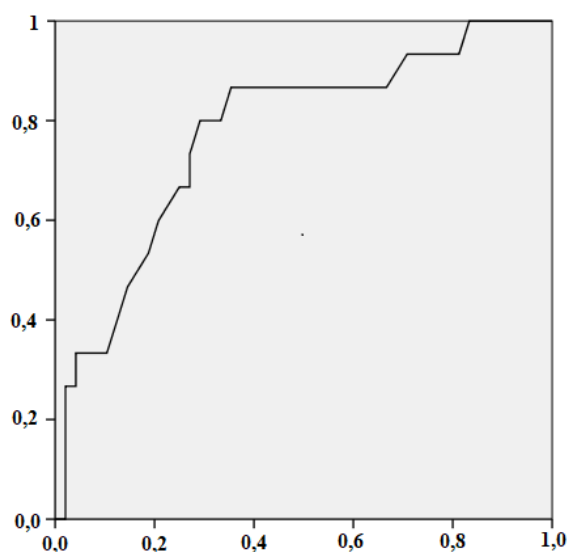


Рисунок 8. ROC-анализ влияния степени старческой астении (индекса «хрупкости») на риск развития кровотечений (ось X – специфичность, ось Y – чувствительность)

Площадь под кривой составила 0,775, что позволяет нам сделать вывод о высокой прогностической ценности расчета индекса «хрупкости»: чем большую степень выраженности синдрома старческой астении демонстрирует пациент по итогам анкетирования, тем с большей долей вероятности у него может развиваться риск кровотечений. Результат анализа в данном случае свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности индекса «хрупкости», как шкалы геморрагического риска.

Сила взаимосвязи между нарастанием степени старческой астении и увеличением риска развития кровотечений, рассчитанная на основе критерия хи-квадрат, оказалась высокой (V Крамера = 0,75), что подтверждает результат логистического регрессионного анализа.

Чтобы оценить, насколько сильно увеличивается степень выраженности синдрома старческой астении, мы провели логистический регрессионный анализ в трех возрастных группах пациентов: 75-79 лет, 80-84 года, 85 лет и старше.

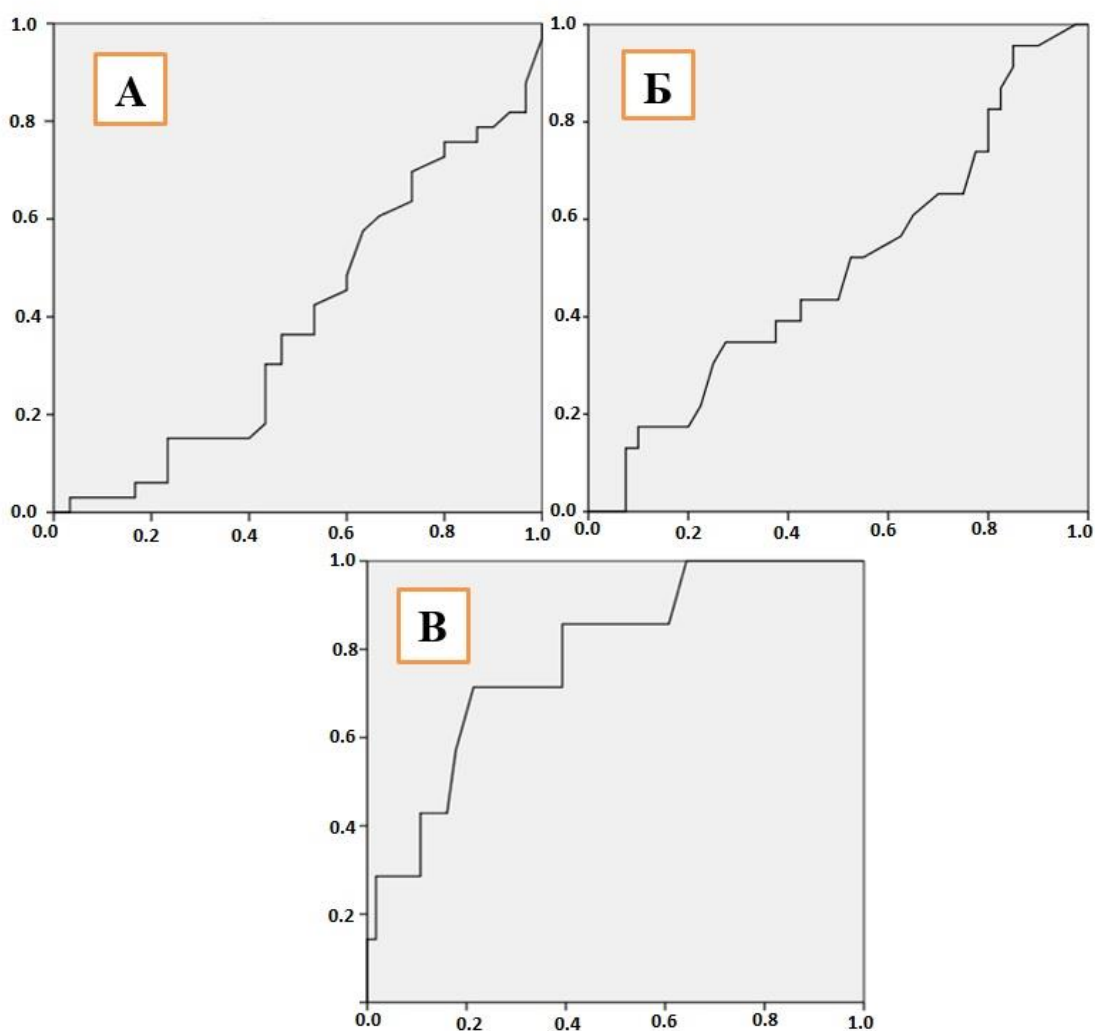


Рисунок 9. ROC-анализ влияния возраста на риск развития старческой астении (индекса «хрупкости») у пациентов 75-79 лет (А), 80-84 лет (Б), 85 лет и старше (Б)

Среди самых младших пациентов, включенных в исследование, вклад возраста в развитие старческой астении минимален среди всех (рис. 9А), площадь под кривой составила 0,39. При анализе более старших пациентов наблюдается большая взаимосвязь между возрастом и индексом «хрупкости» (рис. 9Б). Площадь под кривой нарастает, составляя 0,497, а кривая приближается к оси Y. Наибольшая площадь под кривой наблюдается при проведении анализа в группе самых пожилых пациентов – 0,784 (рис. 9В). График наиболее приближен к оси Y, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности оцениваемого параметра.

ВЫВОДЫ

1. Длительность «опасного» периода развития геморрагических событий с момента начала терапии прямыми оральными антикоагулянтами составляет 12 месяцев и не зависит от выбора препарата.
2. У 20 пациентов (19,6%) выявлено назначение необоснованно сниженной дозы апиксабана (n=7) и ривароксабана (n=13).
3. Все ПОАК продемонстрировали высокую степень безопасности у пациентов старческого возраста, страдающих ФП: ни на одном из препаратов за 1,5 года наблюдения не было зарегистрировано ни одного большого кровотечения. Малые кровотечения распределились следующим образом: дабигатран – 10, ривароксабан – 9, апиксабан – 0.
4. Показатель индекса старческой астении (индекса «хрупкости»), полученный с применением шкалы K.Rockwood, может рассматриваться как прогностический фактор развития геморрагических осложнений у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет ($p=0,001$).
5. Наличие коморбидной патологии (ИБС, сахарный диабет и хроническая сердечная недостаточность), а также уровень гемоглобина, тромбоцитов и показатель рСКФ не коррелировали с геморрагическими событиями у пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Расчет индекса старческой астении с помощью шкалы K.Rockwood целесообразно проводить у очень пожилых пациентов (75+) перед началом приема ПОАК с целью своевременного выявления пациентов с более высоким риском развития клинически значимых кровотечений.
2. Пациентам с ФП старше 75 лет рекомендуется проводить более тщательный и более частый мониторинг безопасности приема ПОАК в течение первых 12 месяцев с момента начала данной терапии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Габитова М.А.**, Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. / Лабораторные предикторы кровотечений у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые оральные антикоагулянты / **Медицинский совет** №21 стр. 27-30, 2019 (ВАК) DOI: [10.21518/2079-701X-2019-21-40-43](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-40-43)
2. **Габитова М.А.**, Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. / «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми оральными антикоагулянтами / **Сибирский научный медицинский журнал** том 39 №6 стр. 70-76, 2019 (ВАК) doi.org/10.15372/SSMJ20190609
3. **Габитова М.А.**, Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. / Оценка безопасности применения прямых оральные антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старческого возраста / **Рациональная фармакотерапия в кардиологии** №15 (6) стр. 802-805, 2019 (SCOPUS) DOI: [10.20996/1819-6446-2019-15-6-802-805](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-802-805)
4. Krupenin Pavel, **Gabitova Mariia**, Bordovsky Sergey, Kirichuk Yana, Napalkov Dmitry, Preobrazhenskaya Irina, Sokolova Anastasiya / Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly / *Journal of the Neurological Science* 394 (2018), p. 74-77 (SCOPUS) DOI: [10.1016/j.jns.2018.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.023)
5. Напалков Д.А., Соколова А.А., **Габитова М.А.**, Уддин Л.Н. / Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риск эмболии и кровотечения сопоставимы / **Рациональная фармакотерапия в кардиологии** №14 (5) стр. 785-789, 2018 (SCOPUS) doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-785-789
6. Фомин В.В., Свистунов А.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., **Габитова М.А.** / Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и старше: баланс эффективности и безопасности / **Терапевтический архив** том 89 №4 стр. 4-7, 2017 (SCOPUS) DOI: [10.17116/terarkh20178944-7](https://doi.org/10.17116/terarkh20178944-7)

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

МКБ – мочекаменная болезнь

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ОАК – оральные антикоагулянты

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФП – фибрилляция предсердий

ФПНЭ – фибрилляция предсердий неклапанной этиологии

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

ЯБЖ/ДПК – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки