

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Соколова Анастасия Андреевна

**Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных
пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском
тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

Фомин Виктор Викторович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1. Современные проблемы, возникающие при длительном наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию	20
1.2. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий, стратификация риска, понятие высокого тромбоэмболического риска.....	23
1.3. Стратификация геморрагических рисков у пациентов с фибрилляцией, получающих антикоагулянтную терапию.....	25
1.4. Понятие коморбидности, оценка ее влияния на геморрагические и тромбоэмболические осложнения и долгосрочную приверженность терапии у пациентов с ФП (пациенты старше 75 лет, пациенты с ХБП, пациенты с сахарным диабетом, пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением, ведение пациентов в периоперационном периоде).....	26
1.4.1. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов старше 75 лет.....	28
1.4.2. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек.....	31
1.4.3. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с сахарным диабетом.....	34
1.4.4. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и экзогенно-конституциональным ожирением.....	36
1.5. Предполагаемые факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП.....	39

1.5.1. Фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, у пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии дабигатран.....	39
1.5.2. Фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CYP3A5, CYP3A4 и ABCB1, у пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан.....	43
1.6. Современные подходы к периоперационному ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию при выполнении планового хирургического вмешательства.....	48
1.6.1. Схемы перипроцедурной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	50
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
2.1. Общая характеристика пациентов.....	55
2.2. Критерии включения и исключения из исследования.....	56
2.3. Дизайн исследований.....	58
2.3.1. Пошаговый дизайн второго этапа исследования.....	59
2.4. Методы исследования.....	61
2.4.1. Сбор анамнеза.....	61
2.4.2. Стратификация риска.....	62
2.4.3. Оценка почечной функции.....	65
2.4.4. Показания для снижения дозы ПОАК.....	66
2.4.5. Оценка риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля.....	67
2.5. Фармакокинетическое исследование.....	68
2.5.1. Фармакокинетическое исследование дабигатрана.....	68
2.5.2. Фармакокинетическое исследование апиксабана.....	69
2.6. Определение полиморфизмов генов CES1 и ABCB1 (дабигатран).....	70
2.7. Проведение генотипирования по полиморфизмам CYP3A5, ABCB1 и ABCG2 (апиксабан).....	70

2.8. Анализ исходов.....	71
2.9. Статистическая обработка материала.....	72
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
3.1. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование.....	73
3.2. Анализ исходов у пациентов, включенных в исследование.....	79
3.2.1. Предикторы геморрагических осложнений, развившиеся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.....	86
3.2.2. Анализ тромбоемболических осложнений, развившихся на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов, включенных в исследование.....	99
3.3. Характеристика групп пациентов в зависимости от принимаемого ПОАК.....	102
3.4. Анализ пациентов в подгруппах в зависимости от клинических характеристик.....	106
3.4.1. Анализ подгруппы пациентов старше 75 лет.....	107
3.4.2. Анализ подгруппы пациентов с хронической болезнью почек.....	114
3.4.3. Анализ подгруппы пациентов с сахарным диабетом.....	124
3.4.4. Анализ подгруппы пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением.....	134
3.5. Фармакогенетика и оценка остаточной концентрации дабигатрана у пациентов с ХБП 3 стадии.....	144
3.5.1. Клинические характеристики пациентов, включенных в субисследование с проведением фармакогенетического исследования и остаточной равновесной концентрации дабигатрана (n=112).....	144
3.5.2. Оценка фильтрационной функции почек.....	150
3.5.3. Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП и ХБП.....	152
3.5.4. Оценка особенностей фармакокинетики дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП.....	153

3.5.5. Оценка влияния генотипа по полиморфным маркерам rs1045642 и rs4148738 гена ABCB1 и rs2244613 гена CES1 на фармакокинетику дабигатрана.....	158
3.5.6. Геморрагические осложнения, развившиеся на фоне терапии дабигатраном.....	162
3.5.7. Влияние фармакокинетики на риски развития геморрагических осложнений.....	166
3.5.8. Влияние полиморфизмов генов ABCB1 и CES1 на риски развития геморрагических осложнений.....	167
3.6. Фармакогенетика и оценка остаточной концентрации апиксабана у пациентов с индексом Чарльсона >3.....	168
3.6.1. Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП, получающих терапию апиксабаном (n=44).....	172
3.7. Субисследование по ведению пациентов с ФП на ПОАК в период проведения плановых хирургических вмешательств.....	177
3.7.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование по периоперационному ведению пациентов с ФП.....	177
3.7.2 Характеристика антикоагулянтной терапии, проводившейся пациентам с фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде.....	179
3.7.3. Оценка соблюдения международных рекомендаций по модификации антикоагулянтной терапии при хирургических вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	183
3.7.4 Характеристика тромбоэмболических и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий.....	185
3.7.5 Особенности развития осложнений в зависимости от использованной схемы АКТ.....	189
3.7.6. Частота тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от применявшихся антикоагулянтов.....	190

3.8. Оценка прогностической значимости шкал риска развития осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	191
3.9. Предикторы развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении плановых хирургических вмешательств.....	192
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	200
4.1. Анализ клинико-демографических характеристик пациентов.....	200
4.2. Анализ назначения антикоагулянтной терапии в западных и Российских регистрах в сравнении с пациентами нашего исследования.....	204
4.3. Анализ исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию в западных и Российских регистрах в сравнении с данными собственного исследования.....	206
4.4. Анализ подходов к назначению антикоагулянтной терапии и долгосрочному ведению пациентов в группах пациентов старше 75 лет, с хронической болезнью почек, сахарным диабетом и экзогенно-конституциональным ожирением.....	208
4.4.1. Особенности ведения пациентов старше 75 лет.....	208
4.4.2. Особенности ведения пациентов с хронической болезнью почек.....	211
4.4.3. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом.....	213
4.4.4. Особенности ведения пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением.....	214
4.5. Особенности фармакогенетического и фармакокинетического подхода при использовании ПОАК.....	216
4.5.1. Анализ фармакогенетического и фармакокинетического исследования дабигатрана.....	216
4.5.2. Анализ фармакогенетического и фармакокинетического исследования апиксабана.....	219
4.6. Особенности периоперационного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию.....	220

4.7. Схема амбулаторного наблюдения за пациентами, получающими терапию ПОАК: в фокусе внимания группы повышенного риска событий...	222
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	225
ВЫВОДЫ	226
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	228
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	229
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	232

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Европейского общества кардиологов (ESC), представленным в обновлённых рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2020 года, на долю взрослого населения приходится от 2 до 4% пациентов с подобным вариантом нарушения ритма сердца [Falk R. H., 2001; Tsang T., 2003; Rasmussen L. H., 2012; Vjorck S, et al., 2013; Haim M, et al., 2015]. По данным Haim M et al. 2015, ожидаемый в ближайшем будущем прирост числа случаев увеличится в 2,3 раза. Данные цифры, в первую очередь, ассоциируются с неотвратимым старением населения и увеличением продолжительности жизни, а, во вторую - с активизацией и расширением технических возможностей поиска ранее не диагностированных нарушений ритма сердца [Hindricks G., et al. 2020].

Актуальность проблемы ФП и ее социально-экономическая значимость определяются большим числом неблагоприятных исходов. Являясь прогностически неблагоприятной, хотя и не жизнеугрожающей, аритмией, ФП приводит к пятикратному росту риска ишемического инсульта, увеличению риска летального исхода по любой причине в два раза, и, независимо от наличия других известных факторов риска, сама по себе является поводом попадания в стационар в каждом третьем случае от общего числа всех госпитализаций в связи с нарушениями сердечного ритма [Camm J.A., Singer D.E., 2014].

В настоящее время опубликовано множество рекомендаций, проведено большое число работ, актуализирующих проблемы патофизиологии, развития осложнений и лечения ФП. Однако даже при таком уровне изученности вопроса остается масса неясных моментов, прежде всего в вопросах профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО). И по сей день краеугольным камнем лечения и профилактики осложнений ФП является антикоагулянтная терапия, при проведении которой возникает главный вопрос: как достичь тонкого равновесия

между эффективностью препарата и его безопасностью, обеспечив максимальную защиту от тромбоэмболических осложнений и не увеличивая риск развития кровотечений? [Kaba R.A. et al., 2013].

В рутинной клинической практике информация о значимых факторах риска имеет значение для возможного улучшения методов прогнозирования и совершенствования подходов к профилактике неблагоприятных исходов. Особенно данное направление актуально у пациентов с фибрилляцией предсердий, на фоне которой резко возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Антикоагулянтная терапия снижает риск кардиоэмболического инсульта и системных эмболий при ФП во всей популяции пациентов с ФП. Преимущества ПОАК в сравнении с АВК заключаются в более быстром начале действия, меньшем числе лекарственных и пищевых взаимодействий, предсказуемом антикоагулянтном эффекте, не требующем лабораторного мониторинга [Даабуль И.С., 2018] показателей гемостаза [Eriksson B. I., Quinlan D. J., 2011].

Очевидно, что эффективность и безопасность лекарственного средства (ЛС) непосредственно зависят от частных клинических характеристик пациента и поэтому их применение требует индивидуального подхода [Скрипка А.И., 2019]. Оценка косвенных предикторов неблагоприятного применения антикоагулянтной терапии включая персонализированный подход к назначению ЛС с использованием фармакогенетического тестирования и оценки остаточной равновесной концентрации, представляется наиболее перспективным.

Во многих зарубежных и российских эпидемиологических исследованиях оценивались факторы риска, связанные с вероятностью развития первичного ишемического инсульта кардиоэмболического типа [Camm J.A., Singer D.E., 2014]. Всесторонне исследован вопрос о снижении частоты инсульта при ФП на фоне антикоагулянтной терапии [Ezekowitz M.D. et al., 2009; Patel M.R. et al., 2011; Granger C.V. et al., 2011, Золотовская А.И., 2019]. Однако, рандомизированные клинические исследования по ПОАК проводились на популяции в целом, без учета особенностей применения у коморбидных пациентов с различной сопутствующей патологией. Анализ основных аспектов течения ФП и развития ее осложнений с

учетом популяционных особенностей и разработка качественно выверенных моделей прогнозирования риска с использованием современных баз данных для выбора оптимальной тактики проведения первичной и вторичной профилактики инсульта на сегодняшний день остается очень актуальным вопросом во всем мире [Kaba R.A. et al., 2013, Золотовская А.И. 2019]

Степень разработанности темы

В Российской Федерации проведено большое число исследований, по распространенности ФП в популяции и нюансам проводимой терапии [Решетько О.В. и соавторы, 2019]. Однако ряд ограничений многих публикаций не позволяет всестороннее охватить существующие проблемы коморбидности пациентов с ФП, а также тромбоземболических и геморрагических осложнений, развивающихся при длительном применении антикоагулянтов. Проведения обобщенного анализа исследований невозможно из-за разницы в дизайнах исследований, задачах исследований и клинических характеристиках пациентов. Также сильно различается продолжительность наблюдения, а максимальные сроки непрерывного наблюдения за пациентами, получающими АКТ, составляет 1-2 года. Полученные данные свидетельствуют о необходимости создания новых регистров для больных ФП и увеличения масштаба таких исследований в России. Данные, полученные в ходе такого анализа, помогут сформировать подходы к выбору стратегии антикоагулянтной терапии в зависимости от индивидуальных характеристик пациентов и, ожидаемо, повысить эффективность и безопасность лечения.

Цель исследования

Разработка оптимизированного подхода амбулаторного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий и различной коморбидной патологией для повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Задачи исследования

1. Определить частоту тромбоземболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне длительного (>5 лет) приема прямых оральных антикоагулянтов.
2. Выявить имеющиеся взаимосвязи индивидуальных характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий очень пожилого возраста (75 лет и старше) с тромбоземболическими и геморрагическими осложнениями на фоне длительной антикоагулянтной терапии.
3. Изучить влияние частично модифицируемых факторов риска кровотечений, таких как сахарный диабет и хроническая болезнь почек, на развитие геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) 5 лет и более.
4. Проанализировать вклад экзогенно-конституционального ожирения в развитие тромбоземболических событий и кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, длительно принимающих прямые оральные антикоагулянты.
5. Выявить взаимосвязь между индексом коморбидности Чарльсона и прогнозом у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты.

6. Продемонстрировать различные исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты и прошедших плановое хирургическое лечение с использованием различных схем периоперационного ведения.
7. Рассмотреть целесообразность фармакогенетического тестирования и оценки остаточной равновесной концентрации, для прогнозирования неблагоприятного применения дабигатрана и апиксабана в уязвимых популяциях пациентов (хроническая болезнь почек, высокий индекс коморбидности).
8. Предложить оптимизацию стратегии амбулаторного ведения коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ПОАК с учетом коррекции факторов риска неблагоприятных исходов.

Научная новизна

1. Впервые в Российской Федерации проведено эпидемиологическое наблюдательное продольное ретроспективное когортное исследование в параллельных группах с продолжительностью наблюдения минимум 4 года у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений, получающих прямые оральные антикоагулянты.
2. Впервые доказано влияние индекса коморбидности Чарльсона и отдельных сопутствующих патологий на вероятность развития тромбоэмболических и геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию.
3. Впервые в Российской Федерации проанализированы данные по развитию малых кровотечений на прямых оральных антикоагулянтах при их длительном применении.
4. Впервые построена логистическая регрессия для прогнозирования геморрагических событий, на основании клинико-демографических характеристик. Полученная регрессионная модель основана на анализе оценки

зависимости возникновения геморрагических событий от клинико-демографических факторов и имеет статистическую значимость ($p < 0,001$) и описывается уравнением $p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$ $z = 0.469 * X_{НВ} + 0.134 * X_{ИМТ} + 0.79 * X_{иПП} + 0.026 * X_{ВН} - 1.4 * X_{стХБП} - 0.04 * X_{КК} - 0.724 * X_{стат} - 2.54$, где p – вероятность возникновения кровотечения (%), $X_{НВ}$ – количество баллов по шкале HAS-BLED, $X_{ИМТ}$ – индекс массы тела ($кг/м^2$), $X_{иПП}$ – прием ингибиторов протонной помпы (иПП) (0 – не принимает, 1 – принимает), $X_{ВН}$ – время наблюдения (мес.), $X_{стХБП}$ – стадия ХБП, $X_{КК}$ – клиренс креатинина (мл/мин), $X_{стат}$ – прием статинов (0 – не принимает, 1 – принимает).

5. Впервые в России проведено проспективное наблюдательное исследование с проведением фармакогенетического тестирования среди пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на фоне приема дабигатрана (полиморфизм генов CES1 и ABCB1) и у коморбидных пациентов с индексом Чарльсона > 4 баллов на фоне приема апиксабана (полиморфизм генов ABCB1, CYP3A4 и CYP3A5).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследования данные способны внести вклад в область знаний о применении прямых оральных антикоагулянтов у категории пациентов с высоким тромбозэмболическим риском и большим индексом коморбидности. Результаты исследования показали важность длительного регулярного амбулаторного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий, получающих в качестве антикоагулянтной терапии прямые оральные антикоагулянты.

Работа описывает особенности длительного (4 года и более) применения антикоагулянтной терапии с учетом оценки различных вариантов исходов (смерть, тромбозэмболические осложнения, включающие инсульт, тромбоз глубоких вен и

ТЭЛА, геморрагические осложнения, включая не только большие и клинически значимые события, но и малые кровотечения различной локализации).

Проведена подробная детализация клинико-демографических характеристик, сопутствующей терапии, а также фармакогенетические и фармакокинетические исследования у пациентов из уязвимых групп (пациенты с ХБП и высоким индексом коморбидности).

Полученные теоретические данные будут в дальнейшем способствовать расширению научного поиска для улучшения персонализированного подхода в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий и создание индивидуальных схем ведения пациентов в зависимости от клинических характеристик.

Вышеперечисленные тезисы описывают перспективность направления при решении социально-демографической проблемы по снижению популяционной смертности, связанной с тромбоэмболическими осложнениями у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Полученные в результате исследования данные являются существенными с позиции их практического применения, а именно:

- доказательно демонстрируют небольшую частоту тромбоэмболических и больших геморрагических событий на протяжении длительного (4 года и более) наблюдения, при достаточно высокой смертности пациентов 6,2%;
- являются важным с точки зрения прогнозирования исходов у пациентов фибрилляцией предсердий, позволяет внедрить способ расчета риска развития геморрагических осложнений у пациентов с высоким риском развития ТЭО;
- дают возможность лечащему врачу на амбулаторном этапе выбрать оптимальную тактику ведения пациента с учетом сопутствующей патологии и проводимой терапии, влияющей на прогноз коморбидных больных;
- позволяют сфокусировать внимание лечащего врача на ряде клинических особенностей, достоверно влияющих на исходы приема ПОАК в группах пациентов старше 75 лет, с сопутствующим сахарным диабетом, с экзогенно-конституциональным ожирением и у пациентов с хронической болезнью почек.

Методология и методы исследования

Проведено открытое ретроспективное продольное когортное исследование для оценки распространенности клинических факторов риска и анализа их вклада в развитие тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших прямые оральные антикоагулянты (n=686) в период с 2016 по 2022 гг. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Достоверными предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений являются: постоянная форма фибрилляции предсердий, наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса и перенесенные тромбоэмболические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии.
2. Основными факторами риска тромбоэмболических событий у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) являются: ишемическая болезнь сердца, наличие ОНМК в анамнезе, пожилой возраст (старше 78 лет), сопутствующее применение блокаторов кальциевых каналов, низкий клиренс креатинина по Кокрофту-Голту и высокий индекс коморбидности Чарльсона.
3. Высокий риск развития кровотечений ассоциировался с большей продолжительностью наблюдения (длительным приемом антикоагулянтов),

наличием ИБС, а также большим числом баллов по шкале HAS-BLED. Отмечено, что пациенты с геморрагическими событиями реже принимали статины.

4. Установлено, что остаточная равновесная концентрация дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП 3А и 3В стадиями зависит от генотипа по полиморфному маркеру *rs2244613* гена *CES1*, кодирующего фермент, метаболизирующий дабигатран. В тоже время, полиморфизмы *rs1045642* (С3435Т) и *rs4148738* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, не влияют на фармакокинетику дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП. Обе дозы дабигатрана показали аналогичную безопасность и эффективность при долгосрочном приеме пациентами с ФП и ХБП 3А и 3В стадиями. [Скрипка]

5. Определено, что для пациентов онкологического профиля, имеющих фибрилляцию предсердий, характерен более высокий риск геморрагических осложнений в периоперационный период при плановых хирургических вмешательствах на фоне несоблюдения рекомендованных схем антикоагулянтной терапии. [Уддин]

6. Риск развития периоперационных (тромбоэмболических и геморрагических) осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий достоверно увеличивается с возрастом, при оперативном вмешательстве по поводу онкологического процесса, несоблюдении рекомендованных схем (прерывание/возобновление) антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде, некорректном применении схемы мост-терапии на фоне текущего приема прямых оральных антикоагулянтов, а также при избыточном продлении срока возобновления приема антикоагулянтов после операции.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно и в полном объеме разработаны методология и дизайн исследования; составлен этапный протокол клинико-диагностических методов исследования и наблюдения больных с ФП. Выполнены клинические

осмотры больных с ФП, на этапе первичной медико-санитарной помощи, составлена индивидуальная электронная карта регистрации данных пациента, включенного в исследование, с присвоением идентификационного номера, все результаты внесены в программу Redcap, проанализированы клиничко-диагностические данные в зависимости от формы ФП пациентов, с оценкой их динамики в течение более 4 лет наблюдения, проведены анализ и систематизация публикаций по изучаемой проблеме в материалах отечественных и зарубежных изданий, в базе данных PubMed, Web of Science, Scopus, выполнена статистическая обработка данных по всем разделам научной программы исследования, написана и оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011 диссертационная работа. Доля участия автора в накоплении информации составляет 85 %; в формировании результатов и написании диссертационного исследования – 100 %. [Золотовская]

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, являются достоверными и подтверждаются достаточным количеством наблюдений и современными методами исследования. С помощью современных методов обработки информации и статистического анализа был проведен статистический анализ и интерпретация полученных данных. Была проведена проверка достоверности первичной документации (копии выписок из историй болезней, журнал учета больных, индивидуальные регистрационные карты, база данных, протоколы лабораторных и инструментальных исследований). Основные результаты работы представлены в виде устных и постерных докладов на российских и зарубежных конгрессах и научно-практических конференциях: Словения. Любляна 2018 г. Europrevent Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and diabetic or non-diabetic chronic kidney disease, Швеция. Гетеборг 2018 г. The 4th European Stroke Organisation Conference, ESOC 2018, Москва 2018 г. IV международная конференция: кардиоваскулярная фармакотерапия, Москва 2019 г.

IV Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии ФАКТplus. Москва 2019 г. V ежегодная международная конференция «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с рабочей группой Европейского общества кардиологов, Москва 2019 г. Вторая Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии., Москва 2020 г. Третья Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии, European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy. Москва 2021 г. Научно-образовательная онлайн-конференции с международным участием "Доказательная неврология"

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Апробация диссертационной работы

Апробация диссертации состоялась 20 мая 2022 г. на научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.20 Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 26 работ, в том числе 2 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 монография.

Структура и объем диссертации

Работа выполнена на 263 странице машинописного текста, иллюстрирована 57 таблицами и 54 рисунками. Работа состоит из введения, 4 основных глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводов и практических рекомендаций. В работе представлен библиографический указатель, содержащий 217 источников литературы: 49 отечественных, а также 168 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные проблемы, возникающие при длительном наблюдении за пациентами с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию

Несмотря на высокую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди взрослого населения и хорошую информированность специалистов в отношении подходов к профилактике тромбоэмболических осложнений у данной когорты пациентов, в настоящее время сохраняются тенденции к слабому охвату терапией, низкой приверженности и некорректному назначению различных доз оральных антикоагулянтов (ОАК). Как следствие, это приводит к высокой частоте тромбоэмболических (ТЭО) и геморрагических осложнений.

По данным европейского общества кардиологов (ESC), опубликованных в обновлённых рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2020 года, на долю взрослого населения приходится от 2 до 4% пациентов с подобным вариантом нарушения ритма сердца [129], и в ближайшем будущем ожидается прирост в 2,3 раза [135, 125, 68]. Данные цифры, в первую очередь, ассоциируются с неумолимым старением населения и увеличением продолжительности жизни, а, во вторую, - с активизацией и расширением технических возможностей поиска ранее не диагностированных нарушений ритма сердца [112].

Таким образом, фибрилляция предсердий представляет собой одну из самых распространенных аритмий в клинической практике [129], но при этом подходы к терапии и профилактике тромбоэмболических осложнений далеки от совершенства и в ряде случаев вызывают ряд вопросов, на которые зачастую не существует однозначного ответа.

Основным стандартом для разработки рекомендаций по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, являются рандомизированные клинические

исследования (РКИ). Для прямых оральных антикоагулянтов, зарегистрированных в РФ основными и актуальными по сей день являются такие исследования, как RELY [171], ROCKET AF [63] и ARISTOTLE [120]. Все ПОАК в данных исследованиях доказали не меньшую эффективность, а в ряде случаев превосходство над терапией варфарином в профилактике ТЭО у пациентов с ФП при лучшем профиле безопасности и удобстве применения [32].

Основной проблемой РКИ является то, что группы пациентов, создаваемые в ходе рандомизации, максимально сходны друг с другом по клиническим характеристикам и не отражают реальную популяцию пациентов с данной патологией. Большая категория больных ФП в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями представлена в РКИ в ограниченном формате. Очевидной представляется проблема применения полученных в РКИ данных в реальной клинической практике, для решения которой набираются и анализируются медицинские регистры [32].

Регистр пациентов — это организованная система, в которой используются наблюдательные методы исследования для сбора схожих данных с определенной научной, клинической или организационно-методической целью [117]. Основную информацию по состоянию проблемы профилактики ТЭО у пациентов с фибрилляцией предсердий можно получить, анализируя основные регистры пациентов с фибрилляцией предсердий, такие как GARFIELD [54,76]; GLORIA-AF II [131,154]; PREFER in AF [141], XANTUS [77], ORBIT-AF I [164], ORBIT-AF II [195], EORP-AF [71]. Кроме того, можно обратиться также к медицинским базам данных Clinical Practice Research Datalink (CPRD) [206], US Medicare [199] и Optum Clinformatics Database [85], которые, несмотря на большую численность включенных в исследование пациентов, позволяют лишь сделать общие выводы о распространенности назначения ОАК при отсутствии детализации особенностей ведения подобной когорты пациентов.

Исходя из анализа данных международных регистров можно выделить следующие ключевые позиции. Большинство пациентов, включенных в данные регистры, имели умеренный или высокий риск развития ТЭО (≥ 1 балл по шкале

CHA₂DS₂-VASc, для мужчин, ≥ 2 баллов CHA₂DS₂-VASc, для женщин) [1]: в регистре GLORIA AF данный показатель достигал 100%, в остальных варьировал от минимальных - 63% в регистре ORBIT AF II до 82-86% в остальных описываемых регистрах. Вторая ключевая позиция — это безопасность применения ПОАК. Стоит отметить низкую распространенность больших, фатальных и клинически значимых геморрагических событий, как и тромбоземболических осложнений. Однако остается неполный учет малых геморрагических событий, которые могут влиять на приверженность как со стороны пациента, так и со стороны врача (назначение необоснованно низких доз).

В РФ также неоднократно осуществлялись попытки создания регистров пациентов с ФП. Если в Европе и Америке основной целью таких регистров было выявление распространенности назначения того или иного вида антикоагулянтной терапии с оценкой его эффективности и безопасности, то для российской действительности характерной чертой является позиция назначения препарата против отсутствия антикоагулянтной терапии, особенно у пациентов высокого риска ТЭО.

В РФ также существует ряд регистров, оценивающих назначение ОАК у пациентов с ФП, однако в сравнении с числом западных исследований, их количество существенно ограничено. Ярким представителем регистров пациентов с ФП является регистр РЕКВАЗА, пациенты в который набирались в ряде российских городов, таких как Рязань, Москва, Курск, Ярославль, Тула. Он охватывал амбулаторно-поликлиническую практику и включал в себя пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Целью регистра РЕКВАЗА было изучение структуры факторов риска, сопутствующей патологии у пациентов с ФП, а также оценка качества диагностики и лечения ФП в реальной практике в период с 2012 по 2013 гг.[32] По данным регистра была выявлена недостаточная стратификация сердечно-сосудистого риска, и не в полной мере следование национальным и европейским рекомендация при назначении терапии у данной когорты пациентов [17]. Из известных российских регистров, оценивающих назначение антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, также стоит упомянуть: ПРОФИЛЬ,

ЛИС, ЛИС-2, Омский региональный регистр пациентов с ФП. Все эти регистры объединяет небольшой период сбора данных антитромботической терапии ФП и лишь частичное следование национальным или европейским рекомендациям [37,26,49,22,14,20,21].

1.2. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий, стратификация риска, понятие высокого тромбоэмболического риска

В рутинной клинической практике информация о значимых факторах риска позволяет улучшить прогнозирование и усовершенствовать подходы к профилактике неблагоприятных исходов. Это особенно актуально при заболеваниях, ответственных за высокий риск смерти в популяции. Функциональные и морфологические изменения, встречающиеся при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, создают субстрат для развития фибрилляции предсердий, на фоне которой резко возрастает число тромбоэмболических осложнений [1, 44].

Несмотря на то, что при ведении пациентов с ФП основные усилия направлены на предотвращение тромбоэмболических осложнений, исходы также зависят и от правильной коррекции других, не менее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Среди лидеров вклада в неблагоприятный сердечно-сосудистый исход стоит отметить наличие у пациента такой патологии, как ИБС, хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые в разы, повышают вероятность смерти пациента от сердечно-сосудистых осложнений, создавая порочные круги и усугубляя друг друга [149].

Как отдельный фактор риска развития ФП можно упомянуть и ожирение [180]. Сам по себе пожилой возраст пациентов также влияет не только на прогноз, но и на нюансы антикоагулянтной терапии [10].

Для оценки тромбоемболических осложнений и определения показаний к назначению антикоагулянтной терапии в современной клинической практике используется шкала CHA₂DS₂-VASc. Правомерным является назначение АКТ пациентам при 3 и более баллах у женщин и 2 и более баллах у мужчин. При 2 баллах у женщин и 1 балле у мужчин по шкале CHA₂DS₂-VASc при наличии фибрилляции предсердий возможно назначение антикоагулянтной терапии, но это решение врачом индивидуально с оценкой пользы и рисков. При 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердий постоянная антикоагулянтная терапия не требуется [129].

По данным российских и зарубежных регистров высокий риск инсульта (≥ 2 баллам) по шкале CHA₂DS₂-VASc наблюдается от 64,5% [90] до 90,8% [164] пациентов, средний риск (1 балл) – от 14,5% [131] до 33% [164], а низкий (0 баллов) – от 0% [154] до 2,8% [164]. У пациентов с постоянной формой ФП высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc отмечен в 51% случаев, при персистирующей – у 9,5%, а при пароксизмальной – у 39,4% пациентов [34, 14]. Также при постоянной или персистирующей ФП риск развития ТЭО в 1,38 раза выше, чем при пароксизмальной форме [115].

Данная шкала учитывает лишь ряд факторов риска развития тромбоемболических осложнений и не дает полного представления о коморбидности пациента и его тромботических рисках, но несмотря на это является хорошим инструментом для первичного назначения АКТ [1]. Однако для дальнейшего эффективного и безопасного ведения пациента, получающего антикоагулянтную терапию, требуется больше клинических данных, которые в настоящее время не рублицированы и не отражаются в доступных для практикующего врача шкалах и алгоритмах.

1.3. Стратификация геморрагических рисков у пациентов с фибрилляцией, получающих антикоагулянтную терапию

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий эффективно снижает смертность от тромбоэмболических осложнений. Однако при ее использовании не следует забывать о геморрагических рисках, поэтому так быстро приоритетным классом препаратов стали ПОАК, потеснившие с ведущих позиций варфарин, в первую очередь, за счет лучшей безопасности [171,63, 120].

Результаты ключевых РКИ нашли отражение в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов 2020 г. [129] Пациентам с ФП, которым требуется проведение антикоагулянтной терапии, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) должны рассматриваться в приоритете над антагонистами витамина К (АВК), за исключением пациентов с механическими клапанами сердца и митральным стенозом умеренной и тяжёлой степени.

За годы применения антикоагулянтной терапии неоднократно осуществлялись попытки создания валидных шкал с прогностической ценностью в отношении потенциально возможных кровотечений. Самой популярной и удобной для применения оказалась шкала HAS-BLEED. Справедливости ради стоит отметить, что шкала HAS-BLED была разработана и валидизирована для лечения антагонистами витамина К, однако её использование в ключевых рандомизированных исследованиях с ПОАК подтвердило её практическую значимость.

По-прежнему, сохраняются попытки более тщательно оценить риск геморрагических событий. В одной из публикаций 2018 года, основанной на базе Норвежского регистра более 20 тысяч пациентов с ФП, была разработана и валидизирована шкала (АВН) оценки риска больших кровотечений у пациентов, получающих именно ПОАК, учитывающая несколько клинических позиций таких как возраст, кровотечения в анамнезе и число госпитализаций за последний год [175]. Но данная шкала вновь предназначена для оценки риска

больших/жизнеугрожающих геморрагических событий. А что делать практикующему специалисту для оценки вероятности малых кровотечений по-прежнему остается открытым. Особенно это касается коморбидных пациентов, так как на фоне назначения терапии возникает проблема полипрагмазии, которая может оказывать негативное влияние на исходы и безопасность применения антикоагулянтной терапии.

1.4. Понятие коморбидности, оценка ее влияния на геморрагические и тромбозэмболические осложнения и долгосрочную приверженность терапии у пациентов с ФП (пациенты старше 75 лет, с ХБП, сахарным диабетом, экзогенно-конституциональным ожирением; ведение пациентов в периоперационном периоде)

В большинстве случаев ряд сопутствующих патологий при своевременной диагностике и соблюдении алгоритмов оказания медицинской помощи поддается коррекции и лечению, но неустранимым предиктором частоты коморбидной отягощенности является возраст пациентов. В своей работе Белялов Ф.И. (2009 г.) обобщил и унифицировал данные о таком понятии как коморбидность и коморбидные заболевания и сформулировал 12 тезисов коморбидности [2].

Тезис 1. Коморбидные заболевания встречаются часто, особенно у пожилых людей.

Тезис 2. Повышенная частота коморбидности не может объясняться только высокой частотой распространенности болезни.

Тезис 3. У пациентов с коморбидными заболеваниями возрастает тяжесть состояния и ухудшается прогноз.

Тезис 4. Коморбидность следует учитывать при диагностике болезней.

Тезис 5. Лечение заболевания требует учета коморбидности.

Тезис 6. Лечение нескольких болезней требует учета сочетаемости препаратов.

Тезис 7. Коморбидные болезни увеличивают затраты ресурсов.

Тезис 8. Коморбидность повышает риск побочных эффектов медикаментов.

Тезис 9. Коморбидные болезни снижают приверженность лечению.

Тезис 10. Необходимо расширять исследования коморбидности.

Тезис 11. Важна оптимальная стратегия ведения коморбидных болезней (последовательная, параллельная).

Тезис 12. В рекомендации целесообразно включать разделы коморбидности (рекомендации, ориентированные на болезнь, врача и пациента) [2].

Вопросы ранней диагностики коморбидности и персонифицированного подхода у пациента представляют собой комплексную задачу, решение которой лежит в междисциплинарном подходе специалистов, разработке общего алгоритма и тактики [78, 4] [33]. Несмотря на то, что сегодня активно изучают отдельные варианты коморбидности в медицине, отсутствуют единая классификация, общепринятая терминология коморбидности, механизмы ее развития [30, 40, 211, 92, 33]

Всего в клинической практике можно встретить 12 международных индексов коморбидности [92]. Одним из самых известных и удобных для применения является Индекс коморбидности Charlson.

Индекс коморбидности Charlson [82] разработан для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения для балльной системы оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. Расчет идет по суммированию баллов, соответствующих сопутствующему 21 заболеванию (сахарный диабет, бронхиальная астма, цирроз, коллагенозы и др.), а также добавляется 1 балл за каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е. 50 лет + 1 балл, 60 лет + 2 балла и т.д.).

В работах с анализом пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию [33], с целью стратификации рисков и прогнозирования исходов оценка данного индекса ранее никогда не проводилась.

1.4.1. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов старше 75 лет

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пациенты 75–89 лет относятся к группе старческого возраста, вплоть до перехода в группу долгожителей (≥ 90 лет). Именно этих больных целесообразно рассматривать как когорту наибольшего риска не только в отношении возникновения ФП и ее осложнений, но и повышенного риска побочных эффектов от приема большинства препаратов. [6]

Особое место в структуре осложнений у пациентов с ФП старше 75 лет занимают ишемические события. Известно, что их риск увеличивается по мере старения пациента: для пациентов старше 65 лет он возрастает ежегодно примерно на 1,5%, а для пациентов старше 75 лет прирост риска достигает 3% в год. В сочетании с распространенными факторами риска, часто наблюдающимися у пожилых пациентов (артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.), получается более высокая, чем в средневозрастной популяции, вероятность развития ишемических событий [6]. Параллельно с ишемическим риском возрастает и риск развития кровотечений [207,198].

Результатов рандомизированных клинических исследований, позволяющих однозначно говорить о степени безопасности применения ПОАК в этой многочисленной возрастной группе, недостаточно [181], поскольку доля пациентов ≥ 75 лет в РКИ была незначительной [171,63,120]. В каждом из РКИ пациентов этой возрастной группы было не более 31–44% от 31 до 44% общего числа участников. В каждом исследовании исходно был запланирован анализ эффективности и безопасности ПОАК в зависимости от возраста. Во всех РКИ [154,46,103] у пациентов старше 75 лет частота инсульта/СЭ и большого кровотечения была выше, чем у больных в возрасте < 75 лет. [6]

В исследование RE-LY насчитывало 7258 (40%) пациентов старше 75 лет. Две дозы дабигатрана (110 или 150 мг x 2 раза в сутки) сравнили с индивидуально

подобранными дозами варфарина (целевые значения международного нормализованного отношения 2,0–3,0) и между собой. У всех больных дабигатран 150 мг х 2 раза в сутки снижал риск тромбоэмболических осложнений на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07; $p=0,31$). В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет дабигатран 150 мг х 2 раза в сутки подтвердил свою эффективность и снижал риск ТЭО на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,90) по сравнению с варфарином; дабигатран 110 мг х 2 раза в сутки был не менее эффективен, чем варфарин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17). [5] У пациентов старше 75 лет, имелась тенденция к повышению геморрагического риска на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42; $p < 0,001$). У пациентов, принимавших дабигатран 110 мг х 2 раза в сутки, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения оказался ниже у пациентов в возрасте < 75 лет и практически таким же у пациентов старше 75 лет [171].

В исследовании ROCKET-AF среди 14 264 пациентов, 6229 (44%) оказались старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг один раз в день; 15 мг один раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) снижал риск инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96; $p < 0,001$) при аналогичном риске большого или клинически значимого небольшого кровотечения вне зависимости от возраста (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p=0,44$) по сравнению с варфарином. В подгруппе больных ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02) по сравнению с варфарином [5, 63].

В исследование ARISTOTLE было включено 5678 пациентов (31%) старше 75 лет. Апиксабан применяли в дозе 5 мг х 2 раза в сутки; сниженную дозу 2,5 мг х 2 раза в сутки назначали при наличии любых двух из трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л). У всех больных лечение апиксабаном было ассоциировано со снижением риска инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p=0,01$) и большого кровотечения на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте ≥ 75 лет апиксабан оказался столь же эффективен и снижал риск

инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95; $p < 0,05$) по сравнению с варфарином. Риск большого кровотечения на фоне приема апиксабана был ниже в обеих подгруппах пациентов: у пациентов < 75 лет на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,89; $p < 0,05$) и у больных старше 75 лет на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79; $p < 0,05$), чем у леченных варфарином [5, 120].

Традиционные ограничения РКИ применимы и к данной когорте пациентов. В рутинной клинической практике анализ назначения ПОАК у пациентов старше 75 лет можно проследить в целом ряде исследований.

Пожилые пациенты отличаются более высоким индексом коморбидности и наличием большего числа межлекарственных взаимодействий. Существует теория о том, что одни и те же механизмы управляют старением и связанными с возрастом хроническими заболеваниями. С этой точки зрения изучение коморбидности может помочь лучше понять процесс старения, так как, по мнению экспертов, коморбидность можно рассматривать как маркер ускоренного старения [107]. Очевидно и то, что коморбидность связана с ухудшением прогноза у пожилых пациентов и высокими показателями инвалидности и смертности [158,47,73].

Межлекарственное взаимодействие еще одна значима проблема ведения коморбидных пожилых пациентов. С целью повышения качества лечения существуют различные подходы, классификатор лекарственных препаратов FORTA (**F**it **f**OR **T**he **A**ged). Первая версия была разработана в 2012 г., а в 2015 и 2017 гг. список был обновлен [209]. С учетом сложности ведения пациентов с коморбидностью, существует общий консенсус в отношении того, что концепция индивидуального подхода к пациенту всегда должна определять тактику их ведения [155].

В 2016 г. ПОАК вошли в список препаратов, часто назначаемых у пожилых пациентов не только в категории часто используемые, но и потенциально опасные [209]. В 2019 году, по мере накопления информации об эффективности и безопасности ПОАК у пожилых коморбидных пациентов, было проведено обновление консенсуса, добавлено 4 новых исследования, которые усилили достоверность выбранных для антикоагулянтных препаратов категорий: к

препаратам категории В (класс В – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности;) относятся дабигатран и ривароксабан, к категории А (класс А– обязательный (рекомендуемый) препарат, четкое преимущество при определении соотношения эффективность / безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании) – апиксабан [146].

В РФ по-прежнему существует дефицит исследований применения ПОАК у пожилых пациентов.

1.4.2. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек наиболее часто сопутствует фибрилляции предсердий [200] наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, инсультом и когнитивными нарушениями.

ФП и ХБП находятся в тесной взаимосвязи: ФП способствует развитию или прогрессированию ХБП, а распространенность ФП увеличивается параллельно снижению почечной функции [62,208]. Наличие ХБП отмечается у 10-15% больных с ФП, а распространенность ФП у пациентов с ХБП, в свою очередь, составляет 7-21%, и нарастает с возрастом, значительно превосходя таковую в общей популяции среди всех возрастных групп [53,96,179,109]. По данным проведенного анализа Европейского регистра EurObservational Research Programme AF General Pilot Registry (EORP-AF) до 60% пациентов с ФП имели легкую или умеренную степень ХБП (КК 30 – 79 мл/мин) и около 4% - тяжелую ХБП с КК<30 мл/мин [71]. Мухиным Н. А. и соавт. [28] было показано, что у пациентов с С3-С4 стадиями ХБП частота постоянной формы ФП выше. [8]

ХБП является независимым фактором риска развития ФП [118,140]. Помимо возраста имеет значение стадия ХБП: пациенты с ХБП более продвинутых стадий чаще страдают ФП [62]. В том же исследовании ARIC распространенность ФП среди пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² была выше по сравнению с распространенностью среди участников с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² (20,4% против 16,0%, p=0,001)[8, 185].

В исследовании ARIC ФП более чем в три раза чаще (ОР 3,2, 95% ДИ 2,0 – 5,0) развивалась у пациентов с СКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек независимо от наличия других факторов риска возникновения ФП. Максимальное повышение риска развития ФП было выявлено при сочетании сниженной СКФ и выраженной альбуминурии (ОР 13,1, 95% ДИ 6,0 – 28,6) [52]. В исследовании PREVEND [151] отмечалась связь возникновения ФП с повышенной экскрецией альбумина с мочой, но не с СКФ [8].

В исследовании REGARDS [59] участвовали почти 27 000 американцев (афроамериканцев и представителей европейской расы) 45 лет и старше. Его авторы также пришли к выводам о том, что ХБП ассоциируется с большей распространенностью ФП. Распространенность ФП среди участников без ХБП, с 1-2 стадиями ХБП, с 3 стадией ХБП и с 4 – 5 стадиями ХБП составила 1,0%, 2,8%, 2,7% и 4,2% соответственно, и была самой высокой среди пациентов с 4–5 стадиями ХБП.[8]

Результатом совместного сотрудничества кардиологов и нефрологов стал вышедший в 2015 году под эгидой Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) и одобренный Европейским Обществом Ритма Сердца (HRS) и Азиатско-Тихоокеанским обществом Ритма Сердца (APHRS) документ по значению хронической болезни почек и ее влиянию на принятие клинических решений у пациентов с нарушениями ритма сердца или имплантированными устройствами [72]. Еще один документ по ХБП и аритмиям 2018 года опубликован Европейским обществом кардиологов [8, 203].

Инсульт является частым осложнением при ХБП. American Kidney Data System сообщает о 15,1% пациентов с острым нарушением мозгового

кровообращения (ОНМК), находящихся на гемодиализе, по сравнению с 9,6% у пациентов с другими стадиями ХБП и 2,6% в контрольной группе без ХБП. Показатель смертности в течение 2 лет после инсульта в этих подгруппах составила 74%, 55% и 28%, соответственно [87, 36]

Недавние исследования показали, что СКФ может быть не только независимым предиктором развития ИИ и смертности, но также приводит к более неблагоприятным клиническим исходам в постинсультном периоде - усилению неврологического дефицита и ухудшению восстановления [202,213]. Другим неблагоприятным аспектом сочетания у пациентов ФП и ХБП является повышенный риск внутричерепного или желудочно-кишечного кровотечения. В двух исследованиях: Роттердамском (Rotterdam Study) и японском CIRCS (Circulatory Risk in Communities Study) снижение почечной функции (СКФ <60 мл /мин/1,73 м²) привело к увеличению относительного риска геморрагического инсульта у мужчин (ОР) в 4,10 и 4,18 раза, соответственно, а у женщин – в 7 раз; также в обоих исследованиях было отмечено увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений [55,183]. Таким образом, последовательное ухудшение функции почек от начальных стадий ХБП к терминальной почечной недостаточности увеличивает риск развития внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений, а также общую смертность.

На сегодняшний день результаты многих исследований доказали, что профиль эффективности и безопасности представителей группы ПОАК в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий сопоставим с таковым для варфарина и часто даже превосходит его. Что касается пациентов, страдающих легким или умеренным нарушением функции почек назначение ПОАК было ассоциировано со снижением риска ТЭО (ОР 0,75, 95% ДИ 0,66-0,85 и ОР 0,80, 95% ДИ 0,68-0,94, соответственно) и больших кровотечений (ОР 0,87, 95% ДИ 0,79-0,95 и ОР 0,80, 95% ДИ 0,71-0,91, соответственно) по сравнению с варфарином [95, 36] Однако сохраняется ряд вопросов касательно длительного применения ПОАК у пациентов с ХБП не только с точки зрения прогнозирования неблагоприятных

исходов ФП и сердечно-сосудистой смертности, но и с точки зрения прогрессирующего ухудшения почечной функции.

1.4.3. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с сахарным диабетом

В клинической практике у пациентов с сахарным диабетом (СД) одним из самых частых нарушений ритма сердца является фибрилляция предсердий [157,147]. В мета-анализе, включающем когортные исследования и исследования случай–контроль, в который вошли 108 703 зарегистрированных ФП у 1 686 097 человек, было показано, что у пациентов с СД или нарушенной толерантностью к глюкозе риск развития ФП на 34% выше (относительный риск – ОР 1,34 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 1,68), чем у пациентов без СД [31, 134]. И, наоборот, у пациентов с ФП сахарный диабет встречается довольно широко. Как было показано в регистре ORBIT AF, 29,5% пациентов имели сочетание ФП и СД, при этом данная когорта пациентов была моложе, чаще страдала артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и ОНМК [11, 164]. СД был связан как с более высокими показателями общей, так и сердечно-сосудистой смертности, а также сопровождался более высоким числом госпитализаций. Пациенты с СД характеризовались более тяжелым течением ФП, что приводило к снижению у них качества жизни [31, 164].

В рекомендациях по СД, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC [26] подчеркивается, что у больных СД 2 типа резистентность к инсулину и гипергликемия участвуют в патогенезе протромботического состояния, приводя к повышенному образованию конечных продуктов гликирования и гликированию мембранных протеинов клеток крови, увеличивая уровни ингибитора активатора плазминогена-1, факторов VII и XII, фибриногена, снижая уровень тканевого активатора плазминогена. Все вышеперечисленное приводит к

угнетению процессов фибринолиза, провоцируя тромбозэмболические осложнения [169, 31]

Известно, что применение антагонистов витамина К (например, варфарина) сопровождается снижением концентрации протеинов С и S, уменьшением образования GPIa в сосудистой стенке, что может усиливать кальцификацию сосудов (прежде всего, артериол). У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом кальцификация и повреждение артериол могут приводить к ухудшению функции почек, усугублению нарушений кровоснабжения конечностей и прочим сосудистым осложнениям. Эта концепция легла в основу гипотезы исследования, сравнившего частоту макро- и микроваскулярных осложнений у пациентов с ФП и сопутствующим сахарным диабетом в зависимости от выбора антикоагулянта – ПОАК или варфарина.

В наблюдательное исследование (2012-2017 гг.) было включено 30 тысяч пациентов с ФП и СД (19 909 пациентов получали ПОАК и 10 300 - варфарин). Было показано, что выбор ПОАК в сравнении с варфарином существенно снижал риск макрососудистых осложнений сахарного диабета (ИБС, инсульт, клинически значимый периферический атеросклероз) (ОШ 0.84 [95% ДИ 0,78–0,91]; $p < 0.001$), микрососудистых осложнений (включая потребность в диализе и ампутации нижних конечностей) (ОШ 0.79 [ДИ 0.73-0.85]; $p < 0.001$) и неотложных состояний, связанных с колебаниями уровня гликемии (кетацидоз, гиперосмолярная кома, гипогликемия) (ОШ 0.91 [ДИ 0.83 - 0.99]; $p=0.043$). Важно отметить, что прием ПОАК в сравнении с варфарином ассоциировался с более низкой общей смертностью (ОШ 0.78 (95% ДИ 0.75-0.82); $p < 0.001$). В большей степени выявленные преимущества были получены у пациентов старше 65 лет [130].

Сочетание ФП и СД повышает риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и кровотечений, что необходимо учитывать врачу при выборе подходящей антикоагулянтной терапии. В большинстве действующих (как международных, так и российских) рекомендаций по диагностике и лечению ФП эксперты отдают предпочтение ПОАК, а не варфарину [173, 136, 31]

В большом мета-анализе четырех основных рандомизированных клинических исследований, включавшем 18 134 пациента с сочетанием ФП и СД, значимых различий по числу геморрагических событий в сравнении с пациентами без сахарного диабета получено не было. Однако в сравнении с терапией АВК ПОАК продемонстрировали более благоприятный профиль эффективности и безопасности у данной когорты пациентов [166]. Несмотря на большую численность популяции пациентов с сочетанием сахарного диабета и фибрилляцией предсердий, получающих ПОАК, сохраняется потребность к более детальному изучению модифицируемых и немодифицируемых факторов риска для повышения эффективности и безопасности данного лечения.

1.4.4. Особенности применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и экзогенно-конституциональным ожирением

Распространенность ожирения (повышение индекса массы тела ИМТ ≥ 30 кг/м²) неуклонно растет среди населения, составляя 39,8% среди взрослого населения США [127]. Эта сопутствующая патология вносит значительный вклад в рост числа сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, инсульт и ишемическую болезнь сердца. Ожирение также связано с ростом заболеваемости фибрилляцией предсердий, риск которой у людей с ожирением повышен на 49% по сравнению с людьми без ожирения [56]. Применение ПОАК для профилактики ТЭО являются предпочтительными и в данной когорте пациентов из-за быстрого начала действия, отсутствия необходимости лабораторного мониторинга и стандартной дозировки. Однако существует значительная неопределенность в отношении эффективности и безопасности применения ПОАК у лиц с ожирением. Рекомендации предлагают использовать стандартные дозы, которые, как правило, изучались у пациентов с нормальным весом. В РКИ пациенты с избыточной массой тела представлены

очень ограниченно, особенно если говорить о пациентах с морбидным ожирением и ИМТ ≥ 40 кг/м² [65]. Значительные различия в фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) ответах на ЛС могут отличаться у пациентов с экстремальной массой тела, что следует учитывать при выборе терапии и дозировании препаратов.

Данной проблематике были посвящены небольшие разделы во всех трех РКИ. В исследовании RE-LY не было выявлено различий по частоте инсультов и системных эмболий у пациентов с весом более и менее 100 кг, получавших дабигатран и варфарин. Тем не менее, у пациентов с ИМТ > 40 кг/м² было отмечено низкое содержание дабигатрана в плазме [171]. Точно так же в исследовании ARISTOTLE в подгруппе пациентов с весом более 120 кг или ИМТ > 40 кг/м² была продемонстрирована одинаковая эффективность антикоагулянтной терапии (апиксабан vs варфарин), что и в исследуемой популяции в целом [120]. Не было выявлено различий по частоте инсультов и системных эмболий также и у пациентов с ИМТ > 35 кг/м² в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан vs варфарин) [63].

Число больших кровотечений было одинаковым у пациентов с ФП и ожирением и без ожирения в группах дабигатран vs варфарин и ривароксабан vs варфарин. У пациентов в исследовании ARISTOTLE, принимавших апиксабан или варфарин, было отмечено несколько большее число больших кровотечений у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² по сравнению с пациентами, имевшими меньший ИМТ (аналогичные данные были получены при разделении пациентов на 120 кг и выше и менее 120 кг).

Таким образом, принято считать, что до ИМТ 40 кг/м² все ПОАК сохраняют свои фармакокинетические свойства, однако у пациентов с морбидным ожирением таких данных и, как следствие, такой уверенности, нет. При ИМТ свыше 50 кг/м² эксперты считают возможным использование ПОАК только при определении концентрации препаратов в плазме или перевод пациентов на прием АВК под контролем МНО.

В ретроспективное исследование Barakat et al. Были включены 36 094 пациента (2010-2018 гг.), разделенные на четыре группы в зависимости от ИМТ: ИМТ < 18,5 кг/м², ИМТ от 18,5 до <30 кг/м², ИМТ от 30 до <40 кг/м² и ИМТ 40 кг/м². Около 17 640 пациентов получали варфарин, на долю ПОАК приходилось 18 454. Результаты исследования показали, что ИМТ не является независимым предиктором ишемического инсульта, большого кровотечения или геморрагического инсульта. Увеличение ИМТ было связано с небольшим, но статистически значимым ($p < 0,05$) снижением риска смерти от всех причин. По сравнению с варфарином, ПОАК показали более высокую безопасность и эффективность во всех группах ИМТ, в том числе и при дефиците массы тела. Однако данное исследование, носившее описательный характер, имеет ряд ограничений, начиная от ретроспективного дизайна и заканчивая продолжительным периодом включения в исследования, растянутым на 8 лет [64].

Большой мета-анализ, в котором оценивался риск инсульта и системных эмболий, общей смертности, больших кровотечений и внутримозговых кровоизлияний у пациентов с дефицитом массы тела (ИМТ <18.5 кг/м²), избыточной массой тела (25-30 кг/м²), ожирением (≥ 30 кг/м²), ожирением 2 степени (35-40 кг/м²) и морбидным ожирением (≥ 40 кг/м²) в сравнении с нормальным ИМТ (18.5-25 кг/м²), продемонстрировал, что сердечно-сосудистые факторы риска (АГ, дислипидемия и диабет) раньше выявляются у пациентов с ожирением, поэтому они чаще и раньше получают адекватную коррекцию всех факторов риска в отдельности. Так, в исследовании ARISTOTLE пациенты с ожирением в 50% случаев получали статины, в 68% - бета-блокаторы и в 77% - ингибиторы АПФ, в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ (34% - статины, 56% - бета-блокаторы, 61% - ингибиторы АПФ).

Большие метаболические резервы у пациентов с ожирением могут помогать им преодолевать обострения хронических болезней и сердечно-сосудистые осложнения. Напротив, астеничные (хрупкие) пациенты с дефицитом массы тела могут чаще госпитализироваться и иметь высокую смертность. В двух наблюдательных исследованиях, включавших сопоставимых по возрасту

пациентов с ФП с нормальным ИМТ и ожирением, последние имели более высокую смертность и риск кровотечений. Таким образом, парадокс ожирения может быть в меньшей степени или вовсе не выражен в наблюдательных исследованиях, возможно, за счёт включения в них более возрастных, более коморбидных пациентов, а также благодаря частому применению ПОАК в неадекватных дозах и более низкой приверженности лечению [121].

1.5. Предполагаемые факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП

1.5.1. Фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CES1 и ABCB1, у пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии дабигатран

Первым из антикоагулянтов, у которого были тщательно изучены взаимосвязи между генетическими особенностями и фармакокинетикой был антагонист витамина К варфарин. В рекомендациях по назначению данного препарата есть такой раздел как фармакогенетическое тестирование до назначения и определения стартовой дозы (warfarindosing.org). Однако в эру ПОАК фокус внимания смещается в сторону более широко используемого класса препаратов.

Дабигатран (дабигатрана этексилат) представляет собой пероральный антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина, назначаемый у пациентов с фибрилляцией предсердий в дозе 150 или 110 мг x 2 раза в сутки без необходимости лабораторного контроля за гемостазом и доказавший свою эффективность для профилактики инсульта и системных эмболий.

По результатам крупномасштабного исследования RE-LY значимыми факторами, влияющими на концентрацию дабигатрана в плазме крови, были возраст, пол, вес и клиренс креатинина. Среди всех этих факторов в качестве ключевого, пожалуй, следует выделить почечную функцию. У пациентов с

умеренным снижением клиренса креатинина (30-50 мл/мин) наблюдалось увеличение минимальной остаточной концентрации дабигатрана в 2,29 раз по сравнению с пациентами, имевшими нормальную функцию почек. У пациентов с CrCl 50-80 мл/мин минимальная остаточная концентрация дабигатрана повышалась всего лишь на 47% [171,150].

Из немодифицируемых факторов, выделенных авторами (G.Paré et al, 2013), существенное влияние оказывал возраст пациента: минимальная концентрация активного метаболита в плазме крови повышалась на 68% в возрасте 75 лет и старше в сравнении с более молодыми пациентами; при этом в 2-3 раза увеличивался риск больших кровотечений. Данный эффект объяснялся обратной зависимостью между почечной функцией и возрастом. Также было отмечено, что женский пол ассоциируется с более высоким уровнем минимальной концентрации дабигатрана (примерно на 30% по сравнению с мужчинами). Среднее геометрическое значение концентрации дабигатрана в группе пациентов с весом менее 50 кг было выше на 21% по сравнению с группой пациентов с весом 50-100 кг и на 53% выше у лиц, чей вес составлял более 100 кг. Установить взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, этническими или этногеографическими факторами в данном исследовании не удалось. В ходе исследования было также обнаружено, что обе дозы дабигатрана связаны с более чем пятикратным изменением количества активного метаболита в плазме, что указывает на широкий терапевтический диапазон препарата [124].

Если говорить про взаимосвязь концентрации дабигатрана в плазме и клинических исходов, то в исследовании RE-LY у пациентов с большими кровотечениями (в том числе геморрагическими инсультами) средняя пиковая ($C_{ss\ max}$) и остаточная равновесная концентрация ($C_{ss\ min}$) были на 36% и 55% выше, чем у пациентов без геморрагических осложнений. В то же время, средние плазменные концентрации дабигатрана не отличались в группах пациентов вне зависимости от развития у них ишемического инсульта [171,150].

В многоцентровом проспективном исследовании (S.Testa et al, 2016), проводившемся на базе 4 крупнейших антикоагулянтных клиник Италии,

изучалась индивидуальная вариабельность концентраций ПОАК на основании оценки фармакокинетических данных - пиковой и остаточной равновесной концентрации антикоагулянта. Уровни концентраций варьировали более чем в 20 раз среди пациентов, получающих дабигатран. Так, для дозы в 110 мг x 2 раза в сутки значения коэффициента вариации $C_{ss\ max}$ находились в пределах 56-71%, а $C_{ss\ min}$ - 36-72%. Для дабигатрана 150 мг x 2 раза в сутки коэффициенты вариации пиковой и минимальной концентрации составляли 45-56% и 42-92%, соответственно. Изменчивость показателей была значительно выше у пациентов, получающих сниженную дозировку препарата (110 мг x 2). Высокая вариабельность концентраций дабигатрана в плазме, в отличие от других антикоагулянтов, объясняется авторами имеющейся обратной корреляцией между концентрацией ЛС и клиренсом креатинина. Именно поэтому абсолютным противопоказанием для назначения дабигатрана является клиренс креатинина менее 30 мл/мин в связи со значительным повышением остаточной концентрации активного метаболита в плазме крови, вследствие чего резко повышается риск кровотечений [186].

Следующим этапом выяснения причины высокой индивидуальной вариабельности плазменной концентрации дабигатрана стало изучение фармакогенетических факторов, а именно полиморфизмов генов, отвечающих за метаболизм ЛС. Наибольший интерес для исследователей представлял ген карбоксилэстеразы 1 (CES1), кодирующий эстеразу, которая участвует в биотрансформации дабигатрана этексилата в активный метаболит дабигатран (рис. 1). На сегодняшний день проведено сравнительно небольшое количество исследований, посвященных фармакогенетике дабигатрана. Из них только в субисследовании RE-LY-Genetics проводилось полногеномное тестирование с последующим анализом взаимосвязей между генетическими детерминантами концентраций дабигатрана (носительство полиморфизма *rs2244613* (*27467C>A*) гена CES1) и показателями эффективности и безопасности лечения этим препаратом (конечные точки, включавшие инсульт, системную эмболию и большие кровотечения). Было выявлено, что у носителей полиморфизма *rs2244613*

гена CES1 (32,8% из них составили европейцы) наблюдалось снижение C_{ss} min дабигатрана на 15%, что в дальнейшем приводило к снижению риска кровотечений на 27% (отмечается снижение относительного риска кровотечений в группе с дозой дабигатрана 110 мг x 2 раза в сутки по сравнению с группой, в которой использовалась полная доза - 150 мг x 2 раза в сутки). Также у носителей этого полиморфизма наблюдалась тенденция к снижению риска больших кровотечений (отношение шансов 0,66, 95% ДИ: 0,43-1,01), однако различия не достигли статистической достоверности. Таким образом, авторами было отмечено, что полиморфизм *rs2244613* гена CES1 является важнейшей клинической детерминантой риска кровотечений, а рутинное проведение генотипирования может позволить клиницистам оптимизировать баланс между эффективностью и безопасностью, выбирая адекватную дозу дабигатрана у каждого конкретного больного [171].

Последующие работы, например, D. Claudia et al., 2016, подтвердили полученные в исследовании RE-LY результаты: носительство доминантного аллеля (GG и GT) полиморфизма *rs2244613* гена CES1 ассоциирован с более низким C_{ss} min активного метаболита и, соответственно, со снижением риска кровотечений. Ассоциаций между выявленным полиморфизмом и тромбоэмболическими событиями выявлено не было. Изучение полиморфизма *rs8192935* (с.257+885T>C) гена CES1 показало, что у носителей доминантного аллеля (A) наблюдается снижение C_{ss} min дабигатрана на 3 % в сравнении с минорным аллелем (G) на 11%. Влияние данного феномена на клинические исходы установлено не было [186].

В 2017 г. было опубликовано первое исследование в России (Д.А.Сычев и соавт.), изучавшее роль полиморфизма *rs2244613* CES1 в развитии ишемических и геморрагических событий на фоне применения дабигатрана. В исследование было включено 72 пациента с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран в дозе 150 мг x 2 раза в сутки в течение месяца. В ходе исследования ассоциаций между носительством аллельного варианта *rs2244613* CES1, случаями гематурии ($p=0,2193$, OR=0,7179%, 95% ДИ: 0,3481-1,480) и системного тромбоза ($p=0,2639$,

OP=0,5508, 95% ДИ: 0,2042-1,486) у пациентов, принимавших дабигатран, установлено не было, вероятно, из-за сравнительно небольшой выборки и относительно непродолжительного периода наблюдения. Обращает на себя внимание большое число нежелательных явлений: 14 случаев тромботических осложнений и 5 эпизодов гематурии. Возможно, имеется связь с этническими особенностями пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [24].

Также достаточно перспективным является направление по изучению гена ABCB1, кодирующего P-gp, переносчика полиморфного ЛС. На сегодняшний день проведен ряд исследований с оценкой корреляции между носительством определенных полиморфизмов и изменением фармакокинетических параметров. Исследование взаимосвязей данного гена с клиническими исходами пока не проводилось.

На сегодняшний день данные по влиянию генетических особенностей пациентов на фармакологический ответ на новые пероральные антикоагулянты ограничиваются пока только данными по дабигатрану [7]. Лишь субанализ RE-LY был посвящен поиску взаимосвязей между генетическими детерминантами концентраций дабигатрана и показателями эффективности и безопасности лечения этим препаратом. Имеется потребность в проведении дополнительных крупномасштабных исследований по долгосрочному наблюдению пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, с оценкой носительства определенных полиморфизмов гена CES1 и малоизученных полиморфизмов ABCB1 для того, чтобы ответить на основной вопрос: есть ли необходимость во внедрении в клиническую практику экспресс-методов определения генотипа для дальнейшего подбора дозы препарата? [35]

1.5.2. Фармакогенетическое исследование полиморфизмов генов CYP3A5, CYP3A4 и ABCB1, у пациентов, получающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан

Апиксабан – антикоагулянт прямого действия, обратимый селективный ингибитор X фактора свертывания крови, назначаемый дозе 5 или 2,5 мг x 2 раза в сутки с целью профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [48,12]. Наиболее известными крупными исследованиями, в ходе которых сравнивалась терапия апиксабаном с варфарином и аспирином у пациентов с ФП, являются ARISTOTLE и AVERROES, соответственно. В ходе исследований были доказаны большая эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с другими препаратами [120,89].

Фармакокинетика апиксабана зависит от многих факторов: возраста, пола, массы тела, нарушений функции почек, межлекарственных взаимодействий, от полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм препарата.

Frost SE и соавт. (2015 г.) изучили влияние пола на концентрацию апиксабана в плазме крови и выяснили, что действие апиксабана у женщин было на 18% более продолжительным, чем у мужчин. У пациентов старше 65 лет вне зависимости от пола отмечались более высокие значения концентрации препарата в крови (среднее значение AUC было на 32% выше, чем у более молодых пациентов) [113].

У пациентов с массой тела более 120 кг отмечалось снижение концентрации апиксабана на 30% по сравнению с пациентами с весом от 65 до 85 кг; при весе менее 50 кг концентрация апиксабана была на 30% выше в сравнении с пациентами со средним весом [12].

Почечная экскреция апиксабана составляет примерно 27% от его общего клиренса [117], и это значит, что можно ожидать лишь незначительное влияние на фармакокинетику апиксабана со стороны почек даже при наличии тяжелой почечной недостаточности. Chang M и соавт. (2015 г.) оценили фармакокинетику апиксабана у пациентов 4 групп (n=32): с нормальной функцией почек ($CrCL > 80$ мл/мин) (n=8), с легким ($50 < CrCL \leq 80$ мл/мин) (n=10), умеренным ($30 \leq CrCL \leq 50$ мл/мин) (n=7) и тяжелым ($CrCL < 15$ мл/мин) (n=7) нарушением функции почек. Пациенты одновременно получали 10 мг апиксабана в сутки, а затем проводилось определение уровня клиренса креатинина за 24 часа. Регрессионный анализ показал следующее: сниженная функция почек приводит к умеренному

повышению концентрации апиксабана (AUC_{∞} увеличилась на 44% у пациентов с терминальной стадией ХБП, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек), но не влияет на максимальную концентрацию препарата в плазме (C_{max}). Данные результаты свидетельствуют о том, что корректировка дозы апиксабана только на основании оценки почечной функции не требуется [80].

Mavrakanas TA et al. (2016 г.) первыми оценили назначение апиксабана у 7 пациентов с ФП и терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. Пациенты в течение 8 дней принимали апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки; в 1 и 8 день у пациентов собирали образцы крови для сопоставления фармакокинетических параметров. В период приема препарата наблюдалось повышение AUC в 2-5,4 раза – с 628 до 2054 нг/мл ($p < 0,001$), что аналогично с AUC у пациентов с сохранной почечной функцией на фоне приема апиксабана в дозе 5 мг x 2 раза в сутки. После 5-дневного отмывочного периода 5 пациентов принимали апиксабан в дозе 5 мг x 2 раза в сутки в течение 8 дней. Наблюдалось увеличение AUC в 2-7,5 раз в сравнении с AUC при приеме 2,5 мг апиксабана ($p = 0,03$), статистически значимое увеличение C_{max} ($307,0 \pm 39,4\%$ ($189,0-455,0$; $p = 0,02$) при референсном значении 171 ($91-321$)) и C_{min} ($217,5 \pm 51,9\%$ ($91,0-337,4$; $p = 0,03$) при референсном значении 107 ($56-203$)), у одного пациента зафиксирован малый эпизод кровотечения. Таким образом, в данном исследовании было показано, что назначение апиксабана в дозе 2,5 мг x 2 раза в сутки пациентам, находящимся на гемодиализе, сопоставимо с назначением 5 мг x 2 раза в сутки пациентам с нормальной почечной функцией. В то время как доза в 5 мг x 2 раза в сутки для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности является супратерапевтической и ее необходимо избегать [153].

Апиксабан, в отличие от антагонистов витамина К, значительно меньше взаимодействует с другими лекарственными средствами. Он метаболизируется в основном изоферментом цитохрома P450 - CYP3A4 и P-gp, поэтому на фармакокинетику препарата могут оказывать влияние субстраты CYP3A4 и P-gp. Применение апиксабана на фоне системной терапии мощными индукторами

изофермента CYP3A4 и P-gp (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты зверобоя) сопровождается уменьшением концентрации апиксабана в плазме. К мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-gp относят кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, ритонавир; они, в свою очередь, при одновременном приеме с апиксабаном, приводят к значительному увеличению его концентрации в плазме крови. Тем не менее, при комбинировании апиксабана с умеренными ингибиторами/индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp коррекции его дозы не требуется [12,97].

В исследовании А.В. Крюкова и соавт. было определено влияние субстратов изофермента CYP3A4 и P-gp на концентрацию апиксабана у пациентов с ФП и кардиоэмболическим инсультом. В исследовании приняли участие 17 пациентов, распределенных на 4 группы: принимавшие (n=11) и не принимавшие (n=6) субстраты CYP3A4 и пациенты, принимавшие (n=7) и не принимавшие (n=10) субстраты P-gp. В результате не было обнаружено статистически значимых различий в зависимости от приема совместно с апиксабаном субстратов CYP3A4 и P-gp [181].

Апиксабан метаболизируется с участием изоферментов цитохрома P450 – CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2J2, 3A4, 3A5, среди которых наибольшее значение имеют CYP3A4 и CYP3A5 [54]. В исследовании А.В. Крюкова и соавт. изучалось влияние на фармакокинетику апиксабана генотипа по полиморфному маркеру гена CYP3A5 rs776746 (6986A>G) (n=17, 14 гомозигот с генотипом GG, 3 гетерозиготы с генотипом AG), однако статистически значимых различий фармакокинетики апиксабана в группах пациентов с различными генотипами выявлено не было [16].

Помимо изоферментов цитохрома в метаболизме апиксабана принимают участие P-gp, который кодируется геном ABCB1, и белок резистентности рака молочной железы (BCRP), являющийся продуктом гена ABCG2 [124]. Dimatteo C. et al. исследовали влияние полиморфизма rs4148738 гена ABCB1 (A>G), кодирующего P-gp, на фармакокинетику апиксабана. В исследовании участвовали 80 пациентов с ФП, принимающих апиксабан, среди которых обнаружили 18 носителей AA генотипа (22,5%, 95% ДИ: 13,9-33,2), 39 – AG (48,8%, 95% ДИ: 37,4-

60,2), 23 – GG (28,7%, 95% ДИ: 19,2-40,0). Было обнаружено, что у носителей AA генотипа (A - дикий аллель, наиболее часто встречающийся) C_{ss} max апиксабана была значительно выше, чем у носителей G аллеля (263,7 нг/дл и 209,2 нг/дл соответственно) [100].

Ueshima S et al. оценивали зависимость концентрации апиксабана в плазме крови от наличия определенных полиморфизмов генов ABCB1 rs1128503 (1236C>T), rs2032582 (2677G>T/A), rs1045642 (3435C>T), ABCG2 rs2231142 (421C>A), CYP3A5 rs776746; *3 (6986A>G). В исследовании приняли участие 44 пациента с ФП. Влияния полиморфизмов гена ABCB1 на пиковую концентрацию апиксабана в плазме крови обнаружено не было; у пациентов с генотипом ABCG2 421A/A была определена повышенная C_{ss} min апиксабана в плазме в сравнении с пациентами с генотипом ABCG2 421 C/C (p<0,01); C_{ss} min апиксабана в крови у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*3 или CYP3A5*3/*3 была значительно выше, чем у пациентов с генотипом CYP3A5*1/*1 (p<0,05) [204].

Таким образом, влияние индивидуальных факторов, в особенности генетических, требует дальнейших исследований, что является перспективным направлением для разработки персонализированной антикоагулянтной терапии.

На сегодняшний день получено достаточно клинических данных, подтверждающих значимое влияние таких факторов, как возраст, вес, пол, клиренс креатинина, на концентрацию ПОАК в плазме крови. Наиболее значимым модифицируемым фактором продолжает оставаться клиренс креатинина – кроме того, расчет дозы ПОАК зачастую зависит от данного показателя почечной функции.

Следует отметить, что единственным антикоагулянтом с хорошо изученной фармакогенетикой и фармакокинетикой в настоящее время остается антагонист витамина К варфарин - полученные результаты исследований позволили создать программу warfarindosing для оптимального подбора дозы антикоагулянта на основе генетических тестов. В отношении ПОАК полученных промежуточных результатов по изучению взаимосвязи между носительством определенных генетических полиморфизмов и фармакокинетикой лекарственного средства

недостаточно. Более того, исследований, в рамках которых изучались взаимосвязи между генетическими детерминантами концентраций ПОАК и показателями эффективности и безопасности лечения этими препаратами (конечные точки, включавшие инсульт, системную эмболию и большие кровотечения), не проводилось. Мнения клинических фармакологов по поводу необходимости проведения фармакогенетических тестов, поиска генетических полиморфизмов, ассоциированных с нежелательными явлениями на фоне приема ПОАК, разделились. И на сегодняшний день нет четкой уверенности в том, необходимо ли подбирать дозы ЛС в зависимости от результатов генотипирования и внедрять в клиническую практику фармакогенетические методы. Безусловно, для того чтобы ликвидировать подобные белые пятна, требуется проведение масштабных клинических исследований с возможностью длительного наблюдения за пациентами и долгосрочной оценки нежелательных побочных явлений на фоне антикоагулянтной терапии.

Несмотря на все сомнения, предпринимаются попытки к расширению линейки генетических полиморфизмов для проведения фармакогенетического тестирования что, вероятно, позволит персонализировать назначение пероральных антикоагулянтов уже в ближайшем будущем [7, 35]

1.6. Современные подходы к периоперационному ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию при выполнении планового хирургического вмешательства

Примерно $\frac{1}{4}$ от общего числа пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии, требуется её временная отмена в связи с необходимостью проведения плановых хирургических вмешательств. Несмотря на наличие алгоритмов отмены и возобновления антикоагулянтной терапии эксперты рекомендуют также взвешивать индивидуальные факторы риска пациентов (возраст, риск инсульта, риск кровотечения, недавно произошедшее - менее 3

месяцев назад – сердечно-сосудистое событие, коморбидная патология, например, ХБП, сопутствующий прием препаратов - АСК, НПВС) и собственно хирургического вмешательства (риск кровотечения при проведении вмешательства, возможные последствия кровотечения, планируемая анестезиологическая поддержка) для решения вопроса о последнем приеме ПОАК перед вмешательством и быстроте его возобновления впоследствии.

Процедуры с минимальным риском кровотечений и процедуры, при которых возникающие кровотечения легко поддаются контролю, не требуют прерывания антикоагулянтной терапии. Эти вмешательства могут быть выполнены через 12-24 ч после последнего приема ПОАК, а спустя 6-8 часов прием ПОАК может быть возобновлен (возможен пропуск одной дозы ПОАК со схемой приема 2 раза в сутки). После обеспечения стабильного гемостаза и получения инструкции о возможных мерах в случае возобновления кровотечения пациент может покинуть медицинское учреждение.

Для определения тактики ведения перед хирургическими процедурами с низким и высоким риском кровотечений помимо непосредственно риска кровотечений при той или иной процедуре следует оценивать фильтрационную функцию почек. Так, перед процедурами с низким риском кровотечений при нормальной функции почек ($КК \geq 80$ мл/мин) рекомендуется принять последнюю дозу любого ПОАК за 24 часа до предстоящей плановой операции. При снижении фильтрационной способности почек время прекращения приема ПОАК перед оперативным лечением увеличивается в зависимости от степени ее снижения и конкретного препарата [205, 29]

Несмотря на изменение в рекомендациях о сроках отмены ПОАК перед плановым хирургическим вмешательством, сохраняются тенденции к ошибочному заблаговременному прерыванию антикоагулянтной терапии, а также проведение так называемой мост-терапии с использованием низкомолекулярных (НМГ) или нефракционированных гепаринов (НФГ).

1.6.1. Схемы перипроцедурной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

В настоящее время в клинической практике используются следующие подходы к ведению пациентов, получающих АКТ в периоперационный период:

- отмена АКТ перед выполнением операции с последующим возобновлением терапии в послеоперационном периоде;
- мост-терапия - переходная терапия, заключающаяся в отмене перорального антикоагулянта с переходом на низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированных гепаринов (НФГ) перед процедурой и обратным переводом на исходный препарат [3];
- проведение оперативного лечения без отмены АКТ [75,57]

Следует отметить, что временная отмена АКТ у пациентов с высоким риском ТЭО может повлечь за собой развитие инсульта или системной эмболии. В связи с этим в качестве альтернативы постоянной антикоагулянтной терапии АВК рассматривают переходную терапию (мост-терапию), включающую назначение НФГ или НМГ.

Мост-терапия парентеральными антикоагулянтами применяется достаточно часто, однако результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что ее проведение ассоциировано с повышенным риском развития как тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, так и массивных кровотечений без значительного снижения риска ТЭО [50,67,194,105]. В исследовании BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients Who Require Temporary Interruption of VKA Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery) общая частота тромбоэмболических событий у пациентов с ФП составила 0,4%, при этом различий между группами пациентов, получающих и не получающих мост-терапию, отмечено не было [105]. Важно отметить, что средний балл CHADS₂ (именно данная шкала применялась в этом исследовании) составлял 2,3 в группе без мост-терапии, и 2,4 - в группе с мост-терапией, при этом менее чем у 15% всех пациентов значение шкалы CHADS₂

превышало 4. Таким образом, полученные результаты оказались неприменимы при более высоком риске ТЭО.

Steinberg В.А. et al. проанализировали данные о 2803 пациентах с ФП, включенных в регистр ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation), у которых АКТ в периоперационный период прерывалась. Авторы исследования заключили, что переходная терапия пациентам назначалась без учета каких-либо строгих критериев [194].

В последнее время в периоперационном периоде в основном применяются ПОАК. Временная отмена данных препаратов осуществлялась в рамках исследований RE-LY (дабигатран vs. варфарин), ROCKET-AF (ривароксабан vs. варфарин) и ARISTOTLE (апиксабан vs. варфарин) — в 25, 33 и 34% случаях соответственно [171,62,120]. У пациентов, включенных в эти крупные исследования (в том числе у тех, кому выполнялись крупные или экстренные хирургические вмешательства), не было выявлено повышенной частоты развития ТЭО или кровотечений в периоперационном периоде как при проведении мост-терапии, так и в ее отсутствие. Учитывая сходство фармакокинетических характеристик данного класса препаратов и НМГ, было сделано заключение о том, что ПОАК обладают лучшим потенциалом безопасности в отношении ведения пациентов в периоперационном периоде по сравнению с использованием варфарина [106].

Существует алгоритм послеоперационного назначения дабигатрана [178], в рамках которого после инвазивных вмешательств с низким риском кровотечения (в том числе при нейроаксиальной анестезии), при первом приеме дабигатрана доза снижается до 75 мг вечером в день вмешательства (более чем через 4 ч после проведения анестезии), в полной дозе прием препарата продолжается со следующего утра. При инвазивных вмешательствах с высоким риском кровотечения использование дабигатрана возобновляется в полной дозе спустя 48-72 ч после вмешательства. При использовании данного алгоритма частота массивных кровотечений и тромбоэмболии составила 1,8% и 0,2% соответственно,

что было сопоставимо с результатами других исследований периоперационного назначения АВК.

В исследовании ROCKET-AF был проведен анализ результатов периоперационного применения ривароксабана у 4692 пациентов. При этом также была получена низкая частота тромбэмболических событий как на фоне ривароксабана, так и на фоне АВК в течение периода высокого риска (0,3% против 0,4%); различий по частоте массивных кровотечений зарегистрировано не было [79,182].

Beyer-Westendorf J. et al. проанализировали данные регистра 2179 пациентов, получавших ПОАК (большинству пациентов был назначен ривароксабан). Оказалось, что возобновление терапии наиболее часто происходит через 1 день после инвазивного вмешательства [67]. Общая частота кровотечений в течение 30 дней после инвазивной манипуляции составила 1,2%. После оперативных вмешательств минимального ($n = 135$), малого ($n = 641$) и значительного ($n = 87$) объема частота массивных кровотечений составила 0%, 0,5% и 8%, соответственно. 6 из 7 массивных кровотечений после инвазивных вмешательств значительного объема произошли у пациентов, получивших «мост-терапию» антикоагулянтами в том или ином виде, при этом различий в частоте значимых сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано не было. Важно отметить также, что для большей части (90%) инвазивных манипуляций, выполнявшихся пациентам, включенным в данное исследование, был характерен незначительный риск кровотечения.

Результаты исследования ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) показали, что применение апиксабана (по сравнению с терапией АВК) было ассоциировано с аналогичной частотой тромбэмболических событий и больших кровотечений в периоперационном периоде, что свидетельствует об относительной безопасности подобного варианта лечения [116]. Частота периоперационных кровотечений и тромбэмболий при применении апиксабана и АВК была сопоставимой вне зависимости от того, отменялась ли АКТ в периоперационном периоде [69,81].

Отдельно следует обсудить онкологических больных, поскольку венозные ТЭО у данных пациентов развиваются в 5 раз чаще, чем в общей популяции, являясь второй по частоте причиной смерти у данной категории пациентов [104]. Частота ТЭЛА составляет у них от 1 до 5%, при этом у онкологических больных в 2 раза чаще развиваются кровотечения [45,167]. Это объясняется как большим объемом оперативного вмешательства, так и более длительной периоперационной АКТ, в связи с чем важным аспектом является дифференцированный подход к тактике ее проведения с учетом прогнозируемых рисков. Причины повышенной частоты ТЭО у больных с новообразованиями обусловлены, в первую очередь, патогенезом опухолевого процесса, одним из звеньев которого является прокоагулянтное состояние системы гемостаза [108].

В связи с этим при планировании обширных онкологических операциях снижение риска ТЭО необходимо рассматривать наряду с параллельно имеющимся риском кровопотери и послеоперационных кровотечений на фоне больших раневых поверхностей и постгеморрагической коагулопатии. Методы периоперационной профилактики ТЭО, возможные ограничения и противопоказания к их применению определяются особенностями и распространенностью онкологического процесса, вариантом хирургического вмешательства, использованием других видов противоопухолевого лечения (химио-, лучевая, фотодинамическая терапия), которые повышают риск развития этих осложнений [46].

Нередко в клинической практике отмечается неправильное назначение/отмена периоперационной антикоагулянтной терапии: слишком ранняя отмена перорального антикоагулянта до планируемой операции с назначением мост-терапии, отмена АВК накануне оперативного лечения без назначения мост-терапии, отсутствие мониторинга МНО до/после операции, возобновление приема перорального антикоагулянта только в день выписки с соответствующей отменой НМГ накануне выписки.[43]

Вышеизложенное подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение клинической эффективности и

безопасности различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении.

Таким образом, в нашей диссертационной работе, позволившей нам в течение нескольких лет осуществлять наблюдение за пациентами, получающими прямые пероральные антикоагулянты, мы постарались изучить дополнительные к известным факторы риска неблагоприятных событий, более детально проанализировать фокусные группы пациентов с акцентом на коморбидность, а также впервые в подобных исследованиях изучить частоту малых кровотечений на фоне АКТ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Диссертация выполнена на базе Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По структуре исследование представляет собой эпидемиологическое наблюдательное продольное когортное исследование, состоящее из нескольких этапов.

Первый этап включал открытое ретроспективное когортное исследование для проведения оценки распространенности клинических факторов риска и анализа их вклада в развитие тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших прямые оральные антикоагулянты (n=686) в период с 2016 по 2022 гг.

На втором этапе проводилась оценка влияния остаточного (резидуального) риска на возможность развития кровотечений в особых подгруппах пациентов (пациенты старше 75 лет, наличие 3 стадии хронической болезни почек, сахарного диабета, экзогенно-конституционального ожирения) с проведением фармакогенетического и фармакокинетического исследования (n=156). Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследование были выполнены у пациентов с ФП, имеющих высокие геморрагические риски: 1) наличие сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) 3 стадии на фоне приема дабигатрана 150/110 мг x 2 раза в сутки (n=112); 2) наличие высокого индекса коморбидности Чарльсона >3 баллов на фоне приема апиксабана 5 мг 2 раза в сутки (n=44). Через 5 дней регулярного приема препарата перед очередным утренним приемом препарата проводился забор анализа крови для фармакокинетического и фармакогенетического исследования.

Первичный анализ медицинской документации осуществлялся лично автором, с созданием для каждого пациента индивидуальной регистрационной карты на платформе REDCap.

На третьем этапе осуществлялась разработка стратегии по выявлению дополнительных к общеизвестным факторов риска тромбоэмболических и геморрагических событий у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Пациенты, включенные во второй этап исследования, подписали добровольное информированное согласие на участие в данном наблюдении, в том числе согласие на проведение фармакогенетического тестирования.

Исследование было одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 05–22 заседания от 03.03.2022).

2.2. Критерии включения и исключения из исследования

В первый этап исследования включено 686 пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатран, ривароксабан или апиксабан в соответствии с инструкцией по применению. Были сформированы группы пациентов в зависимости от принимаемого антикоагулянта с оценкой конечных точек и приверженности терапии. Медиана наблюдения Me [IQR] составила 56 месяцев [48;72].

Критерии включения в исследование:

- Пациенты с подтвержденной ФП, принимающие прямые оральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан)
- Мужчины и женщины старше 18 лет

Критерии не включения в исследование:

- Пациенты младше 18 лет
- Беременность, период лактации
- Большие/клинически значимые эпизоды кровотечения на момент включения в исследование
- Пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени.

- Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в течение 12 месяцев перед включением в исследование
- Гематологические заболевания, которые могут оказывать влияние на свертывающую систему крови (гемобластоз и т.д.); заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия, дерматомиозит) и любой васкулит
- Установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода
- Артериовенозная мальформация
- Аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов
- Значимые хирургические вмешательства в течение 3-х месяцев перед включением в настоящее исследование и запланированные на срок проведения данного исследования
- Фоновая иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, цитостатические препараты)
- Первичный или вторичный антифосфолипидный синдром
- Терминальная почечная недостаточность и потребность в гемодиализе, трансплантация почки
- Печеночная недостаточность класса В и С по шкале Чайлд-Пью
- Тромбоцитопения $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$
- Тяжелая анемия с уровнем Hb $< 70 \text{ г/л}$
- Сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами (НФГ, НМГ, производными гепарина, варфарином)
- Гликированный гемоглобин (HbA1c) $> 10\%$
- Значимая травма или любая черепно-мозговая травма в течение 30 дней до включения в исследование

2.3. Дизайн исследований

В исследование включено 686 пациентов, наблюдавшихся в период с января 2016 г. по январь 2022 г. У всех пациентов проводился подробный сбор анамнеза, включая выявление сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инсульт/ТИА в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность), осуществлялась оценка риска инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED, уровня коморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсона (Charlson), нарушения почечной функции (клиренс креатинина по Кокрофту-Голту, СКФ по СКD-EPI), проводилось определение выраженности микроальбуминурии в разовой порции и суточной моче. Всем пациентам исходно проводилась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, а также ЭхоКГ для исключения патологии клапанов. При наличии показаний назначали и проводили дополнительные лабораторные или инструментальные методы обследования (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, чреспищеводная ЭхоКГ), не являвшиеся обязательными для всех участников. При жалобах со стороны и известных заболеваниях верхних отделов [36] ЖКТ (пищевода/желудка/12-перстной кишки) выполняли ЭГДС. Инструментальные исследования выполнялись на базе отделения функциональной диагностики и отделения лучевой диагностики УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.



Рисунок 1 - Общий дизайн диссертационного исследования

2.3.1. Пошаговый дизайн второго этапа исследования

Второй этап исследования представлял собой углубленное изучение клинико-демографических характеристик и формирование фокусных групп для прицельного расширенного обследования пациентов:

- Пациенты с ФП старше 75 лет ($n=277$)
- Пациенты с ФП и хронической болезнью почек ($n=297$)
- Пациенты с ФП и сахарным диабетом ($n=152$)
- Пациенты с ФП и экзогенно-конституциональным ожирением ($n=253$)

Отдельно в анализ вошла группа пациентов с ФП и плановым хирургическим вмешательством ($n=214$) для оценки эффективности и безопасности различных схем периоперационного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших антикоагулянтную терапию.[43]

Пациенты были разделены на группы в зависимости от схемы перипроцедурной антикоагулянтной терапии в течение 7 дней до оперативного вмешательства и риска ВТЭО применялись шкалы Caprini (шкала балльной оценки риска развития тромбозов) и CHA₂DS₂-VASc (шкала

оценки риска ТЭО у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий), а для оценки риска геморрагических осложнений - шкала HAS-BLED.

В ходе послеоперационного ведения пациентов проводили также профилактику венозных ТЭО с использованием немедикаментозных методов (компрессионный трикотаж, бинтование, расширение двигательного режима для пациентов).

Анализировали соответствие реально использующихся схем для периоперационной АКТ актуальным на момент проведения исследования международным рекомендациям – Европейского общества кардиологов ESC (2017) и EHRA (2018) [191]

Пациентам с ФП и хронической болезнью почек, получавшим в качестве антикоагулянтной терапии дабигатран, и коморбидным пациентам с ФП (медиана индекса коморбидности 4 баллов [3;7], получавшим апиксабан, было проведено фармакогенетическое и фармакокинетическое тестирование.

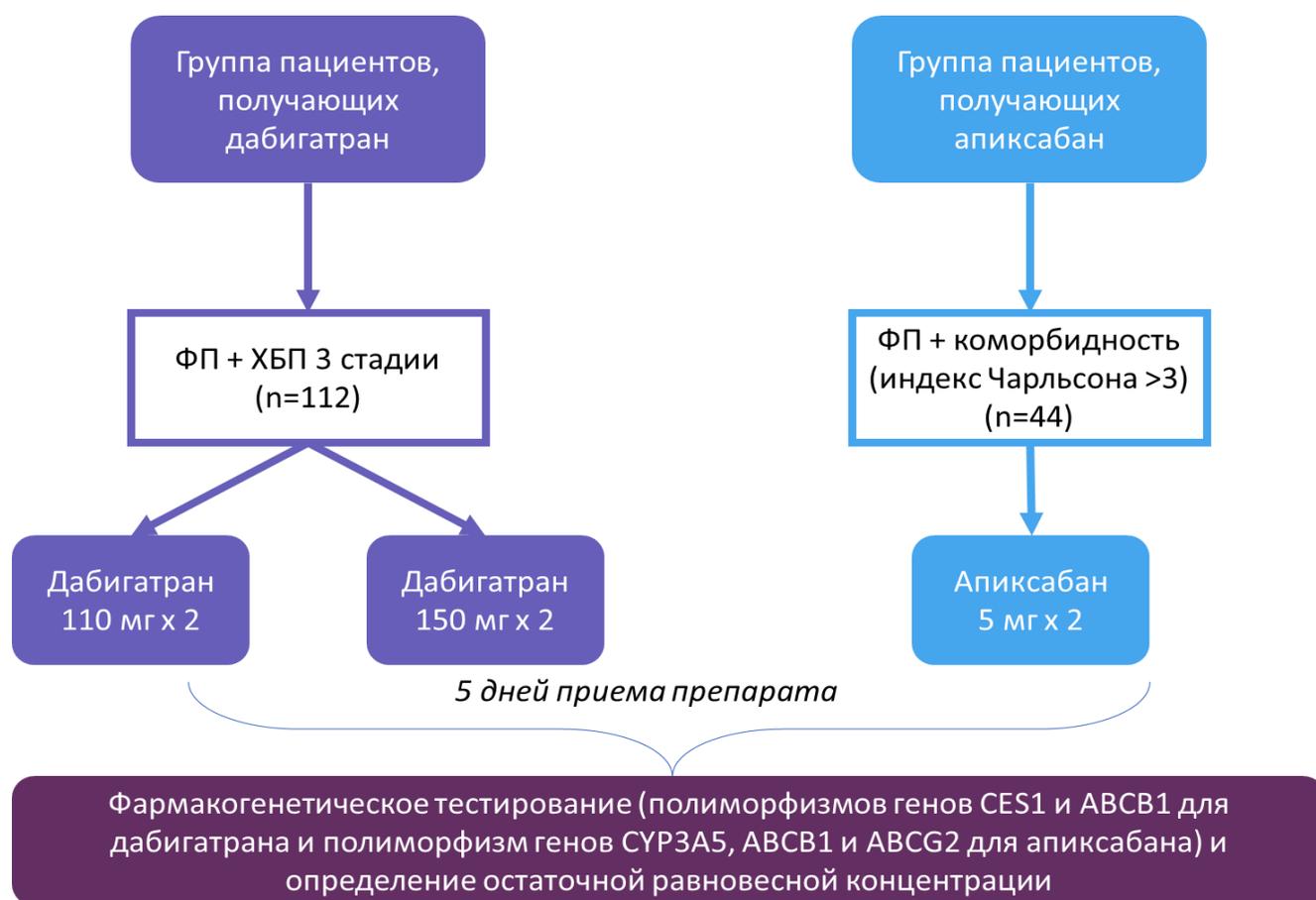


Рисунок 2 – Дизайн второй части исследования. Фармакогенетическое тестирование и определение остаточной равновесной концентрации

2.4. Методы исследования

2.4.1. Сбор анамнеза

При первичном анализе в индивидуальную регистрационную карту пациента вносились данные, полученные при сборе анамнеза, сведений в первичной медицинской документации, объективного осмотра с указанием пола, возраста, антропометрических показателей, формы фибрилляции предсердий, а также все имеющиеся данные о наличии у пациентов сопутствующих хронических заболеваний и проводимом лечении [11].

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 года [191] как повышение систолического АД 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД 90 мм рт. ст. при офисном измерении.

ХСН было принято рассматривать в рамках определения Европейского общества кардиологов [141] как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (например, одышкой, отеками нижних конечностей и слабостью), которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений (например, повышение центрального венозного давления, влажные хрипы в легких, периферические отеки), ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое или при физической нагрузке.[25]

Индекс массы тела (ИМТ) оценивался по формуле ($ИМТ = m/h^2$, где m - масса тела в кг, h - рост в м), и пациент классифицировался как страдающий ожирением, если ИМТ составлял ≥ 30 кг/м².

Сахарный диабет устанавливался на основании анамнеза пациента, при наличии соответствующего заключения эндокринолога либо при уровне гликозилированного гемоглобина свыше 7%.

Анемия, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, определялась как снижение уровня гемоглобина <13 г/дл (8,07 ммоль/л) для мужчин и <12 г/дл (7,45 ммоль/л) для женщин. Тромбоцитопения определялась как снижение уровня тромбоцитов <150*10⁹.

2.4.2. Стратификация риска

Оценка риска тромбоэмболических осложнений проводилась с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc [141, 129]

Таблица 1 - Шкала оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность <i>(диагноз ХСН или объективные признаки умеренной или выраженной дисфункции левого желудочка; гипертрофическая кардиомиопатия)</i>	1
Артериальная гипертензия <i>(наличие повышенного АД или прием любых антигипертензивных препаратов)</i>	1
Возраст старше 75 лет	2
Сахарный диабет <i>(глюкоза натощак > 7 ммоль/л или прием любых противодиабетических препаратов и/или инсулина)</i>	1
Инсульт <i>(ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака / системная эмболия в анамнезе)</i>	2
Сосудистые заболевания <i>(ИБС, подтвержденная при помощи коронарографии, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий или бляшка нисходящей части дуги аорты)</i>	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Примечание. АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца. [Скрипка]

Оценка геморрагического риска проводилась с помощью шкалы HAS-BLED [129] (шкала представлена в Таблице 2).

Таблица 2 - Шкала для оценки риска развития геморрагических осложнений HAS-BLED [142,129]

Клиническая характеристика	Баллы
Неконтролируемая артериальная гипертензия <i>(систолическое АД > 160 мм рт.ст.)</i>	1

Продолжении Таблицы 2

Нарушение функции почек и/ или печени <i>(гемодиализ, трансплантация почки в анамнезе, креатинин плазмы > 200 ммоль/л, цирроз, билирубин > 2 верхних границ нормы, АСТ/АЛТ > 3 верхних границ нормы)</i>	1 за каждое
Инсульт <i>(ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе)</i>	1
Кровотечение в анамнезе или его повышенный риск <i>(большое кровотечение в анамнезе или анемия или выраженная тромбоцитопения)</i>	1
Лабильное МНО <i>(время пребывания в целевом диапазоне (TTR) < 60%)</i>	1
Возраст >65 лет <i>(лица старше 65 лет или со старческой астенией)</i>	1
Прием лекарственных средств или употребление алкоголя <i>(сопутствующий прием антиагрегантов или НПВС и/или избыточное потребление алкоголя – более 14 дринков в неделю)</i>	1 или 2

Примечание: АД – артериальное давление, МНО – международное нормализованное отношение, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. [Скрипка]

Коморбидность пациентов оценивалась с помощью индекса коморбидности Чарльсона [83]

Таблица 3 - Индекс коморбидности Чарльсона [23]

Баллы	Заболевания
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Заболевание периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Диффузное заболевание соединительной ткани Язвенная болезнь Незначительное поражение печени Сахарный диабет

Продолжение Таблицы 3

2	<ul style="list-style-type: none"> • Гемиплегия • Хроническая болезнь почек умеренного или тяжелого течения • Сахарный диабет с поражением органов-мишеней • Злокачественная опухоль без метастазов • Лейкоз • Лимфома
3	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренное или тяжелое поражение печени
6	<ul style="list-style-type: none"> • Метастазирующие злокачественные опухоли
СПИД (симптомы, а не вирус)	
+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)	

2.4.3. Оценка почечной функции

Диагноз хроническая болезнь почек и стадия хронической болезни почек устанавливался согласно рекомендациям [196] по критериям снижения фильтрационной способности почек, представленным в Таблице 4.

Оценка фильтрационной способности почек проводилась по двум формулам: Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина КК (*Клиренс креатинина* = 88 × (140-возраст, годы) × масса тела, кг/72 × креатинин сыворотки, мкмоль/л*) *Клиренс креатинина* = (140-возраст, годы) × масса тела, кг/72 × креатинин сыворотки, мг/дл *для женщин результат умножают на 0,85)* и формула СКД-ЕРІ 2009 ($СКФ = 141 \times \min(СКР/k, 1)^\alpha \times \max(СКР/k, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] [\times 1,159 \text{ для лиц негроидной расы}]$, где СКР — креатинин сыворотки крови (мг/дл); k — 0.7 (для женщин) или 0.9 (для мужчин)) для расчета СКФ

Таблица 4 - Классификация хронической болезни почек в зависимости от уровня снижения скорости клубочковой фильтрации

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60 – 89	Незначительно сниженная *

Продолжение Таблицы 4

C3a	45 - 59	Умеренно сниженная
C3б	30 - 44	Существенно сниженная
C4	15 - 29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т) **

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации [13]

2.4.4. Показания для снижения дозы ПОАК

Оценка адекватности назначенных дозировок прямых оральных антикоагулянтов проводилась согласно критериям снижения дозы ПОАК по рекомендациям Европейского кардиологического общества 2020 г [129]. Критерии снижения дозы ПОАК представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Критерии для снижения дозы ПОАК

Доза	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
полная	150 мг x 2 раза в сутки	20 мг x 1 раз в сутки	5 мг x 2 раза в сутки
сниженная	110 мг x 2 раза в сутки		
Редуцированная		15 мг 1 раз в сутки	2,5 мг x 2 раза в сутки
Критерии для снижения дозы	Возраст > 80 лет Прием верапамила Высокий риск кровотечений	Клиренс креатинина 15–49 мл/мин	Наличие 2-х из 3-х критериев: - Возраст 80 лет и старше - Вес 60 кг и меньше - Креатинин 1,5 мг/дл и выше (133 мкмоль/л и выше)

2.4.5. Оценка риска развития венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля

Оценка риска развития послеоперационных венозных ТЭО, включающих тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) проводилась с использованием шкалы Caprini J. (1995) [197].

Таблица 6 – Шкала оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля (шкала Caprini)

Клинические характеристики	Баллы
Возраст 41 – 60 лет	1
Варикозно расширенные вены	
ИМТ > 25 кг/м ²	
Малое хирургическое вмешательство	
Сепсис (давностью до 1 мес.)	
Тяжелое заболевание легких (в т.ч. пневмония давностью до 1 мес.)	
Прием оральных контрацептивов или гормональная заместительная терапия	
Беременность и послеродовой период (до 1 мес.)	
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши	
Острый инфаркт миокарда	
Хроническая сердечная недостаточность (сейчас или в последний 1 мес.)	
Постельный режим у нехирургического пациента	
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	
ХОБЛ	
Отеки нижних конечностей	2
Возраст 61 - 74 года	
Артроскопическая хирургия	
Злокачественное новообразование	
Лапароскопическое вмешательство (более 60 мин.)	

Продолжение Таблицы 6

Постельный режим более 72 часов		
Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес.)		
Катетеризация центральных вен		
Большое хирургическое вмешательство (> 45 мин)		
Возраст старше 75 лет	3	
ВТЭО в анамнезе		
Семейный анамнез ВТЭО		
Полиморфизм Лейденской хромосомы		
Полиморфизм гена IIф (протромбин) 20210А		
Гипергомоцистеинемия		
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения		
Повышенный уровень антител к кардиолипину		
Волчаночный антикоагулянт		
Другие врожденные или приобретенные тромбофилии		
Инсульт (давностью до 1 мес.)		4
Эндопротезирование крупных суставов		
Перелом костей конечности или таза		
Травма спинного мозга (давностью до 1 мес.)		

Примечание. Градация рисков развития ВТЭО по баллам согласно АССР 2012: 0 - 1 балл - очень низкий (0,5%); 2 балла - низкий (1,5%); 3 - 4 балла - умеренный (3%); 5 баллов - высокий (6%) [18]

2.5. Фармакокинетическое исследование

2.5.1. Фармакокинетическое исследование дабигатрана

В ходе фармакокинетического тестирования проводилось определение остаточной равновесной концентрации дабигатрана. Для этого осуществлялся

забор крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл, через 13–15 часов после последнего приема дабигатрана. В дальнейшем образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин, а выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре -28°C до момента проведения анализа.

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием определялась остаточная равновесная концентрация дабигатрана. В работе использовали жидкостной хроматограф Agilent 1200, совмещенный с масс-спектрометром Agilent 6410. Регистрацию спектров проводили по молекулярным ионам в режиме множественных реакций с использованием положительной ионизации молекул электроспреем. Концентрации дабигатрана в образцах плазмы крови рассчитывали с использованием в качестве внутреннего стандарта дейтерированного аналога соединения. Расчеты проводили с использованием специализированного программного обеспечения Agilent Mass Hunter Workstation Software, версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00 [184, 36]

2.5.2. Фармакокинетическое исследование аликсабана

Для определения концентрации препарата выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К3 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл через 13-15 часов после приема 5 мг или 2.5 мг аликсабана. Для получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин в течение 15 минут. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Концентрацию аликсабана в плазме определяли методом хромато-массспектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном

хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA, 2008) [39, 15]

2.6. Определение полиморфизмов генов CES1 и ABCB1 (дабигатран)

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 4 мл венозной крови, собранные с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат) и в дальнейшем замороженные при температуре -28°C до момента проведения тестирования. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 мин, затем денатурации при 95°C – 10 сек и отжиг при 60°C – 30 сек в течение 50 циклов. Были выбраны и проанализированы аллельные варианты и генотипы *CC*, *CT* и *TT* по однонуклеотидным полиморфизмам *rs1045642* (*C3435T*) и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1*, а также соответствие их распределения закону Харди-Вайнберга. Для этого использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов SNP-Скрин [200, 36]

2.7. Проведение генотипирования по полиморфизмам CYP3A5, ABCB1 и ABCG2 (апиксабан)

Для проведения генотипирования по выбранным полиморфизмам *ABCB1* *3435C>T* (*rs1045642*) и *CYP3A5* *6986A>G* (*rs776746*) использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA, 2013). В эксперименте используются два аллель-специфичных зонда, которые позволяют отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции. Определение генетических полиморфизмов с

помощью наборов SNPСкрин проводилось в несколько этапов: 1) выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной цельной крови, 2) проведение аллель-специфичной ПЦР, 3) анализ и интерпретация результатов [146, 15]

2.8. Анализ исходов

Анализ всех конечных точек проводился на протяжении всего исследования.

Тромбоэмболическими осложнениями считались доказанные, впервые возникшие в период наблюдения на фоне терапии ПОАК и задокументированные тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочных артерий (ТГВ/ТЭЛА) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Для характеристики кровотечений использовались критерии Международного общества по проблемам тромбоза и гемостаза ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [170].

Большое кровотечение определялось как острое клинически явное кровотечение, характеризующееся одним или более признаком:

- снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более;
- необходимость переливания как минимум 2 доз эритроцитарной массы;
- кровотечение/кровозлияние, возникшее как минимум в одной из критичных зон: интракраниальное, интраспинальное, интраокулярное (конъюнктивальное кровоизлияние не относится к интраокулярным), перикардальное, внутримышечное с синдромом сдавления, забрюшинное;
- кровотечение, приведшее к летальному исходу.

Клинически значимое небольшое кровотечение определялось как клинически явное кровотечение, не соответствующее критериям большого кровотечения, но вызвавшее необходимость госпитализации, оказания квалифицированной медицинской помощи или изменения антитромботической терапии.

Малым считали любое другое кровотечение, которое не соответствовало критериям большого и клинически значимого небольшого [36]

2.9. Статистическая обработка материала

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Для определения нормальности распределения использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В сравниваемых между собой выборках распределение данных в вариационном ряду отличалось от нормального, определялись разные значения дисперсий в группах, в связи с чем для выявления статистически значимых различий между количественными показателями сравниваемых групп применялись непараметрические методы оценки. Количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, описаны в виде Me (Q_{25} - Q_{75}), где Me – медиана; Q_{25} и Q_{75} - соответственно нижний и верхний квартили. Оценка достоверности различий количественных показателей между двумя группами с нормальным распределением проводилась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. [43] При распределении, отличном от нормального, оценка достоверности различий проводилась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для анализа номинальных и порядковых показателей использовались хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. При построении логистических регрессионных моделей отбор факторов осуществлялся методом обратного исключения Вальда, путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости. Статистические результаты считались значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Всего в исследование было включено 686 пациентов, медиана возраста (Me [IQR]) составила 72 года [56;78]. Среди включенных пациентов 434 (63,4%) были женщины и 251 (36,6%) – мужчины, с медианой индекса массы тела 28,7 мг/м² [25,7;32]. Медиана продолжительности наблюдения составила 56 месяцев (4 года и 8 месяцев) [48;72]. Полная эпидемиологическая характеристика пациентов представлена в Таблице 7.

Таблица 7 - Клинико-демографические характеристики пациентов

Клинические характеристики		Значение
Пол	мужской	36.6%
	женский	63.4%
Возраст, лет, Me [IQR],		72 [65; 78]
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR],		28,7 [25.7; 32]
Длительность наблюдения, мес., Me [IQR]		56 [48;72]
Статус наблюдения	Продолжается	55,1%
	Не доступны последнему телефонному контакту	38,7%
	Смерть пациента	6,2%
Курение		4,1%
Злоупотребление алкоголем		0,3%
Фибрилляция предсердий	Пароксизмальная	43,8%
	Персистирующая	1,9%
	Постоянная	54,3%
АГ		97,8%
ИБС		36,6%
ОНМК в анамнезе		15,2%

Продолжение Таблицы 7

ИМ в анамнезе		10,9%
СД	Всего	22,2%
	Компенсированный	91,2%
	Декомпенсированный	8,8%
ХСН со сниженной ФВ		8,3%
ХБП	Всего	43,4%
	2 ст.	2%
	3а ст.	62,4%
	3б ст.	33,6%
	4 ст.	2%
Анемия		2,2%
Тромбоцитопения		1,2%
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]		4 [3; 5]
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR]		1 [1; 2]
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]		4 [3; 5]
СКФ по СКД-EPi, мкмоль/л/1.73м ² , Ме [IQR]		59 [48; 69.9]
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]		64,6 [51.2; 78.3]

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. [Скрипка]

Среди пациентов наиболее часто регистрировалась постоянная форма фибрилляции предсердий - в 53% случаев (n=344), на долю пароксизмальной и персистирующей формы пришлось 43,8% (n=277) и 1,9% (n=12) соответственно, данные представлены на Рисунке 3.

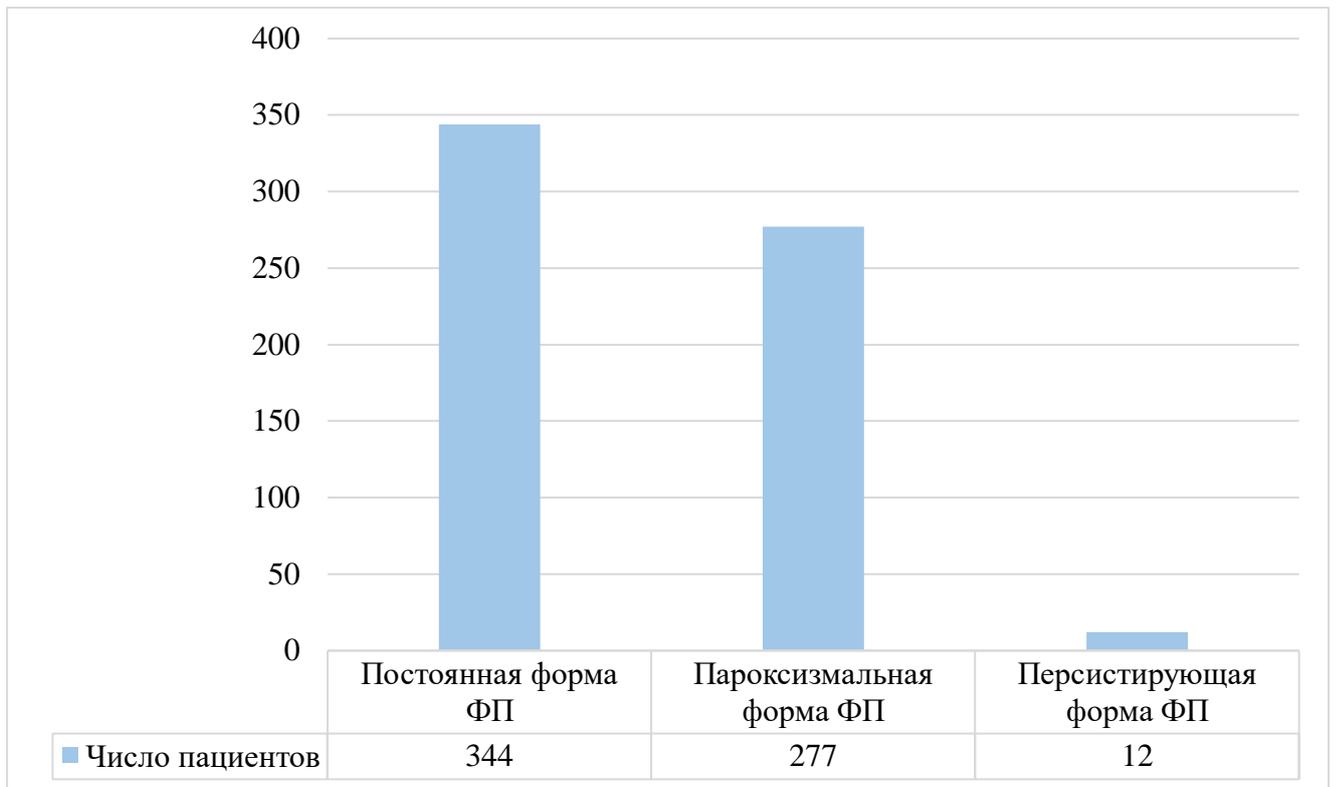


Рисунок 3 – Распределение пациентов в выборке по форме фибрилляции предсердий

Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия у 671 пациента (98,1% от всех случаев), ишемическая болезнь сердца (251, 36.8%), ОНМК в анамнезе (104, 15.2%), инфаркт миокарда (75, 11.0%), сахарный диабет (152, 22.3%), ХСН со сниженной ФВ (57, 8.4%), ХБП (298, 43.7%). Структура основных клинических характеристик представлена на Рисунке 4.

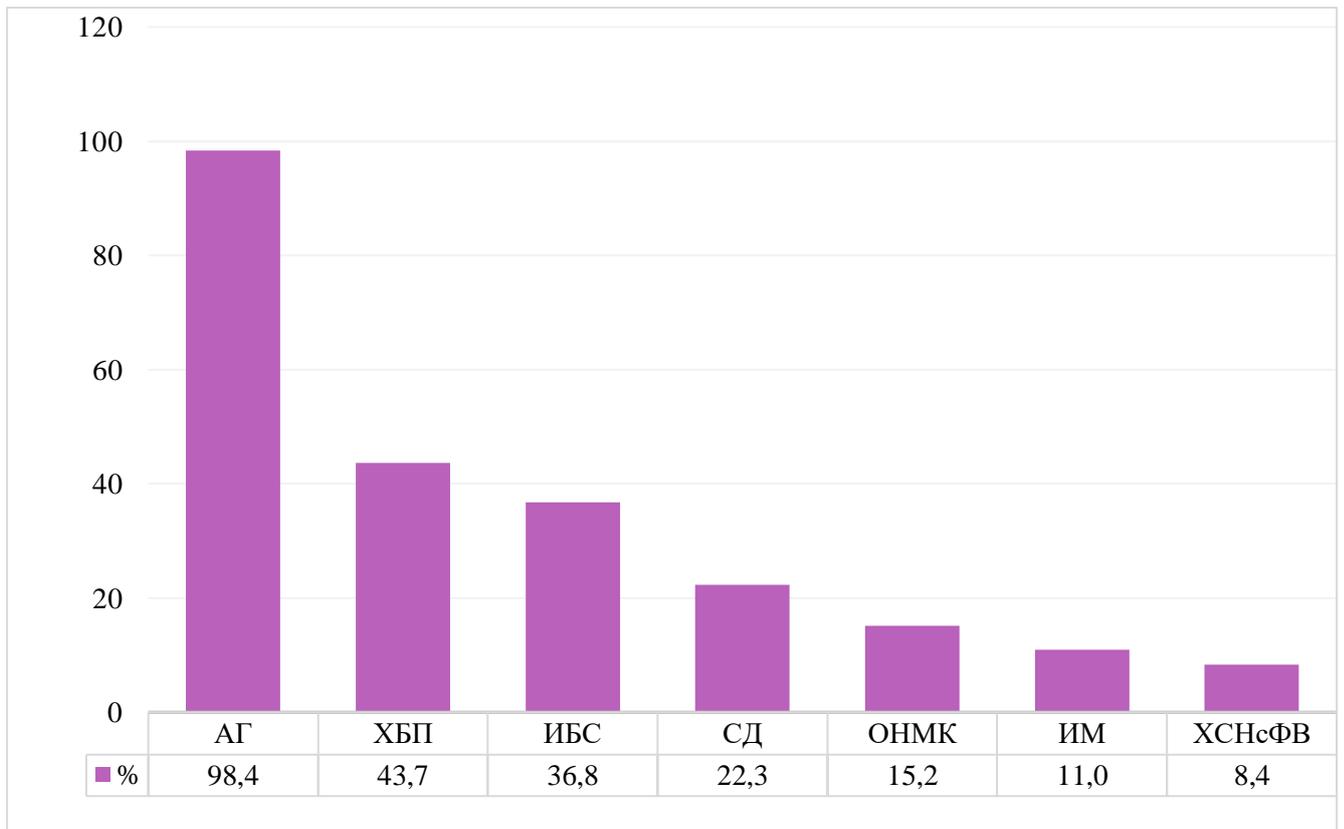


Рисунок 4 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП

Медиана среднего балла по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 балла [3;5], что соответствовало высокому риску ишемического инсульта/ТИА и ТЭО (около 4% случаев в год). 1 балл по шкале HAS-BLED [1;2] в качестве медианы свидетельствовал об умеренном геморрагическом риске у пациентов, включенных в исследование. При оценке индекса коморбидности Чарльсона медиана составила 4 балла [3;5], что указывало на прогнозируемую 10-летнюю выживаемость на уровне 53%.

Была проанализирована основная и сопутствующая терапия, которую пациенты принимали на протяжении исследования в зависимости от показаний. Эти данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Основная и сопутствующая терапия у пациентов, включенных в исследование

Препарат/группа препаратов		Частота
Дабигатран	Всего	35,0 %
	150 мг x 2	66,8%
	110 мг x 2	33,2%
Ривароксабан	Всего	36,0%
	20 мг x 1	75,9%
	15 мг x 1	24,1%
Апиксабан	Всего	29,0 %
	5 мг x 2	89,8%
	2.5 мг x 2	10,2%
Предшествующий прием варфарина		38,8%
иАПФ/сартаны		91,1%
Бета-блокаторы		51,7%
Блокаторы кальциевых каналов		35,3%
Диуретики		42,7%
Статины		82,1%
Антиаритмические препараты	Всего	19,0%
	Амиодарон	10,3%
	Другие	8,7%
АМКР		11,2%
Ингибиторы протонной помпы		18,8%
Ацетилсалициловая кислота		0,1%
НПВС		0,6%

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

Распределение пациентов в группы в зависимости от принимаемого прямого орального антикоагулянта с учетом дозировок представлено на Рисунке 5.

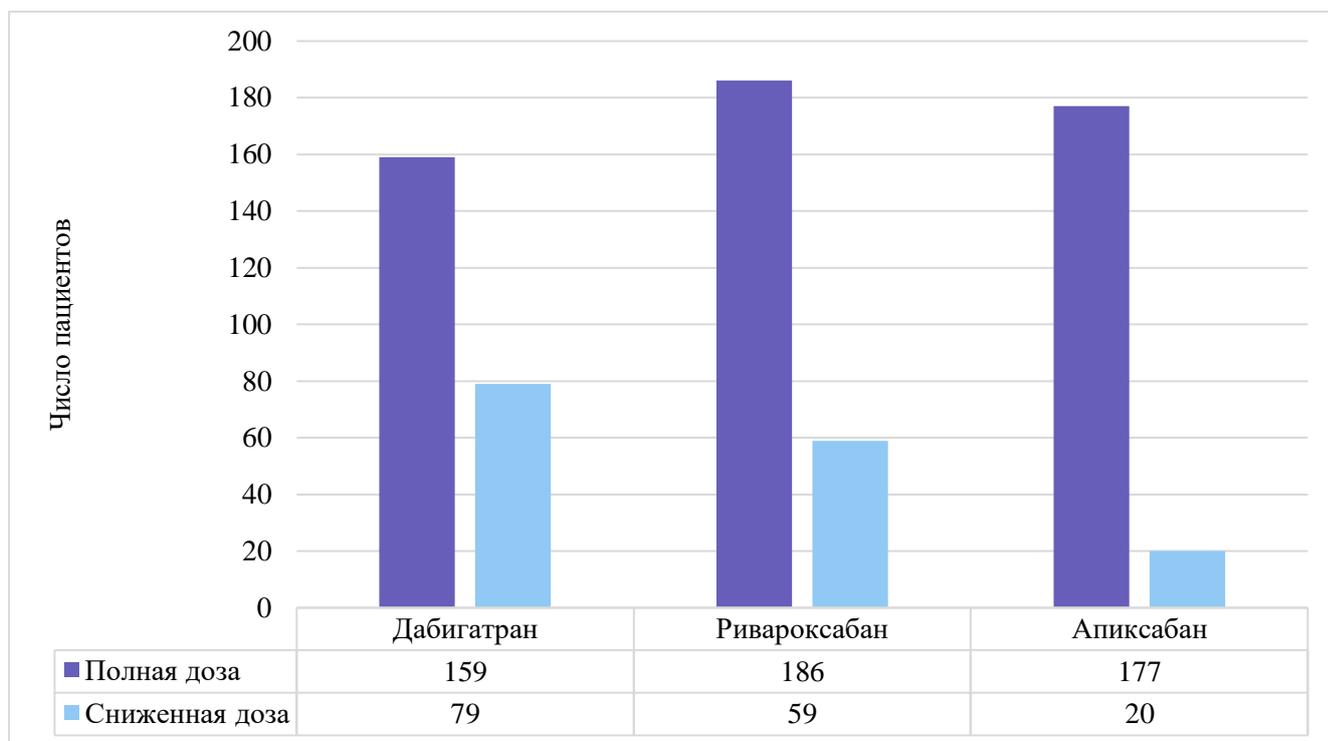


Рисунок 5 - Распределение пациентов в зависимости от дозы принимаемых прямых оральных антикоагулянтов

В исследование вошли пациенты, ранее принимавшие в качестве антикоагулянтной терапии антагонисты витамина К (варфарин), которые на момент включения в когорту были переведены на один из ПОАК в полной или сниженной дозе в зависимости от наличия показаний к снижению дозы. Распределение пациентов от принимаемого ранее антикоагулянта представлено на Рисунке 6.

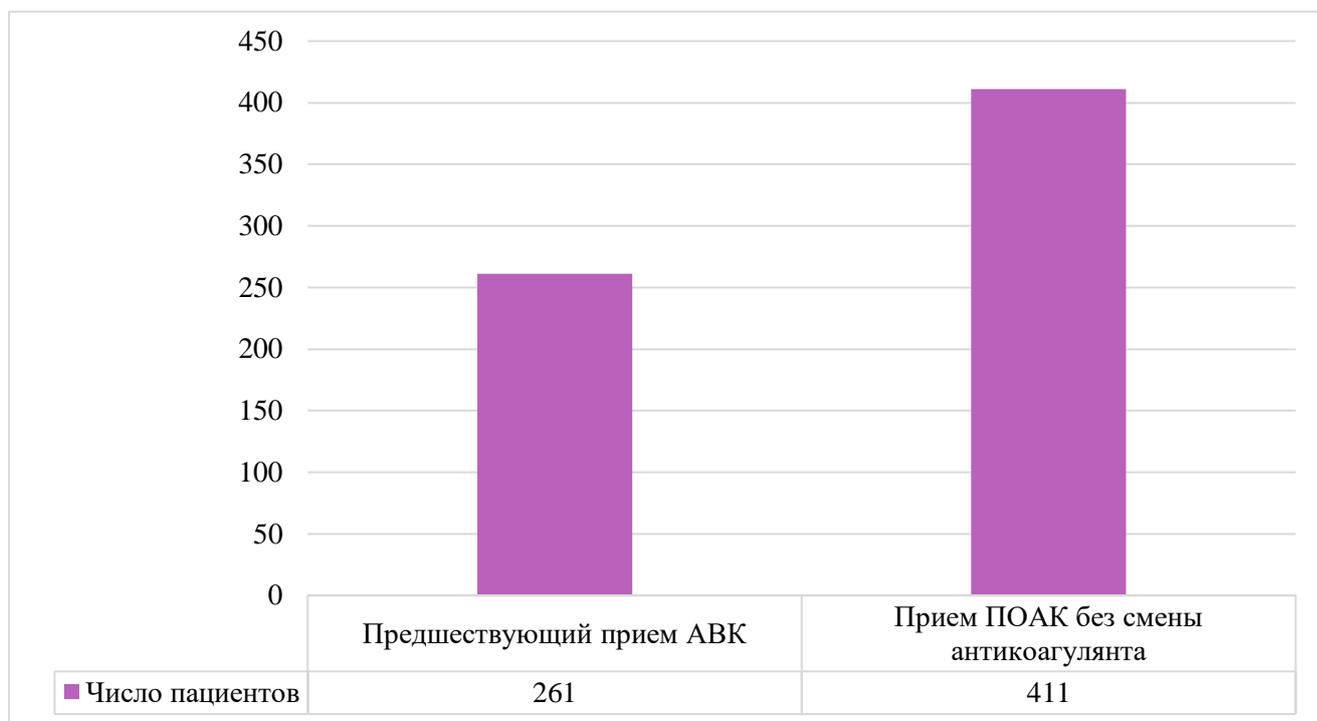


Рисунок 6 – Распределение пациентов по принимаемой до включения в исследование антикоагулянтной терапии

У пациентов, ранее принимавших варфарин, медиана времени нахождения в терапевтическом диапазоне (ТТР) составила 50%, [30; 67], при этом 87,5% пациентов не находились в целевом диапазоне ($\geq 60-70\%$).

На момент включения пациентов в исследование смена антикоагулянта была произведена у 42,3% пациентов.

3.2. Анализ исходов у пациентов, включенных в исследование

В нашем исследовании были зарегистрированы 21 тромбозмболическое событие и 118 кровотечений (из них 103 - малых, 14 - клинически значимых и 1 - большое кровотечение). Эти данные отображены на Рисунках 7 и 8.

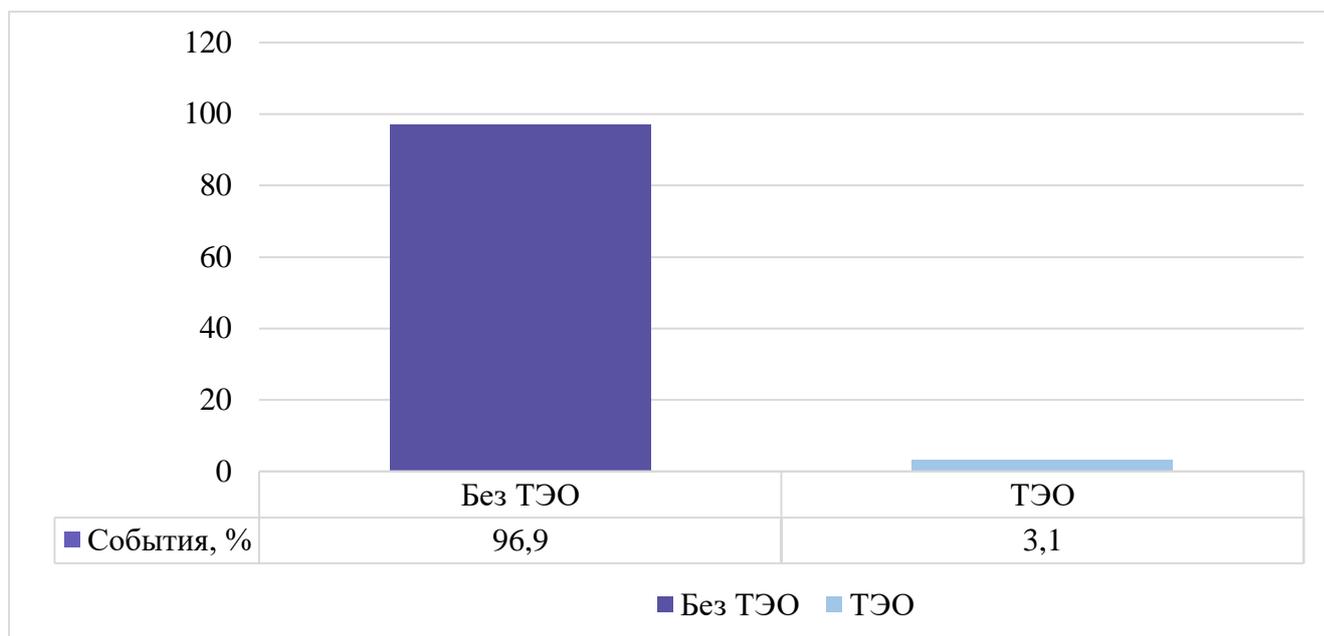


Рисунок 7 – Тромбоэмболические осложнения

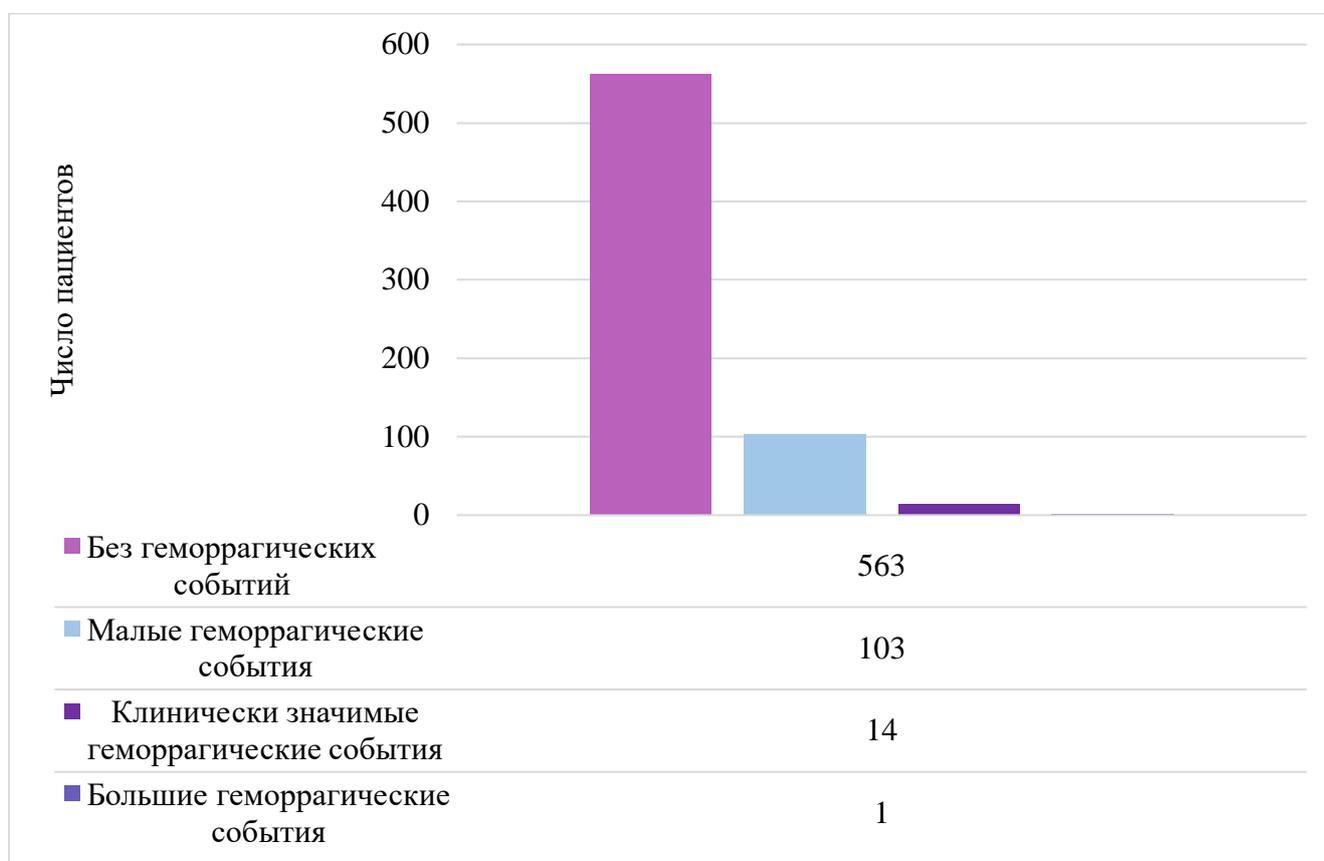


Рисунок 8 – Геморрагические события

Структура и виды геморрагических событий представлены на Рисунке 9. Следует отметить, что среди малых кровотечений чаще всего встречались петехиальные (33,9%) и носовые (27,1%).

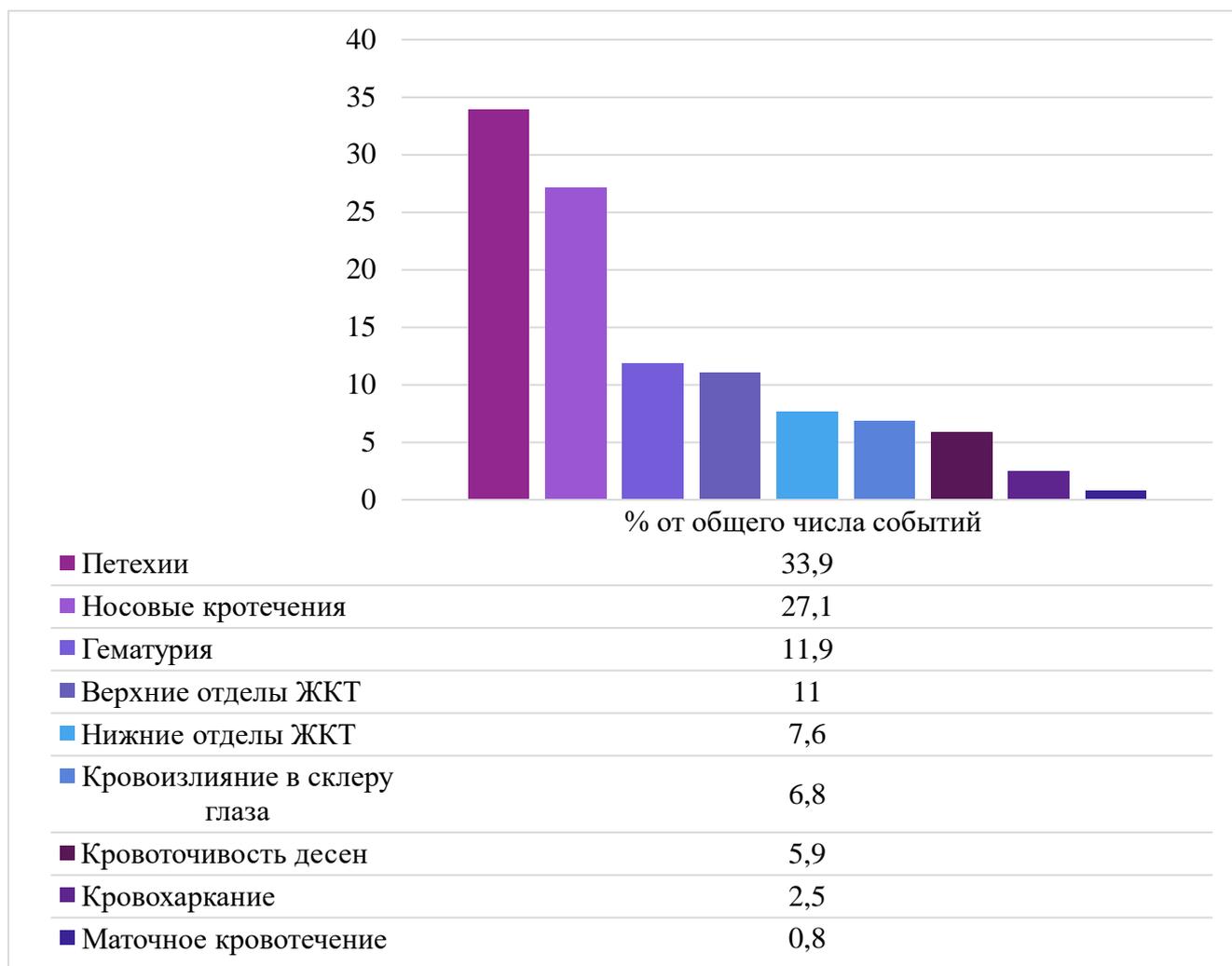


Рисунок 9 – Структура геморрагических событий в исследовании

За все время исследования умерло 42 пациента, структура смертности представлена сердечно-сосудистой смертностью (n=10) и смертью от любых других причин (n=32). Геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии стали причиной смерти только 1 пациента. Общая смертность в исследовании отражена на Рисунке 10.

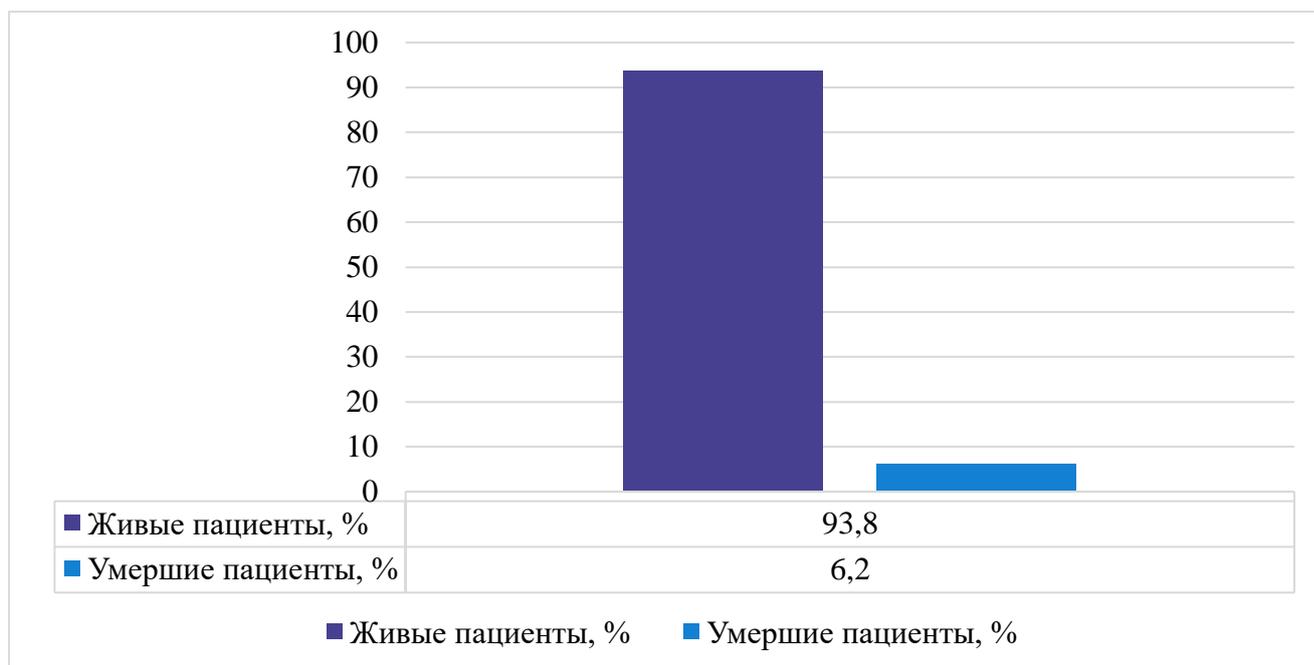


Рисунок 10 – Процент умерших в исследовании пациентов

С некоторыми пациентами после продолжительного периода наблюдения (\geq 48 месяцев) был утрачен контакт, в связи с чем данная когорта получила статус утраченная связь. Медиана срока наблюдения за такими пациентами составила 56 месяцев [48;72], что позволило включить таких пациентов в итоговый анализ. Сравнение пациентов в зависимости от статуса наблюдения представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение пациентов в зависимости от статуса наблюдения

Характеристика	Статус наблюдения			p-value
	А. Продолжается	В. Связь утрачена	С. Смерть пациента	
Возраст, лет, Ме [IQR]	72 [66; 77]	71 [63; 78]	68 [62.5; 80]	>0.05
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	29 [25.9; 32.4]	28 [25.5; 30.8]	29.4 [25.4; 33.2]	0.05 _{A-B}
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	>0.05
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR]	1 [1; 2]	1 [0.75; 2]	1 [0.5; 2]	<0.011 _{A-B}
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	4 [4; 5]	4 [3; 5]	5 [4; 6]	>0.05

Продолжение Таблицы 9

СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]		56 [46.1; 65]	61 [53; 76]	58.8 [46.3; 64]	<0.001 _{A-B} 0.018 _{B-C}
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]		62 [49.8; 75.6]	67.5 [54.8; 84.3]	64.3 [47.4; 83.8]	<0.001 _{A-B}
Длительность наблюдения, мес, Ме [IQR]		72 [56; 72]	56 [48; 72]	56 [48; 56]	<0.001 _{A-B} 0.001 _{A-C}
Женский пол, %		66.8%	60.3%	54.8%	0.12
Курение		4.3%	3.8%	4.8%	0.937
Форма ФП	Пароксизмальная	48%	41.2%	20%	<0.001 _{A-C} 0.011 _{B-C}
	Персистирующая	1.2%	2.9%	1.9%	>0.05
	Постоянная	50.9%	55.9%	54.5%	0.001 _{A-C} 0.01 _{B-C}
ИБС		30%	42.7%	59.5%	0.01 _{A-B} <0.001 _{A-C} 0.032 _{B-C}
ОНМК		15.5%	14.5%	16.7%	0.903
ИМ		9.4%	12.6%	14.3%	0.342
СД		24.1%	17.9%	35.7%	0.038 _{A-B} 0.01 _{B-C}
ХСНснФВ		4.8%	10.7%	26.2%	0.004 _{A-B} <0.001 _{A-C} 0.009 _{B-C}
ХБП		59.7%	33.6%	45.2%	<0.001 _{A-B}
АГ		98.4%	98.1%	97.6%	0.916
Антикоагулянт	Дабигатран	44.1%	19.8%	47.6%	<0.001 _{A-B} <0.001 _{B-C}
	Ривароксабан	25.3%	51.9%	33.3%	<0.001 _{A-B} 0.019 _{B-C}
	Апиксабан	30.6%	28.2%	19%	>0.05
Предшествующий прием варфарина		20.4%	62.8%	53.7%	<0.001 _{A-B} <0.001 _{A-C}
Кровотечение в период наблюдения		22.3%	9.5%	16.7%	<0.001 _{A-B}
Тромбоз в период наблюдения		3.2%	1.5%	11.9%	0.021 _{A-C} 0.003 _{B-C}

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. [36] Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера. Достоверные различия между данными в различных столбцах представлены в виде буквенного обозначения (А-В, В-С, А-С)

Достоверные различия в группах были получены по следующим клиническим характеристикам: длительность наблюдения и форма фибрилляции предсердий, число баллов по шкале HAS-BLED, наличие сопутствующих ИБС, СД, ХСНснФВ, ХБП, ИМТ более 28 кг/м², уровень СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м² и клиренсу креатинина по Кокрофту-Голту, наличие предшествующего приема варфарина, а также используемый ПОАК (достоверные различия были получены в группе дабигатрана и ривароксабана). Наличие малых геморрагических осложнений приводило к достоверно лучшей приверженности наблюдению ($p < 0,001$), а тромбоемболические осложнения достоверно чаще встречались в группе умерших пациентов ($p = 0,021$). Данные представлены на Рисунках 11 и 12.

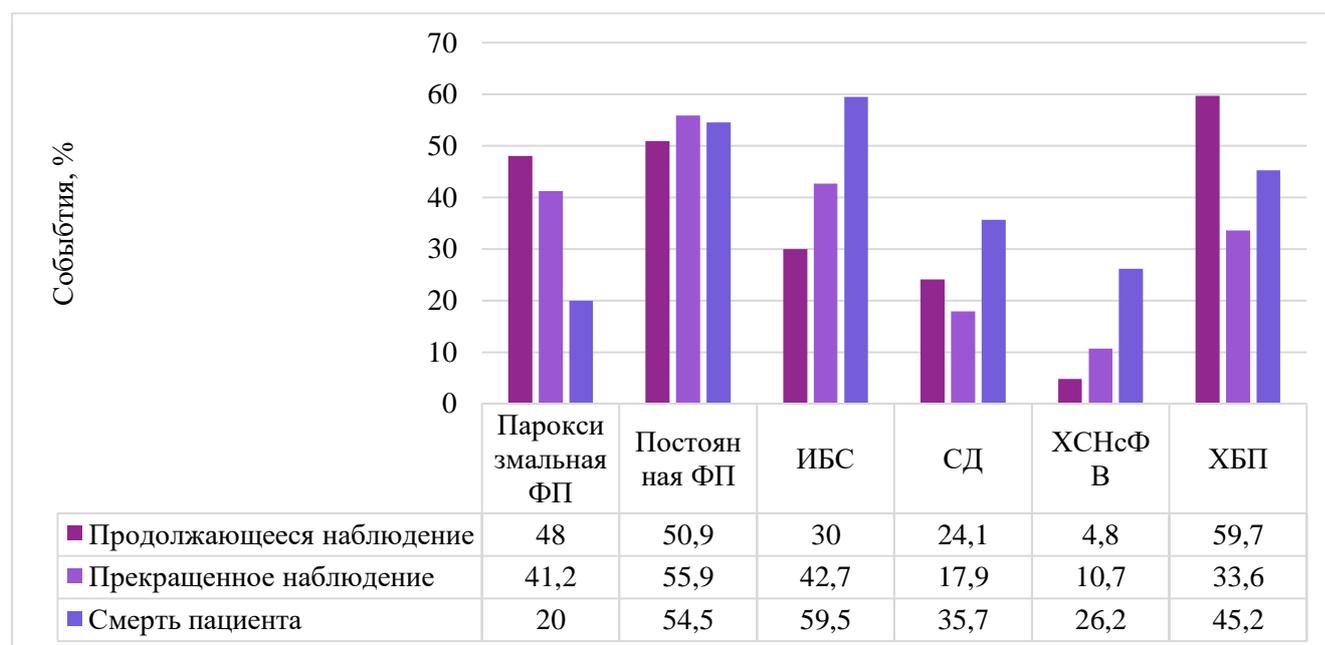


Рисунок 11 – Различия в клинических характеристиках, в зависимости от статуса наблюдения

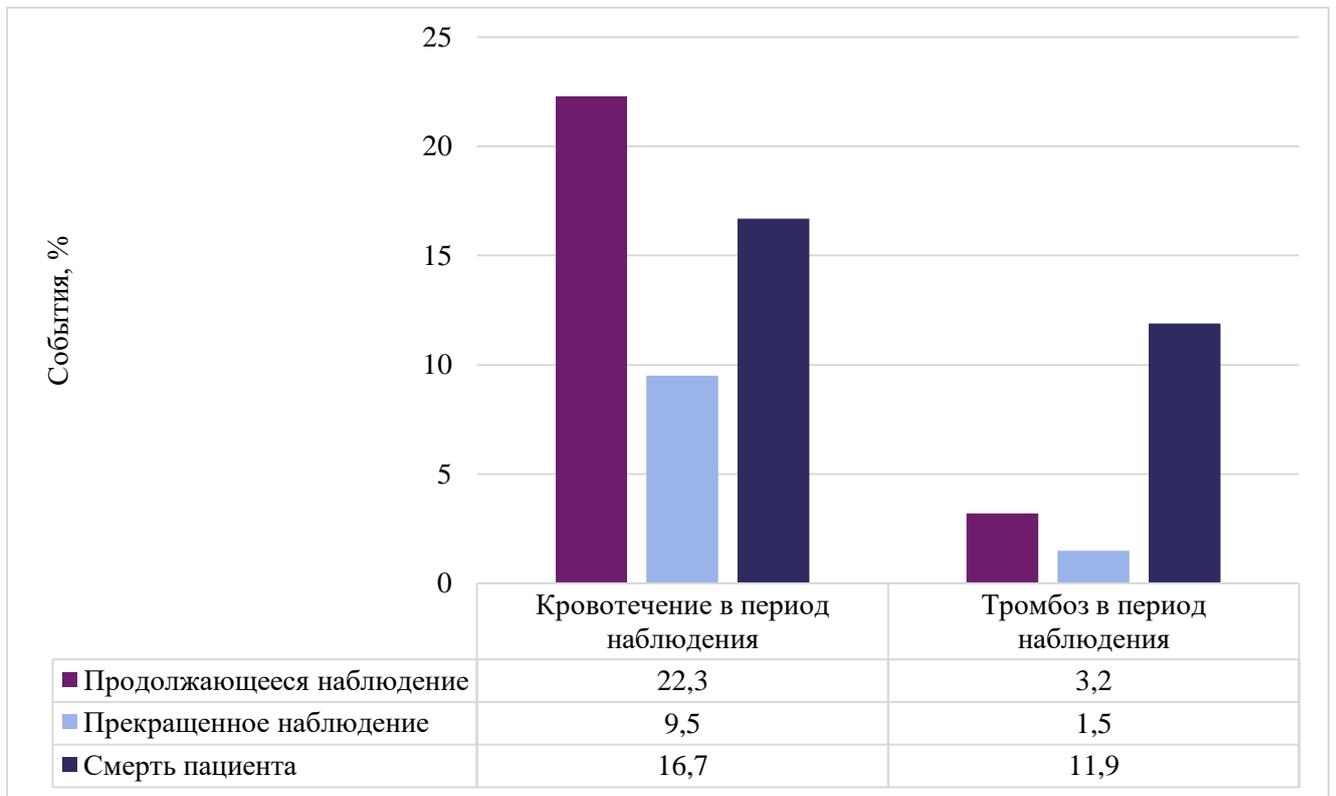


Рисунок 12 – Различия в группах исходов в зависимости от наличия геморрагических и тромбоэмболических осложнений в период наблюдения

При анализе смертности у пациентов в исследовании оказалось, что достоверно чаще ($p < 0,05$) из жизни уходили пациенты со следующими клиническими характеристиками: ИБС, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, с постоянной формой фибрилляцией предсердий, принимавших ранее варфарин и с перенесенными ТЭО в период наблюдения. Более подробно сравнение клинических характеристик представлено на Рисунке 13.

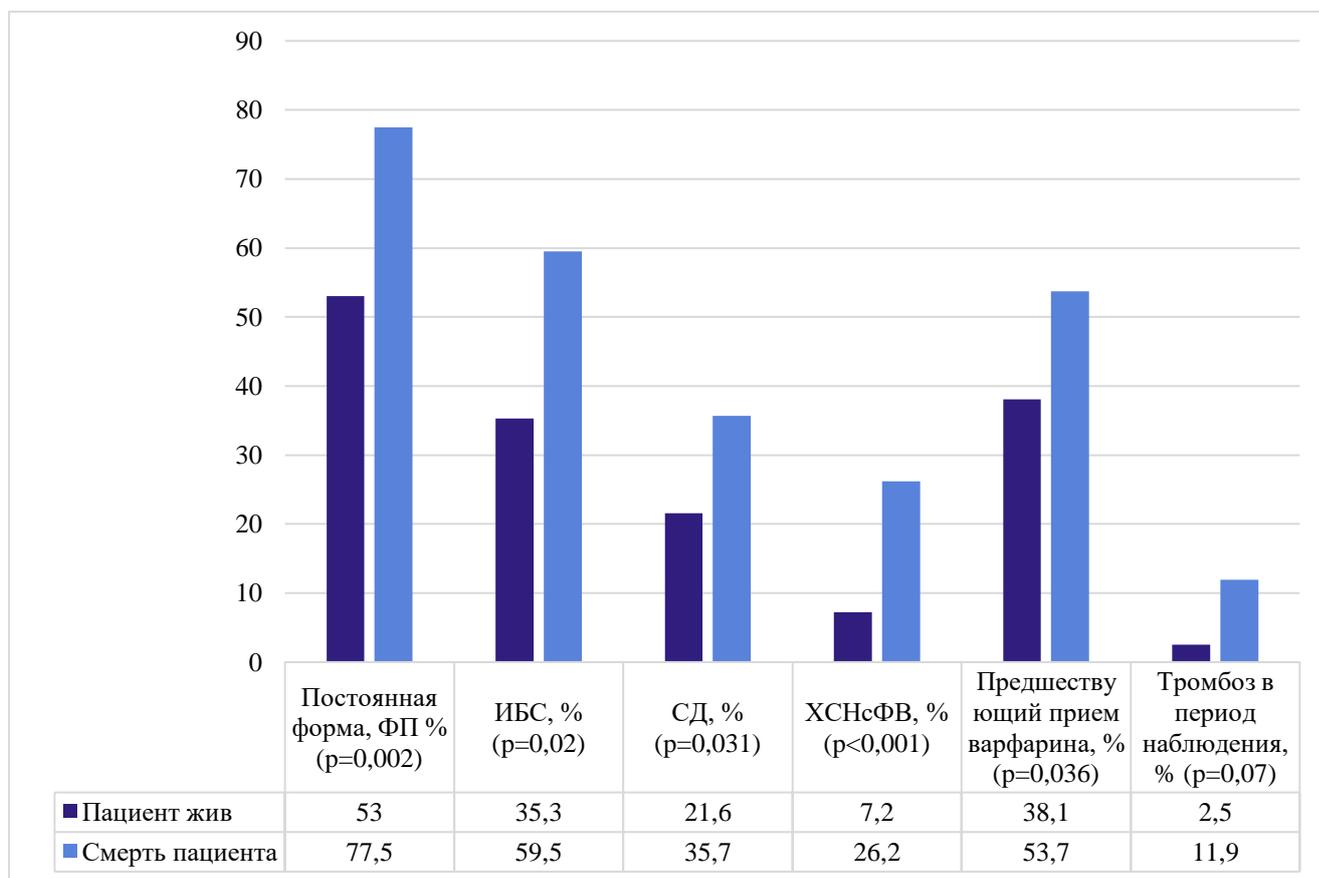


Рисунок 13 – Различия в клинических характеристиках между выжившими и умершими за время наблюдения

3.2.1. Предикторы геморрагических осложнений, развившихся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

При проведении анализа предикторов развития геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК, в группе с кровотечениями среди клинических характеристик пациентов чаще встречалась ИБС 48,3%, что достоверно больше чем в группе без кровотечений 34,5% (p=0,003), процент назначения статинов группе с геморрагическим осложнениями был достоверно ниже 76,3% против 84% (p=0,032), кровотечения чаще происходили у пациентов с большим баллом по шкале HAS-BLED (в группе без кровотечений медиана составила 1 балл [1; 2], 2, 3, в группе с кровотечениями 1 [1; 2], 3, 4, p=0,019), а также геморрагические события наблюдались достоверно чаще у пациентов с большей

продолжительностью наблюдения (время наблюдения, пациентов без геморрагических событий составило 56 месяцев [48; 72], у пациентов с геморрагическими событиями 56 месяцев [56; 72] $p=0.002$). Все характеристики и различия в группах пациентов с кровотечениями в период наблюдения и без – представлены в Таблице 10.

Таблица 10 - Характеристики пациентов в зависимости от наличия геморрагического события в период наблюдения

Характеристика		Кровотечение		p-value
		Не наблюдалось (n=568)	Наблюдалось (n=118)	
Женский пол		62,9%	66,9%	0.233
Курение		3,9%	5,1%	0.354
Форма ФП	Пароксизмальная	45,4%	35,8%	0.165
	Персистирующая	1,7%	2,8%	
	Постоянная	52,9%	61,3%	
АГ		98,0%	99,2%	0.356
ИБС		34,5%	48,3%	0.003
ОНМК в анамнезе		14,4%	19,5%	0.106
ИМ в анамнезе		10,8%	11,9%	0.425
СД		21,5%	26,3%	0.156
ХСНснФВ		8,5%	7,6%	0.458
ХБП		43,9%	42,4%	0.423

Продолжение Таблицы 10

Стадия ХБП	2	1,2%	6,0%	0.105
	3a	62,3%	64,0%	
	3b	34,0%	30,0%	
	4	2,4%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	34,9%	35,6%	0.195
	Ривароксабан	37,4%	29,7%	
	Апиксабан	27,8%	34,7%	
Смена антикоагулянта		43,4%	37,1%	0.122
Прием иАПФ/сартанов		92,2%	89,8%	0.248
Прием ББ		51,3%	55,9%	0.210
Прием БКК		36,2%	32,2%	0.235
Прием диуретиков		42,5%	45,8%	0.288
Прием статинов		84,0%	76,3%	0.032
Прием амиодарона		9,9%	12,7%	0.229
Прием других антиаритмических препаратов		9,1%	7,6%	0.386
Прием АМКР		10,7%	14,4%	0.156
Прием ИПП		18,7%	20,3%	0.377

Продолжение Таблицы 10

Возраст, лет, Me [IQR]	71 [65; 78]	73 [67; 77]	0.532
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	28,7 [25.7; 31.9]	29,0 [26.2; 32.8]	0.167
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0.234
HAS-BLED, баллы, Me [IQR], 75–90%, 90-95%	1 [1; 2], 2, 3	1 [1; 2], 3, 4	0.019
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	5 [4; 5]	0.284
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	64,4 [51; 78.6]	64,9 [53; 77]	0.764
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	58,9 [48; 69]	60,0 [50; 70]	0.446
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	56 [56; 72]	0.002

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Был проведен анализ оценки зависимости возникновения кровотечения от клинико-демографических факторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0.469 * X_{НВ} + 0.134 * X_{ИМТ} + 0.79 * X_{ИПП} + 0.026 * X_{ВН} - 1.4 * X_{стХБП} - 0.04 * X_{КК} - 0.724 * X_{стат} - 2.54,$$

где p – вероятность возникновения кровотечения (%), $X_{\text{HВ}}$ – количество баллов по шкале HAS-BLED, $X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), $X_{\text{ИПП}}$ – прием ингибиторов протонной помпы (иПП) (0 – не принимает, 1 – принимает), $X_{\text{ВН}}$ – время наблюдения (мес.), $X_{\text{стХБП}}$ – стадия ХБП, $X_{\text{КК}}$ – клиренс креатинина ($\text{мл}/\text{мин}$), $X_{\text{стат}}$ – прием статинов (0 – не принимает, 1 – принимает).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0.001$). Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, модель учитывает 21.1% факторов, определяющих вероятность возникновения кровотечения.

Исходя из регрессионных коэффициентов, такие факторы как ИМТ, число баллов по шкале HAS-BLED, замена антикоагулянта, прием ИПП и время наблюдения имеют прямую связь с вероятностью возникновения кровотечения. Увеличение ИМТ на $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ увеличивает шансы кровотечения в 1.14 раза (95% ДИ: 1.05 – 1.244), увеличение числа баллов на 1 по шкале HAS-BLED – в 1.6 раза (95% ДИ: 1.099 – 2.325), прием ИПП – в 2.2 раза (95% ДИ: 1.034 – 4.691), увеличение времени наблюдения на 1 месяц – в 1.03 раза (95% ДИ: 1.011 – 1.043).

Такие факторы, как стадия ХБП, клиренс креатинина (КК), прием статинов имеют обратную связь с вероятностью возникновения кровотечения. Так, увеличение стадии ХБП на 1 ступень уменьшает шансы кровотечения в 4 раза (95% ДИ: 0.099 – 0.603), повышение КК на $1 \text{ мл}/\text{мин}$ – в 1.04 раза (95% ДИ: 0.926 – 1.001), прием статинов – в 2 раза (95% ДИ: 0.208 – 1.127).

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (Рисунок 14) составила 0.698 ± 0.043 с 95% ДИ: 0.613–0.782. Полученная модель была статистически значима ($p < 0.001$). Пороговое значение функции P в точке cut-off составило 0.1. При значении P равном или превышающее данное прогнозировался высокий риск возникновения кровотечения. Чувствительность и специфичность составили 78.6% 52.7% соответственно.

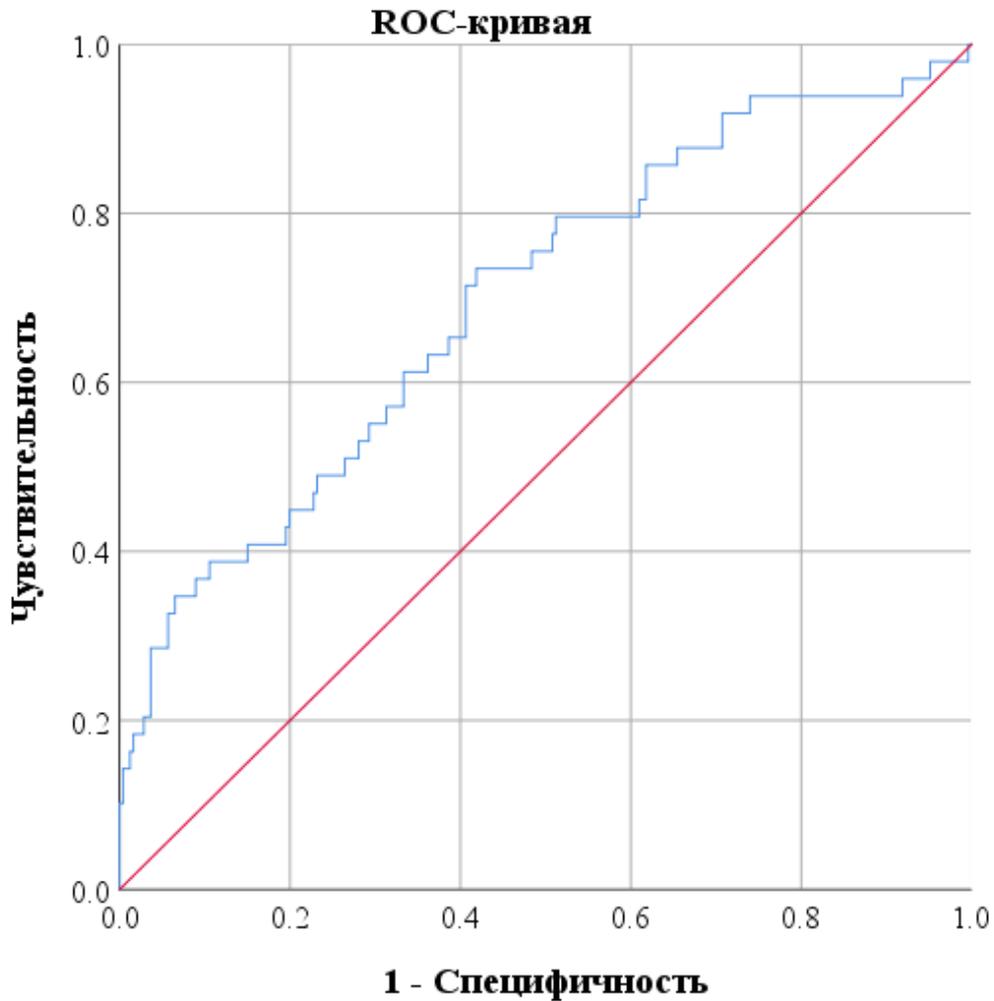


Рисунок 14 - ROC-кривая для логистической регрессионной модели развития кровотечений от клинико-демографических характеристик

Проведено сравнение клинических характеристик пациентов в зависимости от тяжести кровотечений (зарегистрировано 103 малых и 15 клинически значимых/больших кровотечений). Данные представлены в Таблице 11

Таблица 11 – Клинические характеристики пациентов в зависимости от тяжести кровотечения

Характеристика		Кровотечение		p-value
		Малое (n=103)	Большое/клинически значимое (n=15)	
Женский пол		68%	60%	0.367
Курение		5.8%	0%	0.434
Форма ФП	Пароксизмальная	38%	21.4%	0.322
	Персистирующая	2.2%	7.1%	
	Постоянная	59.8%	71.4%	
АГ		100%	93.3%	0.127
ИБС		47.6%	53.3%	0.443
ОНМК в анамнезе		16.5%	40%	0.043
ИМ в анамнезе		12.6%	6.7%	0.44
СД		25.2%	33.3%	0.351
ХСНснФВ		4.9%	26.7%	0.015
ХБП		39.8%	60%	0.116
Стадия ХБП	2	4.9%	11.1%	0.106
	3a	70.7%	33.3%	
	3b	24.4%	55.6%	

Продолжение Таблицы 11

	4	0%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	36.9%	26.7%	0.095
	Ривароксабан	26.2%	53.3%	
	Апиксабан	36.9%	20%	
Предшествующий прием варфарина		27.7%	42.9%	0.195
Смена антикоагулянта				
Прием иАПФ/сартанов		91.3%	80%	0.18
Прием ББ		55.3%	60%	0.479
Прием БКК		29.1%	53.3%	<u>0.06</u>
Прием диуретиков		43.7%	60%	0.182
Прием статинов		75.7%	80%	0.502
Прием амиодарона		14.6%	0%	0.113
Прием других антиаритмиков		8.7%	0%	0.281
Прием АМКР		12.6%	26.7%	0.146
Прием ИПП		19.4%	26.7%	0.362
Возраст, лет, Me [IQR]		73 [67; 77]	73 [71; 77]	0.811
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]		29 [26.1; 32.7]	29.3 [27.5; 34.6]	0.903
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]	4 [4; 6]	0.412

Продолжение Таблицы 11

HAS-BLED, баллы, Ме [IQR],	1 [1; 2]	2.5 [2; 4]	<0.001
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	4 [4; 5]	5 [4; 7]	0.107
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	65 [53.7; 78.9]	61.1 [39.4; 68]	0.094
СКФ по СКД-ЕPI, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	60.5 [50.8; 71.5]	54.3 [35; 68]	0.095
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [56; 87]	64 [48; 72]	0.62

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Достоверно чаще клинически значимые и большие геморрагические события происходили у пациентов с ОНМК в анамнезе ($p=0.043$) и у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса ($p=0.015$) Данные представлены на Рисунке 15. Также пациенты с большими кровотечениями имели больший балл по шкале HAS-BLED 2.5 [2; 4] ($p < 0.001$).

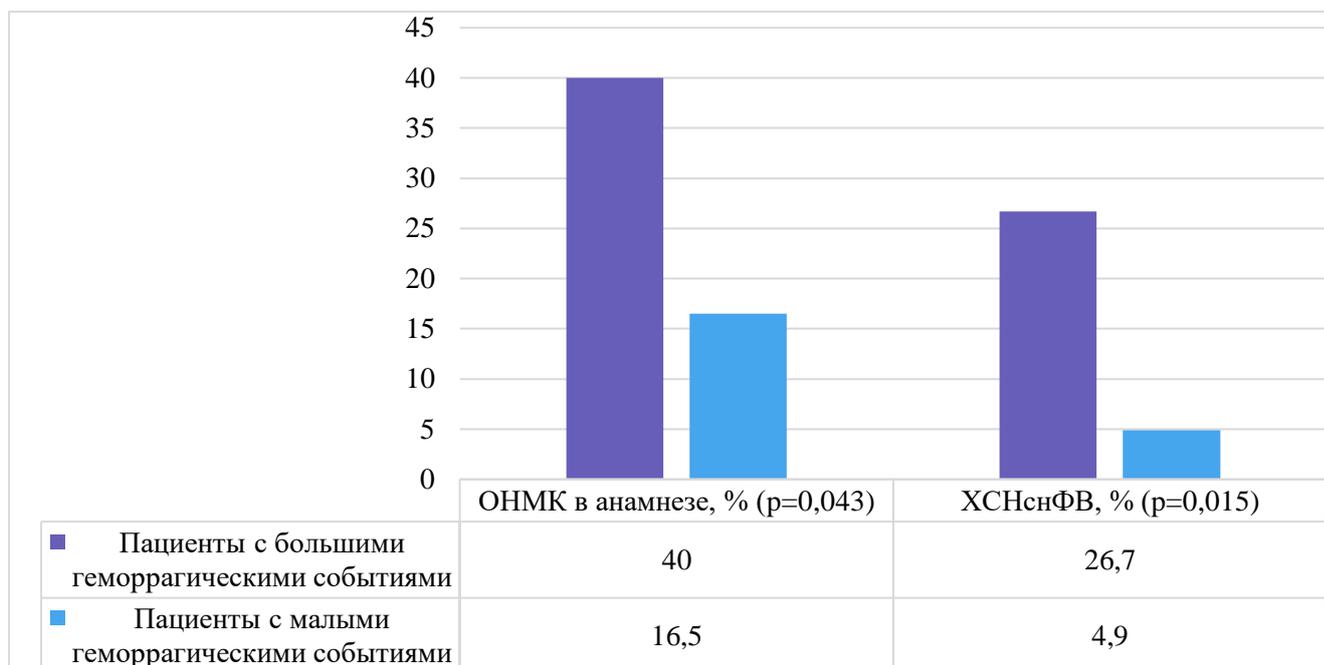


Рисунок 15 – Достоверные различия по клиническим характеристикам в группах пациентов с большими и малыми геморрагическими событиями

При проведении анализа предикторов малых кровотечений, было отмечено, что достоверно чаще эти события фиксировались у пациентов с ИБС ($p=0,007$), у пациентов с предшествующим приемом варфарина ($p=0,08$), не принимавших статины ($p=0,048$) и большей продолжительностью наблюдения ($p=0,002$). Более подробно данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 - Сравнение характеристик пациентов в зависимости от наличия малых кровотечений

Характеристика	Пациенты		p-value	
	Без кровотечений (n=568)	С малыми кровотечениями (n=103)		
Женский пол	37.1%	32%	0.177	
Курение	3.9%	5.8%	0.249	
Форма ФП	Пароксизмальная	45.4%	38%	0.423

Продолжение Таблицы 12

	Персистирующая	1.7%	2.2%	
	Постоянная	52.9%	59.8%	
АГ		98%	100%	0.095
ИБС		34.5%	47.6%	0.007
ОНМК в анамнезе		14.4%	16.5%	0.322
ИМ в анамнезе		10.8%	12.6%	0.339
СД		21.5%	25.2%	0.222
ХСНснФВ		8.5%	4.9%	0.146
ХБП		43.9%	39.8%	0.269
Стадия ХБП	2	1.2%	4.9%	0.159
	3a	62.3%	70.7%	
	3b	34%	24.4%	
	4	2.4%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	34.9%	36.9%	0.06
	Ривароксабан	37.4%	26.2%	
	Апиксабан	27.8%	36.9%	
Предшествующий прием варфарина		40.8%	27.7%	0.08
Смена антикоагулянта		43.4%	35.3%	0.077
Прием иАПФ/сартанов		92.2%	91.3%	0.547

Продолжение Таблицы 12

Прием ББ	51.3%	55.3%	0.234
Прием БКК	36.2%	29.1%	0.111
Прием диуретиков	42.5%	43.7%	0.421
Прием статинов	84%	75.7%	0.048
Прием амиодарона	9.9%	14.6%	0.108
Прием других антиаритмических препаратов	9.1%	8.7%	0.557
Прием АМКР	10.7%	12.6%	0.319
Прием ИПП	18.7%	19.4%	0.458
Возраст, лет, Me [IQR]	71 [65; 78]	73 [67; 77]	0.633
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	28.7 [25.7; 31.9]	29 [26.1; 32.7]	0.2
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0.382
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0.311
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	4 [4; 5]	0.609
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	64.4 [51; 78.6]	65 [53.7; 78.3]	0.406
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	58.9 [48; 69]	60.5 [50.8; 71.5]	0.194
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	56 [56; 87]	0.002

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС –

нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

При проведении оценки типов геморрагических событий стоит отметить наличие следующих достоверных взаимосвязей: носовые кровотечения достоверно чаще ($p=0,005$) возникали у пациентов с большей продолжительностью наблюдения (медиана составила $Me [IQR] 72 [56; 84]$ в сравнении с $56 [48; 72]$) и достоверно реже - у пациентов, принимавших до старта ПОАК варфарин (17,9% против 40,8%, $p=0,011$). Анализ частоты десневых кровотечений не показал достоверных различий в группах. Петехиальные кровотечения достоверно чаще возникали у пациентов с ИБС (52,5% против 34,5%, $p=0,018$), а достоверно реже - у принимавших варфарин до старта терапии ПОАК (17,5% против 40,8%, $p=0,002$) и у пациентов, которым на протяжении наблюдения меняли антикоагулянтную терапию (25% против 43,4%, $p=0,015$). Также у данной подгруппы была достоверно более продолжительная медиана наблюдения ($72 [56; 96]$ против $56 [48; 72]$, $p=0,005$).

Анализ остальных локализаций кровотечений затруднен из-за малого числа событий на протяжении наблюдения.

3.2.2. Анализ тромбозмболических осложнений, развившихся на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов, включенных в исследование

Тромбозмболические осложнения за весь период наблюдения были зарегистрированы у 21 из 686 пациентов, включенных в исследование. Виды тромбозмболических осложнений представлены на Рисунке 16.

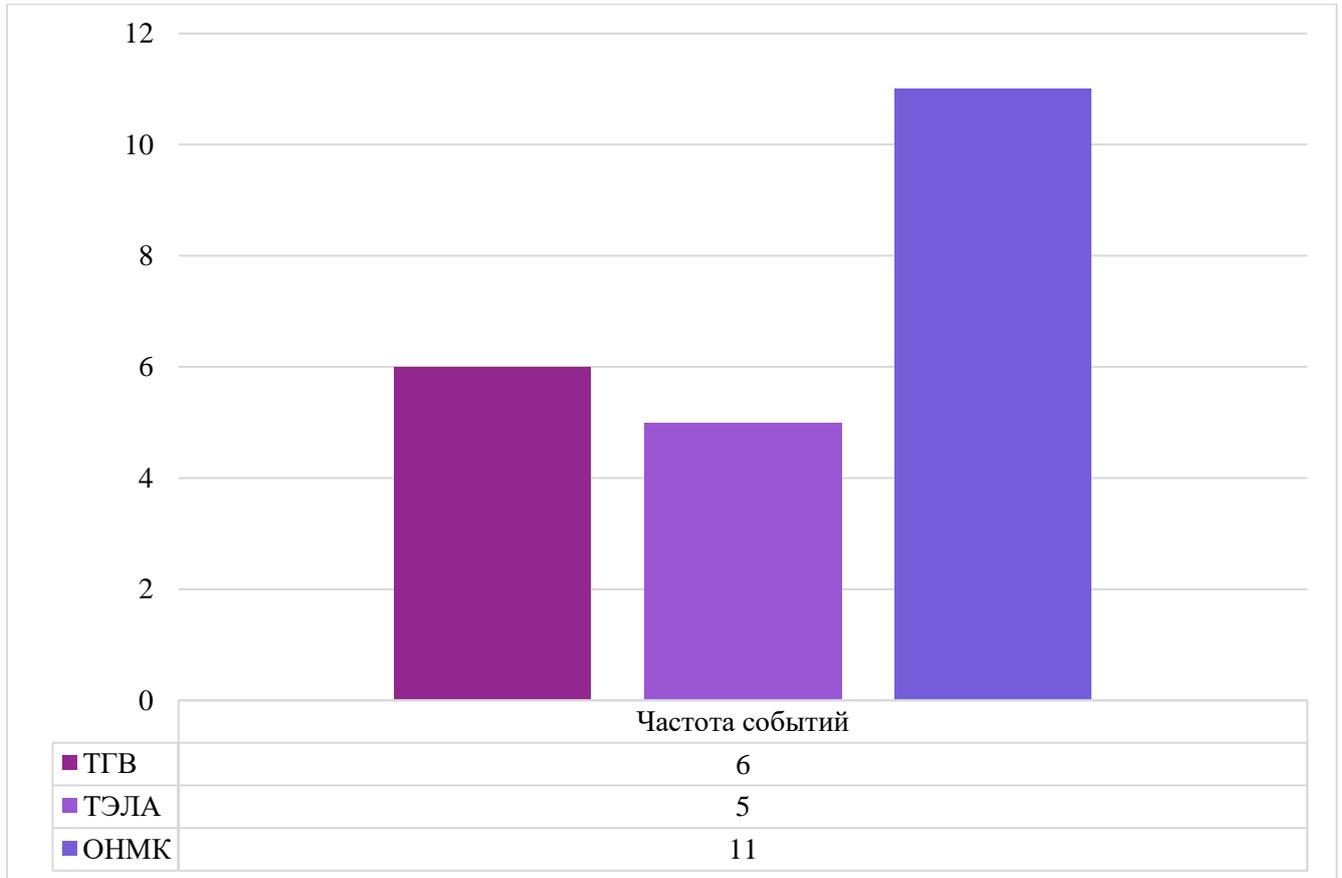


Рисунок 16 – Виды тромбозмболических событий в исследовании

Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тромбозмболических осложнений представлено в Таблице 13.

Таблица 13 - Характеристика пациентов в зависимости от тромбоэмболических осложнений в период наблюдения

Характеристика		Тромбоэмболические осложнения		p-value
		Без ТЭО (n=657)	ТЭО (n=21)	
Женский пол		63,5%	66,7%	0.481
Курение		4,1%	4,8%	0.591
Форма ФП	Пароксизмальная	44,5%	21,1%	0.087
	Персистирующая	2,0%	0%	
	Постоянная	53,5%	78,9%	
АГ		98,3%	95,2%	0.315
ИБС		36,1%	61,9%	0.016
ОНМК в анамнезе		14,7%	33,3%	0.029
ИМ в анамнезе		10,8%	19,0%	0.192
СД		22,4%	19,0%	0.479
ХСНснФВ		8,2%	14,3%	0.254
ХБП		43,8%	38,1%	0.388
Стадия ХБП	2	2,1%	0%	0.747
	3a	63,0%	50,0%	
	3b	32,9%	50,0%	
	4	2,1%	0%	

Продолжение Таблицы 13

Антикоагулянт	Дабигатран	35,2%	28,6%	0.153
	Ривароксабан	36,4%	23,8%	
	Апиксабан	28,4%	47,6%	
Смена антикоагулянта		41,9%	57,1%	0.122
Прием иАПФ/сартанов		91,8%	90,5%	0.528
Прием ББ		51,5%	71,4%	<u>0.056</u>
Прием БКК		34,7%	61,9%	0.011
Прием диуретиков		42,9%	47,6%	0.414
Прием статинов		82,7%	81,0%	0.508
Прием амиодарона		10,5%	9,5%	0.623
Прием других антиаритмических препаратов		8,6%	14,3%	0.28
Прием АМКР		10,9%	23,8%	0.077
Прием ИПП		18,6%	28,6%	0.19
Возраст, лет, Me [IQR]		71 [65; 77]	78 [71; 81]	0.018
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]		28,7 [25.8; 32]	28,4 [24.6; 32]	0.544
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]	4 [3; 5]	0.211
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]		1 [1; 2]	2 [1; 2]	0.084
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]	5 [4; 7]	0.012
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]		64,8 [51.9; 78.6]	56 [44; 66]	0.021

Продолжение Таблицы 13

СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	59 [48.5; 70]	52 [45; 64]	0.102
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	56 [56; 72]	0.87

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Достоверно чаще ТЭО возникали у пациентов с ИБС ($p=0,016$), с ОНМК в анамнезе ($p=0,029$), у пациентов, получающих терапию блокаторами кальциевых каналов ($p=0,011$), у пациентов из более возрастной группы (медиана в группе с событиями составила 78 лет [71; 81], против 71 года [65;77]), в группе без ТЭО в анамнезе ($p=0,018$). Медиана индекса Чарльсона -5 [4;7] - была также выше у пациентов с тромбоэмболическими событиями, в сравнении с пациентами без событий в анамнезе - 4 [3;5] ($p=0,012$). Кроме того, пациенты с ТЭО имели достоверно более низкий клиренс креатинина ($p=0,021$).

3.3. Характеристика групп пациентов в зависимости от принимаемого ПОАК

В нашем исследовании все пациенты с ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений получали прямые оральные антикоагулянты. В зависимости от получаемого препарата пациенты были разделены на три группы (группа дабигатрана, группа аликсабана и группа ривароксабана). Сравнение клинических характеристик пациентов представлено в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика групп пациентов в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии

Характеристика		Антикоагулянт			p-value
		А. Дабигатран	В. Ривароксабан	С. Апиксабан	
Женский пол		58.8%	64.1%	68.5%	0.109
Курение		2.9%	5.7%	3.6%	0.276
АГ		98.3%	98.4%	98%	0.944
Форма ФП	Пароксизмальная	41%	47.8%	41.8%	0.301
	Персистирующая	1.4%	1.3%	3.3%	
	Постоянная	57.6%	50.9%	54.9%	
ИБС		38.7%	37.1%	34.5%	0.67
ОНМК в анамнезе		11.8%	14.3%	20.8%	0.007 _{A-C} 0.047 _{B-C}
ИМ в анамнезе		10.5%	12.2%	10.2%	0.744
СД		27.7%	19.2%	19.8%	0.017 _{A-B} 0.034 _{A-C}
ХСНснФВ		4.6%	13.5%	6.6%	0.001 _{A-B} 0.013 _{B-C}
ХБП		54.6%	31.8%	45.2%	<0.001 _{A- B} 0.031 _{A-C} 0.003 _{B-C}
Стадия ХБП	2	2.3%	2.6%	1.1%	0.572
	3a	67.7%	60.3%	57.3%	
	3b	29.2%	34.6%	38.2%	
	4	0.8%	2.6%	3.4%	
Предшествующий прием варфарина		20.1%	58.9%	36.5%	<0.001 _{A- B} <0.001 _{A- C}
Возраст, лет, Ме [IQR]		71 [66; 78]	70 [62; 77]	73 [66; 78]	0.014 _{A-B} <0.001 _{B- C}
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]		28.7 [25.5; 32.3]	28.6 [26; 31.6]	28.7 [25.9; 32]	>0.05

Продолжение Таблицы 14

Длительность наблюдения, мес., Ме [IQR]	72 [56; 72]	56 [48; 72]	56 [48; 72]	<0.001_{A-B} <0.001_{A-C}
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3;5]	0.048_{B-C}
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	<0.001_{A-C} <0.001_{B-C}
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	4 [4; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	>0.05
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	56 [47.5; 64]	64 [53; 74]	57 [45.9; 65]	<0.001_{A-B} <0.001_{B-C}
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	60.7 [49; 76]	71.2 [56.5; 86.4]	62 [50.2; 73.3]	<0.001_{A-B} <0.001_{B-C}
Частота кровотечений	17.6%, n = 42	14.3%, n = 35	20.8%, n = 41	0.195
Частота тромбозов	2,5%, n = 6	2%, n = 5	10%, n = 10	0.153
Смерть	8.5%, n =20	5.7%, n = 14	4.1%, n =8	0.158
Прием иАПФ/сартанов	89.9%	95.1%	89.8%	0.059
Прием ББ	55.9%	46.9%	53.8%	0.122
Прием БКК	34.9%	31.8%	41.1%	0.123
Прием диуретиков	44.1%	42.4%	42.1%	0.9
Прием статинов	77.3%	87.8%	83.2%	0.002_{A-B}
Прием амиодарона	13.9%	8.2%	9.1%	0.095
Прием других антиаритмических препаратов	11.3%	3.7%	11.7%	0.001_{A-B} 0.001_{B-C}
Прием АМКР	10.5%	10.6%	13.2%	0.615
Прием ИПП	19.3%	10.6%	28.4%	0.005_{A-B} 0.017_{A-C} <0.001_{B-C}
Прием НПВС	0%	0.8%	1%	0.326
Прием АСК	0%	0.4%	0%	0.411

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной

фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Несмотря на достоверные различия в группах по ряду клинических характеристик, таких как наличие ОНМК, сахарного диабета, ХСНсФВ ХБП в анамнезе, по возрасту, длительности наблюдения и числу баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, число геморрагических и тромбоемболических осложнений в группах достоверно не различалось. Кровотечения возникали с частотой 14,3–20,8%, а ТЭО – 2,5-10%. Достоверно различающиеся клинические характеристики и число событий представлены на Рисунках 17 и 18.

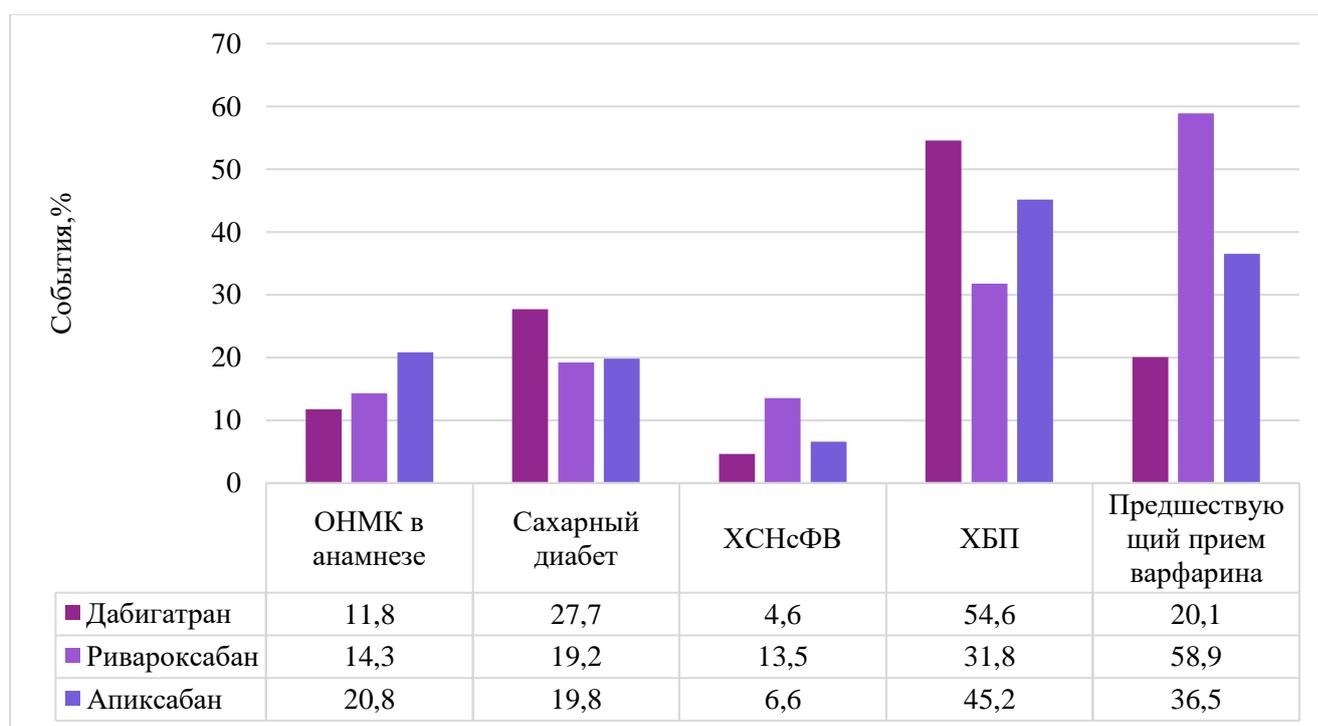


Рисунок 17 – Различия в группах пациентов в зависимости от получаемой антикоагулянтной терапии (дабигатран, ривароксабан, апиксабан)

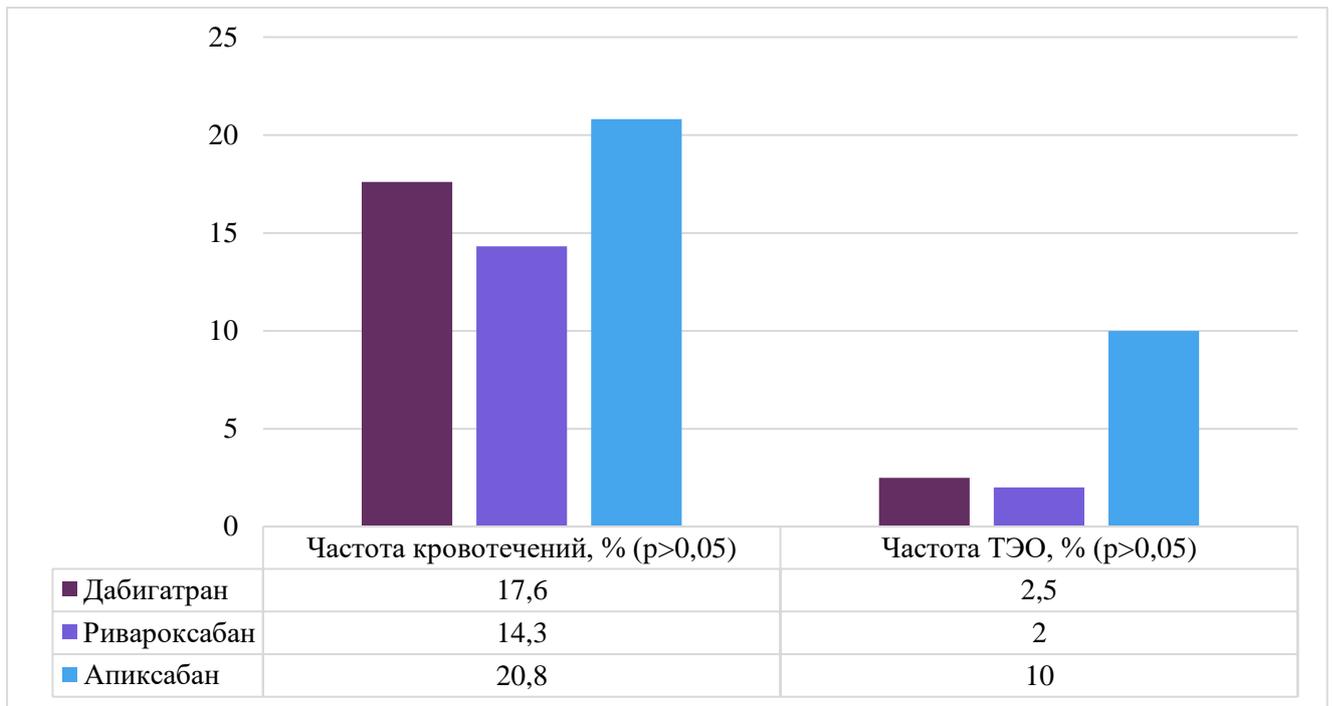


Рисунок 18 – Частота геморрагических и тромбозэмболических событий за весь период наблюдения в зависимости от принимаемого ПОАК

3.4. Анализ пациентов в подгруппах в зависимости от клинических характеристик

В ходе ретроспективного анализа исследования пациенты были разделены на фокусные группы в зависимости от наличия тех или иных клинических характеристик. Были выделены группы пациентов старшей возрастной группы (75+), пациенты с хронической болезнью почек, сахарным диабетом и экзогенно-конституциональным ожирением.

3.4.1 Анализ подгруппы пациентов старше 75 лет

Среди общей когорты пациентов пациенты старшей возрастной группы составили 40,4% (n=277) от всей популяции в исследовании. Был проведен отдельный анализ исходов в данной когорте пациентов. Всего в данной группе было зафиксировано 49 геморрагических и 12 тромбоемболических осложнений. Характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических событий представлена в Таблице 15.

Таблица 15 - Характеристики пациентов 75 лет и старше в зависимости от наличия кровотечения в период наблюдения

Характеристика		Кровотечения		p-value
		Нет (n=228)	Да (n=49)	
Женский пол		68.4%	71.4%	0.409
Курение		1.8%	2.0%	0.625
Форма ФП	Пароксизмальная	37.6%	30.4%	0.632
	Персистирующая	1.4%	2.2%	
	Постоянная	61%	67.4%	
АГ		99.6%	100%	0.823
ИБС		43.4%	51%	0.208
ОНМК в анамнезе		16.7%	22.4%	0.221
ИМ в анамнезе		14%	18.4%	0.282
СД		20.2%	22.4%	0.426

Продолжение Таблицы 15

ХСНснФВ		9.6%	6.1%	0.32
ХБП		52.2%	61.2%	0.16
Стадия ХБП	2	0%	3.3%	0.193
	3a	59.7%	60%	
	3b	37.8%	36.7%	
	4	2.5%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	34.6%	36.7%	0.378
	Ривароксабан	34.2%	24.5%	
	Апиксабан	31.1%	38.8%	
Предшествующий прием варфарина		35.6%	17%	0.009
Смена антикоагулянта		38.7%	29.8%	0.164
Прием иАПФ/сартанов		90.4%	85.7%	0.234
Прием ББ		55.7%	55.1%	0.531
Прием БКК		42.1%	42.9%	0.523
Прием диуретиков		44.7%	46.9%	0.45
Прием статинов		84.2%	67.3%	0.007
Прием амиодарона		11.8%	16.3%	0.26
Прием других антиаритмических препаратов		5.7%	10.2%	0.195

Продолжение Таблицы 15

Прием АМКР	10.1%	16.3%	0.156
Прием ИПП	21.1%	30.6%	0.106
Возраст, лет, Me [IQR]	78 [77; 81]	78 [76; 81]	0.424
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	28.7 [25.5; 32]	29.4 [25.6; 32.8]	0.29
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	4 [5; 5.5]	4.5 [4; 6]	0.878
HAS-BLED, баллы, Me [IQR],	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0.754
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	5 [5; 6]	5 [5; 6]	0.605
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	54 [43; 67.5]	54.3 [43; 67.5]	0.858
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	55 [45; 64]	55 [44; 64]	0.729
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	56 [56; 84]	0.015

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Достоверно чаще геморрагические события происходили у пациентов, никогда не принимавших варфарин ($p=0,009$). В группе пациентов с геморрагическими событиями меньшее число пациентов получали статины (67,3% против 84,2% в группе без событий; $p=0,007$). Кроме того, медиана наблюдения у

пациентов с кровотечениями была достоверно больше (группа без событий 56 [48; 72], группа с геморрагическими событиями 56 [56; 84] ($p=0.015$). Данные представлены на Рисунке 19.

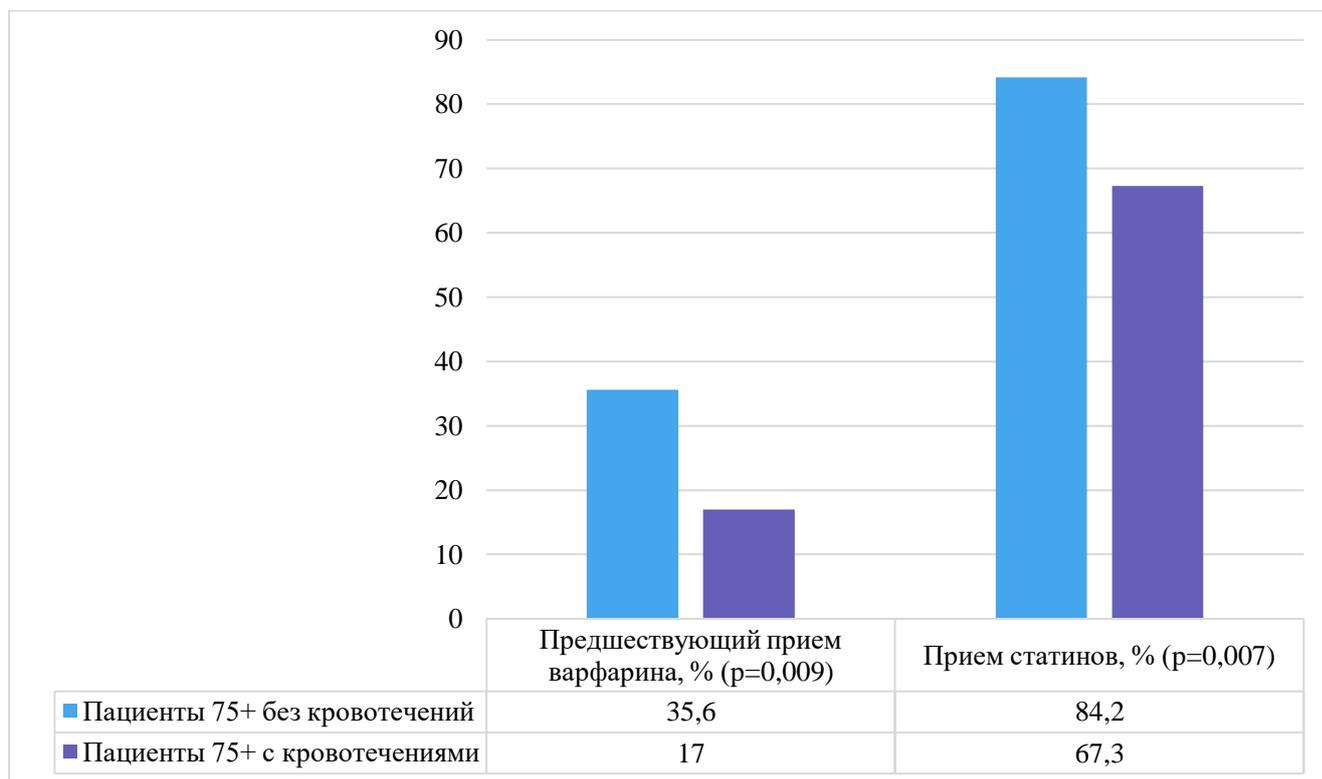


Рисунок 19 – Предикторы геморрагических осложнений в группе пациентов старше 75 лет

Основные клинические характеристики пациентов старше 75 лет в зависимости от развития тромбоземболических осложнений представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Характеристики пациентов 75 лет и старше в зависимости от наличия тромбоземболических осложнений в период наблюдения

Характеристика	Тромбоземболические осложнения		p-value
	Нет (n=265)	Да (n=12)	
Женский пол	68.7%	75%	0.458

Продолжение Таблицы 16

Курение		1.9%	0%	0.8
Форма ФП	Пароксизмальная	37.2%	16.7%	0.296
	Персистирующая	1.6%	0%	
	Постоянная	61.1%	83.3%	
АГ		99.6%	100%	0.957
ИБС		43.8%	66.7%	0.104
ОНМК в анамнезе		16.6%	41.7%	0.042
ИМ в анамнезе		14.3%	25%	0.255
СД		20.8%	16.7%	0.536
ХСНснФВ		9.1%	8.3%	0.704
ХБП		53.6%	58.3%	0.492
Стадия ХБП	2	0.7%	0%	0.967
	3а	59.9%	57.1%	
	3б	37.3%	42.9%	
	4	2.1%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	35.1%	33.3%	0.992
	Ривароксабан	32.5%	33.3%	
	Апиксабан	32.5%	33.3%	

Продолжение Таблицы 16

Предшествующий прием варфарина	32.3%	33.3%	0.582
Смена антикоагулянта	37.3%	33.3%	0.521
Прием иАПФ/сартанов	89.8%	83.3%	0.364
Прием ББ	54.7%	75%	0.138
Прием БКК	40.8%	75%	0.02
Прием диуретиков	44.2%	66.7%	0.108
Прием статинов	81.5%	75%	0.398
Прием амиодарона	12.5%	16.7%	0.462
Прием других антиаритмических препаратов	6%	16.7%	0.179
Прием АМКР	10.2%	33.3%	0.034
Прием ИПП	22.3%	33.3%	0.28
Возраст, лет, Me [IQR]	78 [77; 81]	80.5 [79; 85.5]	0.008
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	28.7 [25.5; 32]	29.7 [25.2; 32.3]	0.698
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	5 [4; 5.5]	5 [4; 6.5]	0.315
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0.041
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	5 [5; 6]	7 [5; 7.5]	0.029
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	54.5 [45; 67]	44.3 [38.6;49.9]	0.008

Продолжение Таблицы 16

СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	56 [45; 64]	45.4 [41.5; 53.5]	0.02
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	56 [48; 56]	0.405

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Достоверно чаще тромбоэмболические события происходили у пациентов с ОНМК в анамнезе ($p=0,042$), а также при приеме блокаторов кальциевых каналов ($p=0,02$) и АМКР ($p=0,043$). Средняя медиана возраста в группе с событиями была достоверно выше и составила 80.5 [79; 85.5], против 78 [77; 81] в группе без событий ($p=0.008$), баллы по шкалам HAS-BLED (2 [1; 3] против 1 [1; 2]), Чарльсон (7 [5; 7.5] против 5 [5; 6]) были достоверно выше в группе с ТЭО ($p=0,041$; $p=0,029$). У пациентов, перенесших тромботические события, также была достоверно хуже функция почек: более низкий клиренс креатинина и СКФ по формуле СКD-EPI ($p=0,008$ и $p=0,02$, соответственно). Данные представлены на Рисунке 20.

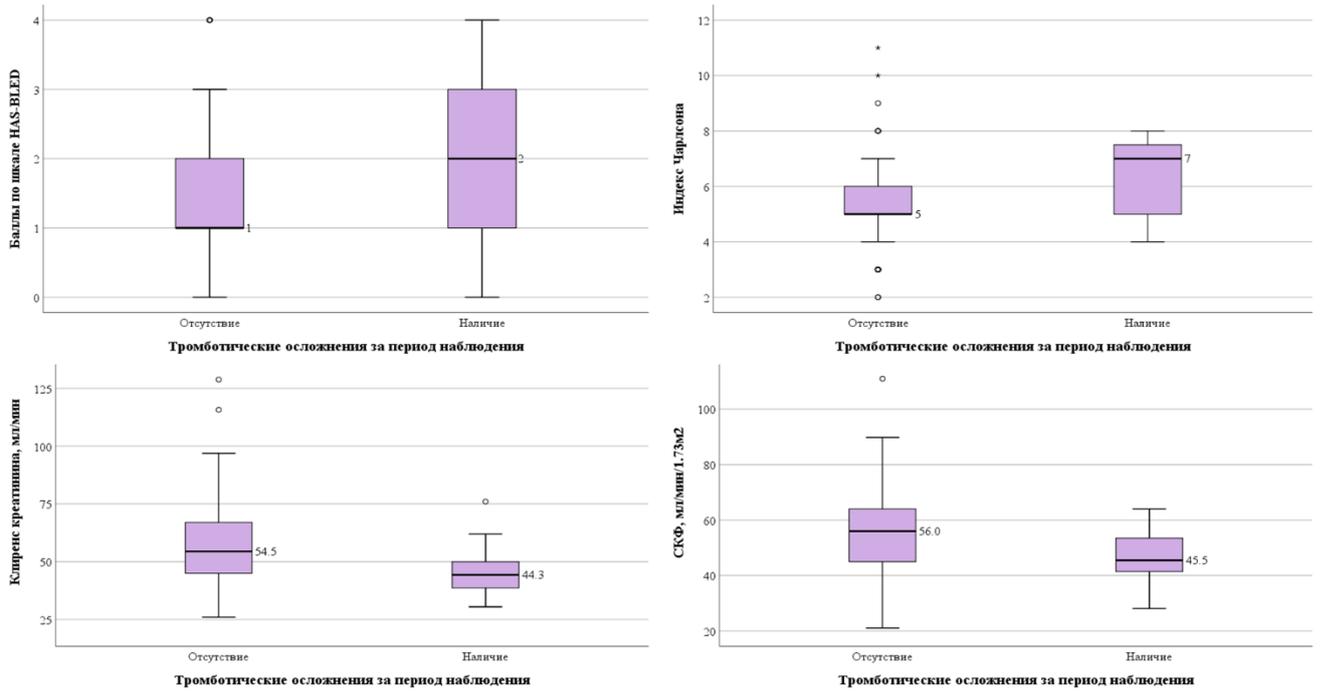


Рисунок 20 - Сравнение количества баллов по шкале HAS-BLED, индекса Чарльсона, клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов старше 75 лет в зависимости от наличия тромботических осложнений в период наблюдения

3.4.2. Анализ подгруппы пациентов с хронической болезнью почек

Пациенты с хронической болезнью почек составляли 43,3% от всех включенных в исследование пациентов с ФП (n=297). Сравнение группы пациентов с ХБП и без патологии почек представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Сравнение основных клинических характеристик у пациентов в группах с хронической болезнью почек и без таковой

Характеристика	Хроническая болезнь почек		p-value
	Нет	Есть	
Женский пол	59.9%	67.8%	0.021
Курение	5.7%	2%	0.012

Продолжение Таблицы 17

Форма ФП	Пароксизмальная	46.2%	40.6%	0.243
	Персистирующая	2.2%	1.4%	
	Постоянная	51.5%	58%	
АГ		96.9%	99%	<u>0.053</u>
ИБС		37.1%	35.9%	0.403
ОНМК в анамнезе		14.9%	15.4%	0.471
ИМ в анамнезе		10.1%	12.1%	0.235
СД		20.9%	23.8%	0.203
ХСНснФВ		8%	8.7%	0.416
Кровотечения в период наблюдения		17.7%	16.8%	0.423
Тромбозы в период наблюдения		3.4%	2.7%	0.388
Антикоагулянт	Дабигатран	28.2%	43.8%	<0.001
	Ривароксабан	43.6%	26.3%	<0.001
	Апиксабан	28.2%	30%	0.337
Предшествующий прием варфарина		40.5%	36.6%	0.173
Смена антикоагулянта		44.1%	40.1%	0.166
Прием иАПФ/сартанов		92.5%	89.3%	0.088
Прием ББ		47.7%	57%	0.009

Продолжение Таблицы 17

Прием БКК	29.4%	43%	<0.001
Прием диуретиков	37.9%	49%	0.002
Прием статинов	83.8%	79.9%	0.112
Прием амиодарона	7.5%	14.1%	0.004
Прием других антиаритмических препаратов	8.2%	9.4%	0.346
Прием АМКР	8%	15.4%	0.002
Прием ИПП	13.4%	25.8%	<0.001
Возраст, лет, Ме [IQR]	69 [63; 77]	74 [68; 78]	<0.001
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	28.7 [25.6; 32]	28.7 [25.8; 32]	0.745
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 4.5],	4 [3; 5]	<0.001
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR], 75-90%, 90-95%	1 [1; 2], 2, 3	1 [1;2], 3, 3	<0.001
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 5]	5 [4; 6]	<0.001
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	76 [65.1; 89]	52 [44; 61.6]	<0.001
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	66 [61; 78]	48 [42; 54]	<0.001
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	56 [48; 72]	0.112

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт

миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Пациенты с ХБП достоверно чаще были женского пола 67,8% ($p=0,021$), из основной антикоагулянтной терапии большинству назначался дабигатран 43,8% ($p<0,001$), меньшинству – ривароксабан 26,3% ($p<0,001$). Кроме того, группы пациентов достоверно различались по сопутствующей терапии: пациенты с ХБП чаще принимали β -адреноблокаторы ($p=0.009$), блокаторы кальциевых каналов ($p<0.001$), диуретики ($p=0.002$), амиодарон ($p=0.004$), АМКР ($p=0.002$) и ингибиторы протоновой помпы ($p<0.001$). Группа пациентов с ХБП была старше по возрасту и отличалась большим числом баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc (4 балла [3; 5]; $p<0.001$), HAS-BLED (1 балл [1; 2], 3, 3, ($p<0.001$) и индексу Чарльсона (5 баллов [4; 6], $p<0.001$).

Несмотря на значимое различие в клинических характеристиках в группах число геморрагических и тромбозных событий у пациентов с хронической болезнью почек и без ХБП достоверно не различалось. Данные представлены на Рисунке 21.

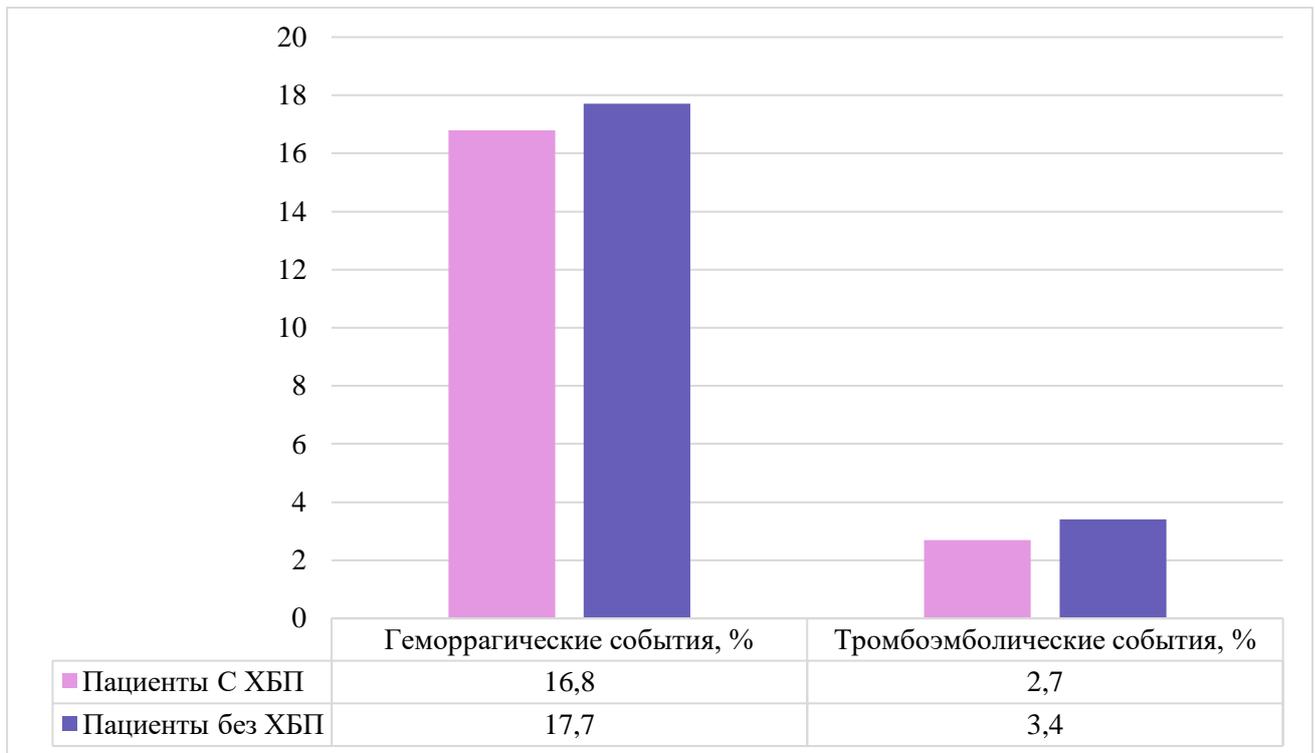


Рисунок 21 – Сравнение частоты возникновения геморрагических и тромбоэмболических осложнений в группах пациентов с ХБП и без ХБП

Оценка возможных предикторов развития геморрагических осложнений у пациентов с ХБП представлена в Таблице 18.

Таблица 18 - Характеристики пациентов с ХБП в зависимости от наличия кровотечения в период наблюдения

Характеристика	Кровотечение		p-value
	Нет (n=247)	Да (n=50)	
Женский пол	68%	68%	0.56
Курение	2.4%	0%	0.327
Форма ФП	Пароксизмальная	42.2%	0.122
	Персистирующая	0.9%	

Продолжение Таблицы 18

	Постоянная	57%	62.2%	
АГ		98.8%	100%	0.574
ИБС		34.8%	42%	0.210
ОНМК в анамнезе		13.8%	24%	0.058
ИМ в анамнезе		10.9%	18%	0.125
СД		22.3%	32%	0.101
ХСНснФВ		8.5%	10%	0.453
Стадия ХБП	2	1.2%	6%	0.105
	3а	62.3%	64%	
	3б	34%	30%	
	4	2.4%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	42.5%	50%	0.599
	Ривароксабан	27.1%	22%	
	Апиксабан	30.4%	28%	
Предшествующий прием варфарина		38.4%	27.7%	0.108
Смена антикоагулянта		40.6%	37.5%	0.409
Прием иАПФ/сартанов		90.7%	84%	0.126
Прием ББ		56.7%	60%	0.393

Продолжение Таблицы 18

Прием БКК	43.7%	40%	0.373
Прием диуретиков	47.8%	56%	0.182
Прием статинов	82.2%	70%	0.042
Прием амиодарона	14.2%	14%	0.589
Прием других антиаритмических препаратов	9.7%	8%	0.474
Прием АМКР	14.2%	22%	0.121
Прием ИПП	24.3%	34%	0.107
Возраст, лет, Me [IQR]	73 [68; 79]	75 [69; 77.5]	0.777
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	28.6 [25.8; 31.5]	30.2 [25.9; 33.9]	0.189
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5.5]	0.418
HAS-BLED, баллы, Me [IQR],	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0.199
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0.203
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	51.5 [44; 61]	52.9 [43; 61.9]	0.602
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	47.8 [42.2; 54]	49.4 [41; 54]	0.706
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	64 [56; 96]	0.051

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт

миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Геморрагические осложнения были выявлены у 50 пациентов. В качестве тенденций к более частому числу геморрагических событий в группе с ХБП можно отметить такие характеристики, как ОНМК в анамнезе 24% против 13,8%, ($p=0,058$) и более продолжительный период наблюдения - медиана 64 месяца [56; 96] против 56 [48; 72] ($p=0,051$). Единственная характеристика, достоверно различавшаяся в данных группах, это частота назначения статинов: пациенты с кровотечениями достоверно реже получали статины, чем пациенты без кровотечений - 70% против 82,2% ($p=0,042$).

Сравнение пациентов в группе с ХБП в зависимости от развития тромбозомболического осложнения представлены в Таблице 19.

Таблица 19 - Характеристики пациентов с ХБП в зависимости от тромботических осложнений в период наблюдения

Характеристика		Тромботические осложнения		p-value
		Нет (n=289)	Да (n=8)	
Женский пол		68.2%	62.5%	0.499
Курение		1.7%	12.5%	0.152
Форма ФП	Пароксизмальная	41.2%	25%	0.594
	Персистирующая	1.5%	0%	
	Постоянная	57.3%	75%	

Продолжение Таблицы 19

АГ		99%	100%	0.921
ИБС		35.3%	62.5%	0.115
ОНМК в анамнезе		14.9%	37.5%	0.111
ИМ в анамнезе		12.1%	12.5%	0.649
СД		24.2%	12.5%	0.392
ХСНснФВ		9%	0%	0.476
Стадия ХБП	2	2.1%	0%	0.747
	3a	63%	50%	
	3b	32.9%	50%	
	4	2.1%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	43.9%	37.5%	0.889
	Ривароксабан	26.3%	25%	
	Апиксабан	29.8%	37.5%	
Предшествующий прием варфарина		36.3%	50%	0.328
Смена антикоагулянта		39.8%	50%	0.407
Прием иАПФ/сартанов		89.6%	87.5%	0.591
Прием ББ		56.7%	75%	0.257
Прием БКК		42.6%	62.5%	0.222

Продолжение Таблицы 19

Прием диуретиков	48.4%	75%	0.13
Прием статинов	80.3%	75%	0.495
Прием амиодарона	14.5%	0%	0.291
Прием других антиаритмических препаратов	9.3%	12.5%	0.552
Прием АМКР	14.9%	37.5%	0.111
Прием ИПП	25.6%	37.5%	0.344
Возраст, лет, Ме [IQR]	74 [68; 78]	80.5 [78; 87.5]	0.008
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	28.7 [25.8; 32]	30.9 [29; 32.7]	0.15
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0.406
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR]	1 [1; 2]	1.5 [1; 3]	0.21
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	5 [4; 6]	6 [4.5; 7]	0.076
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	52 [44; 61.6]	46.2 [41.7; 55]	0.198
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	48 [42; 54]	44 [39.5; 45.5]	0.108
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	56 [48; 64]	0.377

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП –

хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Единственное достоверное различие ($p=0,008$) в группах было у пациентов по среднему возрасту. Чаще тромбоэмболические осложнения возникали у пациентов со средней медианой возраста 80.5 лет [78; 87.5], в сравнении с 74 года [68; 78] у пациентов без событий.

3.4.3. Анализ подгруппы пациентов с сахарным диабетом

Пациенты с сахарным диабетом составили 22,15% от включенной в исследование популяции. Подробное описание клинических характеристик и сравнение групп пациентов с сахарным диабетом и без представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Характеристики пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета

Характеристика		Сахарный диабет		p-value
		Нет	Есть	
Женский пол		64.7%	58.6%	0.098
Курение		3.4	6.6	0.068
Форма ФП	Пароксизмальная	49%	25.5%	<0.001
	Персистирующая	2.2%	0.7%	0.213
	Постоянная	48.8%	73.8%	<0.001
АГ		97.9%	97.4%	0.434
ИБС		34.6%	43.4	0.03

Продолжение Таблицы 20

ОНМК в анамнезе		14.2%	18.4%	0.128
ИМ в анамнезе		10.5%	12.5%	0.285
ХСНснФВ		7.5%	11.2%	0.101
ХБП		42.5%	46.7%	0.203
Стадия ХБП	2	1.8%	2.8%	0.439
	3а	69.2%	40.8%	<0.001
	3б	27.8%	52.1%	<0.001
	4	1.3%	4.2%	0.149
Антикоагулянт	Дабигатран	32.6%	43.4%	0.009
	Ривароксабан	37.5%	30.9%	0.081
	Апиксабан	29.9%	25.7%	0.179
Кровотечения в период наблюдения		16.4%	20.4%	0.156
Тромбозы в период наблюдения		3.2%	2.6%	0.479
Предшествующий прием варфарина		38.4%	40.3%	0.377
Смена антикоагулянта		42.4%	42.3%	0.531
Прием иАПФ/сартанов		91.4%	90.1%	0.367
Прием ББ		48.1%	64.5%	<0.001
Прием БКК		32.6%	44.7%	0.004

Продолжение Таблицы 20

Прием диуретиков	39.5%	53.9%	0.001
Прием статинов	80.7%	86.8%	0.050
Прием амиодарона	9.7%	12.5%	0.2
Прием других антиаритмических препаратов	7.9%	11.8%	0.088
Прием АМКР	9.4%	17.8%	0.004
Прием ИПП	17%	25%	0.02
Возраст, лет, Me [IQR]	72 [65; 78]	71 [64; 77]	0.131
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	28.3 [25.5; 31.2]	30.5 [26.7; 35.1]	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR],	4 [3; 5]	5 [4; 6]	<0.001
HAS-BLED, баллы, Me [IQR], 75-90%, 90-95%	1 [1; 2], 2, 3	1 [1; 2], 3, 3	<0.001
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	5 [4; 6]	<0.001
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	65 [52; 77.7]	62 [48.3; 80]	0.352
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	59 [50; 71]	56 [43; 65]	0.002
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	56 [48; 72]	0.832

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС –

нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Пациенты с сахарным диабетом представляют собой более коморбидную когорту пациентов. В сравнении с пациентами без диабета достоверно чаще встречались следующие клинические характеристики: постоянная форма фибрилляции предсердий 73,8% ($p < 0.001$), ишемическая болезнь сердца 43,4% ($p = 0,03$), хроническая болезнь почек IIIb стадии 52,1% ($p < 0.001$). По основной и сопутствующей терапии также были значимые различия: пациенты с сахарным диабетом достоверно чаще получали дабигатран в 43,4% случаев ($p = 0.009$), β -адреноблокаторы - 64,5% ($p < 0.001$), блокаторы кальциевых каналов - 44,7% ($p = 0.004$), диуретики - 53,9% ($p = 0,001$), статины - 86,8% ($p = 0,050$), АМКР - 17,8% ($p = 0,004$), ингибиторы протоновой помпы - 25% ($p = 0,02$). В подгруппе у пациентов с диабетом были выше медианы ИМТ 30.5 кг/м² [26.7; 35.1] ($p < 0.001$), баллы по шкалам CHA₂DS₂-VASc 5 баллов [4; 6] ($p < 0.001$), HAS-BLED 1 балл [1; 2], 3, 3 ($p < 0.001$), индекс Чарльсона баллов 5 [4; 6] ($p < 0.001$), а также СКФ по формуле СКД-ЕРІ была достоверно ниже 56 мл/мин/1,73² [43; 65] ($p = 0.002$), что говорит о наличии у пациентов с сахарным диабетом более продвинутых стадий ХБП.

Несмотря на существенные различия в группах пациентов с сахарным диабетом и без нарушения углеводного обмена, эффективность и безопасность ПОАК была сопоставима. Эти данные представлены на Рисунке 22.

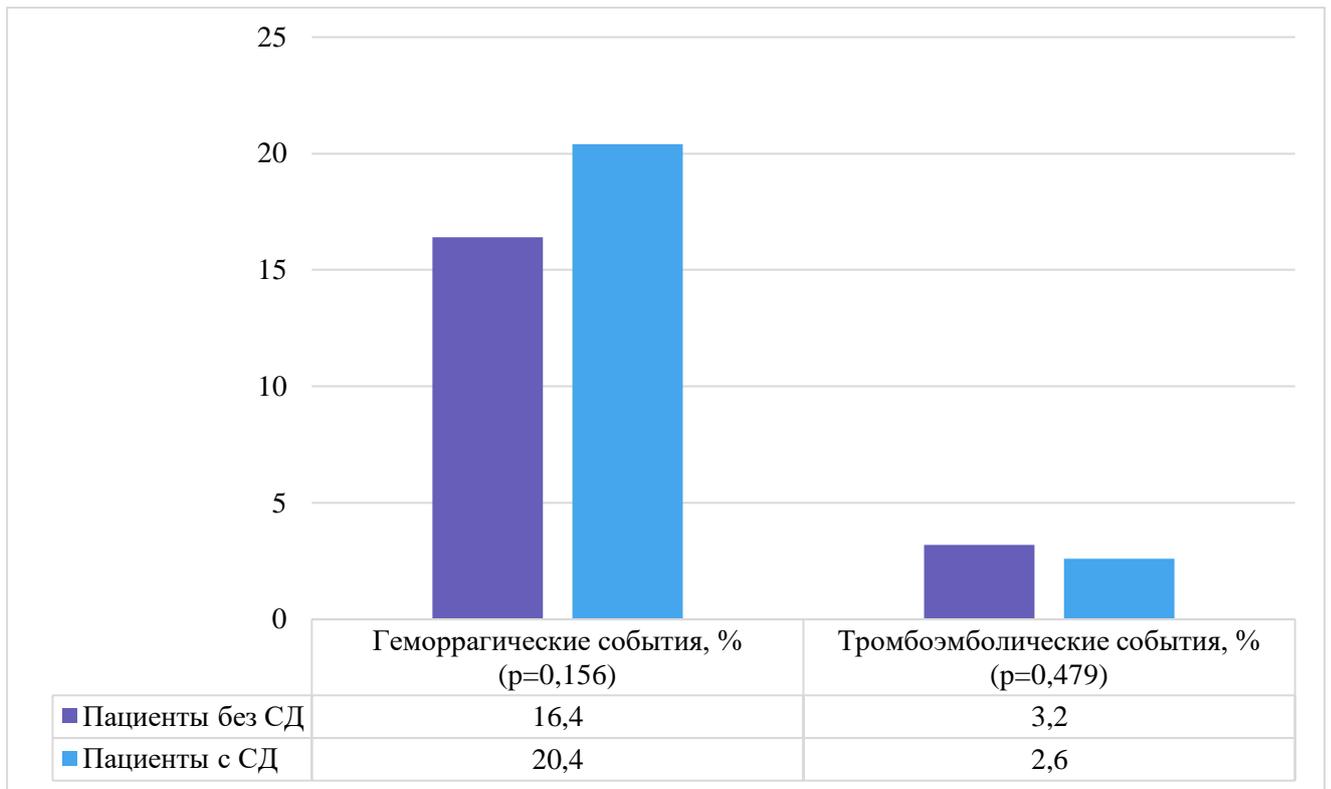


Рисунок 22 – Геморрагические и тромбоэмболические события у пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета

Сравнение групп пациентов с сахарным диабетом и геморрагическими событиями против пациентов с сахарным диабетом без геморрагических событий представлено в Таблице 21.

Таблица 21 – Характеристика пациентов с сахарным диабетом в зависимости от наличия кровотечения в период наблюдения

Характеристика		Кровотечение		p-value
		Нет (n=121)	Да (n=31)	
Женский пол		59.5%	54.8%	0.393
Курение		6.6%	6.5%	0.668
Форма ФП	Пароксизмальная	27%	20%	0.122
	Персистирующая	0%	3.3%	

Продолжение Таблицы 21

	Постоянная	73%	76.7%	
АГ		97.5%	96.8%	0.603
ИБС		41.3%	51.6%	0.203
ОНМК в анамнезе		18.2%	19.4%	0.53
ИМ в анамнезе		12.4%	12.9%	0.572
ХСНснФВ		10.7%	12.9%	0.471
Стадия ХБП	2	1.8%	6.3%	0.487
	3a	38.2%	50%	
	3b	54.5%	43.8%	
	4	5.5%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	41.3%	51.6%	0.584
	Ривароксабан	32.2%	25.8%	
	Апиксабан	26.4%	22.6%	
Предшествующий прием варфарина		41.7%	34.5%	0.312
Смена антикоагулянта		43.7%	36.7%	0.314
Прием иАПФ/сартанов		91.7%	83.9%	0.164
Прием ББ		62.8%	71%	0.265
Прием БКК		43.8%	48.4%	0.398
Прием диуретиков		52.9%	58.1%	0.378

Продолжение Таблицы 21

Прием статинов	91.7%	67.7%	0.001
Прием амиодарона	13.2%	9.7%	0.428
Прием других антиаритмических препаратов	12.4%	9.7%	0.477
Прием АМКР	16.5%	22.6%	0.292
Прием ИПП	24.8%	25.8%	0.537
Возраст, лет, Ме [IQR]	71 [64; 77]	71 [67; 75.5]	0.706
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	29.4 [26; 33.7]	32.6 [31.5; 36.9]	0.006
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]	5 [4; 6]	4 [4; 5]	0.514
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR],	1 [1; 2]	2 [1; 3]	0.024
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0.452
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	62 [48; 80]	64 [50.5; 80]	0.752
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	56.5 [43.8; 65]	56 [41.6; 63]	0.626
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	72 [56; 84]	0.088

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Достоверно чаще геморрагические события возникали у пациентов с более высокой медианой индекса массы тела 32.6 кг/м² [31.5; 36.9] (p=0,006) и более высоким баллом по шкале HAS-BLED 2 [1; 3] (p=0.024). Кроме того, в группе с геморрагическими событиями пациенты достоверно реже принимали статины только в 67.7% (p=0.001).

Достоверных различий в группах с тромбоэмболическими событиями и без у пациентов с сахарным диабетом получено не было. Обращает на себя внимание довольно малое число тромбоэмболических событий в группе пациентов с сахарным диабетом (n=4). Сравнение клинических характеристик групп представлено в Таблице 22.

Таблица 22 - Характеристика пациентов с сахарным диабетом в зависимости от тромбоэмболических осложнений в период наблюдения

Характеристика		Тромботические осложнения		p-value
		Нет (n=148)	Да (n=4)	
Женский пол		58.1%	75%	0.449
Курение		6.8%	0%	0.76
Форма ФП	Пароксизмальная	26.1%	0%	0.58
	Персистирующая	0.7%	0%	
	Постоянная	73.2%	100%	
АГ		98%	75%	0.102
ИБС		42.6%	75%	0.218
ОНМК в анамнезе		18.2%	25%	0.561

Продолжение Таблицы 22

ИМ в анамнезе		12.8%	0%	0.583
ХСНснФВ		11.5%	0%	0.619
Стадия ХБП	2	2.9%	0%	0.818
	3a	41.4%	0%	
	3b	51.4%	100%	
	4	4.3%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	43.9%	25%	0.518
	Ривароксабан	31.1%	25%	
	Апиксабан	25%	50%	
Предшествующий прием варфарина		40%	50%	0.531
Смена антикоагулянта		42.1%	50%	0.565
Прием иАПФ/сартанов		90.5%	75%	0.343
Прием ББ		65.5%	25%	0.129
Прием БКК		43.0%	75%	0.235
Прием диуретиков		54.1%	50%	0.628
Прием статинов		87.2%	75%	0.435
Прием амиодарона		12.8%	0%	0.583
Прием других антиаритмических препаратов		10.8%	50%	0.069

Продолжение Таблицы 22

Прием АМКР	18.2%	0%	0.453
Прием ИПП	25.7%	0%	0.312
Возраст, лет, Me [IQR]	71 [64; 77]	75 [61.5; 79.5]	0.584
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	30.8 [26.7; 35.1]	27.7 [24.5; 33.6]	0.345
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	5 [4; 6]	4 [3.5; 5.5]	0.702
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]	1 [1; 2]	2 [1; 2.5]	0.638
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	5 [4; 6]	6 [4.5; 7.5]	0.226
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	63 [48.3; 80]	53.9 [41.2; 72]	0.401
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	56 [43; 65]	55.3 [40; 61.8]	0.595
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	56 [56; 64]	0.995

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

3.4.4. Анализ подгруппы пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением

Еще одну фокусную группу представляли пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением. Данная когорта составляла 36,7% (n=253) от всей популяции пациентов, включенных в исследование. Основные клинические характеристики группы пациентов с ожирением в сравнении с группой пациентов без ожирения представлены в Таблице 23.

Таблица 23 - Характеристика пациентов в зависимости от наличия ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²)

Характеристика		Ожирение		p-value
		Отсутствие	Наличие	
Женский пол		57.9%	73.9%	<0.001
Курение		4.5%	3.6%	0.353
Форма ФП	Пароксизмальная	45.6%	40.4%	0.237
	Персистирующая	2.3%	1.3%	
	Постоянная	52.1%	58.3%	
АГ		98.3%	98.4%	0.604
ИБС		36.9%	37.2%	0.504
ОНМК в анамнезе		15.4%	15%	0.498
ИМ в анамнезе		10.6%	11.5%	0.416
СД		16.5%	32%	<0.001
ХСН _{снФВ}		8.5%	7.9%	0.451

Продолжение Таблицы 23

ХБП		44%	43.9%	0.522
Стадия ХБП	2	1.1%	3.6%	0.078
	3a	67.7%	54.1%	
	3b	29.6%	39.6%	
	4	1.6%	2.7%	
Антикоагулянт	Дабигатран	35.1%	34.8%	0.57
	Ривароксабан	37.2%	34%	
	Апиксабан	27.7%	31.2%	
Кровотечения в период наблюдения		15.4%	20.6%	0,053
Тромбозы в период наблюдения		3.1%	3.2%	0.558
Предшествующий прием варфарина		41.8%	34.1%	0.03
Смена антикоагулянта		44.3%	39.4%	0.127
Прием иАПФ/сартанов		92%	91.7%	0.506
Прием ББ		48.7%	58.1%	0.011
Прием БКК		32.9%	40.7%	0.024
Прием диуретиков		39%	50.2%	0.003
Прием статинов		84.6%	79.8%	0.068
Прием амиодарона		9.9%	11.1%	0.364
Прием других антиаритмических препаратов		8.3%	9.9%	0.282

Продолжение Таблицы 23

Прием АМКР	9.2%	15%	0.016
Прием ИПП	16.8	22.9%	0.032
Возраст, лет, Ме [IQR]	71 [65; 78]	72 [66; 77]	0.767
ИМТ, кг/м ² , Ме [IQR]	26.45 [24.8; 28.4]	33 [31.6; 35.9]	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,556
HAS-BLED, баллы, Ме [IQR], 75-90%, 90-95%	1 [1; 2], 2, 3	1 [1; 2], 3, 3	0.005
Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	4 [3; 5]	5 [4; 5]	0.028
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	61.7 [49; 75.8]	69 [56; 86.5]	<0.001
СКФ по СКД-ЕР1, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	59.3 [50; 70]	58 [46.1; 67]	0.137
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	56 [48; 72]	0.78

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Пациенты с ИМТ более 30 кг/м² достоверно чаще были женского пола 73,9% (p<0.001), имели сахарный диабет 32% (p<0.001), у данных пациентов реже встречался предшествующий прием варфарина 34,1% (p=0.03). Из сопутствующей терапии пациенты с ожирением достоверно чаще принимали β-адреноблокаторы - 58,1% (p=0.011), блокаторы кальциевых каналов - 40,7% (p=0.024), диуретики -

50.2% ($p=0.003$), АМКР - 15% ($p=0.016$), ингибиторы протоновой помпы - 22,9% ($p=0.032$). Пациенты с ожирением имели больший балл по шкале HAS-BLED 1 балл [1; 2], 3, 3 ($p=0.005$), больший индекс Чальсона 5 баллов [4; 5] ($p=0.028$). Клиренс креатинина в группе с ожирением был достоверно выше 69 [56; 86.5], чем в группе без ожирения - 61.7 [49; 75.8] ($p<0.001$).

Так же, как и во всех предыдущих фокусных группах, данная когорта значительно отличалась от основной части пациентов, вместе с тем число тромбоземболических осложнений было сопоставимо в обеих группах и достоверно не различалось ($p=0,558$). Но, в то же время, по числу геморрагических событий была выявлена тенденция к увеличению числа событий ($p=0,053$). Данные представлены на Рисунке 23.

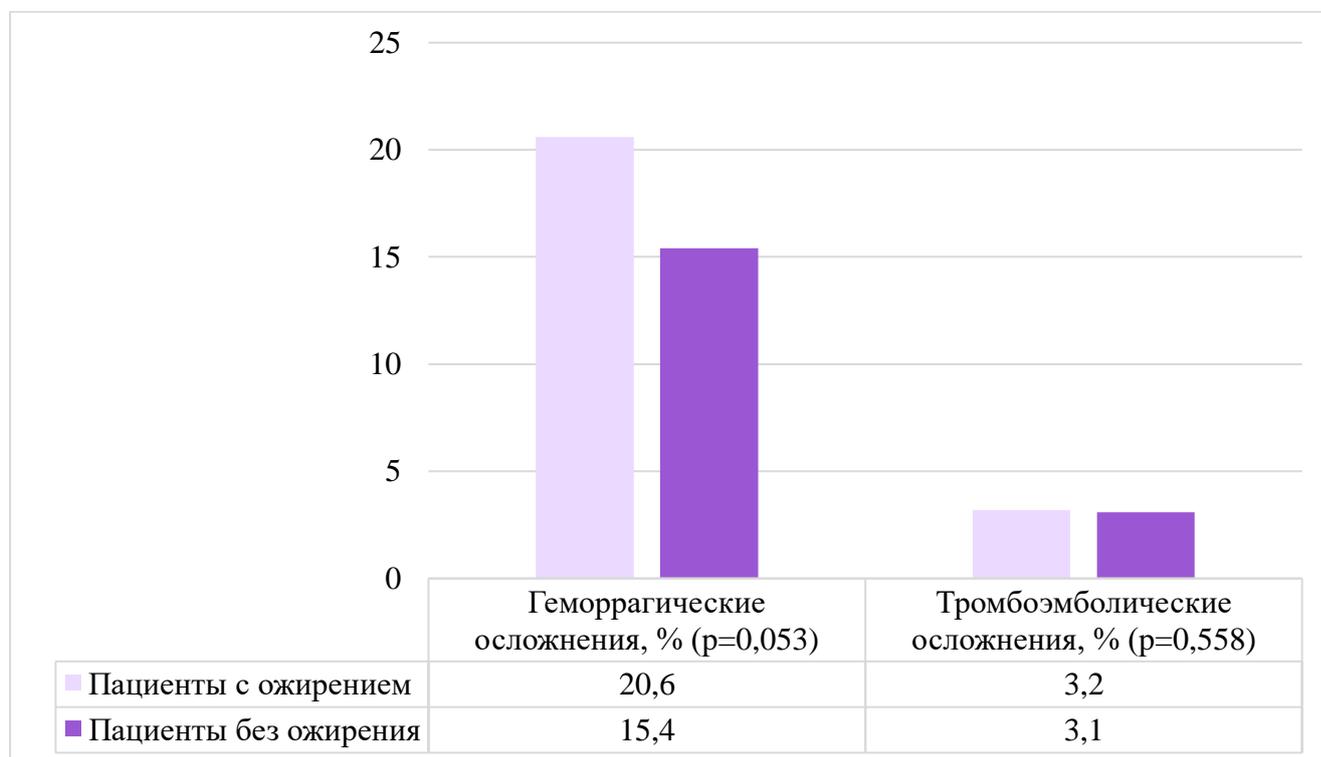


Рисунок 23 – Геморрагические и тромбоземболические осложнения у пациентов в группе с ожирением в сравнении с пациентами без ожирения

Данные по сравнению клинических характеристик и сопутствующей терапии групп с кровотечениями и без кровотечений у пациентов с ожирением представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Клинические характеристики пациентов с ожирением в зависимости от наличия кровотечения в период наблюдения

Характеристика		Кровотечение		p-value
		Нет (n=201)	Да (n=52)	
Женский пол		75.1%	69.2%	0.244
Курение		3.5%	3.8%	0.584
Форма ФП	Пароксизмальная	42.7%	31.3%	0.317
	Персистирующая	1%	2.1%	
	Постоянная	56.3%	66.7%	
АГ		98.5%	98.1%	0.604
ИБС		33.3%	51.9%	0.011
ОНМК в анамнезе		12.9%	23.1%	<u>0.058</u>
ИМ в анамнезе		10.4%	15.4%	0.221
ХСНснФВ		7.5%	9.6%	0.394
СД		27.9%	48.1%	0.005
Стадия ХБП	2	2.3%	8%	0.349
	3a	52.3%	60%	
	3b	41.9%	32%7	
	4	3.5%	0%	

Продолжение Таблицы 24

Антикоагулянт	Дабигатран	34.3%	36.5%	0.128
	Ривароксабан	36.8%	23.1%	
	Апиксабан	28.9%	40.4%	
Предшествующий прием варфарина		35.7%	28%	0.197
Смена антикоагулянта		40%	37.3%	0.424
Прием иАПФ/сартанов		91%	94.2%	0.337
Прием ББ		59.2%	53.8%	0.293
Прием БКК		40.8%	40.4%	0.544
Прием диуретиков		47.8%	59.6%	0.085
Прием статинов		82.1%	71.2%	0.063
Прием амиодарона		10.4%	13.5%	0.344
Прием других антиаритмиков		9%	13.5%	0.233
Прием АМКР		13.9%	19.2%	0.227
Прием ИПП		21.9%	26.9%	0.275
Возраст, лет, Me [IQR]		71.5 [65; 78]	72 [67; 76]	0.717
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]		32.9 [31.4; 35.9]	33.1 [31.8; 35.9]	0.259
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]	4 [4; 5]	0.006
HAS-BLED, баллы, Me [IQR],		1 [1; 2]	2 [1; 3]	0.002

Продолжение Таблицы 24

Индекс Чарльсона, баллы, Ме [IQR]	5 [4; 5]	5 [4; 5]	0.243
Клиренс креатинина, мл/мин, Ме [IQR]	69 [56.2; 86.4]	70.8 [56; 87.4]	0.919
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1.73м ² , Ме [IQR]	58 [46; 67]	57.5 [46.7; 68]	0.823
Время наблюдения, мес., Ме [IQR]	56 [48; 72]	56 [56; 96]	0.129

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Пациенты с ФП и ожирением, у которых были зафиксированы кровотечения, достоверно чаще страдали ишемической болезнью сердца - 51,9% ($p=0,011$) и сахарным диабетом - 48,1% ($p=0,005$) (Рисунок 24), а также имели более высокий балл по шкалам CHA₂DS₂-VASc медиана 4 балла [4; 5] ($p=0.006$) и HAS-BLED медиана 2 балла [1; 3] ($p=0.002$).

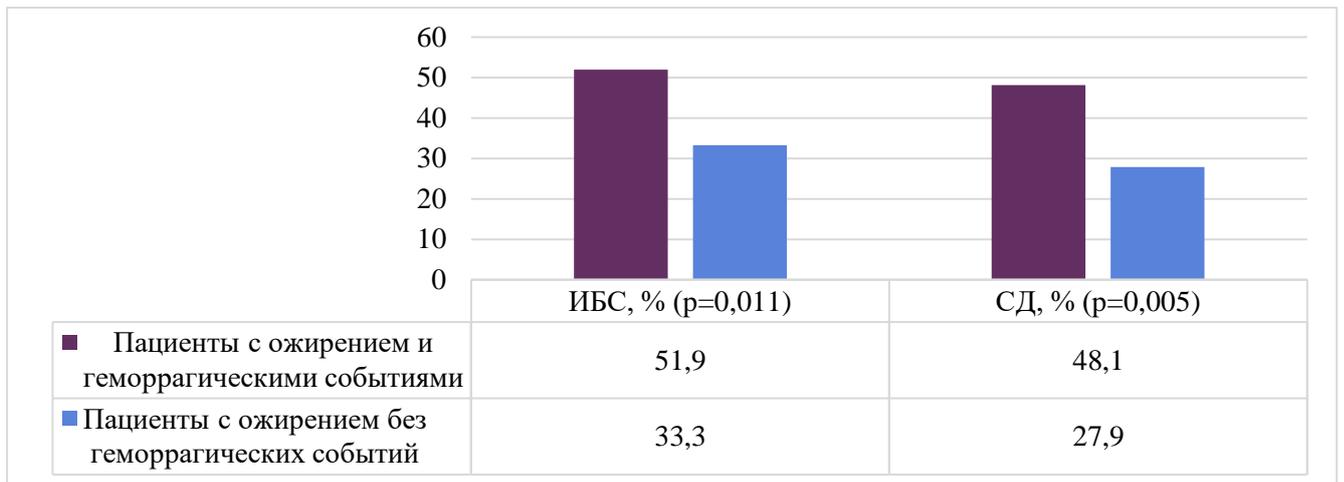


Рисунок 24 – Клинические характеристики, достоверно отличавшиеся у пациентов с ожирением в зависимости от наличия геморрагических осложнений

Сравнение групп пациентов с ожирением в зависимости от развития тромбозных осложнений представлено в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение клинических характеристик пациентов с ожирением в зависимости от развития тромботических осложнений в период наблюдения

Характеристика		Тромботические осложнения		p-value
		Нет (n=245)	Да (n=8)	
Женский пол		73.9%	75%	0.652
Курение		3.3%	12.5%	0.255
Форма ФП	Пароксизмальная	41.2%	14.3%	0.327
	Персистирующая	1.3%	0%	
	Постоянная	57.5%	85.7%	
АГ		98.4%	100%	0.879
ИБС		36.7%	50%	0.339

Продолжение Таблицы 25

ОНМК в анамнезе		14.3%	37.5%	0.102
ИМ в анамнезе		11.8%	0%	0.372
СД		32.2%	25%	0.5
ХСНснФВ		8.2%	0%	0.512
Стадия ХБП	2	3.8%	0%	0.307
	3a	55.7%	20%	
	3b	37.7%	80%	
	4	2.8%	0%	
Антикоагулянт	Дабигатран	35.1%	25%	0.14
	Ривароксабан	34.7%	12.5%	
	Апиксабан	30.2%	62.5%	
Предшествующий прием варфарина		33.2%	62.5%	0.093
Смена антикоагулянта		38.7%	62.5%	0.161
Прием иАПФ/сартанов		91.8%	87.5%	0.505
Прием ББ		58%	62.5%	0.55
Прием БКК		39.6%	75%	<u>0.052</u>
Прием диуретиков		50.2%	50%	0.635
Прием статинов		80%	75%	0.504

Продолжение Таблицы 25

Прием амиодарона	11.4%	0%	0.386
Прием других антиаритмических препаратов	10.2%	0%	0.43
Прием АМКР	14.7%	25%	0.344
Прием ИПП	22.4%	37.5%	0.269
Возраст, лет, Me [IQR]	71 [66; 77]	79.5 [72; 87.5]	0.021
ИМТ, кг/м ² , Me [IQR]	33.1 [31.6; 35.9]	32.6 [31.7; 35]	0.744
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]	4 [3; 5]	5 [4; 5.5]	0.118
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]	1 [1; 2]	2.5 [2; 3]	0.003
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]	5 [4; 5]	6 [4.5; 7]	0.059
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]	70.5 [57; 86.5]	46.2 [38.4; 66.6]	0.011
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1.73м ² , Me [IQR]	58.9 [47; 69]	42.5 [35.8' 50.4]	0.008
Время наблюдения, мес., Me [IQR]	56 [48; 72]	56 [52; 72]	0.964

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Пациенты с тромбозмболическими осложнениями в группе пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением были достоверно старше 79.5 [72; 87.5] ($p=0.021$), имели более высокий балл по шкале HAS-BLED 2.5 [2; 3] ($p=0.003$).

Почечная функция у пациентов с тромбозмболическими была достоверно хуже: медиана клиренса креатинина составила 46.2 мл/мин [38.4; 66.6], по сравнению с 70.5 [57; 86.5] у пациентов без событий ($p=0.011$), аналогичная ситуация касается и СКФ по формуле СКД-ЕРІ 42.5 мл/мин/1,72² [35.8; 50.4] против 58.9 мл/мин/1,72² [47; 69] ($p=0.008$). Данные представлены на Рисунке 25.

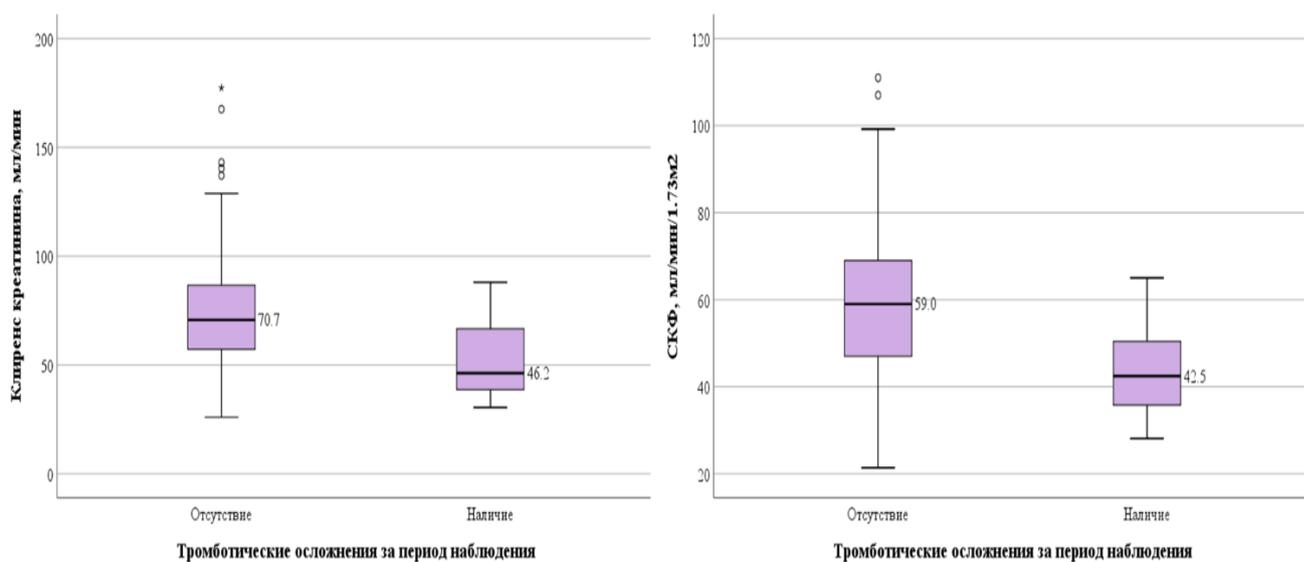


Рисунок 25 - Сравнение СКФ и клиренса креатинина у пациентов с ожирением в зависимости от наличия тромбозмболических осложнений

3.5. Фармакогенетика и оценка остаточной концентрации дабигатрана у пациентов с ХБП 3 стадии

3.5.1. Клинические характеристики пациентов, включенных в субисследование с проведением фармакогенетического исследования и остаточной равновесной концентрации дабигатрана (n=112)

Всего в данную часть исследование было включено 112 пациентов, из которых 43 (38,4%) были мужского пола, а 69 (61,6%) – женского пола. Средний

возраст участников составил $73,3 \pm 8,2$ лет (51–89 лет). Среднее значение ИМТ составило $29,8 \pm 5,6$ кг/м².

Деление группы проводилось в зависимости от назначенной дозы дабигатрана: 110 мг 2 раза/сутки (Д110) и 150 мг 2 раза/сутки (Д150). Полная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в Таблице 26.

Таблица 26 - Характеристика пациентов, включенных в субисследование по дабигатрану

Показатель	Группа дабигатрана 110 мг x 2 (n = 49)	Группа дабигатрана 150 мг x 2 (n = 63)	Всего (n = 112)	p-value
Мужчина	19 (38,7%)	24 (38,1%)	43 (38,4%)	1
Женщина	30 (61,3%)	39 (61,9%)	69 (61,6%)	
Средний возраст, лет	80 (70-89)	69 (51-81)	75 (51-89)	<0,001
Возраст \geq 80 лет	29 (57,2%)	0 (0%)	29 (25,9%)	<0,001
Возраст <70 лет	0 (0%)	32 (50,8%)	32 (28,6%)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	$29 \pm 5,5$	$30,4 \pm 5,7$	$29,8 \pm 5,6$	0,24
CHA ₂ DS ₂ -VASC, медианный балл	4 (2-7)	3 (1-7)	4 (1-7)	0,06
HAS-BLED, медианный балл	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,0001
Форма фибрилляции предсердий				
Пароксизмальная форма	31 (63,3%)	43 (68,2%)	74 (66,1)	0,688
Постоянная форма	18 (36,7%)	20 (31,8%)	38 (33,9)	

Продолжение Таблицы 26

Сопутствующая патология				
Артериальная гипертензия	48 (97,9%)	60 (95,2%)	108 (96,4%)	0,63
ИБС	15 (30,6%)	18 (28,6%)	33 (29,5%)	0,83
ИМ в анамнезе	5 (10,2%)	4 (6,3%)	9 (8%)	0,5
ХСН (ФВ \leq 40%)	9 (18,4%)	6 (9,5%)	15 (13,4%)	0,263
Сахарный диабет	16 (32,6%)	21 (33,3%)	37 (33%)	1
ОНМК/ТИА в анамнезе	2 (4,1%)	1 (1,6%)	3 (2,6%)	0,73
Хроническая болезнь почек				
С3а (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ²)	32 (65,3%)	51 (80,9%)	83 (74,1%)	0,082
С3б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²)	17 (34,7%)	12 (19,1%)	29 (25,9%)	
КК (по Кокрофту-Голту) \leq 50 мл/мин	32 (65,3%)	14 (22,2%)	46 (41,1%)	<0,0001
КК (по Кокрофту-Голту) >50 мл/мин	17 (34,7%)	49 (77,8%)	66 (58,9%)	
Сопутствующая терапия				
Бета-блокаторы	41 (83,6%)	36 (57,2%)	77 (68,7%)	1
иАПФ/БРА	37 (75,5%)	58 (92%)	95 (84,8%)	0,019

Продолжении Таблицы 26

Блокаторы кальциевых каналов	17 (34,7%)	21 (33,3%)	38 (33,9%)	1
Диуретики	21 (42,8%)	24 (38,1%)	45 (40,2%)	0,7
АМКР	9 (18,4%)	8 (12,7%)	17 (15,2%)	0,44
Дигоксин	5 (10,2%)	6 (9,5%)	11 (9,8%)	1
Антиаритмические препараты (кроме амиодарона)	7 (14,3%)	14 (22,2%)	21 (18,7%)	0,34
Амиодарон	12 (24,4%)	11 (17,5%)	23 (20,5%)	0,48
Статины	33 (67,3%)	49 (77,8%)	82 (73,2%)	0,28
Ингибиторы протонной помпы	17 (34,7%)	19 (30,2%)	36 (32,2%)	0,685

Примечание. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы АПФ; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; С2 – С4 – стадии ХБП; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Чаще всего пациенты имели пароксизмальную (63,3%) форму фибрилляции предсердий; персистирующая и длительно персистирующая формы у включенных в субисследование отмечены не были.

Среди сопутствующей патологии лидировала артериальная гипертензия, наблюдавшаяся у 108 из 112 человек (96,4%). Кроме того, сахарный диабет был диагностирован у каждого третьего пациента (33%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была у 33 пациентов (29,5%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - у 15 пациентов (13,4%). Распределение пациентов по сопутствующим нозологиям представлено на Рисунке 26.

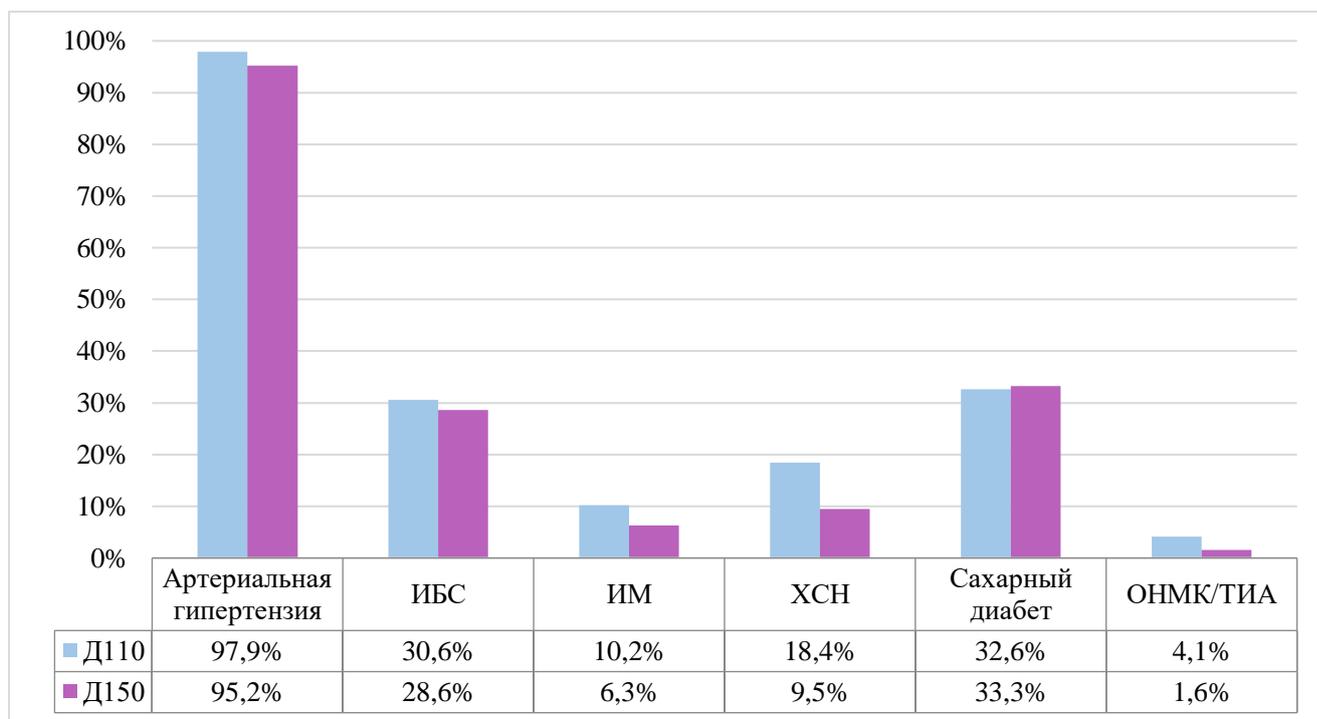


Рисунок 26 - Структура распространенности основных сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в субисследование по дабигатрану

По шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ результаты были представлены в баллах от 1 до 7. Среднее значение по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ у пациентов, принимавших сниженную дозу дабигатрана (110 мг 2 раза/сутки), составило $4,28 \pm 1,13$ балла. У пациентов, получавших стандартную дозу дабигатрана (150 мг 2 раза/сутки), среднее значение по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ составило $3,5 \pm 1,3$ балла. В обеих группах среднее количество баллов соответствовало высокому риску ишемического инсульта/ТИА и ТЭО (около 4% случаев в год). [36]

По числу баллов по шкале HAS-BLED у пациентов наблюдалась аналогичная тенденция: пациенты на сниженной дозе имели большее число баллов по сравнению с пациентами, получавшими 150 мг 2 раза/сутки ($1,04 \pm 0,28$ против $0,71 \pm 0,52$, $p < 0,0001$). Риск геморрагических осложнений у этих пациентов был умеренным. [36]

Была проанализирована частота применения пациентами некоторых классов препаратов из числа сопутствующей терапии, которые могли потенциально оказывать влияние на фармакокинетику дабигатрана: бета-адреноблокаторов (ББ), блокаторов кальциевых каналов (БКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II (БРА), амиодарона,

статинов и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Распределение пациентов в зависимости от приема субстратов СYP3A4 и/или субстратов/ингибиторов P-gp представлено на Рисунке 27.

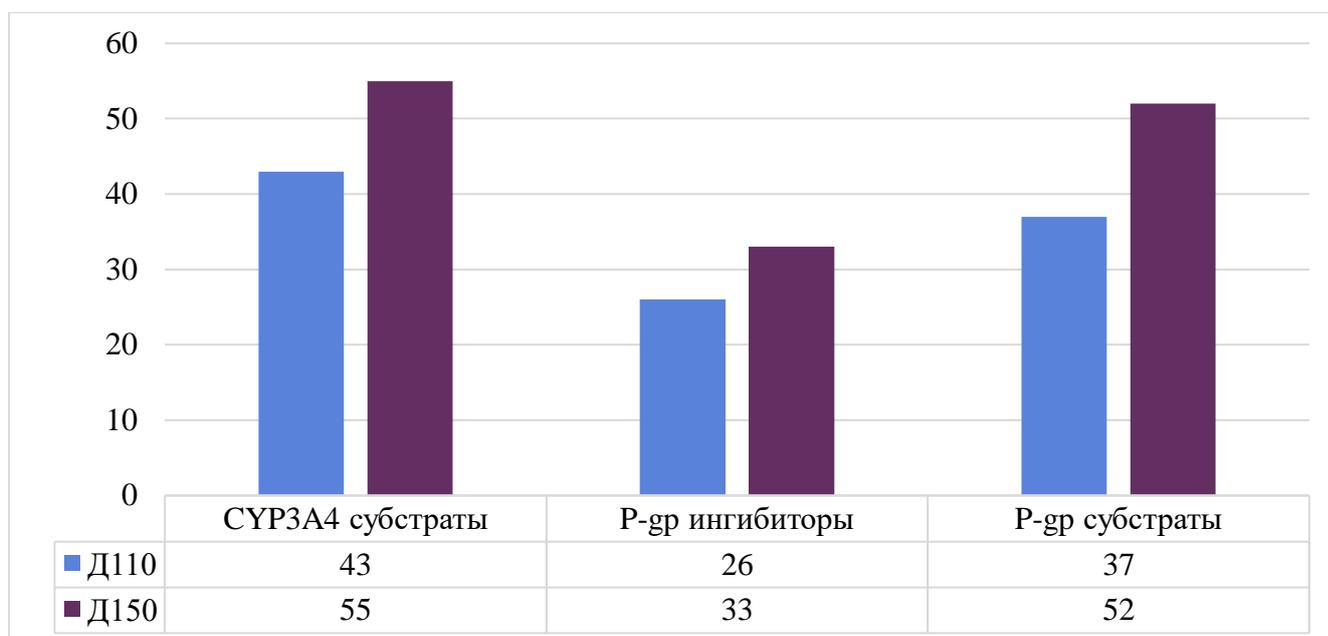


Рисунок 27 - Распределение пациентов в зависимости от приема субстратов СYP3A4 и/или субстратов/ингибиторов P-gp

Следует отметить, что препараты с доказанным нефропротективным действием довольно часто назначались пациентам: 84,8% всех пациентов принимали иАПФ или БРА, 73,2% - статины, данные представлены на Рисунке 28.

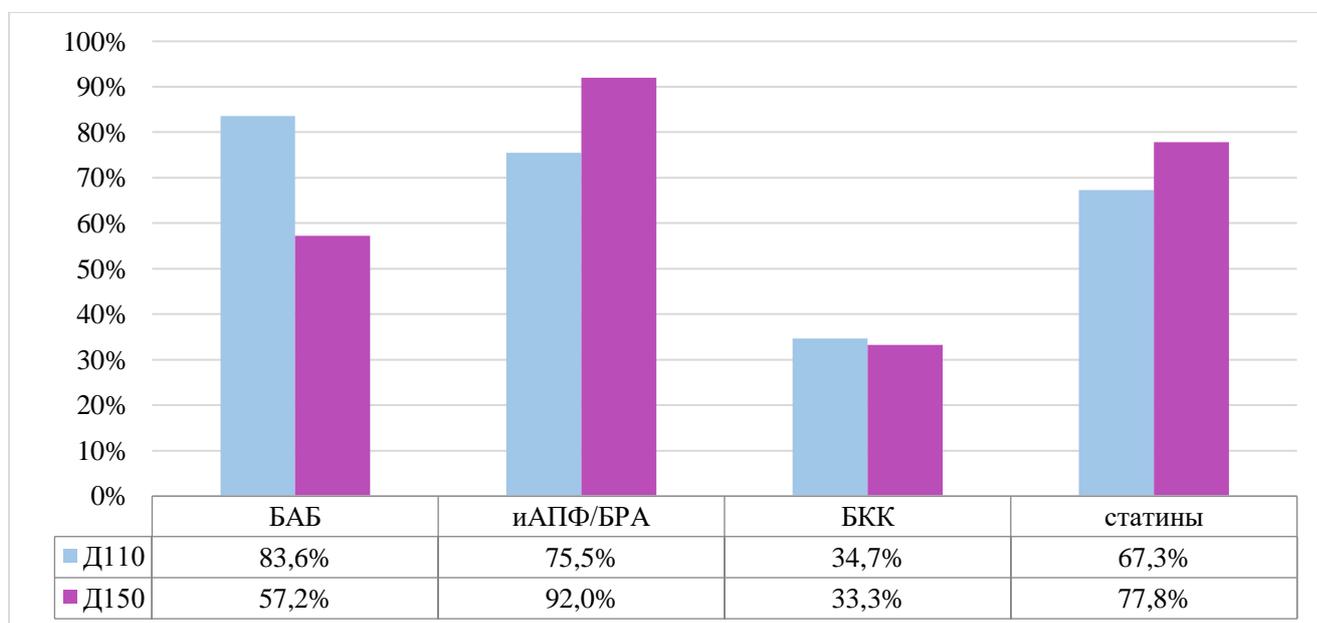


Рисунок 28 - Структура случаев назначения нефропротективных препаратов

3.5.2. Оценка фильтрационной функции почек

Исходно в группе Д110 средний уровень креатинина плазмы составил $108,9 \pm 17,9$, а в группе Д150 – $106,1 \pm 18,05$ мкмоль/л (различия недостоверны; $p=0,4$). В группе Д110 средний уровень КК был достоверно ниже, чем в группе Д150 ($48,2 \pm 10,5$ против $61 \pm 14,4$ мл/мин, $p=0,002$). Данная тенденция наблюдалась и в отношении средней СКФ ($48 \pm 7,5$ против $52,6 \pm 7,43$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p<0,0001$). Эти данные представлены в Таблице 27

Таблица 27 - Исходные показатели фильтрационной функции почек у пациентов в группах Д110 и Д150

Показатель, единицы измерения	Группа Д110 (n=49)	Группа Д150 (n=63)	Всего (n=112)	p-value
Креатинин сред., медиана и диапазон, мкмоль/л	$108,9 \pm 17,9$ 105 (85–160,8)	$106,1 \pm 18,05$ 104 (77,7–160,5)	$107,3 \pm 17,9$ 105 (77,7–160,8)	0,4
СКФ (СКД-ЕРІ) сред., медиана и диапазон, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$48 \pm 7,5$ 48 (31–60)	$52,6 \pm 7,43$ 53 (37–67)	$50,6 \pm 7,8$ 52 (31–67)	0,002
КК (по Кокрофту-Голту) сред., медиана и диапазон, мл/мин	$48,2 \pm 10,5$ 48 (30–78)	$61 \pm 14,4$ 59 (37–109)	$52,5 (30–109)$ $55,4 \pm 14,3$	<0,0001

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, КК - клиренс креатинина по Кокрофту-Голту

В субисследовании по дабигатрану проводилась оценка динамики показателей фильтрационной функции почек (креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ, КК по Кокрофту-Голту) по исходным и конечным значениям у пациентов в зависимости от дозы дабигатрана и стадии ХБП. Данные представлены в Таблицах 27 и 28. [36]

Было выявлено значимое снижение СКФ ($54,2 \pm 5,2$ и $57,2 \pm 10,43$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p=0,044$, тест Вилкоксона) в группе пациентов с ХБП 3А, при этом в группе с

ХБП 3В наблюдалась тенденция к снижению КК ($44,3 \pm 11$ и $41,6 \pm 12,7$ мл/мин, $p=0,047$, тест Вилкоксона). По остальным показателям статистически значимой динамики обнаружено не было. Данные представлены в Таблице 28 [36]

По уровню креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ и КК по Кокрофту-Голту в группах, получающих дабигатран 110 и 150 мг 2 раза/сутки, не было выявлено статистически значимой динамики ($p > 0,05$, тест Вилкоксона). Данные представлены Таблице 29. [36]

Таблица 28 - Исходные и конечные значения показателей почечной функции у пациентов в зависимости от стадии ХБП

	ХБП 3А ст.			ХБП 3В ст.		
	Начальное значение	Конечное значение	p-value	Начальное значение	Конечное значение	p-value
Креатинин, мкмоль/л	$102,7 \pm 15,3$	$99,2 \pm 16,8$	0,17	$120,5 \pm 18,7$	$118,2 \pm 17,9$	0,52
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	$54,2 \pm 5,2$	$57,2 \pm 10,4$	0,044	$40,2 \pm 3,07$	$40,6 \pm 3,7$	0,48
КК, мл/мин	$59,2 \pm 13,3$	$59,02 \pm 16,2$	0,49	$44,3 \pm 11$	$41,6 \pm 12,7$	0,047

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, КК - клиренс креатинина по Кокрофту-Голту [Скрипка]

Таблица 29 - Исходные и конечные значения показателей почечной функции у пациентов в зависимости от дозы дабигатрана

	Дабигатран 110 мг 2 раза/сутки			Дабигатран 150 мг 2 раза/сутки		
	Начальное значение	Конечное значение	p-value	Начальное значение	Конечное значение	p-value
Креатинин, мкмоль/л	$108,9 \pm 17,9$	$107,4 \pm 15,7$	0,9	$106,1 \pm 18,05$	$111,9 \pm 21,12$	0,2
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	$48 \pm 7,5$	$48,4 \pm 9,2$	0,86	$52,6 \pm 7,43$	$56,07 \pm 12,5$	0,36
КК, мл/мин	$48,2 \pm 10,5$	$45,25 \pm 8,8$	0,13	$61 \pm 14,4$	$61,5 \pm 18,7$	0,37

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, КК - клиренс креатинина по Кокрофту-Голту.

3.5.3. Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП и ХБП

У 104 пациентов было проведено фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфизмам генов *ABCB1* и *CES1*. В ходе изучения полиморфизма *rs4148738* гена *ABCB1* было выявлено 15 (14,4%) гомозигот дикого типа (генотип *CC*), 30 (50%) гетерозигот (генотип *CT*) и 53 (51%) пациента – носителя генотипа *TT*. По полиморфизму *rs1045642 (C3435T)* гена *ABCB1* 19 (18,3%) пациентов были носителями генотипа *CC*, 61 (58,6%) – генотипа *CT*, а 24 (23,1%) пациентов – генотипа *TT*. Распределение генотипов по *CES1 rs2244613* оказалось следующим: 62 носителя генотипа *AA* (64,6%), 29 - генотипа *AC* (30,2%) и 5 – генотипа *CC* (5,2%). Полученное распределение генотипов по *CES1 rs2244613* ($p = 0,6$) и *ABCB1 rs1045642* ($p = 0,073$), *rs4148738* ($p = 0,52$) подчиняется закону Харди–Вайнберга, что говорит о репрезентативности выборки. Распределение по генотипам среди пациентов представлено в Таблице 30. [36]

Таблица 30 - Распределение генотипов *ABCB1* и *CES1* и аллелей среди пациентов

Ген	SNP	Генотип	n (% , 95% CI)	Минорный аллель	Частота минорного аллеля (%)	Равновесие Харди- Вайнберга
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642 (C3435T)</i>	<i>CC</i>	19 (18,3%)	C	47,6	0,073
		<i>CT</i>	61 (58,6%)			
		<i>TT</i>	24 (23,1%)			
<i>ABCB1</i>	<i>rs4148738</i>	<i>CC</i>	15 (14,4%)	C	39,9	0,52
		<i>CT</i>	53 (51%)			
		<i>TT</i>	36 (34,6%)			

Продолжение Таблицы 30

CES1	rs2244613	AA	62 (64,6%)	С	22,1	0,6
		AC	29 (30,2%)			
		CC	5 (5,2%)			

Что касается носительство минорного аллеля полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, то оно составило 22,1%, что оказалось меньше, чем в исследовании RE-LY (32,8%) [171, 36]

3.5.4. Оценка особенностей фармакокинетики дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП

Следует отметить высокую вариабельность остаточной равновесной концентрации дабигатрана у разных пациентов: от 0 нг/мл (концентрация дабигатрана настолько мала, что не определялась анализатором) до 771,7 нг/мл (среднее значение – 92 нг/мл). У пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза в сутки, средняя C_{SSmin} составляла 96,8 (0–484,4) нг/мл; у пациентов, получавших сниженную дозу 110 мг х 2 раза в сутки, - 92 (0-771,7) нг/мл. Были рассчитаны коэффициенты вариации для остаточной концентрации дабигатрана: для доз 110 мг х 2 и 150 мг х 2 они составили 85% и 98%, соответственно. Для проведения дальнейших расчетов остаточная концентрация дабигатрана была скорректирована относительно суточной дозы дабигатрана (C/D) [36].

Были проанализированы модифицируемые и немодифицируемые факторы, потенциально влияющие на плазменные концентрации дабигатрана. Данные представлены в Таблице 31 [36].

Таблица 31 - Влияние демографических характеристик пациентов на C/D (*нг/мл/кг*)

Параметр	Ед. измерения	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	p-value
Пол		Мужчины n = 43	Женщины n = 69		0,25
	mean±sd	398,6±326,2	497±475,1		
	median	318	356,2		
	1st Qu	175,8	193		
	3rd Qu	477,5	568,7		
Возраст, лет		<75 n = 54	≥ 75 n = 58		0,34
	mean±sd	420,8±412,8	497,5±437,1		
	median	315	372,2		
	1st Qu	193,9	183,7		
	3rd Qu	431,5	635,3		
Вес, кг		≤70 n = 27	70,1–90 n = 54	>90 n = 31	0,51
	mean±sd	409,8±354,4	491,5±435,7	447,2±469	
	median	304	3623	312	
	1st Qu	183,6	188	178,8	
	3rd Qu	501,6	623,2	451,8	
КК, мл/мин		30–50 n = 46	>50 n = 66		0,01
	mean±sd	541,8±392,1	402,2±440		

Продолжение Таблицы 31

	Median	434,9	279,8		
	1st Qu	219	168,2		
	3rd Qu	751	438,2		
CHA ₂ DS ₂ -VASc		0–2 n = 18	3 n = 25	>4 n = 69	0.25 0,065*
	mean±sd	362±351,7	371,5±257, 4	516,9±482	
	median	234,2	288,9	373	
	1st Qu	120	163,2	203,4	
	3rd Qu	347,8	471,4	628,2	
HAS-BLED		0–1 n = 107	>1 n = 5		0,02
	mean±sd	436,5±407,9	953,6±539,8		
	median	327,3	1115,9		
	1st Qu	184,5	392,3		
	3rd Qu	522,3	1437,3		

*Сопоставление низких рисков (0–2 балла) и высоких рисков (>4 балла) **Примечание:** КК - клиренс креатинина по Кокрофту-Голту

При сравнении концентрации дабигатрана у мужчин и женщин достоверных различий не было обнаружено ($p=0,25$, t-критерия Стьюдента). Это касается и возраста пациентов: группы пациентов моложе и старше 75 лет достоверно не различались между собой по фармакокинетическому показателю C/D ($p=0,34$, тест Манна-Уитни). Апостериорный анализ (*post-hoc analysis*) также выявил увеличение значений C/D по мере увеличения баллов по шкале HAS-BLED. По шкале CHA₂DS₂-VASc группы достоверно не различались ($p=0,25$ при сравнении

1-3 подгрупп, тест Краскал-Уоллис; $p=0,065$ при сравнении 1-й и 3-й подгрупп, тест Манн-Уитни). [36] Данные представлены на Рисунке 29.

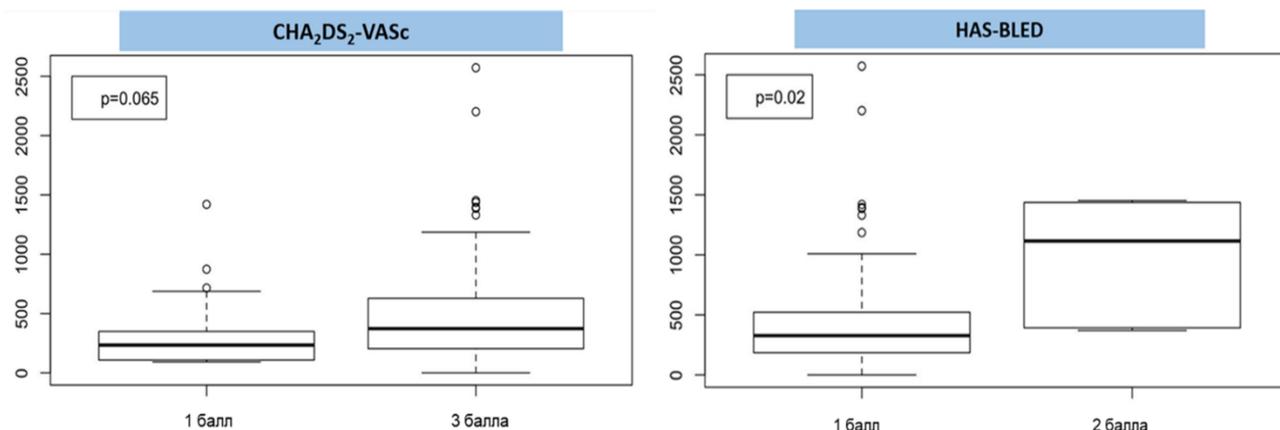


Рисунок 29 - Влияние количества баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на C/D дабигатрана

Плазменная концентрация дабигатрана в значительной степени зависела от стадии ХБП: более высокий уровень C/D наблюдался у пациентов с 3В стадией ХБП в сравнении с 3А стадией ($535,3 \pm 320,8$ vs $433,07 \pm 454,9$ пг/мл/кг, $p = 0,0085$). C_{SSmin} существенно различаются в зависимости от КК, и граница 50 мл/мин является пороговым значением. В нашей группе пациентов с КК ≤ 50 мл/мин значения C/D составляли $541,8 \pm 392,1$ против $402,2 \pm 440$ у пациентов с КК > 50 мл/мин ($p = 0,0085$; U-тест). Данные представлены на Рисунке 30 [36].

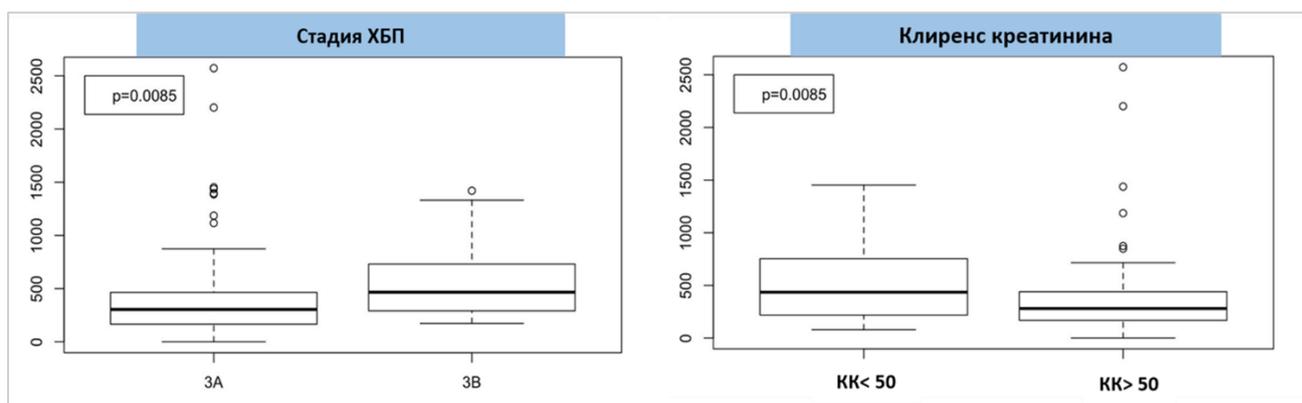


Рисунок 30 - Влияние стадии ХБП и КК на C/D дабигатрана

Также была проведена оценка возможного влияния совместного приема субстратов и ингибиторов P-gp и CYP3A4 на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана. Из 112 пациентов, включенных в фармакокинетическое исследование, субстраты CYP3A4 (блокаторы кальциевых каналов, статины) были назначены 98 пациентам (43 - пациентам, находящимся на сниженной дозе дабигатрана 110 мг x 2 раза в сутки и 55 - для пациентов на дозе 150 мг x 2 раза в сутки). При проведении анализа параметров фармакокинетики дабигатрана в группах пациентов, принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4, статистически значимых различий выявлено не было. Это можно объяснить тем фактом, что дабигатран не метаболизируется ферментами микросомального окисления печени цитохрома P450. Ингибиторы CYP3A4 не назначались пациентам [36].

89 из 112 пациентов получали субстраты P-gp, а 59 человек принимали ингибиторы P-gp. Из субстратов P-gp в 17 случаях назначался АМКР, в 12 - дигоксин. Аторвастатин, относящийся одновременно к субстратам CYP3A4 и P-gp, назначался в 82 случаях. Наиболее частым назначаемым ингибитором P-gp был амиодарон, который получали 23 пациента. Было выявлено, что пациенты, принимавшие амиодарон, имели достоверно выше C/D ($625,9 \pm 609,4$ vs $416,5 \pm 355,26$ пг/мл/кг, $p = 0,04$, t-критерий Стьюдента). При оценке влияния на остаточную концентрацию дабигатрана совместного приема с субстратами P-gp также статистически значимых различий выявлено не было. Данные представлены на Рисунке 31 [36].

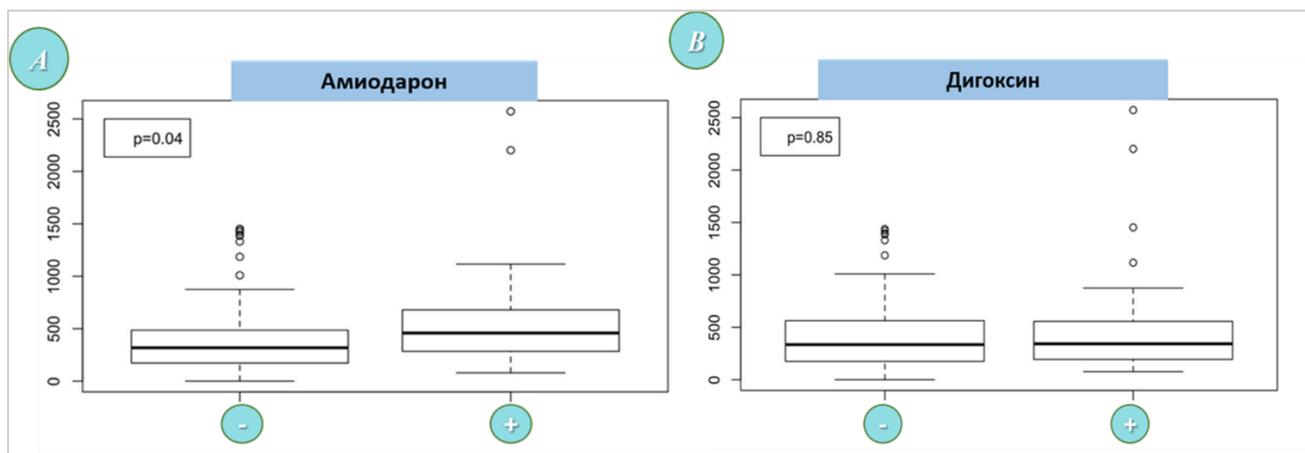


Рисунок 31 - Влияние совместного приема амиодарона (А) и субстратов Р-гр (В) на С/Д дабигатрана

3.5.5. Оценка влияния генотипа по полиморфным маркерам *rs1045642* и *rs4148738* гена *ABCB1* и *rs2244613* гена *CES1* на фармакокинетику дабигатрана

Наибольшее значение остаточной равновесной концентрации - 771,7 нг/мл - выявлено у пациента с генотипами: *AC rs2244613* гена *CES1*, *CC rs1045642* гена *ABCB1* и *CT rs4148738* гена *ABCB1*. С другой стороны, пациент с генотипом *CC CES1 rs2244613*, *CT ABCB1 rs1045642* и *CT rs414873 ABCB1* имели минимально детектируемую концентрацию препарата.

В Таблице 32 представлены уровни С/Д в зависимости от носительства полиморфизмов гена *ABCB1* [36].

Таблица 32 - Уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе, в зависимости от носительства полиморфизмов генов *ABCB1*

	Генотипы			p-value
	<i>TT</i>	<i>CT</i>	<i>CC</i>	
<i>rs1045642</i>				
C/D, нг/мл/кг	356,8±211,6	507,5±459,2	513,6±546,3	0,69
<i>rs4148738</i>				
C/D, нг/мл/кг	458,7±390,4	515,8±506,4	362±193,7	0,85

Отмечено отсутствие существенного влияния полиморфизмов гена *ABCB1* на C/D (тест Краскела-Уоллиса, $p > 0,05$). Данные представлены на Рисунке 32.

Что касается полиморфизма *rs2244613* гена *CES1*, то нами было обнаружено достоверно значимое влияние генотипа на фармакокинетику дабигатрана: у 5 пациентов с генотипом *CC* значения C/D были значительно ниже, чем у пациентов с *AC* или *AA* генотипом (143 ± 115 против $489,2 \pm 492,4$ и $496,7 \pm 412,2$, тест Краскела-Уоллиса, $p = 0,034$, *AA* против *CC* генотипа, U-тест, $p = 0,001$). Данные представлены на Рисунке 32 [36].

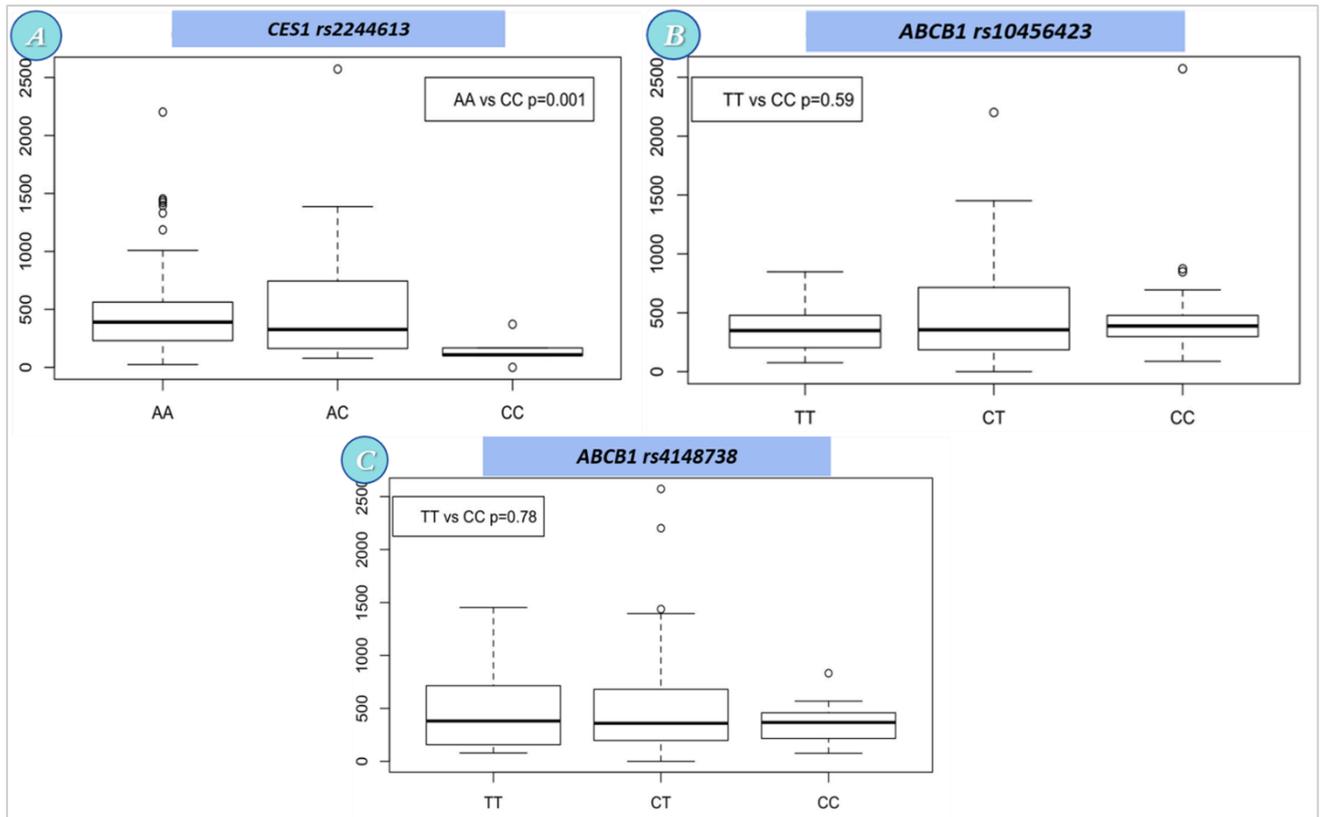


Рисунок 32 - Скорректированные остаточные концентрации дабигатрана в плазме относительно генотипов: *CES1 rs2244613* (A); *ABCB1: rs1045642* (B) и *rs4148738* (C);

Поскольку каждый пациент в своем генотипе может иметь различные комбинации полиморфных и диких аллелей, проводилась оценка совокупного эффекта этих аллелей с предполагаемым влиянием на фармакокинетику дабигатрана. Каждый пациент получил 1 балл за *TT* или *CT* аллели *rs1045642*, *CC* или *CT* аллели *rs4148738*, и *AA rs2244613* с максимальным баллом 3 за все перечисленные варианты аллелей и минимальным баллом 0 за то, что ни один из них он не имел. Нами не было обнаружено достоверного влияния совокупного носительства аллелей на остаточную равновесную концентрацию дабигатрана. Эти результаты представлены на Рисунке 33 [36].

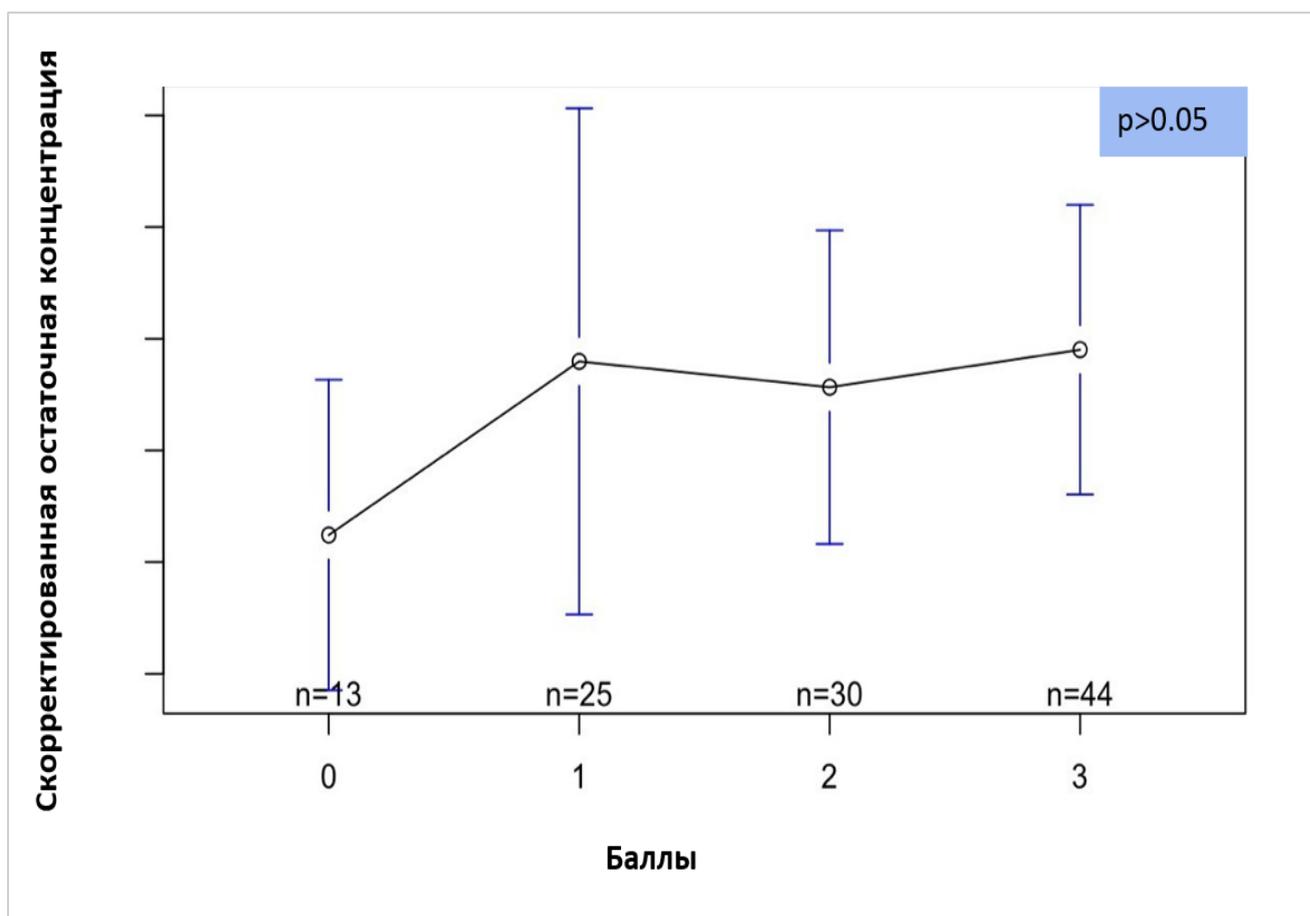


Рисунок 33 - Совокупное влияние генотипов на скорректированные по дозе остаточные равновесные концентрации дабигатрана

Для оценки возможных предикторов концентрации дабигатрана с коррекцией дозы была построена пошаговая линейная модель с оценочными значениями СКФ (CKD-EPI) и SNPs. Коварианты для SNPs были сгруппированы в *CC* и *CT+TT* для *rs1045642* и *rs4148738*, *AA* и *AC+CC* для *rs2244613*. Только значения СКФ-EPI значительно повлияли на значения C/D, скорректированные $R^2 = 4,5\%$, $F = 5,461$, $\beta = -0.234$, $p = 0,022$ (Рисунок 34) [36].

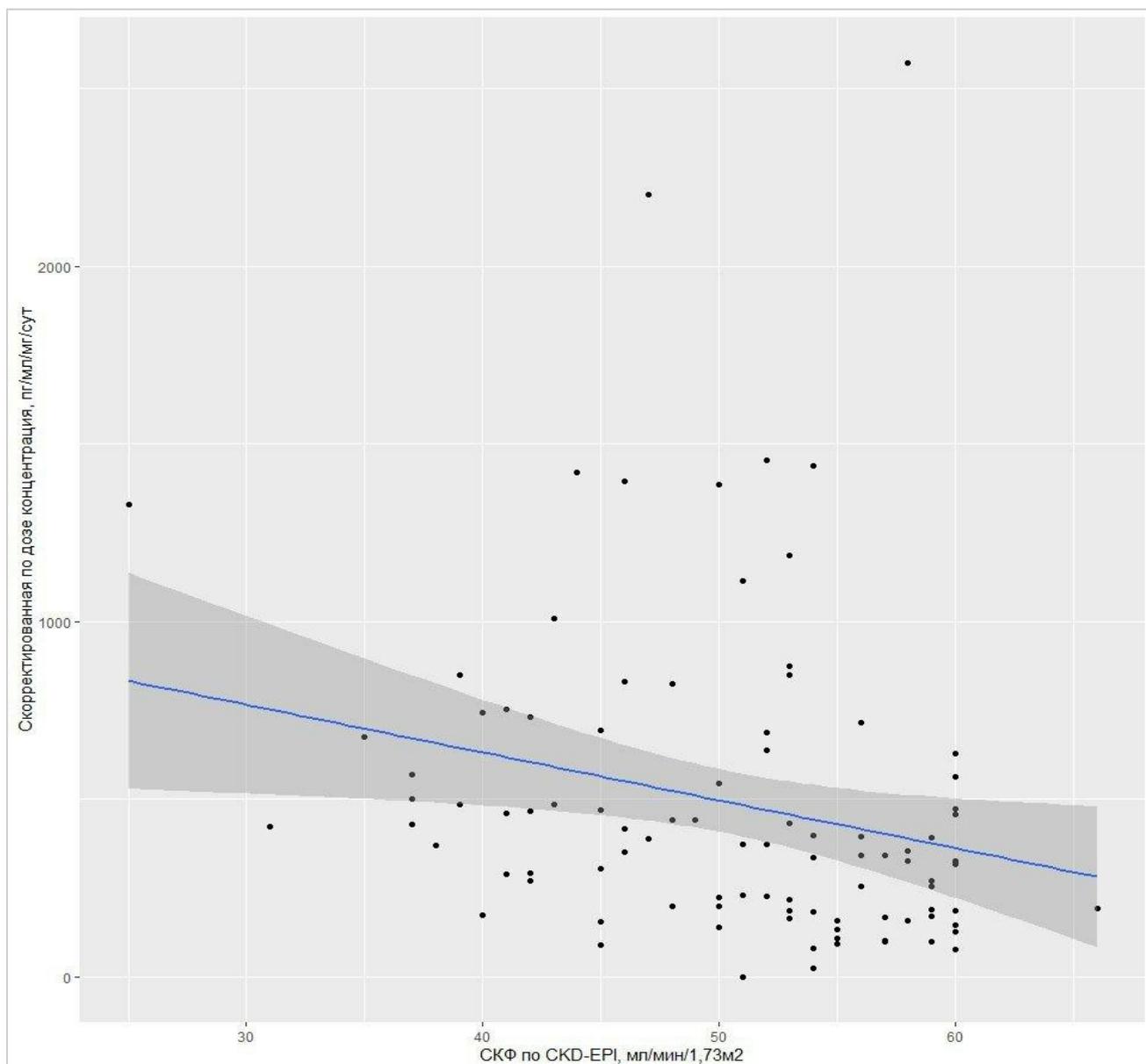


Рисунок 34 - Зависимость концентрации дабигатрана в плазме от скорости клубочковой фильтрации (линейный регрессионный анализ)

3.5.6. Геморрагические осложнения, развившиеся на фоне терапии дабигатраном

За время наблюдения в общей сложности было зафиксировано 21 геморрагическое событие у 18 пациентов: 14 малых, 4 клинически значимых и 3 больших кровотечения (1 - с летальным исходом) (Рисунок 35). Все кровотечения были неспровоцированными. Наиболее часто у пациентов возникали кожные

петехии (у 7 из 21). Двум пациентам потребовалось переливание эритроцитарной массы: у одного причина имеющейся железодефицитной анемии не была установлена, в то время как у другого возникло желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [36].

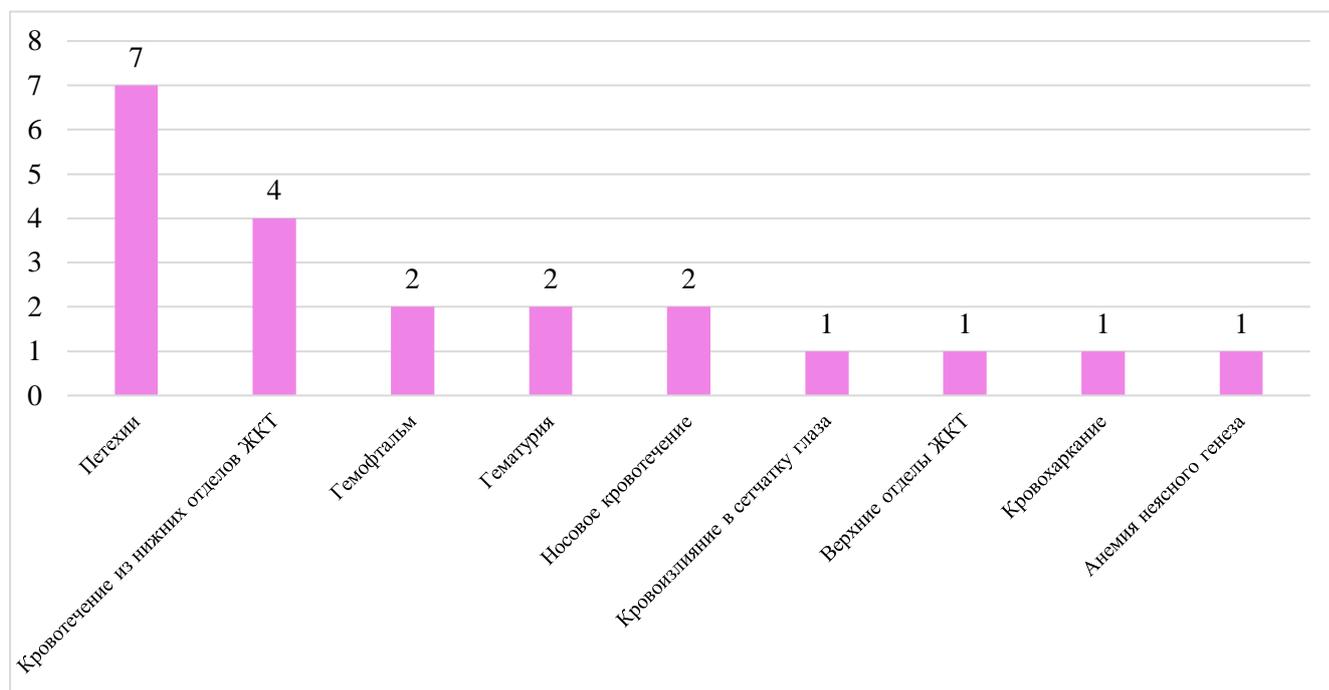


Рисунок 35 - Структура геморрагических осложнений

Сравнение клинических характеристик пациентов с геморрагическими событиями и без них представлено в Таблице 33. Для сравнения между собой групп учитывались данные, полученные при включении пациентов в исследование, то есть определялся исходный риск геморрагических событий.

Таблица 33 - Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия геморрагических событий

Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	p-value
Женский пол, %	63,8	50	0,298
Возраст, медиана и диапазон	74,5 51-89	75 51-86	0,651

Продолжение таблицы 33

ИМТ, медиана и диапазон, кг/м ²	29,17 17,7-47,67	31,14 20,39 – 46,06	0,503
Дабигатран 150 мг х 2, %	60,64	33,34	0,04
Дабигатран 110 мг х 2, %	39,36	66,66	
АГ, %	95,7	100	1
ИБС, %	26,6	38,9	0,4
ИМ, %	6,38	16,67	0,157
ХСН, %	10,6	27,8	0,064
ФВ, медиана и диапазон, %	60 26-68	56 39-63	0,026
ОНМК, %	6,38	11,12	0,613
ТЭО, %	3,19	0	1
СД, %	27,4	50	0,108
ХБП 3А ст., %	75,55	72,28	0,5
ХБП 3Б ст., %	24,5	27,78	0,5

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Анализ количественных показателей осуществлялся с помощью U-критерия Манна-Уитни, качественных показателей – с помощью Хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера.

Средний возраст пациентов в группах достоверно не различался (74,5 против 75 лет, $p=0,651$). В обеих группах было больше женщин, однако данное наблюдение не достигло статистической значимости. Геморрагические события достоверно

чаще возникали у пациентов на сниженной дозе дабигатрана ($p=0,04$, отношение шансов (ОШ) 0,29, 95% ДИ 0,12–0,95).

В обеих группах отмечался высокий уровень АГ (более 95%). По сопутствующей патологии (ИБС, ХСН, СД) группы пациентов с геморрагическими осложнениями и без кровотечений достоверно не различались ($p>0,05$). Следует отметить, что ФВ левого желудочка у пациентов с кровотечениями была достоверно ниже (56% против 60%, $p=0,026$). Значимых различий между количеством пациентов, перенесших ОНМК/ТИА и ИМ в группах выявлено не было ($p=0,157$, и $p=0,613$, соответственно). Сахарный диабет был одинаково представлен в обеих группах ($p=0,108$) [36].

Также пациенты в обеих группах достоверно не отличались по среднему числу баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED: риск ишемических катастроф высоким, риск геморрагических осложнений был умеренным. Данные представлены в Таблице 34. Группы достоверно не различались ни по одному из показателей (в обоих случаях $p>0,05$) [36].

Таблица 34 - Риски тромбоземболических и геморрагических событий в группах пациентов с геморрагическими осложнениями и без кровотечений

Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	p-value
CHA ₂ DS ₂ -VASc, медиана баллов	4	4	0,311
HAS BLED, медиана баллов	1	1	0,051

Таблица 35 - Сравнительная характеристика по фармакокинетическим показателям в группах пациентов с геморрагическими событиями и без кровотечений

Характеристика	Без кровотечений (n = 94)	С кровотечением (n = 18)	p-value
Смин, медиана и диапазон, нг/мл	89,25 0-771,7	94,75 17,4-431,2	0,739
C/D, медиана и диапазон, нг/мл/кг	330,21 0-2572,33	430,68 79,33-1437,33	0,342

3.5.8. Влияние полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1* на риски развития геморрагических осложнений

Были проанализированы пациенты с геморрагическими событиями в анамнезе на предмет носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *CES1*. Достоверно значимого влияния носительства полиморфизмов *rs2244613*, *rs1045642* и *rs4148738* вышеуказанных генов на риски развития геморрагических осложнений выявлено не было. Данные представлены в Таблице 36 [36].

Таблица 36 - Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от носительства полиморфизмов *ABCB1* и *CES1*

Полиморфизмы	Аллели	Без кровотечений (n = 87)	С кровотечением (n = 17)	p-value
<i>rs2244613</i>	AA	53 (60,9%)	11 (64,7%)	0,931
	AC	28 (32,2%)	6 (35,3%)	
	CC	6 (6,9%)	0 (0%)	
<i>rs1045642</i>	TT	21 (24,1%)	3 (17,65%)	0,974
	CT	50 (57,5%)	11 (64,7)	
	CC	16 (18,4%)	3 (17,65%)	
<i>rs4148738</i>	TT	29 (33,4%)	7 (41,2%)	0,952
	CT	45 (51,7%)	8 (47,1%)	
	CC	13 (14,9%)	2 (11,7%)	

Однако следует отметить, что носительство доминантного аллеля (*AA* и *AC*, соответственно) по полиморфизму *rs2244613* гена *CES1* у лиц с кровотечениями составило 100% (рисунок 37). Косвенно можно говорить о том, что носительство минорного аллеля *CC* полиморфизма *rs2244613* гена *CES1* может быть ассоциировано с более низким риском геморрагических осложнений [184,200].

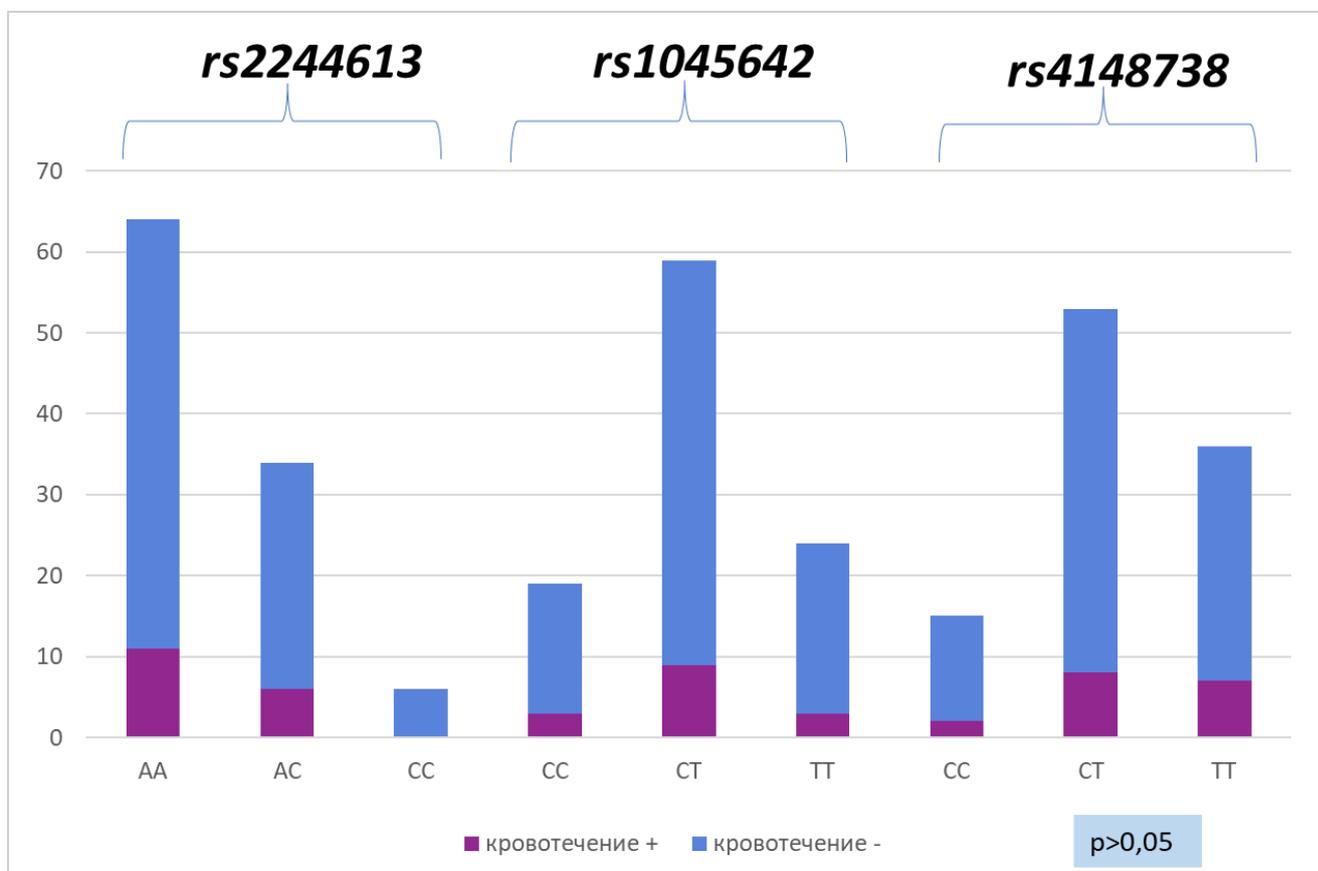


Рисунок 37 - Влияние носительства полиморфизмов генов на риски геморрагических событий [36]

3.6. Фармакогенетика и оценка остаточной концентрации апиксабана у пациентов с индексом Чарльсона >3

Всего в субисследование с апиксабаном было включено 44 пациента, которым проводилось фармакогенетическое тестирование и оценка остаточной равновесной концентрации апиксабана. 77,3% данной когорты составили женщины, на долю мужчин пришлось 22,7%. Медиана среднего возраста была 71

год [67; 74], медиана индекса Чарльсона составила 4 балла [3; 5]. Подробное описание клинико-демографических характеристик представлено в Таблице 37.

Таблица 37 - Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в субисследование с аписабаном.

Характеристика		Значение
Пол	мужской	22.7%
	женский	77.3%
Возраст, лет, Me [IQR],		71 [67; 74]
ИМТ, кг/м ² , M ± SD,		30 ± 4.94
Курение		2.3%
АГ		93.2%
ИБС		15.9%
ОНМК в анамнезе		22.7%
ИМ в анамнезе		6.8%
СД	Всего	27.3%
ХСН		29.5%
ХБП	Всего	75%
	2 ст.	0%
	3a ст.	75.8%
	3b ст.	24.2%
	4 ст.	0%
Анемия		11.4%
Малое кровотечение в анамнезе		9%
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]		2 [2; 2]
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]
Индекс хрупкости, баллы, M ± SD		2.5 ± 1.5

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

У подавляющего большинства пациентов 93% была артериальная гипертензия, у 75% пациентов присутствовала сопутствующая ХБП (распределение между IIIa и IIIb стадиями ХБП составило – 75,8% против 24,2% соответственно), у четверти пациентов 22,7% были данные о перенесенном ранее ОНМК и о наличии сахарного диабета (27,3% всей выборки), медиана среднего балла по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 4 балла [3;5], медиана среднего балла по шкале HAS-BLED составила 2 балла [2;2]. Среди сопутствующей терапии лидировало назначение иАПФ/сартаны, данную терапию пациенты получали в 79,5% случаев, статины получали 72,7% включенных в когорту пациентов. Также стоит отметить широкое применение иПП, в 72,7%, что значимо больше в сравнении со всеми пациентами в исследовании (применение иПП составило 18,8%). Данные о сопутствующей терапии представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Сопутствующая терапия у пациентов, включенных в субисследование с апиксабаном

Препарат	Частота
иАПФ/сартаны	79.5%
Блокаторы кальциевых каналов	43.2%
Бета-блокаторы	50%
Диуретики	56.8%
АМКР	25%
Дигоксин	6.8%
Амиодарон	25%
Другие антиаритмики	36.4%
Статины	72.7%
Ингибиторы протонной помпы	72.7%
НПВС	2.3%

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

Лабораторно-инструментальные показатели данной группы пациентов представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов, включенных в субисследование с аписабаном

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л, М ± SD	136.5 ± 14.8
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л, М ± SD	4.8 ± 0.5
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л, М ± SD	6.5 ± 1.8
Креатинин, мкмоль/л, М ± SD	100.4 ± 18.2
Клиренс креатинина, мл/мин, М ± SD	59.2 ± 10.5
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1.73м ² , М ± SD	53.3 ± 9.7
Общий белок, г/л, М ± SD	71.5 ± 4.3
Альбумин, г/л, М ± SD	43.7 ± 3.1
Глюкоза, ммоль/л, Me [IQR]	5.8 [5.3; 6.9]
Натрий, ммоль/л, Me [IQR]	144 [143; 146]
Калий, ммоль/л, Me [IQR]	4.8 [4.5; 5]
АЛТ, Ед/л, Me [IQR]	20 [16; 28]
АСТ, Ед/л, Me [IQR]	22 [19; 27]
Общий холестерин, ммоль/л, М ± SD	5.1 ± 1.3
Триглицериды, ммоль/л, Me [IQR]	1.27 [1.06; 2.07]
ЛПНП, ммоль/л, Me [IQR]	3.03 [2.2; 3.9]
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [IQR]	61 [55; 64]
Остаточная равновесная концентрация аписабана, нг/мл, Me [IQR], min-max	66.5 [33.2; 107.6], 0 - 252.3

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

3.6.1. Фармакогенетическое тестирование пациентов с ФП, получающих терапию апиксабаном (n=44)

Всего фармакогенетическое тестирование проведено 44 пациентам, получающим апиксабан в полной дозе (5 мг x 2 раза в сутки).

В результате генотипирования по полиморфизму ABCB1 3435C>T *rs1045642* распределение пациентов по генотипам оказалось следующим: 8 (18,2%) пациентов с диким генотипом CC, 27 (61,4%) гетерозигот с генотипом CT, 9 (20,4%) пациента с генотипом TT. В результате генотипирования по полиморфизму ABCB1 C>T *rs4148738* распределение пациентов по генотипам выглядело так: 5 (11,4%) пациентов с диким генотипом CC, 28 (63,6%) гетерозигот с генотипом CT, 11 (25%) пациента с генотипом TT. Генотипирование по полиморфизму CYP3A4*22 показало следующее распределение пациентов по генотипам 42 (95,5%) пациентов имели дикий генотип CC, и лишь 2 (4,5%) пациента были с гетерозиготами с генотипом CT, пациентов с генотипом TT выявлено не было. [15] Полиморфизм гена CYP3A5*3 A6986G характеризовался следующим распределением, дикий генотип AA встречался 1 (2,3%) пациента, гетерозиготами AG были 10 (22,7%) пациентов, генотип GG встречался у 33 (75%) пациентов. С учетом небольшой выборки пациентов только полиморфизмы гена ABCB1 ($p=0,1305$, $p=0,082$) подчиняется закону Харди–Вайнберга, что говорит о репрезентативности выборки. Данные представлены в Таблице 40.

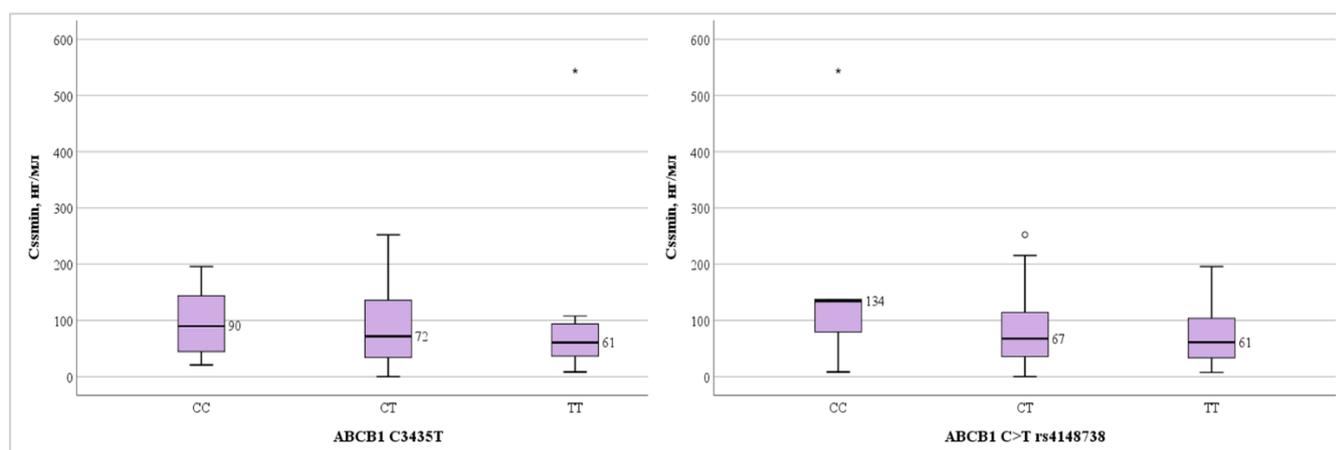
Таблица 40 - Распределение генотипов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* у пациентов в субисследовании с апиксабаном

Ген	SNP	Генотип	н, (%)	Минорный аллель	Частота минорного аллеля	Равновесие Харди-Вайнберга
<i>ABCB1</i>	C3435T <i>rs1045642</i>	CC	8 (18.2%)	C	48,86%	p=0.1305939
		CT	27 (61.4%)			
		TT	9 (20.4%)			
<i>ABCB1</i>	C>T <i>rs4148738</i>	CC	5 (11.4%)	C	43,18%	p = 0.08205624
		CT	28 (63.6%)			
		TT	11 (25%)			
<i>CYP3A4</i> *22	C>T <i>rs35599367</i>	CC	42 (95.5%)	T	2,3%	p = 0.001455706
		CT	2 (4.5%)			
		TT	0 (0%)			
<i>CYP3A5</i> *3	A6986G	AA	1 (2.3%)	A	13,64%	p = 0.001455706
		AG	10 (22.7%)			
		GG	33 (75%)			

При анализе влияние гена *ABCB1* и его полиморфизмов на остаточную равновесную концентрацию достоверных различий никаких корреляций выявлено не было. Данные представлены в Таблице 41 и на Рисунке 38.

Таблица 41 – Значения C_{SSmin} аликсабана в зависимости от генотипа *ABCB1*

Параметр	Ген							
	ABCB1 C3435T rs1045642			p	ABCB1 C>T rs4148738			p
	CC, n = 8	CT, n = 27	TT, n = 9		CC, n = 5	CT, n = 28	TT, n = 11	
C_{SSmin} , нг/мл, Me [IQR]	89.7 [44.4; 143.6]	71.7 [33.9; 135.8]	60.6 [36.9; 93.6]	0.813	134.3 [79.5; 137.3]	67.5 [35.6; 114]	61.1 [33.2; 103.7]	0.477

Рисунок 38 – Уровень остаточной равновесной концентрации у пациентов, получающих аликсабан, в зависимости от различных полиморфизмов гена *ABCB1*

При анализе влияние гена *CYP3A4* и *CYP3A5* его полиморфизмов на остаточную равновесную концентрацию достоверных различий в уровнях остаточной равновесной концентрации у пациентов с различными аллелями получено не было. Данные представлены в Таблице 42 и на Рисунке 39.

Таблица 42 - Уровень остаточной равновесной концентрации у пациентов, получающих апиксабан, в зависимости от различных полиморфизмов генов CYP3A4 и CYP3A5

Параметр	Ген						
	CYP3A4*22 rs35599367 C>T		p	CYP3A5*3 A6986G			p
	CC, n = 42	CT, n = 2		AA, n = 1	AG, n = 10	GG, n = 33	
C _{SSmin} , нг/мл, Me [IQR]	71.7 [34.6;124.6]	136.5 [57.6;215.4]	0.42	НПКО	59.7 [9.2;107.6]	79.5 [46.5;137.3]	0.089

Примечание: НПКО - ниже предела количественного определения

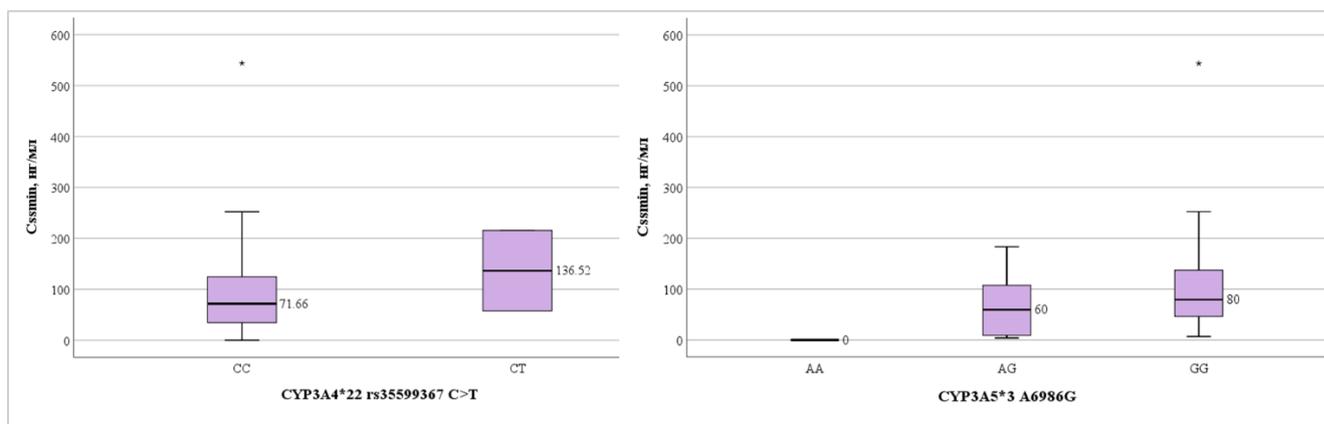


Рисунок 39 - Уровень остаточной равновесной концентрации у пациентов, получающих апиксабан, в зависимости от различных полиморфизмов генов CYP3A4 и CYP3A5

При анализе влияния нарушения функции почек на остаточную равновесную концентрацию апиксабана достоверных различий в группах пациентов с ХБП и без ХБП получено не было ($p=0,935$). Данные представлены в Таблице 43.

Таблица 43 - Значения остаточной концентрации апиксабана в плазме крови в зависимости от наличия у пациентов хронической болезни почек

Показатель	Хроническая болезнь почек		p-value
	Отсутствие (n=9)	Наличие (n=31)	
C _{ssmin} , нг/мл, Ме [IQR]	63.7 [35.6; 124.6]	75.6 [38.5; 124.2]	0.935

Также не было получено достоверных различий ($p=0,814$) по остаточной равновесной концентрации в зависимости от стадии ХБП. Данные представлены в Таблице 44.

Таблица 44 – Значения остаточной концентрации апиксабана в плазме крови в зависимости от стадии ХБП

Показатель	Стадия ХБП		p-value
	Ша стадия (n=25)	Шб стадия (n= 8)	
C _{ssmin} , нг/мл, Ме [IQR]	75.7 [34.6; 114.1]	71.5 [57.6; 145.7]	0.841

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек

Всего в данной части исследования среди пациентов, получающих апиксабан и которым проводилось фармакогенетическое тестирование и определение остаточной равновесной концентрации, было зарегистрировано 4 малых геморрагических события. Проведение анализа уровня остаточной концентрации апиксабана в зависимости развившихся от геморрагических осложнений не представлялось возможным из-за слишком малого числа кровотечений.

Распределение по генотипам у пациентов с геморрагическими событиями представлено в Таблице 45.

Таблица 45 – Распределение по генотипам у пациентов с малыми геморрагическими событиями, получающих терапию апиксабаном

Пациент, №	Ген			
	<i>ABCB1 C3435T</i> <i>rs1045642</i>	<i>ABCB1 C>T</i> <i>rs4148738</i>	<i>CYP3A4*22</i> <i>rs35599367 C>T</i>	<i>CYP3A5*3</i> <i>A6986G</i>
1	TT	CC	CT	GG
2	CT	CC	CT	GG
3	CT	CC	TT	GG
4	CT	CC	CT	GG

3.7. Субисследование по ведению пациентов с ФП на ПОАК в период проведения плановых хирургических вмешательств

3.7.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование по периоперационному ведению пациентов с ФП

Всего в данную часть исследования было включено 214 пациентов - 139 мужчин и 75 женщин, медиана возраста - 69,0 [64,0; 78,0] лет. Среди пациентов преобладали мужчины (64,9%). С учетом того, что в основной части исследование проведение хирургического лечения на момент наблюдения относилось к категории критериев исключения, данная когорта пациентов была сформирована отдельно с основной целью изучения эффективности и безопасности различных схем периоперационного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих различную антикоагулянтную терапию при проведении планового хирургического лечения.

Медиана баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у обследованных пациентов составила 4 [3-5]. Риск венозных ТЭО (ВТЭО) по шкале Caprini у 50% больных оценивался в пределах от 5 до 8 баллов, в то время как медиана баллов по данной

шкале составляла 6. Медиана риска кровотечения по шкале HAS-BLED составила 2 [2-3] балла. Данные представлены в Таблице 46 [43].

Таблица 46 - Показатели оценки риска ТЭО и кровотечений, Me [Q25; Q75]

Шкала оценки	Значение показателя
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 [3-5]
Уровень риска ВТЭО по шкале Caprini	6 [5-8]
Балл по HAS-BLED	2 [2-3]

Примечание: ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения.

Все обследованные пациенты имели высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc — 2 балла и выше. У 57 больных (26,6%) риск ТЭО оценивался в 2–3 балла, в то время как большинство обследованных (122 пациента — 57,0%) имели 4–5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. У остальных 35 (16,4%) больных риск ТЭО по указанной шкале составлял 6 и более баллов [43].

Только 2 пациента из всей выборки (0,9%) имели менее 3 баллов по шкале Caprini. От 3 до 5 баллов риск ВТЭО оценивался в 24,3% случаев (у 52 пациентов), большинство обследованных пациентов — 124 (57,9 %) — имели от 6 до 8 баллов по шкале Caprini. Риск ВТЭО свыше 8 баллов по шкале Caprini был рассчитан у 36 (16,9 %) пациентов [43].

Распределение обследованных пациентов по риску кровотечения, оцененному по шкале HAS-BLED. У большинства пациентов наблюдался умеренный риск кровотечения, которому соответствовала оценка в 1–2 балла по шкале HAS-BLED, причем у 25 (11,6%) больных риск кровотечения был оценен в 1 балл, а у 132 обследованных (в 61,7% случаев) — в 2 балла по шкале HAS-BLED. Высокий риск кровотечения (≥ 3 баллов по HAS-BLED) был определен у 57 пациентов (26,7% от общей численности выборки) [43].

Более чем половине пациентов из всей выборки (113–52,8%) были выполнены вмешательства по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, 60 человек (28,0%) перенесли операции по поводу других заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (кроме

злокачественных опухолей). Меньшую часть выборки составили пациенты, перенесшие операции на сердце и сосудах – 19,2% (n=41).

Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, а также риску развития ТЭО и кровотечений [43].

3.7.2. Характеристика антикоагулянтной терапии, проводившейся пациентам с фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде

В большинстве случаев (у 89,3% больных) в исследуемой выборке антикоагулянтная терапия проводилась с применением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — дабигатрана, ривароксабана или апиксабана; в исследование также вошли пациенты получающие антагонисты витамина К варфарин, численность группы составила 23 пациента (10,7%). Распределение пациентов по антикоагулянтной терапии. Наиболее часто применяемым лекарственным средством как среди ПОАК, так и среди всех антикоагулянтных препаратов, в исследуемой выборке был апиксабан: данный препарат получали 44,9% пациентов (n=96).

В большинстве случаев – у 148 пациентов (69,2% от общей численности выборки) – для перипроцедурного ведения применялась схема мост-терапии в виде парентерального назначения антикоагулянтов на время отмены пероральных антикоагулянтов. У 54 (25,2%) пациентов пероральная АКТ была отменена, при этом парентерально антикоагулянты не назначались. 12 пациентов (5,6% от общего числа обследованных) перенесли оперативное вмешательство без отмены АКТ.

Медиана срока отмены АКТ перед хирургическим вмешательством составила 2 суток, при этом у 50% больных отмена АКТ была осуществлена в сроки от 1 до 5 дней до операции. Медиана срока возобновления АКТ после вмешательства составила 2,5 [0-6] суток. Таким образом, общая длительность периода без антикоагулянтов у пациентов исследуемой выборки в 50 % случаев

была в пределах от 2 до 10 суток, в то время как медиана данного показателя составляла 5 дней.

В таблицах 47 и 48 и рисунках 40, 41 представлены сведения о распределении пациентов по срокам отмены и возобновления АКТ в периоперационном периоде, а также по длительности периода отмены АКТ у обследованных пациентов.

Чаще всего отмена АКТ проводилась за сутки до оперативного вмешательства: в этот срок пероральные антикоагулянты были отменены у 60 (28,0%) пациентов. Несколько реже — у 55 (25,7%) больных — проведение пероральной АКТ прекращалось в сроки от 2 до 3 суток до операции.

У 47 (22,0%) пациентов отмена АКТ была осуществлена в срок от 4 до 7 суток до операции, у 35 (16,4%) пациентов — более чем за неделю до оперативного вмешательства, в то время как в день выполнения хирургического лечения АКТ была отменена только у 5 пациентов (2,3%) [43].

Таблица 47 - Распределение пациентов по срокам отмены АКТ перед операцией (n=214)

Сроки отмены антикоагулянтной терапии	абс.	%
В день операции	5	2,3
За сутки до операции	60	28,0
За 2-3 суток до операции	55	25,7
За 4-7 суток до операции	47	22,0
Более чем за неделю до операции	35	16,4
Без отмены	12	5,6

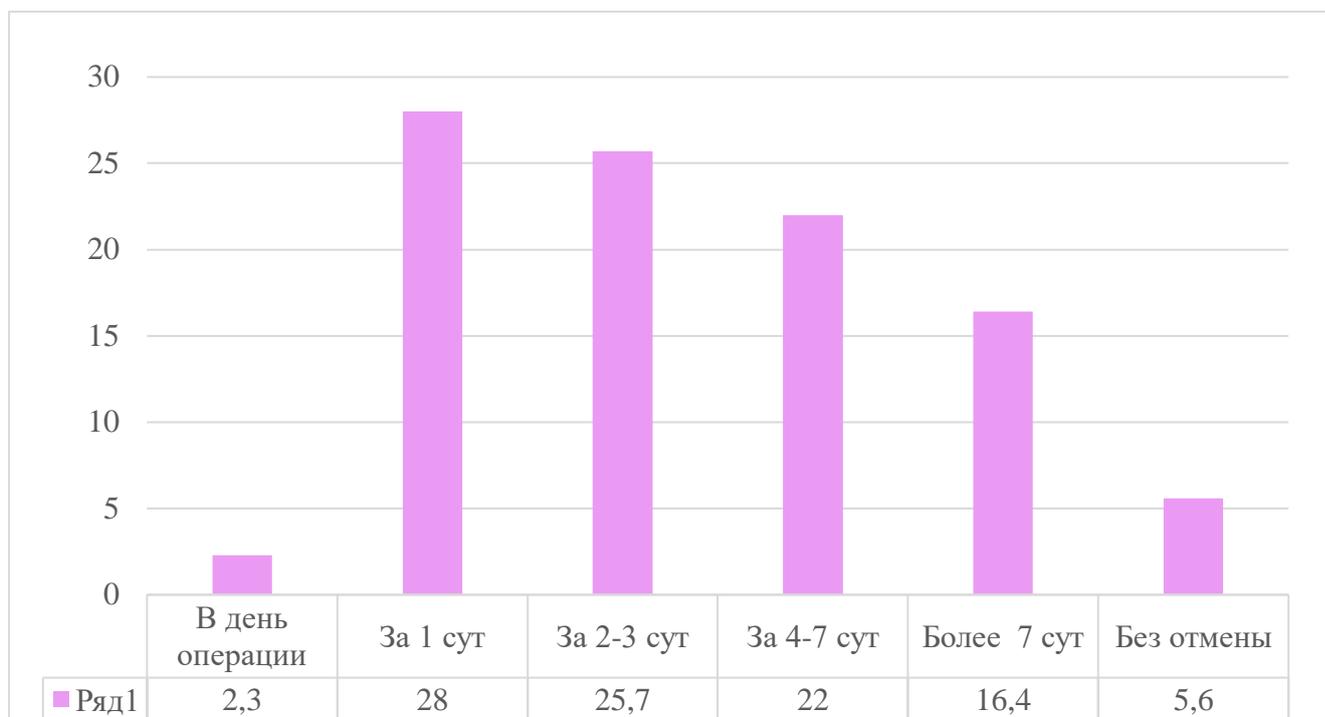


Рисунок 40 - Распределение пациентов по срокам отмены АКТ перед операцией

Возобновление АКТ чаще всего выполнялось в течение первых четырех суток после операции. При этом наиболее частым вариантом было продолжение перорального приема антикоагулянтов в срок от 2 до 4 суток после выполнения операции — 55 (25,8%) пациента. В то же время частота возобновления АКТ в день хирургического вмешательства либо в течение первых суток после операции составила 19,7% (42 пациента) и 14,0% (30 пациентов), соответственно [43].

Реже возобновление перорального приема антикоагулянтов откладывалось на более длительный срок: у 20 (9,3%) пациентов первый прием антикоагулянтов в послеоперационном периоде произошел в срок от 5 до 7 суток после оперативного вмешательства, также у 20 (9,3%) пациентов — в срок от 8 до 10 дней после операции, у 15 (7,0%) обследованных — в срок от 10 суток до 2 недель после операции. Еще у 20 пациентов (9,3%) АКТ была возобновлена более чем через 14 суток после хирургического вмешательства.

Таблица 48 - Распределение пациентов по срокам возобновления АКТ после оперативного вмешательства (n=214)

Сроки возобновления антикоагулянтной терапии	абс.	%
В день операции	42	19,7
Через 1 суток после операции	30	14,0
Через 2-4 суток	55	25,8
Через 5-7 суток	20	9,3
Через 8-10 суток	20	9,3
Через 10-14 суток	15	7,0
Более чем через 14 суток после операции	20	9,3
Без отмены	12	5,6

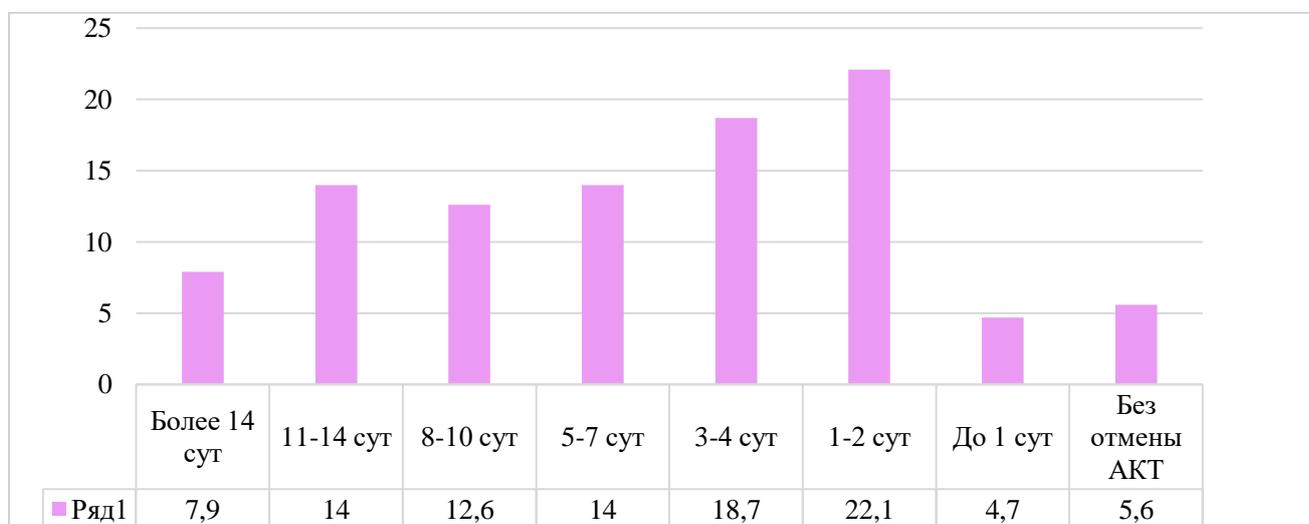


Рисунок 41 – Сроки возобновления антикоагулянтной терапии после проведенного хирургического исследования

У большинства пациентов продолжительность периода отмены АКТ в периоперационном периоде не превышала 2 суток, причем у 48 (22,5%) пациентов длительность периода без АКТ была в пределах от 1 до 2 дней, и только у 10 пациентов (4,7%) длительность периода отмены пероральных антикоагулянтов составила менее суток [43]. Данные представлены в Таблице 49.

Таблица 49 - Распределение пациентов по продолжительности периода без проведения АКТ (n=214)

Длительность периода без антикоагулянтной терапии, сут	абс.	%
До 1	10	4,7
1-2	48	22,1
3-4	40	18,7
5-7	30	14,0
8-10	27	12,6
11-14	30	14,0
Более 14	17	7,9
Без отмены АКТ	12	5,6

3.7.3. Оценка соблюдения международных рекомендаций по модификации антикоагулянтной терапии при хирургических вмешательствах у пациентов с фибрилляцией предсердий

Анализ частоты соблюдения рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) при назначении АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде и структуры ошибок при выборе схемы коррекции АКТ показал, что среди обследованных пациентов рекомендации соблюдались лишь у 102 (47,7%), в то время как частота применения нереконмендованных схем ведения больных достигала 52,3% (112 пациентов). При этом наиболее часто некорректно использовалась схема мост-терапии при отмене пероральных антикоагулянтов — у 107 (50,0%) пациентов, в то время как другие некорректные схемы использовались крайне редко: продолжение АКТ при необходимости ее отмены было выявлено в 3 случаях (1,4%), и наоборот - отмена АКТ при необходимости ее продолжения — у 2 пациентов (0,9%). Данные отражены в Таблице 50 и на Рисунке

Таблица 50 - Частота соблюдения европейских рекомендаций и ошибок при выборе схемы периоперационной АКТ у пациентов с ФП (n=214)

Соблюдение рекомендаций ESC	абс.	%
Использование схемы, рекомендованной ESC	102	47,7
Несоблюдение рекомендаций ESC, в том числе	112	52,3
- не было необходимости в проведении мост-терапии	107	50,0
- следовало отменить АКТ	3	1,4
- следовало проводить вмешательство без отмены антикоагулянтной терапии	2	0,9



Рисунок 42 – Периоперационная тактика отмены антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП

3.7.4 Характеристика тромбоэмболических и геморрагических осложнений при хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий

Осложнения отмечались у 33 пациентов (15,4%) из общей выборки 214 больных. При этом у 14 больных (6,5%) развились ТЭО, у 19 пациентов (8,9%) — кровотечения. Данные представлены на Рисунке 43

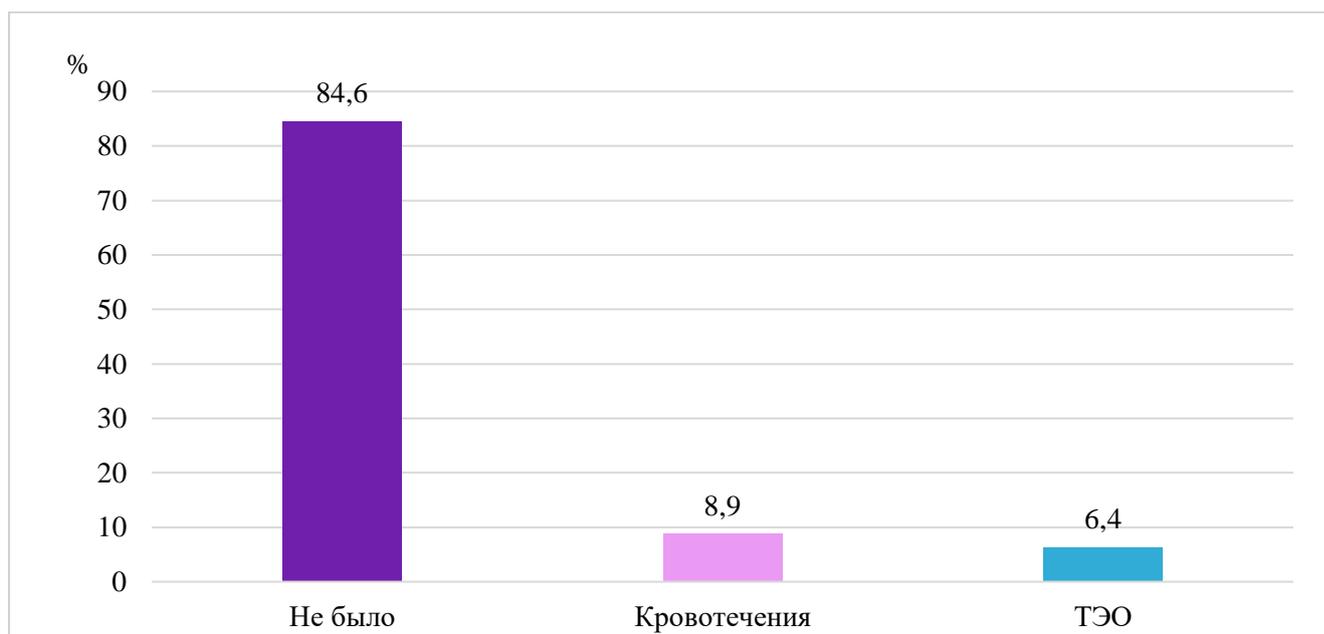


Рисунок 43 – Частота развития осложнений в периоперационный период у пациентов с фибрилляцией предсердий на различных схемах отмены антикоагулянтной терапии [43]

У 5 пациентов (2,3%) было отмечено по 2 осложнения, у 28 больных (13,1%) — по одному осложнению.

Распределение больных с ФП, которым выполнялись хирургические вмешательства, по срокам развития осложнений представлены в Таблице 51. Чаще всего осложнения развились в срок от 7 до 30 суток после операции — в 22 из 38 случаев развития осложнений (57,9%).

Примерно в 1/3 случаев осложнения развились в раннем послеоперационном периоде — до 7 суток — 13 осложнений из 38 (34,2%). 3 осложнения (7,9%) наблюдались на сроке от 1 до 6 месяцев после хирургического лечения.

Из 14 случаев ТЭО 6 (42,9%) имели место в раннем послеоперационном периоде, т.е. в течение 7 суток после вмешательства. Еще 7 ТЭО (50,0% от общего числа осложнений данного типа) развились в срок от 7 до 30 суток после операции, 1 ТЭО (7,1%) было зафиксировано в позднем послеоперационном периоде.

Из 24 осложнений в виде кровотечений 7 (29,2%) имели место в течение первых 7 дней после выполнения хирургического вмешательства, чаще всего геморрагические осложнения развивались в срок от 7 до 30 суток после операции - 15 случаев (62,5 %). Кроме того, 2 кровотечения (8,3%) произошли в период от 1 месяца до полугода после оперативного вмешательства.

Таблица 51 - Распределение больных с ФП, по срокам развития осложнений

Срок развития после операции	ТЭО (n=14)		Кровотечения (n=24)		Всего (n=38)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 7 суток	6	42,9	7	29,2	13	34,2
7-30 суток	7	50,0	15	62,5	22	57,9
1-6 месяцев	1	7,1	2	8,3	3	7,9

Анализ частоты осложнений при различных видах хирургических вмешательств показал, что частота ТЭО при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая) и была несколько выше, чем при других видах вмешательств. Так, при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей было зафиксировано 7 ТЭО (6,2%), при выполнении общехирургических абдоминальных операций - 3 ТЭО (5,0%). Данные представлены на Рисунке 44 [43].

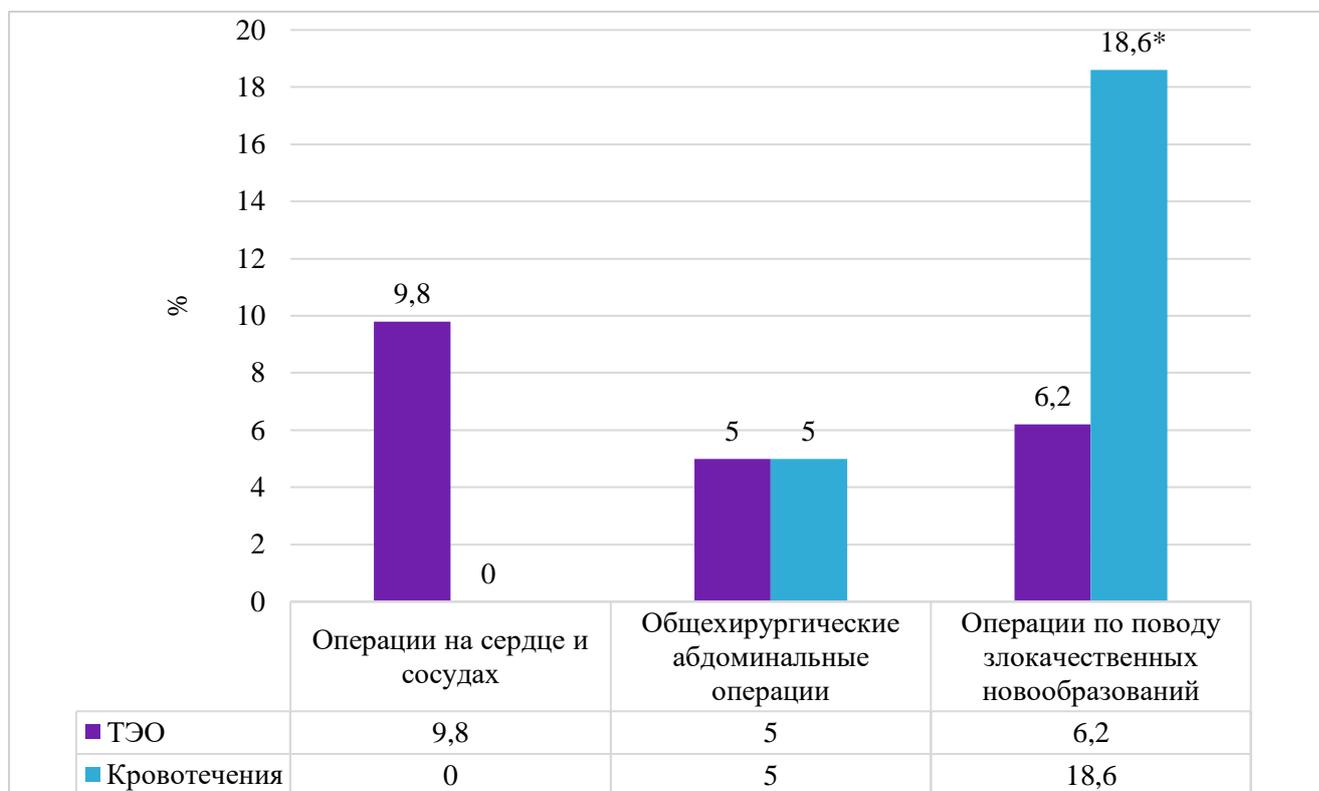


Рисунок 44 - Частота осложнений при различных видах хирургических вмешательств у пациентов с ФП (n=214)

*Примечание** - различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с другими вариантами вмешательств, по критерию χ^2

Частота кровотечений была максимальной при операциях по поводу онкологических заболеваний - 18,6%, значение этого показателя было статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с частотой данного вида осложнений при выполнении общехирургических абдоминальных операций - 3 случая (5,0%), а при вмешательствах на сердце и сосудах геморрагических осложнений не наблюдалось.

Суммарная частота осложнений (ТЭО и кровотечений) также была максимальной при выполнении вмешательств по поводу злокачественных опухолей - 24,8%. Это значение было достоверно выше ($p < 0,05$) соответствующих показателей в группах пациентов, которым выполнялись общехирургические абдоминальные операции (6 случаев, 10,0%), а также вмешательства на сердце и сосудах - 4 (9,8%) осложнения.

Структура осложнений во всей выборке пациентов, включенных в исследование, представлена на Рисунке 45. Максимальной была частота развития внутрибрюшных кровотечений - 44,7% (17 случаев), на втором месте по частоте была ТЭЛА - 23,7% (9 случаев).

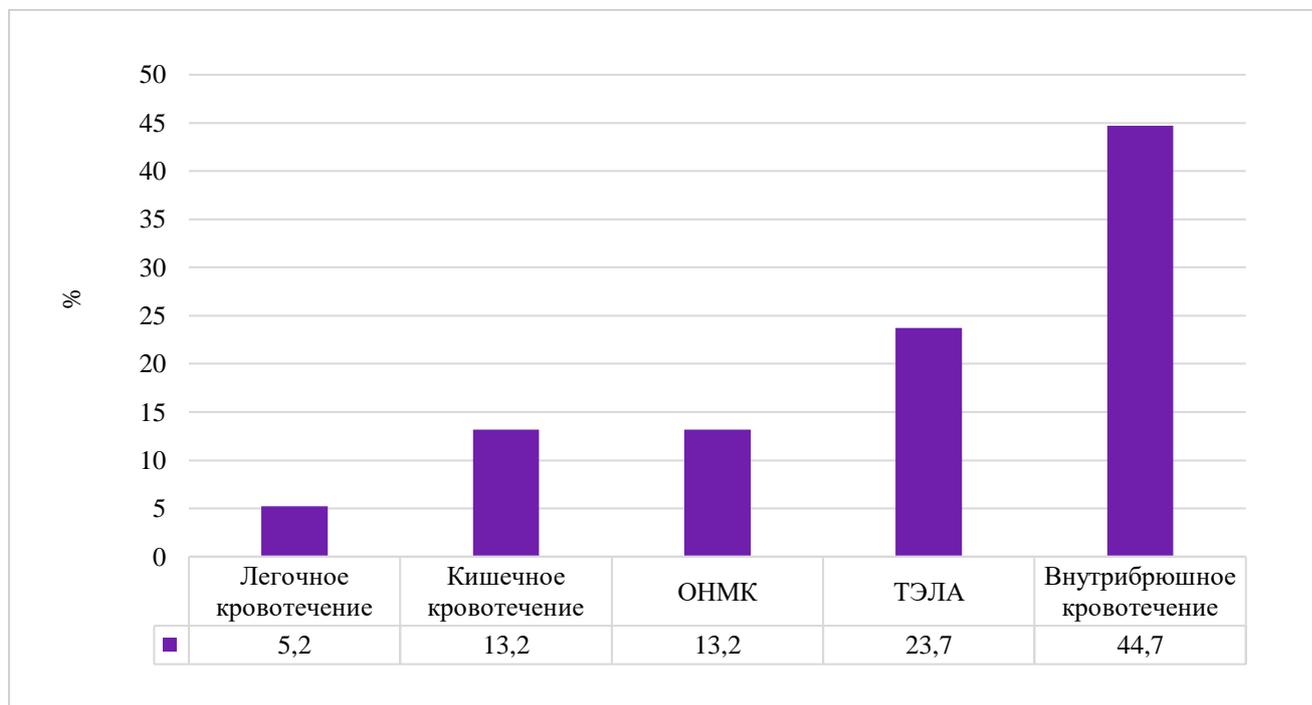


Рисунок 45 - Структура осложнений у пациентов с ФП при выполнении плановых хирургических вмешательств

Анализ частоты осложнений при различных видах хирургических вмешательств показал, что частота ТЭЛА при операциях на сердце и сосудах составила 9,8% (4 случая) и была выше, чем при других вариантах вмешательств. Так, при выполнении общехирургических абдоминальных операций было зафиксировано 3 случая ТЭЛА (5,0%), при вмешательствах по поводу злокачественных опухолей - 2 таких осложнения (1,8 %).

ОНМК развилось в 5 случаях в группе больных, которым были выполнены операции по поводу злокачественных опухолей, выявлено 16 внутрибрюшных кровотечений в этой же группе, в то время как у пациентов, которым выполнялись операции по поводу общехирургических абдоминальных операций, было зафиксировано одно такое осложнение.

3.7.5. Особенности развития осложнений в зависимости от использованной схемы АКТ

Анализ частоты ТЭО и кровотечений в зависимости от схемы АКТ показал, что при использовании схемы мост-терапии возникли 9 ТЭО (6,1%), их частота составила 6,1%. Частота кровотечений при применении данной схемы была в 2 раза выше — 18 случаев (12,2%). В группе пациентов, которым АКТ была отменена, наблюдалось 4 (7,4%) ТЭО и 5 кровотечений (9,3%). У пациентов, которым АКТ не прерывалась, было выявлено по 1 (8,3%) ТЭО и кровотечению.

При сравнении количества осложнений выявлено, что в группе пациентов, с применением схемы мост-терапии, произошло 27 осложнений (18,2%). В группе больных с отменой АКТ наблюдалось 9 осложнений, что составило 16,7%, в группе без отмены АКТ выявлено 2 осложнения (16,7%) [43]. Данные представлены на Рисунке 46.

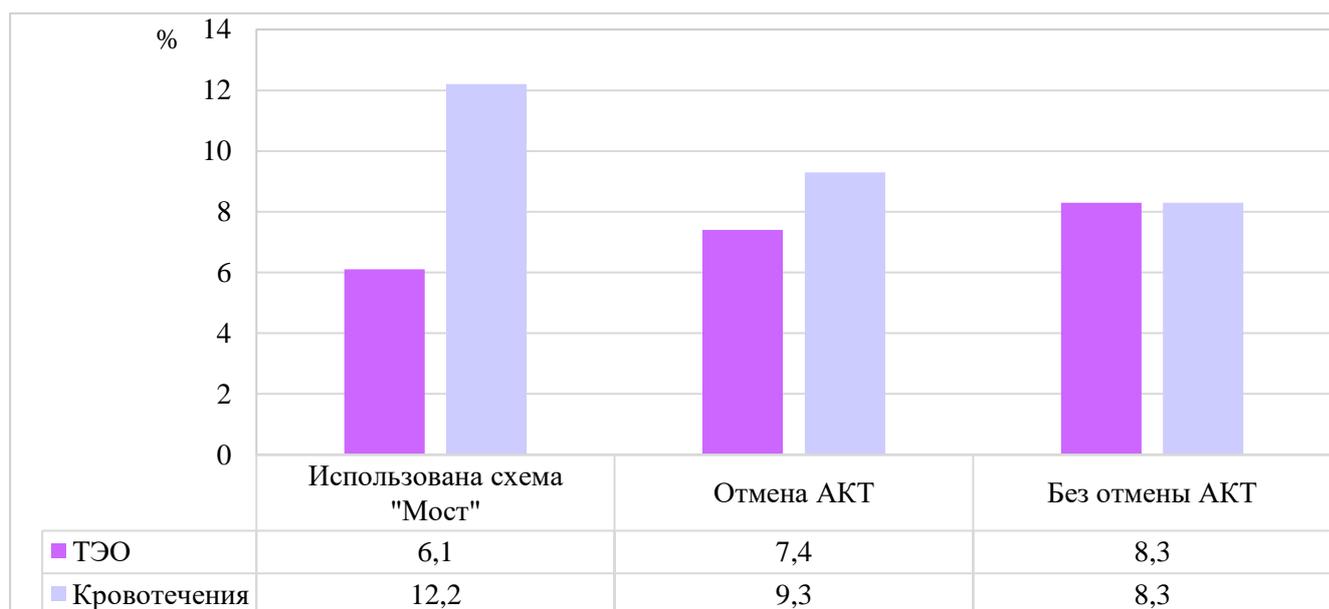


Рисунок 46 - Частота развития осложнений у пациентов с ФП при выполнении плановых хирургических вмешательств при использовании различных схем антикоагулянтной терапии

Сроки развития осложнений в группах, выделенных в зависимости от выбранной схемы АКТ. В группе, где была использована схема мост-терапии,

более чем половина осложнений - 15 (55,6%) - отмечались в срок от 7 до 30 суток после операции. В группе с отменой АКТ осложнения также чаще всего развивались в период с 7 до 30 суток послеоперационного периода - 6 осложнений (66,7%). В группе без отмены АКТ из 2 осложнений одно развилось до 7 суток после операции, второе - в последующий период [43].

Статистически значимых межгрупповых различий по частоте осложнений в различные сроки в зависимости от использованной схемы АКТ выявлено не было ($p > 0,05$ для всех сравнений).

3.7.6. Частота тромбоэмболических осложнений и кровотечений в зависимости от применявшихся антикоагулянтов

Анализ частоты развития различных видов осложнений в зависимости от использованных антикоагулянтов показал, что частота ТЭО была максимальной при использовании варфарина (8,7% – 2 случая) и апиксабана (9,4% – 9 ТЭО). При использовании ривароксабана отмечено 2 случая ТЭО (4,0%), а на дабигатране – всего 1 (2,2%).

Максимальная частота кровотечений наблюдалась при применении дабигатрана - 7 осложнений (15,6%), ниже были значения этих показателей в группах пациентов, получавших ривароксабан (8,0% - 4 случая) и апиксабан (7,4% – 7 случаев). При использовании варфарина было отмечено только 1 кровотечение (4,3%).

В целом частота осложнений была максимальной при использовании дабигатрана — 8 случаев (17,8%) и апиксабана — 16 случаев (16,7%). Реже отмечались ТЭО и кровотечения при применении ривароксабана и варфарина — соответственно, у 6 (12,0%) и 3 (13,0%) пациентов.

Статистически значимых различий частоты осложнений в зависимости от варианта АКТ выявлено не было. Данные представлены на Рисунке 47.

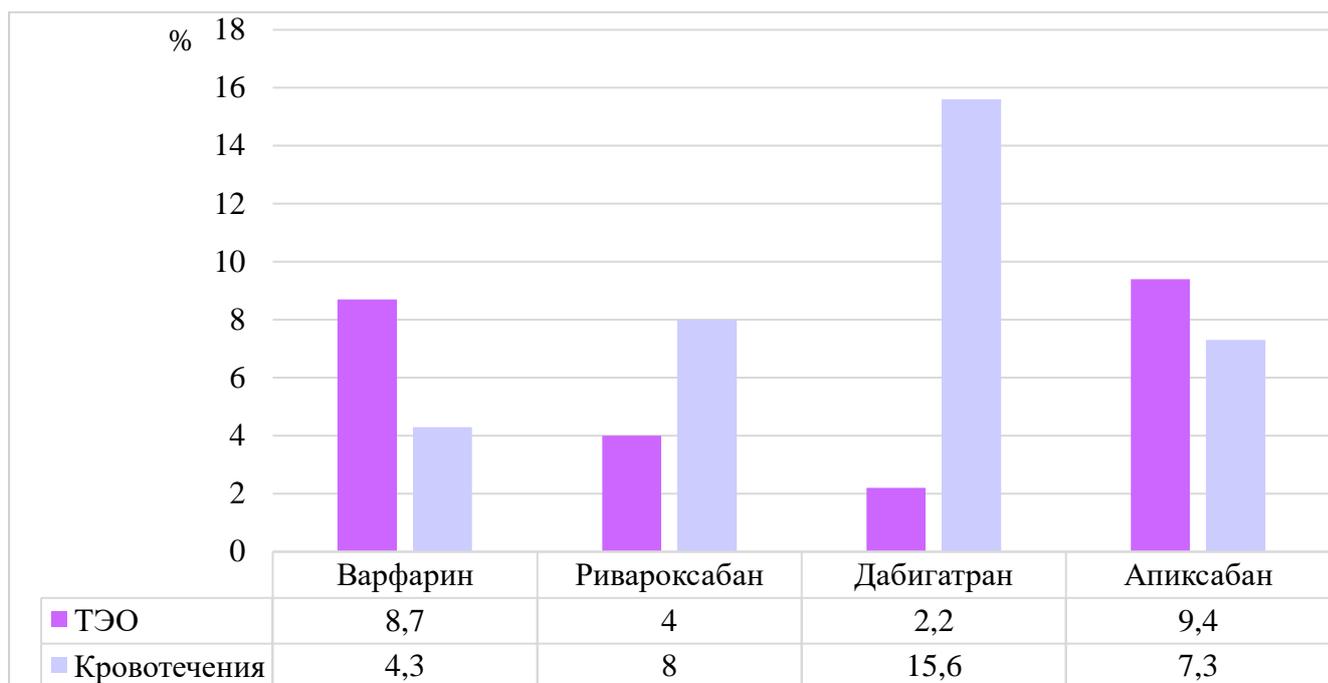


Рисунок 47 - Частота развития осложнений у пациентов с ФП при выполнении плановых хирургических вмешательств при использовании различных антикоагулянтов

3.8. Оценка прогностической значимости шкал риска развития осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

На следующем этапе исследования проводилась оценка прогностической ценности шкал риска развития ТЭО CHA₂DS₂-VASc и Caprini, а также шкалы риска кровотечений HAS-BLED [43].

Медиана исходной оценки риска осложнений по CHA₂DS₂-VASc у пациентов без ТЭО составила 4,0 [3,0-5,0] балла, в то время как у пациентов с осложнениями, развившимися на фоне коррекции АКТ, медиана данного показателя была несколько выше и составляла 4,5 [4,0-6,0] балла.

Аналогично, уровень риска венозных ТЭО по шкале Caprini у пациентов без развившихся ТЭО исходно был ниже по сравнению с подгруппой больных, у которых впоследствии развились ТЭО, — 6,0 [5,0-8,0] баллов против 6,5 [6,0-8,0]

баллов. Однако межгрупповые различия как по показателю оценки риска по $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, так и по уровню риска ВТЭО по шкале Caprini, не достигли уровня статистической значимости ($p=0,316$ и $p=0,475$, соответственно) [43].

Показатели оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED у пациентов с зарегистрированными геморрагическими событиями, и в группе больных без кровотечений были сопоставимы.

Корреляционный анализ ассоциации оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED с частотой развития геморрагических событий на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде показал, что коэффициент корреляции Спирмена для указанной пары показателей был равен 0,064, взаимосвязь также была статистически незначимой ($p>0,05$) [43].

3.9. Предикторы развития тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при выполнении плановых хирургических вмешательств

Для выявления предикторов развития осложнений у обследованных пациентов ФП проводился анализ межгрупповых различий по антропометрическим, анамнестическим и клинико-демографическим характеристикам, в зависимости от наличия осложнений на фоне дифференцированной АКТ в периоперационном периоде с последующим корреляционным анализом [43].

Медиана показатели возраста в указанных группах пациентов составляла 75,5 [69,0-80,0] года и была достоверно выше ($p=0,047$) по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов без осложнений - 69,0 [63,5-76,5] лет [43].

Медиана ИМТ достоверно не различались ($p=0,942$) в зависимости от развития осложнений [43].

Частота развития осложнений у мужчин и женщин была сопоставимой и составила соответственно 21 (15,1%) и 12 (16,0%), статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было ($p > 0,05$).

Оценка частоты развития осложнений в зависимости от соблюдения рекомендаций показала, что в группе больных, где рекомендации не соблюдались частота развития осложнений была на уровне 22,3% (25 случаев), в то время как при соблюдении рекомендаций частота осложнений была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) и составила 7,8% (8 случаев). Данные представлены на Рисунке 48.

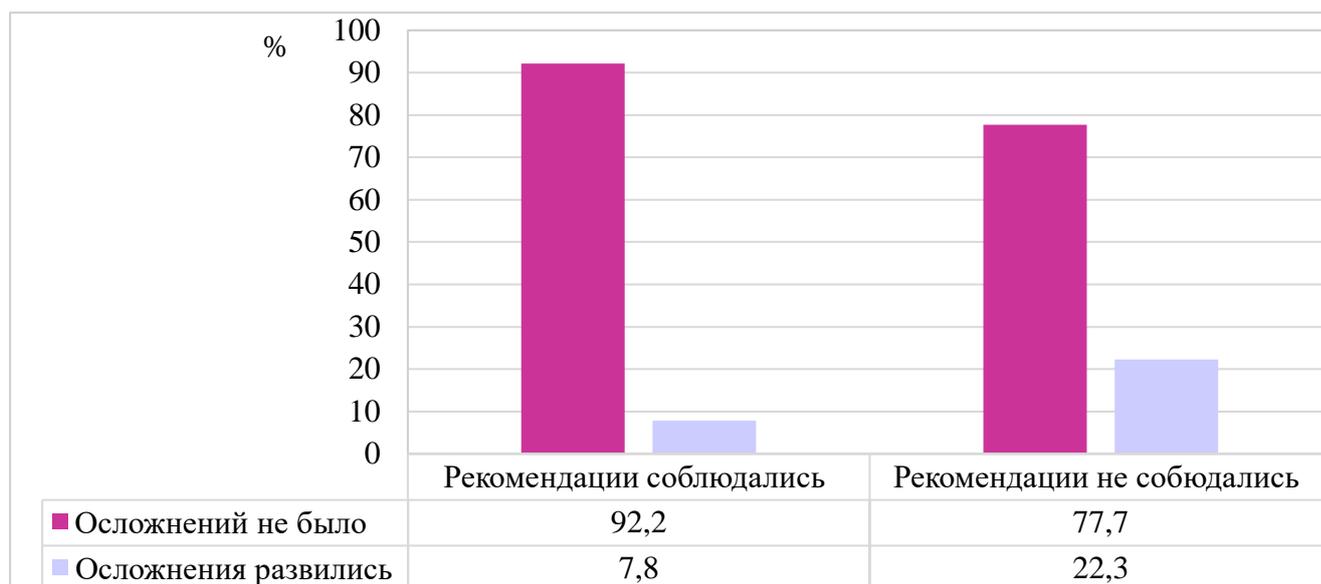


Рисунок 48 - Частота соблюдения рекомендованных схем перипроцедурной антикоагулянтной терапии в группах пациентов с ФП в зависимости от развившихся осложнений

Примечания: различия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно значений в группе пациентов, при лечении которых рекомендации не соблюдались

Статистически значимых различий частоты развития осложнений в зависимости от использованных схем перипроцедурной АКТ у пациентов с ФП выявлено не было. Данные представлены на Рисунке 49 [43].

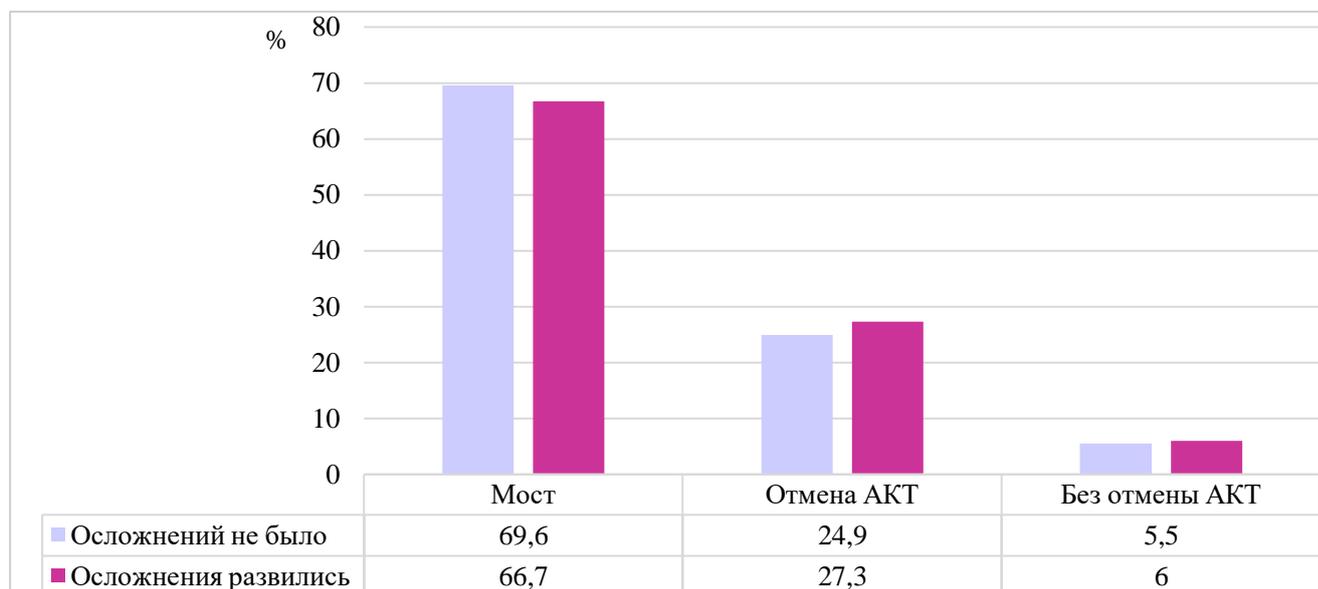


Рисунок 49 – Частота осложнений на фоне различных вариантов схем периоперационного применения антикоагулянтной терапии

Таким образом, поиск возможных предикторов развития осложнений у пациентов с ФП при проведении плановых хирургических вмешательств позволил выявить тенденцию к увеличению риска развития ТЭО и ГО у больных более старшего возраста, а также связь с несоблюдением рекомендаций ESC при назначении АКТ в периоперационном периоде, в частности, некорректного применения схемы мост-терапии.

Поиск предикторов развития осложнений у обследуемого контингента пациентов проводили также с помощью корреляционного анализа взаимосвязей демографических, антропометрических, анамнестических и клиничко-лабораторных показателей с частотой развития осложнений на фоне коррекции АКТ в периоперационном периоде.

Как видно из Таблицы 52, в которой представлены значения коэффициентов корреляции Спирмена, отражающие взаимосвязи возраста пациентов с ФП, а также их антропометрических характеристик (рост, вес и ИМТ) с частотой развития осложнений (ТЭО и кровотечений) при выполнении хирургических вмешательств. Статистически значимых взаимосвязей между этими показателями установлено не было. Не выявлено также достоверных ассоциаций между вышеперечисленными

предикторами и количеством осложнений, а также сроками их развития ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции) [43].

Таблица 52 - Коэффициенты корреляции (R) частоты развития осложнений с возрастом и антропометрическими характеристиками пациентов

Характеристики	Частота осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Возраст	0,206	0,153	0,128	0,211
Вес, кг	-0,018	-0,086	0,047	-0,017
Рост, см	-0,053	-0,089	0,007	-0,061
ИМТ, кг/м ²	0,008	0,000	0,010	0,014

Результаты оценки взаимосвязей между характеристиками проводимой АКТ, частотой и сроками развития осложнений у больных с ФП при выполнении им плановых хирургических вмешательств представлены в Таблице 53. Установлено, что соблюдение рекомендаций Европейского кардиологического общества при назначении АКТ в периоперационном периоде достоверно отрицательно коррелирует с общей частотой осложнений ($r = -0,425$), частотой развития ТЭО ($r = -0,395$) и кровотечений ($r = -0,526$). В то же время некорректное применение схемы мост-терапии АКТ было достоверно положительно связано как с общей частотой осложнений ($r = 0,389$), так и вероятностью развития ТЭО ($r = 0,355$), а также геморрагических событий ($r = 0,428$). Все вышеприведенные корреляции были умеренной силы [43].

Таблица 53 - Коэффициенты корреляции (R) частоты развития осложнений с особенностями проводимой терапии

Характеристики	Частота осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Соблюдение рекомендаций ESC	-0,425*	-0,395*	-0,526*	-0,169
Некорректная схема – мост не нужен	0,389*	0,355*	0,428*	0,189
Применение Варфарина	-0,061	0,093	-0,159	-0,067
Применение ривароксабана	-0,019	-0,043	0,013	-0,034
Применение дабигатрана	0,083	-0,029	0,130	0,093
Применение апиксабана	0,041	0,117	-0,050	0,035
Применение любых ПОАК	0,098	-0,012	0,135	0,095
Сроки отмены ОАК перед операцией	0,067	0,101	-0,003	0,059
Сроки возобновления АКТ после операции	0,170	-0,354*	-0,380*	0,153
Общее число дней без АКТ	0,377*	0,354*	0,146	-0,412*

Примечание: ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ОАК – оральные антикоагулянты, АКТ – антикоагулянтная терапия, статистически значимый ($p < 0,05$) коэффициент корреляции Спирмена.

Выявлена также статистически значимая корреляция умеренной силы общей частоты развития осложнений у больных с ФП с длительностью периода без АКТ ($r = 0,377$). Отмечено, что вероятность развития ТЭО и геморрагических осложнений была отрицательно связана со сроком возобновления АКТ после операции ($r = -0,354$ и $-0,380$ соответственно). Длительность периода без проведения АКТ была положительно связана с частотой ТЭО ($r = 0,354$) и отрицательно - со сроками развития этих осложнений ($r = -0,412$) [43].

В 2то же время такие факторы, как характер применяемой терапии (назначаемый препарат) и сроки отмены АКТ перед операцией не были

статистически достоверно взаимосвязаны с частотой развития осложнений и сроками наступления ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции).

Корреляционный анализ видов хирургического лечения с развитием осложнений позволил выявить ряд предикторов развития осложнений, в том числе и кровотечений. Данные представлены в Таблице 54 [43].

Таблица 54 - Коэффициенты корреляции (R) частоты осложнений и вариантов хирургического лечения

Варианты хирургического вмешательства	Частота осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Операции на сердце и сосудах	-0,181	-0,002	-0,228	-0,186
Общехирургические абдоминальные операции	0,252*	0,091	0,240*	0,254
Операции по поводу злокачественных опухолей	0,410*	0,108	0,439*	0,318*

Примечание: статистически значимый ($p < 0,05$) коэффициент корреляции Спирмена

Выявлено, что при выполнении общехирургических абдоминальных вмешательств существует достоверная положительная взаимосвязь с развитием осложнений в целом, в особенности - кровотечений, однако данные взаимосвязи были слабыми: коэффициенты корреляции для указанных предикторов были равны 0,252 и 0,240, соответственно ($p < 0,05$).

Более сильные положительные корреляционные взаимосвязи были выявлены между выполнением операций по поводу онкологических заболеваний и частотой развития осложнений — как любых осложнений, так и осложнений геморрагического характера. Данные ассоциации достигали уровня статистической значимости ($p < 0,05$), причем характеризовались средней силой связи — значения коэффициентов корреляции Спирмена составили 0,410 и 0,439, соответственно. В дополнение к этому выполнение оперативных вмешательств по поводу

злокачественных опухолей достоверно коррелировало со сроками развития осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,318$) [43].

Результаты исследования взаимосвязей лабораторных показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови и показателей коагулограммы до оперативного вмешательства с развитием осложнений представлены в Таблице 55. Статистически значимых взаимосвязей между уровнями лабораторных параметров и частотой развития осложнений в целом, так и отдельно ТЭО или геморрагических событий, установлено не было ($p > 0,05$ для всех коэффициентов корреляции) [43].

Таким образом, по результатам корреляционного анализа была подтверждена прогностическая значимость несоблюдения рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде у пациентов с ФП в отношении повышения вероятности развития осложнений. Кроме того, было показано, что предикторами развития осложнений в целом, в том числе и кровотечений, может быть заболевание, по поводу которого планируется оперативное вмешательство (наивысший риск был отмечен при операциях на органах брюшной полости по поводу онкологических заболеваний), а также срок возобновления АКТ после операции и длительность периода без проведения АКТ [42, 41, 43]

Таблица 55 - Коэффициенты корреляции (R) частоты осложнений и лабораторных показателей до операции

Характеристики	Частота развития любых осложнений	Частота ТЭО	Частота кровотечений	Сроки развития осложнений
Гемоглобин, г/л	-0,145	-0,099	-0,098	-0,161
Эритроциты, млн/мкл	-0,106	-0,153	-0,014	-0,116
Тромбоциты, тыс./мкл	0,068	0,011	0,073	0,072
Лейкоциты, тыс./мкл	-0,024	-0,204	0,135	-0,023
Креатинин, мг/дл	0,010	0,035	-0,017	0,005
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м ²	-0,078	0,016	-0,109	-0,090

Продолжение таблицы 55

СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	-0,116	-0,033	-0,115	-0,129
КК Кокрофта-Голта, мл/мин	-0,164	-0,115	-0,108	-0,173
АСТ, ед/л	0,110	-0,025	0,155	0,123
АЛТ, ед/л	0,033	0,021	0,023	0,032
Протромбин по Квику, %	0,057	0,018	0,056	0,062
Фибриноген, г/л	-0,071	-0,082	-0,019	-0,086
МНО	0,273	0,273		0,256

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Анализ клинико-демографических характеристик пациентов

В исследовании проведен подробный анализ клинико-демографических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих в качестве антикоагулянтной терапии ПОАК. Численность выборки составила 686 пациентов. Сравнение клинико-демографических характеристик с западными регистрами представлено в Таблице 56 [141,164,71, 194, 66, 58].

Таблица 56 – Сравнение клинико-демографических пациентов среди регистров, включавших пациентов, принимающих ПОАК

Показатель	Название регистра						
	ORBIT-AFI (n=10132)	ORBIT-AF II (n=11602)	GLORIA-AF II фаза (n=15092)	GARFIELD-AF (n=51270)	EORP-AF (n=11096)	PREFER in AF (n=7243)	Наше исследование (n=686)
Средний возраст	73,5	70,3	71	69,7	69	71,5	72
Женщины	42,4%	41,6%	45,5%	44,2%	40,7%	39,9%	63,4%
Мужчины	57,6%	58,4%	54,5%	55,8%	59,3%	60,1%	36,6%
Сопутствующие заболевания							
АГ	83%	79,6%	74,6%	76,3%	62,1%	72%	97,8%
ИБС	36%	26,6%	20,3%	19,4%	29,3%	23,4%	36,6%
ХСНснВФ	7%	3,8%	Нет данных	6,3%	14%	Нет данных	8,3%
СД	29,4%	26,2%	23,1%	22,1%	23%	22,4%	22,2%
Перенесенные сердечно-сосудистые события							
ИМ	Нет данных	Нет данных	10,6%	Нет данных	12,1%	10,7%	10,9%
ОНМК	15,1%	10,8%	14,2%	11,4%	20,8%	15,5%	15,2%
Риск тромбоземболических и геморрагических осложнений							
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,6	3,2	3,2	3	3,1	3,4	4
HAS-BLED	1	1	1	1	1,6	2,0	1

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСНснВФ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет;

Таким образом, получается, что популяция в целом схожа по клинико-демографическим данным с основными западными регистрами, однако можно отметить ряд особенностей когорты в нашем исследовании. Средний возраст

пациентов, включенных в регистры, был больше 70 лет (за исключением регистра GARFIELD-AF), а вот распространенность ряда сопутствующих заболеваний в нашем регистре в сравнении с остальными была выше. Так, почти 100% пациентов имели артериальную гипертензию, почти 37% - ИБС, на долю ХСН со сниженной фракцией выброса пришлось 8,3%, 11% пациентов перенесли инфаркт миокарда и 15% - ОНМК. Данная характеристика больше соответствует популяции регистра ORBIT-AFI, где, как и в нашем исследовании, был более высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (3,6 баллов в регистре ORBIT-AFI против 4 баллов в нашей когорте), что в целом характеризует популяцию пациентов, как коморбидную с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Интересный феномен получен при оценке преобладающего пола: если в основных регистрах среди включенных пациентов, чаще встречались мужчины, то в нашей когорте, наоборот, было почти 65% женщин. Стоит заметить, что данная особенность прослеживается во всей РФ в целом и доля лиц женского пола с фибрилляцией предсердий в отечественных регистрах превалирует над мужским. Сравнение основных клинικο-демографических характеристик пациентов исследования с отечественными регистрами представлено в Таблице 57 [19,37,26,49,22,14].

Таблица 57 - Клинико-демографические характеристики пациентов с ФП, включенных в отечественные регистры в сравнении с исследуемой когортой пациентов

Показатель	Название регистра						
	РЕКВАЗА (n=530)	РЕКВАЗА- КЛИНИКА (n=285)	РЕКВАЗА- Курск (n=502)	РЕКВАЗА- Ярославль (n=215)	Профиль (n=99)	Омск (n=474)	Наше исследование (n=686)
Средний возраст	72,3±10	73,9±10	70,9±10,3	73,9±11,1	69±10	73±6,2	72
Женщины	67%	47,4%	54,2%	63,3%	47,5%	60,3%	63,4%
Мужчины	33%	52,6%	45,8%	36,7%	52,5%	39,7%	36,6%
Сопутствующие заболевания							
АГ	98,3%	100%	Нет данных	96,7%	75,7%	94,1%	97,8%
ИБС	97,2%	100%	88%	91,2%	36,4%	94,1%	36,6%
ХСНснФВ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	8,3%
СД	21,1%	25,6%	23,1	22,1%	23%	22,4%	22,2%
Перенесенные сердечно-сосудистые события							
ИМ	Нет данных	Нет данных	10,6%	Нет данных	12,1%	10,7%	10,9%
ОНМК	15,1%	10,8%	Нет данных	Нет данных	22,2%	12%	15,2%
Риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений							
CHA ₂ DS ₂ - VASc	4,62±1,57	5,14±1,5	3,8±1,7	Нет данных	3,4±1,8	Нет данных	4
HAS- BLED	2,99±1,02	1,59±0,79	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	1

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСНснФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет;

Среди особенностей профиля популяции российских регистров стоит отметить очень высокий уровень сердечно-сосудистой коморбидности. Так, в исследованиях РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-КЛИНИК, РЕКВАЗА-Курск, РЕКВАЗА-Ярославль и в Омском региональном регистре доля пациентов с ИБС колеблется от 88% до 100%, что, вероятнее всего, обусловлено тенденцией к гипердиагностике ИБС в РФ. Этот факт может влиять на корректность оценки тромбоэмболического риска по шкале CHA₂DS₂-VASc и завышать количество баллов у пациентов. Так же, как и в западных регистрах, в регистре ПРОФИЛЬ и в нашем исследовании ИБС отмечалась примерно у трети пациентов, включённых в исследование. В то же

время распространённость АГ (более 90%) была схожа во всех регистрах РФ, так же как и доля пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (ИМ, ОНМК). Подавляющая часть пациентов большинства регистров имели высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc и, как следствие, показания к назначению антикоагулянтной терапии. Численность пациентов в российских регистрах значимо меньше, чем в западных. В нашем исследовании было наибольшее число пациентов среди представленных российских регистров, при этом продолжительность наблюдения за пациентами также была наибольшей и составила более 4 лет.

На долю постоянной формы фибрилляции предсердий в нашем исследовании пришлось 54,3%, пароксизмальная форма ФП регистрировалась у 43,8% пациентов и лишь 1,9% пациентов имели персистирующую форму ФП. Сравнение распространенности различных форм ФП в европейских и отечественных регистрах представлено на Рисунке 50.

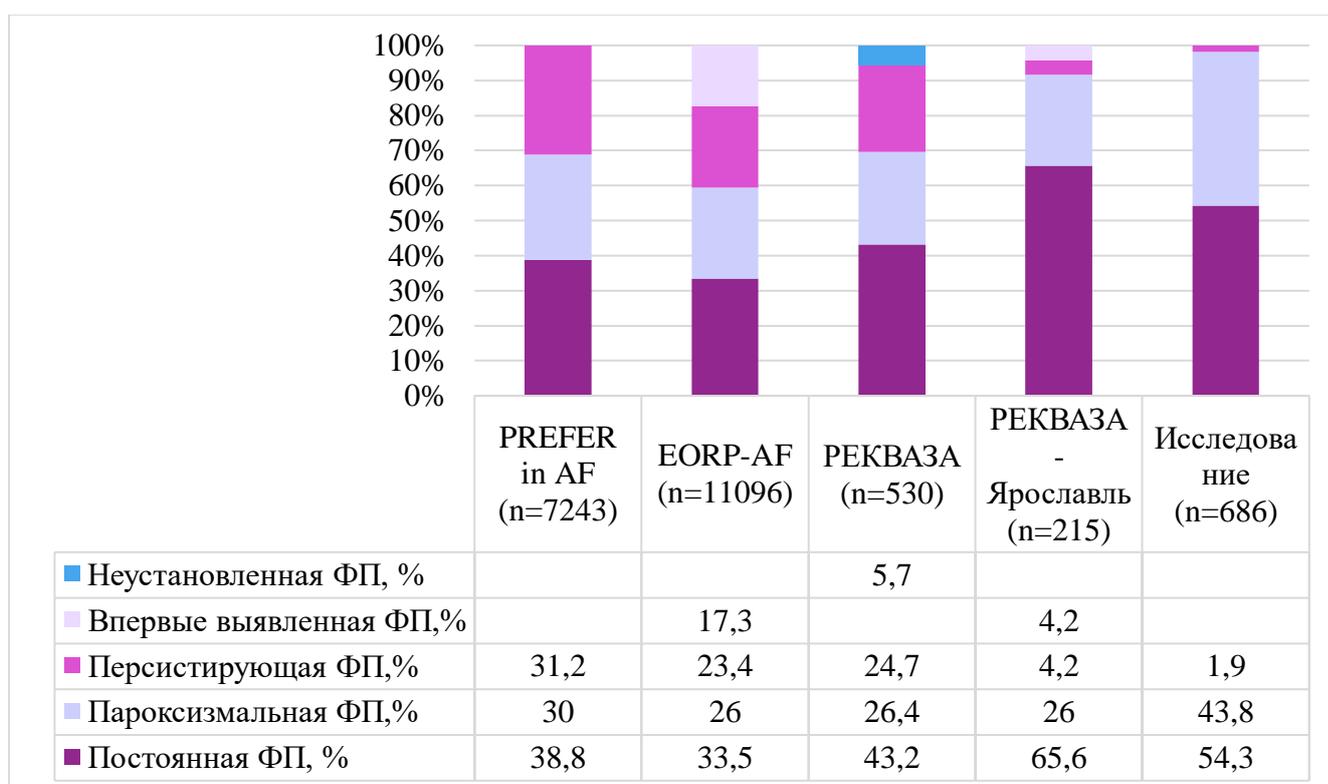


Рисунок 50 – Распределение пациентов по формам фибрилляции предсердий: сравнение собственных данных с результатами зарубежных и отечественных регистров

В нашей работе доля пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий значительно отличается как в сравнении с западными, так и с отечественными регистрами. По структуре распределения форм фибрилляции предсердий максимально близко находятся результаты исследования РЕКВАЗА, проведенного в городе Ярославль.

4.2. Анализ назначения антикоагулянтной терапии в западных и Российских регистрах в сравнении с пациентами нашего исследования

По структуре назначения антикоагулянтной терапии наше исследование значительно отличается от аналогичных регистров как западных, так и российских исследователей. Следует отметить, что 38,8% пациентов нашего исследования до назначения ПОАК принимали варфарин с низкой средней продолжительностью нахождения в целевом диапазоне МНО (медиана TTR составила 50% времени), что в целом существенно не сказалось на исходах за исключением одной позиции: лица, у которых был осуществлен переход терапии с варфарина на ПОАК, достоверно чаще ($p < 0,001$) со временем отказывались от активного наблюдения. Сравнение структуры назначения антикоагулянтной терапии представлено на Рисунке 51.

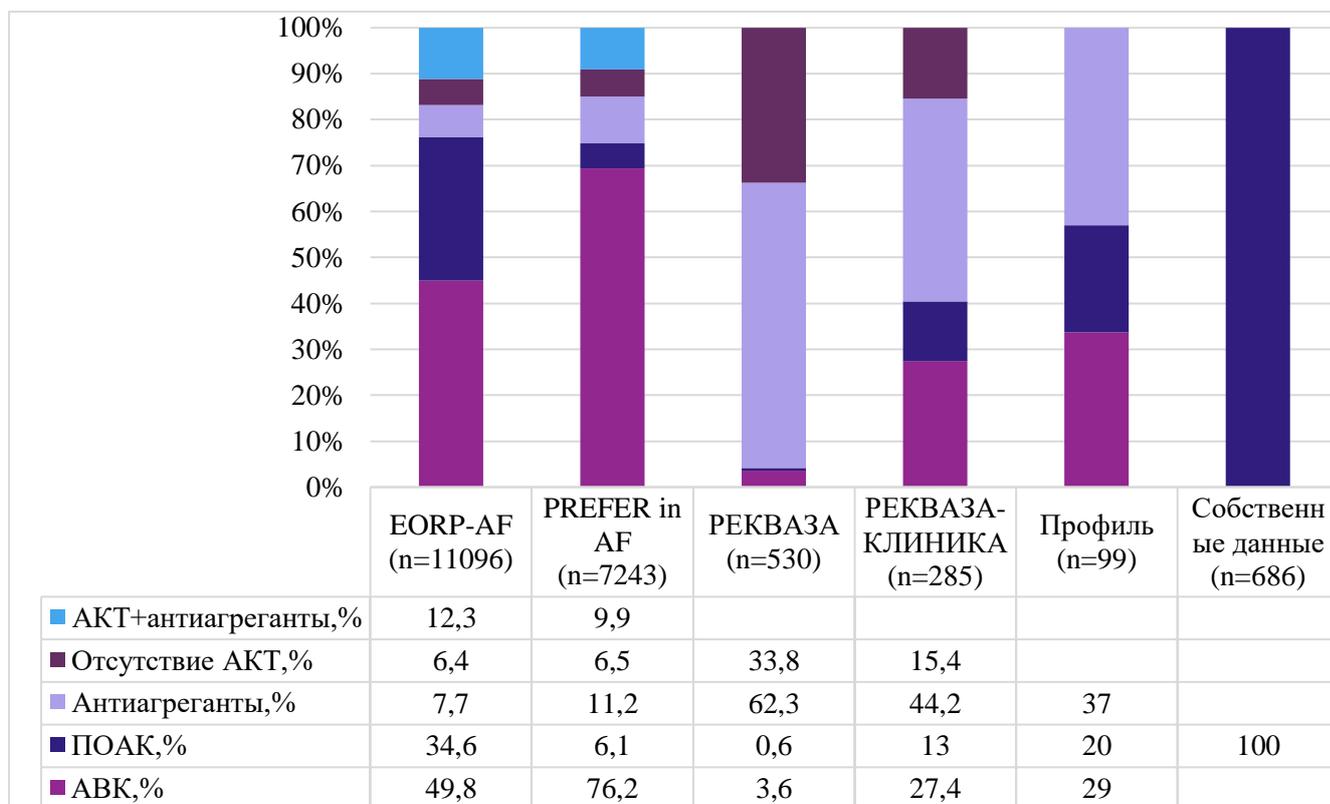


Рисунок 51 – Структура назначения антикоагулянтной терапии у пациентов различных регистрах в сравнении с данными нашего исследования

Анализ международных и российских регистров пациентов с ФП показал существенное отличие назначения антитромботической терапии ФП в рутинной клинической практике от современных рекомендаций по диагностике и лечению данного нарушения ритма сердца [142]. Так, выявлено недостаточное назначение антикоагулянтов больным с высоким риском развития инсульта и ТЭО. [32] Период включения и продолжительность наблюдения за пациентами также имеет значение; это касается и периода до изменения рекомендаций ESC в 2020 г. по предпочтительному назначению ПОАК у пациентов с ФП [129]. Однако включение пациентов в наш регистр осуществлялось и в 2016–2018 гг., а продолжительность наблюдения составила период более 4-х лет и соответствовало рекомендациям ESC 2016 г, а затем и рекомендациям ESC 2020 г [129,142].

Существующие проблемы можно отнести к категории социально-экономических. Заметна разница в структуре назначения АКТ на различных уровнях оказания медицинской помощи (поликлинический этап, районные больницы, специализированные кардиологические стационары). В дальнейшем

следует более тщательно контролировать соблюдение рекомендаций врачами на всех этапах оказания медицинской помощи (особенно это касается амбулаторного звена), а к выбору антикоагулянтной терапии необходимо подходить с учётом индивидуальных особенностей пациентов, факторов риска инсульта и кровотечений [190,98,99].

4.3. Анализ исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапии в западных и Российских регистрах в сравнении с данными собственного исследования

Смертность в нашем исследовании составила 6,2% при средней медиане наблюдения 56 месяцев: этот показатель ниже, чем смертность в аналогичных исследованиях. Так, например, в регистре GARFIELD-AF смертность составила 7,11% за два года, т.е. частота событий составляла 3,82 (95% ДИ 3,70–3,95) на 100 пациента-лет. Возможно, это объясняется особенностями наблюдения за пациентами в различных регистрах и в оценке так называемых отсроченных исходов, когда пациенты не находятся под постоянным контролем исследователей [147]. Сложность анализа смертности в регистрах состоит в том, что зачастую короткая продолжительность наблюдения не позволяет оценить данный показатель в связи с малым числом событий за 1-2 года. Так, в работе Дадашовой Э.Ф., включавшей 118 пациентов, наблюдавшихся в кабинете контроля антикоагулянтной терапии, была получена 100%-ная выживаемость пациентов в проспективной части исследования с наблюдением до 24 месяцев. Группа сравнения в данной работе была представлена пациентами (n=190), наблюдавшимися в амбулаторно-поликлинических условиях. Смертность среди данной группы пациентов составила 6,84%. Таким образом прослеживается четкая зависимость роста числа смертей от вида амбулаторного наблюдения [9].

Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении развития у пациентов тромбоэмболических и геморрагических событий. В нашем исследовании получено небольшое количество тромбоэмболических и больших или клинически значимых геморрагических событий. Это в целом отражает реальную клиническую практику применения ПОАК. Например, в сравнении с исследованием XANTUS и GLORIA AF II число тромбоэмболических и геморрагических событий с учетом продолжительности наблюдения было сопоставимо [132,133,143]. Данные представлены на Рисунке 52.

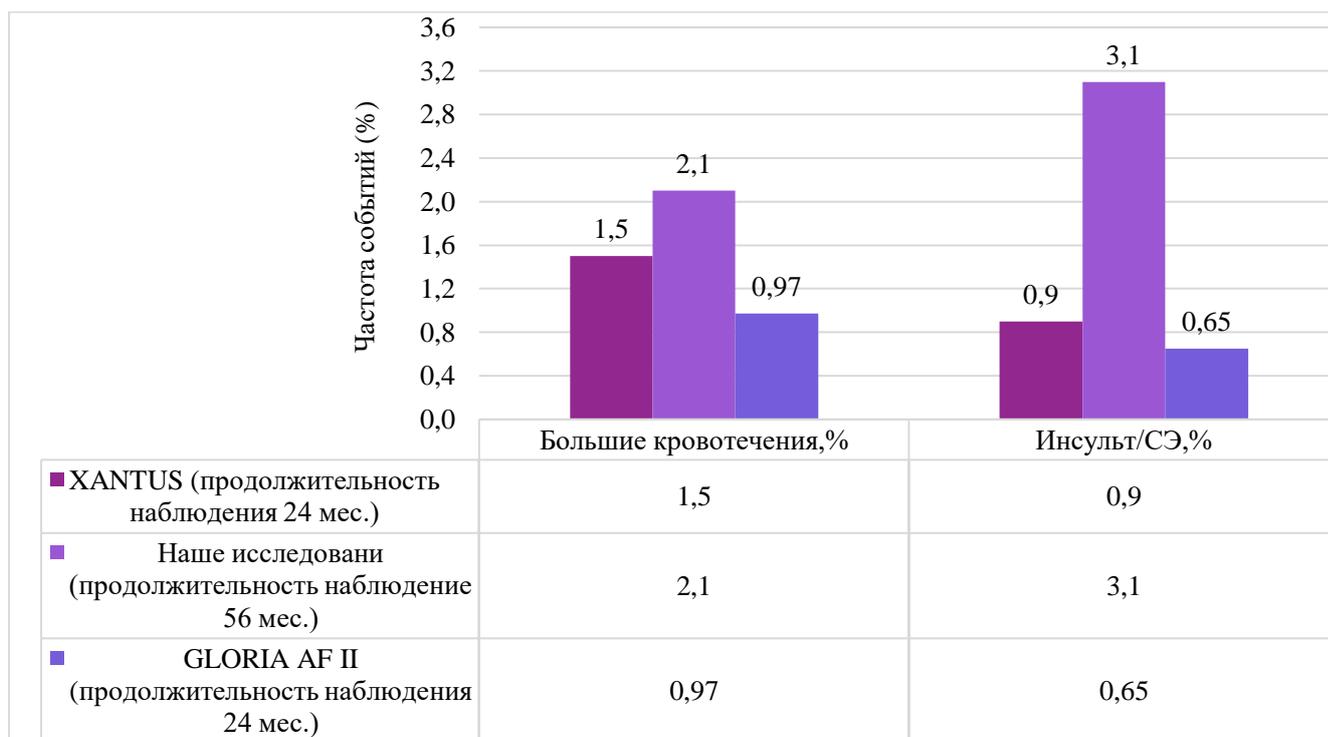


Рисунок 52 – Сравнение исходов в нашем исследовании с исходами в регистрах XANTUS и GLORIA AF II

4.4. Анализ подходов к назначению антикоагулянтной терапии и долгосрочному ведению пациентов в группах пациентов старше 75 лет, с хронической болезнью почек, сахарным диабетом и экзогенно-конституциональным ожирением

В ходе работы были сформированы фокусные группы, позволяющие проанализировать три варианта факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих в качестве антикоагулянтной терапии прямые оральные антикоагулянты, в зависимости от их потенциальной модифицируемости. Так, возраст пациентов старше 75 лет, к сожалению, является немодифицируемым фактором риска. Хроническая болезнь почек и сахарный диабет представляют собой частично модифицируемые факторы риска в отношении геморрагических событий, а экзогенно-конституциональное ожирение можно считать модифицируемым фактором риска [129].

4.4.1. Особенности ведения пациентов старше 75 лет

Для улучшения прогноза пациентов с ФП, достигшим возраста старше 75 лет, актуально не только правильное назначение антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоземболических осложнений, но и снижение риска развития других сердечно-сосудистых исходов. [27] Не вызывает сомнений, что для профилактики ТЭО у данной группы пациентов прямые оральные антикоагулянты являются предпочтительным выбором, хотя рандомизированные клинические исследования включали ограниченное число пациентов старшей возрастной группы.

В нашем исследовании 277 пациентов старше 75 лет принимали антикоагулянтную терапию с продолжительностью наблюдения более 4 лет, что позволило провести детальный анализ характеристик пациентов в зависимости от

исходов. Все пациенты данной возрастной группы принимали ПОАК, хотя в реальной клинической практике врачи далеко не всегда назначают эти препараты даже при наличии высокого риска ТЭО [27]. Как было показано в систематическом обзоре исследований, проведенном I. Ogilvie et. Al. [160], в ряде исследований процент назначения АКТ снижался по мере увеличения возраста. Это нашло отражение в результатах американских исследователей V. Waszek et. Al., обративших внимание на снижение частоты назначения АКТ пациентам старше 75 [60].

Основными препятствиями к назначению оральных антикоагулянтов людям старческого возраста являются опасения врачей по поводу кровотечений и сомнения в положительном соотношении пользы и риска антикоагулянтной терапии, хотя приведенные выше данные рандомизированных и наблюдательных исследований свидетельствуют об обратном [27]. В нашем исследовании мы также подтвердили возможность эффективного и безопасного применения антикоагулянтов у пациентов старшей возрастной группы. В ходе длительного наблюдения в группе пациентов старше 75 лет геморрагические события встречались у 17,7% пациентов, но не были клинически значимыми или жизнеугрожающими; при этом медиана среднего возраста в группе с событиями составила 78 лет [76;81]. Тромбоэмболические осложнения наблюдались у 4,3% пациентов с медианой среднего возраста 80,5 лет [79;85,5]. По клинико-демографическим характеристика данные нашего исследования схожи с пациентами в исследовании SAFIR-AC, в котором у 1903 пациентов в возрасте ≥ 80 лет с ФП сравнивали безопасность ривароксабана и непрямых антикоагулянтов [27,128]. Включенные в исследование пациенты, так же как и в нашей работе, имели высокий уровень коморбидности (средний балл по шкале Чарльсона $6,7 \pm 2,0$) и высокий риск инсульта (CHA₂DS₂-VASc – $4,6 \pm 1,4$). Основным отличием исследования SAFIR-AC был более короткий период наблюдения (12 месяцев) и применение в качестве ПОАК исключительно ривароксабана, который сравнивался с АВК. В нашем исследовании мы не ставили задач сравнения АВК с терапией ПОАК, т.к. не включали пациентов, получающих в качестве

антикоагулянтной терапии варфарин. А главное - в исследовании SAFIR-AC были зарегистрированы все виды геморрагических событий, включая большие, клинически значимые и смертельные кровотечения, которые в сравнении с группой пациентов, получавших варфарин, происходили достоверно реже у пациентов на ривароксабане. Однако в нашем исследовании в данной когорте больных вообще не было зарегистрировано больших геморрагических событий, что является знаковым отличием.

Тем не менее, анализ исходов позволяет сфокусировать внимание практикующих врачей на ряде особенностей применения ПОАК у пожилых пациентов, в частности, на риске развития малых геморрагических событий. Так, в качестве предикторов неблагоприятного исхода применения АКТ удалось выделить ряд клинических характеристик, часть из которых относится к категории модифицируемых или частично модифицируемых факторов риска. Одним из достоверных ($p=0,009$) модифицируемых факторов риска развития малых геморрагических кровотечений оказался предшествующий прием варфарина. Интересно также отметить, что процент назначения статинов в группе с геморрагическими событиями оказался достоверно ниже ($p=0,007$), чем в группе без событий. Как можно было бы объяснить такой феномен среди пациентов, которые реально длительно наблюдаются в медицинском учреждении на постоянной основе и имеют значимый коморбидный фон? К сожалению, по-видимому, лишь низкой приверженностью пожилых пациентов к назначаемой терапии, что в дальнейшем стоит учитывать при планировании частоты медицинского контроля таких пациентов и необходимости в проведении разъяснительных бесед. В исследовании ARIC-NCS частота умеренных когнитивных расстройств и деменции у пациентов с ФП составила 40% и превышала таковую у пациентов с синусовым ритмом [51], что может быть следствием не только более высокой частоты инсульта, но и других факторов (бессимптомные инфаркты мозга, микрокровоизлияния, ишемия головного мозга). Когнитивные нарушения ограничивают независимость пациентов старческого

возраста, затрудняют их лечение и снижают вероятность строгого выполнения врачебных рекомендаций. [27]

В группе пациентов старше 75 лет и тромбоэмболическими событиями среди факторов риска можно выделить как немодифицируемые (такие как возраст и перенесённое ОНМК), так и частично модифицируемые факторы риска (например, снижение почечной функции, выраженное в расчетных показателях СКФ и клиренса креатинина). В отношении сопутствующей терапии отмечены значимые различия в группах с ТЭО по частоте приема пациентами блокаторов кальциевых каналов и АМКР ($p=0,02$ и $p=0,034$, соответственно), что, скорее всего, обусловлено более выраженной коморбидностью пациентов с событиями, что и подтверждается достоверно ($p=0,029$) более высоким баллом по индексу Чарльсона. Для решения этой проблемы необходимы дополнительные клинические исследования, которые могли бы включать пожилых пациентов с большим числом хроническими заболеваниями для оценки эффективности и безопасности сложной лекарственной терапии и учета риска межлекарственных взаимодействий с формированием новых клинических рекомендаций, в первую очередь, для врачей амбулаторного звена.

4.4.2. Особенности ведения пациентов с хронической болезнью почек

Пациенты с фибрилляцией предсердий и ХБП имеют не только высокий риск ТЭО [110,119], но и геморрагических событий [165]. В нашей работе данное утверждение также было справедливо: группы с ХБП и с нормальной функцией почек достоверно различались по количеству баллов по шкалам $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ($p<0,001$) и HAS-BLED ($p<0,01$) [8] данные пациенты имели более высокий индекс коморбидности Чарльсона ($p<0,001$) и были старше по возрасту ($p<0,001$). Зачастую в рутинной клинической практике таким пациентам антикоагулянтная терапия вообще не назначается из-за опасений возникновения больших геморрагических событий [152,128, 8]

По данным мета-анализа 4 рандомизированных клинических исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 482 при назначении ПОАК пациентам с ФП и нарушенной функцией почек было отмечено достоверное снижение относительного риска развития инсульта и системных эмболий на 20% ($p < 0,01$), больших кровотечений на 21% ($p = 0,017$) и общей смертности на 9% ($p = 0,031$) по сравнению с применением варфарина [122, 139]. В другом крупном мета-анализе [177] также было показано, что ПОАК, назначаемые в рекомендованных дозах, эффективны и безопасны по сравнению с АВК и НМГ у пациентов с ФП или ВТЭО и сопутствующим снижением почечной функции. Риск больших и клинически значимых небольших кровотечений был ниже на ривароксабана, апиксабана и дабигатрана при незначительном снижении функции почек (КК 50 – 80 мл/мин) и сопоставим с традиционными антикоагулянтами при умеренном снижении функции почек (КК < 50 мл/мин) [8].

В нашем исследовании в качестве антикоагулянтной терапии пациенты с ХБП получали только ПОАК в дозах, соответствующих инструкции по применению.

За 56 месяцев наблюдения в группе у пациентов с ХБП было зарегистрировано 50 различных геморрагических событий (16,8%) и у 8 пациентов (2,7%) были зарегистрированы тромбоэмболические осложнения, что, в сравнении с частотой развития событий у всех пациентов, включенных в исследование, оказалось недостоверно меньше. Таким образом, мы продемонстрировали, что антикоагулянтная терапия у пациентов как без ХБП, так и с ХБП при регулярном наблюдении за пациентами может быть достаточно безопасной и эффективной [8].

Среди модифицируемых факторов риска развития геморрагических осложнений в данной группе можно, как и у пациентов старше 75 лет отметить более низкий процент приема статинов в группе с кровотечениями ($p = 0,042$).

4.4.3. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом

Данные международного регистра REACH (наблюдение в течение 4 лет за 45227 пациентами с атеросклерозом, в том числе 19699 пациентов с СД) свидетельствуют, что пациенты с СД имели более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с пациентами без СД (16,5 и 13,1 %, соответственно; $p < 0,001$). Общая смертность у пациентов с СД также была выше: 14,3% у пациентов с СД и 9,9% у пациентов без СД [31, 210]. Ежегодно СД увеличивает абсолютную частоту инсультов на 2–3,5%, а также является независимым ФР развития ФП. Поэтому ФП и СД часто сочетаются, что способствует повышенному риску развития тромбоэмболических осложнений [94,93]. Сочетание ФП и СД повышает риски не только неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы, но и увеличивает риск кровотечений, что необходимо учитывать практикующему врачу при выборе подходящей антикоагулянтной терапии. [31]

В нашем исследовании мы обратили внимание на то, что группа пациентов с СД достоверно отличалась от группы пациентов без СД по ряду позиций: у пациентов с СД чаще встречалась ИБС ($p = 0,03$) и ХБП 3б стадии ($p < 0,001$). По основной и сопутствующей терапии также нами были выявлены значимые различия: пациентам с СД достоверно чаще назначался дабигатран ($p = 0,009$), β -адреноблокаторы ($p < 0,001$), блокаторы кальциевых каналов ($p = 0,004$), диуретики ($p = 0,001$), статины ($p = 0,050$), АМКР ($p = 0,004$) и ингибиторы протонной помпы ($p = 0,02$). У пациентов с СД также достоверно чаще встречалось экзогенно-конституциональное ожирение ($p < 0,001$). Больные с СД имели более высокие баллы по шкалам CHA₂DS₂-VASc ($p < 0,001$), HAS-BLED ($p < 0,001$), а также больший показатель индекса Чарльсона ($p < 0,001$). Полученные нами данные соответствуют основным характеристикам пациентов с СД в ключевых РКИ.

В международных и российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП предпочтение отдается ПОАК, а не варфарину [86,137,159], что основано на

данных, полученных в ходе рандомизированных клинических исследований. Так, в исследовании RE-LY в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг х 2 раза в сутки, было продемонстрировано достоверное преимущество дабигатрана над варфарином в отношении снижения смертности и инсульта [172]. В нашем исследовании все пациенты с сахарным диабетом получали прямые оральные антикоагулянты. Хотя мы и не проводили сравнения в группах среди ПОАК в связи с небольшой выборкой и различным числом пациентов на разных представителях класса, но при анализе исходов в целом отметили, что частота геморрагических и тромбоэмболических осложнений в группах с СД и без СД достоверно не различалась. Среди предикторов развития нежелательных явлений вновь были отмечены достоверные различия по частоте развития геморрагических событий у пациентов с СД и экзогенно-конституциональным ожирением ($p=0,006$) и с большим баллом по шкале HAS-BLED ($p=0,024$). В группе пациентов с геморрагическими событиями вновь процент назначения статинов был достоверно ($p=0,001$) ниже, чем в группе без событий. Это в очередной раз наталкивает на мысль о необходимости максимальной коррекции сердечно-сосудистых рисков не только с помощью назначения антикоагулянтной терапии, но и других влияющих на исходы групп препаратов.

4.4.4. Особенности ведения пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением

Несмотря на то, что ожирение не является фактором, напрямую влияющим на назначение антикоагулянтной терапии, известно, что такие больные имеют повышенный риск развития тромбоэмболических событий. В то же время, эффективность некоторых лекарственных средств зависит от массы тела пациента, что требует соответствующей коррекции дозы. Однако вопрос взаимосвязи между массой тела и эффективностью/безопасностью ПОАК до недавнего времени оставался практически неизученным.

В некоторых исследованиях выявлена связь ожирения с прогрессированием ФП и ее рецидивами после проведения абляции или кардиоверсии [212, 123]. Однако недавно опубликованные когортные исследования продемонстрировали явление парадокса ожирения в отношении смертельных исходов у пациентов с ФП. Избыточная масса тела и ожирение (по сравнению с нормальным ИМТ) сопровождалась более низкой общей смертностью при длительном наблюдении за пациентами. В регистре ORBIT-AF общая смертность была на 35% ниже у пациентов с ФП и ожирением I степени по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [164]. Аналогичные результаты были получены в исследовании AFFIRM [61]. Парадокс ожирения в отношении общей смертности у пациентов с ФП был также подтвержден в крупном мета-анализе 8 когортных исследований [217].

Но данный парадокс не распространяется на нелетальные клинические исходы, что и было показано в нашей работе: малые геморрагические события имели тенденцию к более частому возникновению в группе пациентов с ожирением ($p=0,053$). А вот ТЭО у пациентов с ожирением в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ возникали с одинаковой частотой в 3% за 56 месяцев наблюдения, что отличается от данных ряда западных исследований, в которых частота инсультов у пациентов с ожирением была выше [162,176]. Наши данные фактически дублируют результаты регистра ORBIT-AF [164], где также не было получено различий по частоте ТЭО у пациентов с ожирением и без него. В мета-анализе рандомизированных и наблюдательных исследований среди пациентов с ожирением ПОАК показали сопоставимую с варфарином эффективность в отношении снижения риска инсульта или системной эмболии (ОР 0,84; 95% ДИ 0,70–1,03) и крупных кровотечений (ОР 1,03; 95% ДИ 0,90–1,18) [168].

Геморрагические события у пациентов с ожирением в нашем исследовании достоверно чаще происходили у пациентов с сопутствующей ИБС ($p=0,011$) и сахарным диабетом ($p=0,005$). Также пациенты с кровотечениями имели достоверно более высокий балл по шкалам CHA₂DS₂-VASc ($p=0,006$) и HAS-BLED ($p=0,002$).

Таким образом, пациенты с ФП и метаболическими нарушениями составляют группу высокого риска неблагоприятных исходов и требуют своевременного назначения адекватной антикоагулянтной терапии и тщательного амбулаторного наблюдения.

4.5. Особенности фармакогенетического и фармакокинетического подхода при использовании ПОАК

4.5.1. Анализ фармакогенетического и фармакокинетического исследования дабигатрана

Пациенты с ХБП, получающие терапию дабигатраном, представляют собой достаточно уязвимую и сложную группу: с определением подходящей для каждого из них дозы антикоагулянта сохраняются сложности. Инструкция по применению дабигатрана в ряде случаев возлагает на лечащего врача решение о возможном снижении дозы [70, 36]

Несколько исследований были посвящены анализу обоснованности назначения и правильному дозированию антикоагулянтной терапии. Так, в регистре ORBIT-AF II было обнаружено, что 12,8% пациентов получали неадекватные дозы антикоагулянтов, что приводило к росту госпитализаций в стационар и смертности [193]. Активно продолжаются поиски биомаркеров, которые в определенных клинических ситуациях могли бы быть ключевым фактором истинно персонализированного назначения и дозирования антикоагулянтов, что позволило бы добиться максимальной эффективности и безопасности терапии. [38, 36]

В нашей работе мы изучали пациентов с исходно сниженной функцией почек, определяемой с помощью расчетных формул КК и СКФ, а также с наличием альбуминурии. Одна из задач, стоявших перед нами, состояла в том, чтобы

доказать сопоставимую эффективность и безопасность двух доз дабигатрана. Так, пациенты, получающие сниженную дозу препарата (110 мг x 2 раза в сутки) достоверно чаще имели геморрагические события. Полученные данные идут в разрез с результатами исследований RELY и RELY-ABLE, где прием стандартной (150 мг x 2 раза в сутки), а не сниженной дозы, сопровождался наибольшим числом геморрагических событий [88, 187]. С одной стороны, количество пациентов, включенных в исследование, мощность нашей выборки и период наблюдения не сопоставимы с европейскими исследованиями. С другой стороны, следует отметить, что при сравнении двух доз дабигатрана у пациентов, получающих сниженную дозу антикоагулянта, было гораздо больше пациентов с ХБП 3В стадии, ХСН, более высоким баллом по шкале HAS-BLED, а также возрастом старше 80 лет. По количеству же тромбозмболических событий группы не различались, как и в вышеупомянутых исследованиях [188, 91, 36]

В ряде исследований была показана высокая меж- и внутрииндивидуальная вариабельность концентраций дабигатрана [103,201]. Наше исследование не стало исключением - CSSmin оказались широко вариабельными: для дабигатрана 110 мг x 2 и 150 мг x 2 коэффициенты вариации составили 85% и 98%, соответственно. В то же время, в ранее проведенных исследованиях коэффициент колебался в пределах 36-64%, а в одной работе достиг 92% [124]. Была получена значимая корреляция между КК и уровнем CSSmin. Безусловно, наше исследование также подтверждает весомый вклад сопутствующей ХБП у пациентов в подобную высокую вариабельность концентраций дабигатрана. [36]

Более высокая остаточная концентрация дабигатрана, скорректированная по дозе, наблюдалась у пациентов с КК 30-50 мл/мин по сравнению с теми, кто имел КК более 50 мл /мин ($p=0,0085$). На C/D дабигатрана также оказывает значимое влияние стадия ХБП: более высокий уровень наблюдался у пациентов со 3В стадией ХБП ($p=0,0085$). Регрессионный анализ, проведенный для оценки потенциальных предикторов остаточной концентрации дабигатрана, скорректированной по дозе, показал, что только значения СКД-ЕPI существенно повлияли на значения C/D ($R^2 = 4.5\%$, $F = 5.461$, $\beta = -0,234$, $p = 0,022$). Наши

данные подтверждают результаты более ранних исследований [148,189]. Возраст, который в RE-LY был одним из значимых факторов, влияющих на концентрацию дабигатрана, в нашем исследовании значимо не коррелировал с CSSmin [36].

На сегодняшний день не установлены надежные терапевтические диапазоны для остаточной равновесной концентраций ПОАК, основанные на клинических исходах. Данные, на которые можно косвенно ориентироваться, были получены в исследовании RE-LY, согласно которым риск геморрагического события удваивался при CSSmin > 210 нг/мл. В то же время, риск ишемического инсульта удваивался при CSSmin < 28 нг/мл [174]. 83,3% наших пациентов находились в диапазоне 28-210 нг/мл, 13,3% имели остаточную концентрацию ниже 28 нг/мл, у остальных (6,7%) уровень остаточной концентрации был выше 210 нг/мл. Следует отметить, что из 18 пациентов с кровотечениями в анамнезе в 16 случаях они произошли у пациентов со средним значением остаточной концентрации дабигатрана (88,8%), у 2 человек геморрагическое событие случилось с остаточной концентрацией более 210 нг/мл. И еще у 2 пациентов с тромбоэмболическим событием в анамнезе остаточная концентрация была выше 210 нг/мл. Мы можем предположить, что малая мощность выборки и небольшое количество клинических исходов, зафиксированных за время наблюдения, не позволили нам получить желаемый терапевтический диапазон остаточной равновесной концентрации дабигатрана, а также выявить его значимые детерминанты эффективности и безопасности [36].

При исследовании влияния полиморфизмов гена ABCB1 *rs1045642* и *rs4148738*, а также CES1 *rs2244613* на клинические исходы (ТЭО и кровотечения) нами не было получено достоверных результатов. В комбинации данные полиморфизмы также не показали своей предсказательной значимости. Однако следует отметить, что никто из пациентов с геморрагическими осложнениями не являлся носителем минорного аллеля *rs2244613* гена CES1, что косвенно может подтверждать результаты субанализа исследования RE-LY [36].

4.5.2. Анализ фармакогенетического и фармакокинетического исследования аписабана

Коморбидным пациентам с медианой индекса Чарльсона 4 балла, получающим антикоагулянтную терапию аписабаном в полной дозе, также было проведено фармакогенетическое и фармакокинетическое исследование. В связи тем, что набор пациентов в данное субисследование пришелся на пандемию COVID-19, выборка составила только 44 пациента, что не позволяет нам сделать корректные выводы относительно значимости влияния данных персонализированных факторов на исходы.

Существуют данные о влиянии полиморфизма *rs4148738* гена ABCB1 на пиковую концентрацию ПОАК, в частности, дабигатрана и аписабана. В исследовании с аписабаном было показано влияние аллельного варианта гена ABCB1 в виде повышения пиковой равновесной концентрации в плазме [101, 15]

В нашем исследовании в результате генотипирования по полиморфизму ABCB1 3435C>T *rs1045642* распределение пациентов по генотипам оказалось следующим: 8 (18,2%) пациентов с диким генотипом CC, 27 (61,4%) гетерозигот с генотипом CT, 9 (20,4%) пациента с генотипом TT. С минорным аллелем - C. Распространенность минорного аллеля составила 48,86%. В результате генотипирования по полиморфизму ABCB1 C>T *rs4148738* распределение пациентов по генотипам выглядело таким образом: 5 (11,4%) пациентов с диким генотипом CC, 28 (63,6%) гетерозигот с генотипом CT, 11 (25%) пациента с генотипом TT [15]. С минорным аллелем C. Распространенность минорного аллеля составила 43,18%, что перекликается с результатами, полученными Крюковым и соавт. [17]

Как и в отношении генотипирования по полиморфизму CYP3A4*22 с распределением пациентов по генотипам 42 (95,5%) пациентов имели дикий генотип CC, и лишь 2 (4,5%) пациента были с гетерозиготами с генотипом CT, пациентов с генотипом TT выявлено не было [15]. С минорный аллелем T. Частота

встречаемости минорного аллеля 2,3%. Полиморфизм гена CYP3A5*3 A6986G характеризовался следующим распределением, дикий генотип AA встречался 1 (2,3%) пациента, гетерозиготами AG были 10 (22,7%) пациентов, генотип GG встречался у 33 (75%) пациентов. С минорным аллелем А. Частота встречаемости минорного аллеля 13,6%.

Так же, как и в работе Крюкова А.В., влияния генотипических особенностей пациентов на остаточную равновесную концентрацию апиксабана получено не было, что, скорее всего, обусловлено небольшой численностью выборки и требует дальнейшего изучения.

В целом, на сегодняшний день отсутствие выявленных ассоциаций между носительством полиморфизмов и клиническими исходами не позволяет говорить о целесообразности внедрения в рутинную клиническую практику фармакогенетического тестирования пациентов, получающих дабигатран и апиксабан, даже если они относятся к уязвимым группам в плане риска геморрагических событий [36].

4.6. Особенности периоперационного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию

На основании накопленных данных сформулирован современный подход к проведению периоперационной АКТ. Считается, что, прежде всего, следует избегать прерывания приема ПОАК особенно у пациентов с умеренным или высоким риском развития ТЭО, которым выполняются операции с низким риском кровотечения [129].

По результатам нашего исследования у пациентов с ФП в 69,2% случаев при выполнении плановых хирургических вмешательств в периоперационном периоде применялась схема мост-терапии. Частота отмены пероральной АКТ без назначения иных вариантов терапии составляла 25,2%, при этом 5,6% пациентов перенесли оперативное вмешательство без отмены АКТ. В большинстве случаев

срок отмены АКТ перед хирургическим вмешательством составлял 2 суток, возобновление терапии после операции - 2,5 суток, а общая длительность периода без антикоагулянтов - 4,5-5 дней.

Анализ частоты соблюдения рекомендаций ESC по коррекции АКТ у больных с ФП в периоперационном периоде свидетельствует о том, что эти рекомендации соблюдаются менее чем в половине (47,7%) случаев. В остальных случаях (52,3%) применяются не рекомендованные схемы ведения больных, чаще всего в виде схемы мост-терапии после отмены ПОАК. Частота осложнений у больных с ФП при коррекции АКТ в периоперационном периоде составляла 15,4%: в 6,5% – происходило развитие ТЭО, в 8,9 % – кровотечений. Чаще всего осложнения развивались в срок от 7 до 30 суток после операции (57,9%). Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов, свидетельствующих о том, что однозначный клинический эффект применения мост-терапии у пациентов с высоким риском ТЭО до настоящего времени не подтвержден данными клинических исследований. Напротив, описано повышение частоты геморрагических событий на фоне мост-терапии у данной категории пациентов [138, 84].

Следует отметить, что в рамках нашего исследования осложнения у онкологических больных наблюдались статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов с другими нозологическими формами: их частота составила 24,8%, тогда как при операциях на сердце и сосудах они были зафиксированы только у 9,8% пациентов, а при общехирургических абдоминальных операциях - у 10%. Как свидетельствуют результаты других авторов, для онкологических пациентов характерен более высокий риск осложнений, а их развитие связано, преимущественно, с несоблюдением рекомендаций и недостаточным использованием методов профилактики ТЭО [161, 156].

Если принять число всех событий, связанных с нарушением системы гемостаза, в рамках нашего исследования за 100%, то чуть меньше половины случаев - 44,7% - пришлось на внутрибрюшные кровотечения. ТЭЛА была почти каждым четвертым событием (23,7%), а инсульт – чуть больше, чем каждым

десятым (13,2%). ОНМК и внутрибрюшные кровотечения у больных, которым выполняются операции по поводу злокачественных опухолей, были зафиксированы в 4,4% и 13,3%, соответственно. В то же время, статистически значимых различий по частоте осложнений в зависимости от сроков отмены/возобновления АКТ и применяемого антикоагулянта выявлено не было. При этом установлена статистически значимо более высокая частота осложнений в группе больных, у которых рекомендации по периоперационной АКТ не соблюдались.

Таким образом, данные, полученные в ходе нашего субисследования, свидетельствуют о том, что несоблюдение перипроцедурных схем антикоагулянтной терапии значимо не влияет на частоту тромбоземболических осложнений, но повышает число кровотечений в ранний послеоперационный период [192, 127, 144, 214].

4.7. Схема амбулаторного наблюдения за пациентами, получающими терапию ПОАК: в фокусе внимания группы повышенного риска событий

В результате проведенного исследования нами была разработана схема амбулаторного ведения пациентов с ФП и высоким риском тромбоземболических/геморрагических событий. За основу мы взяли схему наблюдения пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, представленную в рекомендациях EHRA 2021, и произвели ее модификацию с учетом данных, полученных в нашем исследовании.



Рисунок 53 – Старт антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбозно-эмболических осложнений

При анализе фокусных групп нам удалось выделить дополнительные аспекты клинических характеристик, влияющих на эффективность и безопасность применения ПОАК, для групп пациентов старше 75 лет, пациентов с сахарным диабетом, пациентов с хронической болезнью почек и пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. Схема представлена на Рисунке 54.

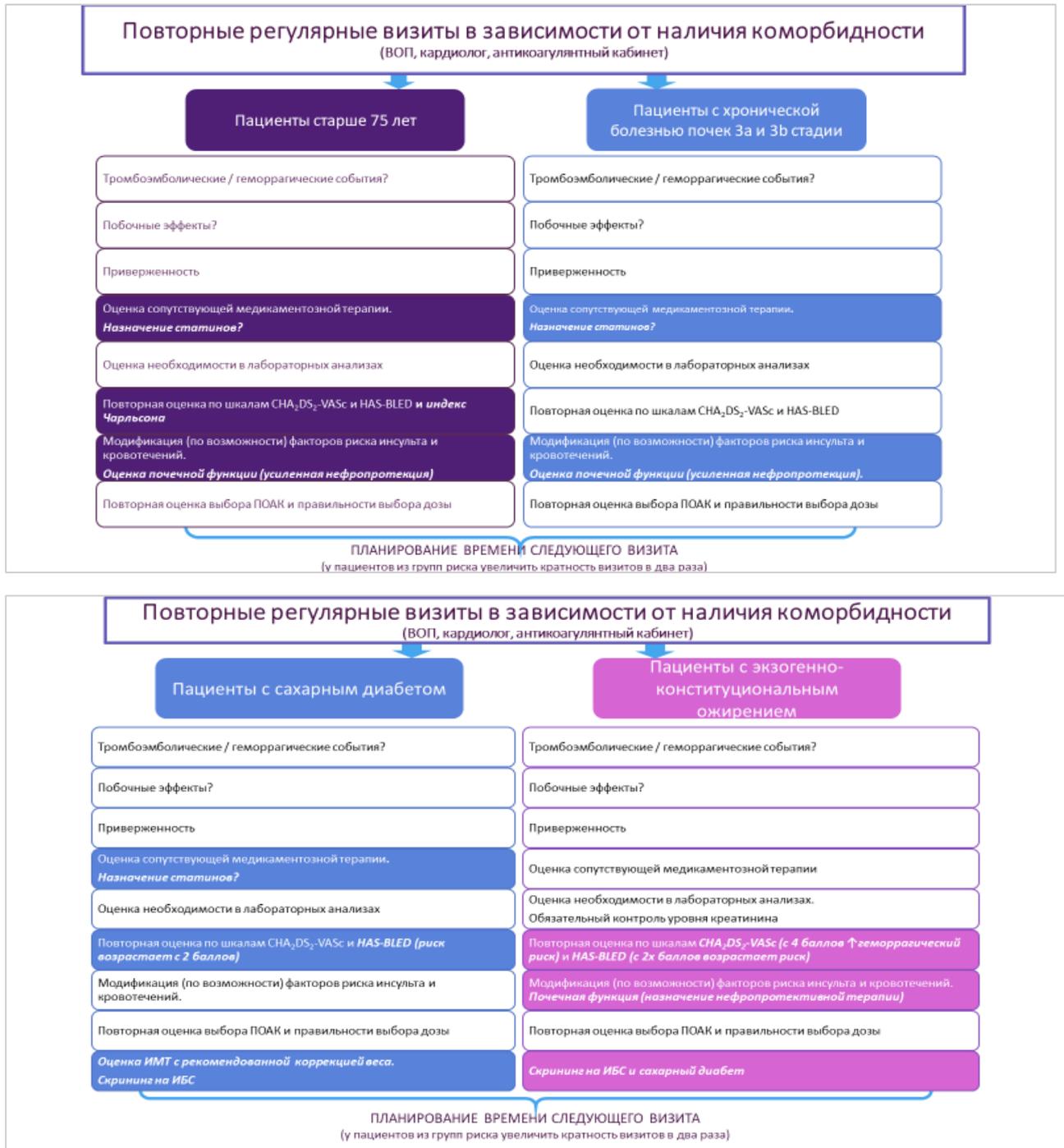


Рисунок 54 – Модифицированная схема контроля за пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами

Данные схемы ведения пациентов с ФП могут помочь врачам амбулаторного звена оптимизировать консультативный прием, сфокусировать их внимание на дополнительных факторах риска пациентов, особенно при возможности их полной или частичной модификации, сделав, таким образом, терапию ПОАК более эффективной и безопасной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена изучению клинико-диагностических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий, влияющих на риск развития неблагоприятных исходов, при длительном (4 года и более) приеме прямых оральных антикоагулянтов.

В ходе исследования была продемонстрирована эффективная и безопасная модель наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий. Исследование позволило выделить несколько групп коморбидных больных с возможностью дальнейшего изменения подхода амбулаторного наблюдения и стратификации риска. Данная работа также позволила по-новому взглянуть на оценку риска геморрагических осложнений, а также доказать сохраняющуюся актуальность и прогностическую ценность шкалы HAS-BLED для отдельных групп пациентов. Также в данной работе был использован и впервые показал свою прогностическую ценность у пациентов с ФП индекс Чарльсона.

В исследовании была предпринята попытка оценки предсказательной значимости фармакогенетического тестирования и анализа остаточной равновесной концентрации дабигатрана и аписабана, которые, однако, не показали своей значимости для рутинной клинической практики. Тем не менее, удалось подтвердить сопоставимую безопасность обеих доз дабигатрана у пациентов с ФП и ХБП 3а-3b стадией.

Хочется верить, что данное исследование внесет определенный вклад в формирование понимания необходимости дальнейшего углубленного изучения популяции пациентов с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации, что в дальнейшем будет способствовать формированию персонифицированной стратегии профилактики и еще большему снижению общей и сердечно-сосудистой смертности у данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. При впервые проведенной в Российской Федерации оценке длительного применения (56 месяцев [48; 72]) прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) в рутинной клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий тромбозэмболические события возникли всего у 3% пациентов, большие и клинически значимые кровотечения – у 2,2% пациентов, несколько чаще были отмечены малые геморрагические события (у 17,2% пациентов). Летальные исходы по любым причинам за время наблюдения были зафиксированы у 6,2% пациентов. Все это подтверждает хороший профиль эффективности и безопасности класса препаратов в целом.
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий очень пожилого возраста (75 лет и старше) выявлена прямая взаимосвязь между геморрагическими событиями и предшествующим приемом варфарина ($p=0,009$), длительностью приема прямых оральных антикоагулянтов ($p=0,015$) и обратная взаимосвязь с лечением статинами ($p=0.007$).
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий очень пожилого возраста (75 лет и старше) выявлена прямая зависимость между развитием тромбозэмболических осложнений и ранее перенесенным ОНМК ($p=0,045$), более пожилым возрастом (80,5 лет и старше; $p=0,008$), наличием более 2-х баллов по шкале HAS-BLED ($p=0,041$), индексом Чарльсона более 7 баллов ($p=0,029$) и наличием хронической болезни почек 3b стадии (снижением клиренса креатинина ниже 44,3 мл/мин ($p=0,008$) или СКФ по формуле СКD-EPI ниже 45 мл/мин/1.73м² ($p=0,02$)).
4. Частично модифицируемые факторы риска кровотечений (сахарный диабет, хроническая болезнь почек) при длительной терапии в течение 5 и более лет любым из прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) сами по себе не влияют на риск кровотечений. Тем не менее, в подгруппах пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом получена обратная связь между назначением статинов ($p=0.042$; $p=0,001$, соответственно) и частотой геморрагических событий. Также в качестве предикторов кровотечений у

пациентов с сахарным диабетом можно выделить индекс массы тела (ИМТ) больше 32,6 кг/м² ($p=0,006$) и наличие 2-х и более баллов по шкале HAS-BLED ($p=0,024$).

5. У пациентов с фибрилляцией предсердий наличие экзогенно-конституционального ожирения не влияет на риск развития тромбоэмболических событий и кровотечений ($p=0,156$ и $p=0,479$, соответственно, в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела). Тем не менее, у пациентов с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) основными предикторами геморрагических событий были наличие ИБС ($p=0,011$), сахарного диабета ($p=0,005$), 4-х и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p=0,006$) и 2-х и более баллов по шкале HAS-BLED ($p=0,002$).

6. Индекс коморбидности Чарльсона продемонстрировал себя как прогностический фактор у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты: тромбоэмболические осложнения достоверно чаще возникали при индексе коморбидности Чарльсона 5 и более баллов ($p=0,012$).

7. Частота осложнений в периоперационном периоде у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым проводится плановое оперативное вмешательство, составила 15,4%, из них у 6,5% пациентов развились тромбоэмболические, а у 8,9% пациентов геморрагические события. Частота геморрагических осложнений при общехирургических абдоминальных операциях составила 5,0%, а при вмешательствах по поводу онкологических заболеваний оказалась достоверно выше - 18,6% ($p < 0,05$).

8. При проведении фармакогенетического тестирования с определением полиморфизмов генов ABCB1, CES1, CYP3A4 и CYP3A и оценки остаточной равновесной концентрации при использовании дабигатрана и апиксабана в уязвимых популяциях пациентов с фибрилляцией предсердий (хроническая болезнь почек и высокий уровень коморбидности, соответственно) корреляций генотипа с риском тромбоэмболических и геморрагических событий получено не было ($p > 0,05$).

9. В качестве оптимизации стратегии ведения коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ПОАК разработана схема длительного амбулаторного наблюдения за пациентами с учетом коррекции факторов риска неблагоприятных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с фибрилляцией предсердий целесообразно рассчитывать индекс коморбидности Чарльсона. При наличии 5 и более баллов, а также при выявлении 2 и более баллов по шкале HAS-BLED рекомендуется увеличивать частоту визитов для коррекции модифицируемых факторов риска с целью уменьшения числа геморрагических осложнений.
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий и экзогенно-конституциональным ожирением рекомендуется проводить скрининг на ишемическую болезнь сердца, хроническую болезнь почек и сахарный диабет у пациентов с фибрилляцией предсердий для медикаментозной коррекции резидуального риска, а также проверять наличие показаний к назначению статинов.
3. Рекомендуется проведение обучающих мероприятий по повышению информированности практических специалистов здравоохранения о схемах периоперационного ведения пациентов с использованием прямых оральных антикоагулянтов для уменьшения числа кровотечений, особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями.
4. Рутинное выполнение фармакогенетического тестирования по полиморфизмам генов ABCB1 и CES1 для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии дабигатраном и по полиморфизмам ABCB1, CYP3A4 и CYP3A5 для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном в настоящее время не имеет под собой клинических оснований.
5. Применение в амбулаторной практике модифицированной схемы-алгоритма наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты, может привести к снижению частоты геморрагических осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКТ – антикоагулянтная терапия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АКТ – антикоагулянтная терапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибитор ангиотензипревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛС – лекарственное средство

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛЭК – локальный этический комитет

МНО – международное нормализованное отношение

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ОХ – общий холестерин

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНснФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТГ – триглицериды

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЛП – ушко левого предсердия

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХС – холестерин

ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

эИРК – электронная индивидуальная регистрационная карта

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

АНА – American Heart Association

AUC – Area Under the Curve

CHA₂DS₂VASC – Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category – шкала для оценки риска развития инсульта

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula

EHRA – European Heart Rhythm Association

ESC - European Society of Cardiology

HAS-BLED – Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly – шкала для оценки риска кровотечений

IDF – International Diabetes Federation

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide, pro-B-type natriuretic peptide – натрийуретического гормона (B-типа) N-концевой пропептид

NYHA – New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов

SD – стандартное отклонение

TTR – Time in therapeutic range – среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466> Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.V., Tarasov V.I., Redko A.N., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>. (1)
2. Белялов Ф.И. Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике. Иркутск, 2009; с. 47–52. (2)
3. Величко Э.В., Стуров Н.В. Применение мост-терапии в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологической практике // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2015. – № 1. – С. 102-106. (3)
4. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2011; 1: 9–13. [Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost' v klinicheskoi praktike. Chast' 1. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2011; 1: 9–13 (in Russian).]. (4)
5. Воробьева Н. М. Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан / Н. М. Воробьева, О. Н. Ткачева // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 9. – С. 14-21.
6. Габитова М.А./ Факторы, определяющие риск развития геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на терапии прямыми пероральными антикоагулянтами//

диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. М., 2019.

7. Д.А. Сычев, Р.Е. Казаков, В.А. Отделенов, А.Б. Прокофьев. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):525-531. (5)

8. Даабуль И.С./Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии// диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. М., 2018.

9. Дадашова Э. Ф./Возможности длительного амбулаторного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях работы антикоагулянтного кабинета// диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. (6)

10. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Клинические рекомендации / А. Ш. Ревизишвили, Е. В. Шляхто, В. А. Сулимов [и др.] // М., 2017. – 201 с. (7)

11. Золотовская И.А / Фибрилляция предсердий: клинико-диагностические характеристики и их прогностическая значимость у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт// диссертационная работа на соискание степени доктора медицинских наук. С., 2019

12. Инструкция по применению лекарственного препарата Эликвис. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0cb1df0-3494-4405-88fd-78b9995872fd&t= (дата обращения: 4.02.18). (8)

13. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С./Основы кардиоренальной медицины // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 256 с.

14. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // Трудный пациент. — 2015. — Т.3. — №4. — С. 8—11. [Korennova OY,

Mal'cev SN, Petrenko AV, Bulahova EY. Fibrillyaciya predserdij v real'noj klinicheskoj praktike: uroki odnogo regional'nogo registra. *Trudnyj pacient*. 2015;13(4):8—11. (In Russ).] (9)

15. Крюков А.В./ Ранняя вторичная профилактика кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий новыми оральными антикоагулянтами (фармакокинетические аспекты) // диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. М., 2017.

16. Крюков АВ, Сычев ДА, Андреев ДА и др. Особенности фармакокинетики апиксабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(3):253-259. (10)

17. Крюков Александр Валерьевич, Сычев Дмитрий Алексеевич, Андреев Денис Анатольевич, Рябова Анастасия Владиславовна, Денисенко Наталия Павловна, Лоскутников Марк Алексеевич, Виноградов Олег Иванович, Домашенко Максим Алексеевич Особенности фармакокинетики апиксабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта // РФК. 2016. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-farmakokinetiki-apiksabana-u-bolnyh-v-ostroyu-period-kardioembolicheskogo-insulta> (дата обращения: 09.05.2022). (11)

18. Лобастов К.В, Баринов В.Е., и др. / Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска// *Хирургия* 12, 2014

19. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом фибрилляция предсердий в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №4. — С.366—77. [Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44—50. (In Russ).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>. (12)

20. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре // Рациональная фармакотерапия в кардиологии — 2012. — Т.8. — №5. — С.681—84. [Martsevich SY, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy Study of mortality in patients with acute myocardial infarction (LIS): the analysis of anamnestic predictors of in-hospital mortality. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(1):45—48. (In Russ).] (13)
21. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2015. — Т.11. — №1. — С.18—24. [Martsevich S.Y., Kutishenko, N., Suvorov AY, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):18—24 (In Russ).] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24>. (14)
22. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т.13.— №2. — С.35—[Martsevich SY, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the “PROFILE” registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(2):35-39. (In Russ).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39>. (15)
23. Масленникова Ю.В./ Особенности клинического течения, лечения и исходов у больных ИБС с фибрилляцией предсердий по данным проспективного госпитального регистра отделений кардиологического, терапевтического и неврологического профиля в условиях областного центра ЦФО// диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. Курск., 2018.
24. Мещеряков Ю.В. Сычѳв Д.А., Чертовских Я.В. Фармакогенетика нового орального антикоагулянта дабигатрана – роль полиморфизма rs2244613 CES1 в

развитии нежелательных побочных реакций. Фармакогенетика и фармакогеномика, №2, 2017. (16)

25. Миронова О.Ю./ Роль коморбидности как фактора риска развития острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца// диссертационная работа на соискание степени доктора медицинских наук. С., 2021

26. Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск) // Архивъ внутренней медицины. — 2017. — Т.7.— №3. — С.217—223 [Mihin VP, Maslennikova YV, Luk'yanov MM. Struktura gospitalizacii i antitromboticheskaya terapiya u bol'nyh fi brilliyaciej predserdij v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdca (dannye registra REKVAZA FPKursk). Arhiv vnutrennej mediciny. 2017;7(3):217—223. (In Russ).] (17)

27. Моисеев С.В./ Прямые оральные антикоагулянты в профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых исходов у пациентов в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий// КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ. – 2021. – Т. 30., №1. С. 16-24.

28. Мухин Н. А., Глыбочко П. В., Свистунов А. А., Фомин В. В., Киякбаев Г. Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический архив. 2016; 88 (6): 4 – 8. DOI: 10.17116/terarkh20168864-8. (18)

29. Напалков Д.А., Соколова А.А./Прямые оральные антикоагулянты// Справочник кардиолога. Москва, 2019

30. Нургазизова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий коморбидность и полиморбидность. Казанский мед. журн. 2014; 95 (2): 292–6. [Nurgazizova A.K. Proiskhozhdenie, razvitie i sovremennaia traktovka poniatii komorbidnost" i polimorbidnost". Kazanskii med. zhurn. 2014; 95 (2): 292–6 (in Russian).]. (19)

31. Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Фибрилляция предсердий и сахарный диабет: контроль риска тромбоземболии. Кардиология. 2020. Т. 60. № 7. С. 108-114

32. Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная Клиническая Практика*. 2019;(1):83-96.
33. Сарсенбаева Гульжан Искендировна, Турсынбекова Анар Ериковна. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов // *CardioСоматика*. 2019. №1.
34. Сердечная, Е. В. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией 122 предсердий в практике врача терапевта / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева, И. Н. Рябая // *Трудный пациент*. – 2016. – № 4 – 5 (14). – С. 7–10. (20)
35. Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И., Соколова А.А. и др./Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91. – № 7. – С. 111-120.
36. Скрипка А.И./Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана// диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. М., 2020.
37. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА// *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2017. — Т.13. — №2. С.146—154. [Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):33— (In Russ).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-33-38>. (21)

38. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика. / Под редакцией Кукеса В. Г., Бочкова Н. П. // М.: Гэотар-Медиа. – 2007. – 248 с. (22)
39. Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю., Савельева М.И., Рябова А.В., Крюков А.В., Юровский А.Ю. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):209-216. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-209-216>. (23)
40. Торосян Е.А., Торосян А.Ц., Семерджян В.В. Черная дыра медицины – полиморбидность. Вестн. новых медицинских технологий. 2008; 15 (1): 202–4. [Torosian E.A., Torosian A.Ts., Semerdzhian V.V. Chernaia dyrameditsiny – polimorbidnost'. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologii. 2008; 15 (1): 202–4 (in Russian).]. (24)
41. Уддин Л. Н., Егоров А. В, Соколова А. А.[и др.] /Особенности тромбоемболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 3. – С. 315-321. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321. – EDN DJXGTX. (25)
42. Уддин Л. Н., Соколова А. А., Егоров А. В. [и др.]/Профилактика тромбоемболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении планового хирургического лечения / // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 7. – С. 52-57. – DOI 10.17116/hirurgia201907152. – EDN WDEJPW. (26)
43. Уддин Л.Н. /Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении// диссертационная работа на соискание степени кандидата медицинских наук. М., 2019.
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. (27)

45. Хачатурова Э.А., Савушкин А.В., Губко А.В. и др. Особенности антикоагулянтной терапии у больных раком толстой кишки в зависимости от нарушений гомеостаза // Колопроктология. - 2015. - № 2 (52).- С. 37-43. (28)
46. Хороненко В.Э., Чиссов В.И., Суворин П.А., Баскаков Д.С. Периоперационная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в плановой онкохирургии // Исследования и практика в медицине. - 2016. - Т. 3, № 4. - С. 61-69. (29)
47. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):432-40. [Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial Hypertension. 2016;22 (5):432–40.] DOI:10.18705 / 1607-419X-2016-22-5-432-440. (30)
48. Электронный ресурс: <https://www.pfizer.ru/news/for-the-media/press-releases/press-releases-all/eliquisregistration> (дата обращения: 4.02.18). (31)
49. Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2015. — Т.11. — №2. — С.149—152. [Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich V, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP — Yaroslavl register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):149—152. (In Russ).] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152>. (32)
50. Agnelli G., Gitt A.K., Bauersachs R. et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice - study rationale and protocol of the European PREFER in VTE Registry // Thromb J. – 2015. – Vol. 13. – P. 41. (33)
51. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of dementia and mild cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). J Am Heart Assoc 2017;6:e006014. (34)

52. Alonso A., Lopez F. L., Matsushita K., Loehr L. R., Agarwal S. K., Chen L. Y., Soliman E. Z., Astor B. C., Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. – 2011. – T. 123, № 25. – C. 2946-53. (35)
53. Ananthapanyasut W., Napan S., Rudolph E. H., Harindhanavudhi T., Ayash H., Guglielmi K. E., Lerma E. V. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2010. – T. 5, № 2. – C. 173-81. (36)
54. Apenteng PN, Gao H, Hobbs FDR, et al. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry. *BMJOpen*. 2018;8:e018905. DOI:10.1136/bmjopen-2017-018905. (37)
55. Apostolakis S., Lane D. A., Buller H., Lip G. Y. Comparison of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. // *Thromb Haemost*. – 2013. – T.110, № 5. – C. 1074–1079. DOI: 10.1160/TH13-07-0552. (38)
56. Aromolaran AS, Boutjdir M. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Front Physiol* 2017;8:431. (39)
57. Ayoub K., Nairooz R., Almomani A. et al. Perioperative Heparin Bridging in Atrial Fibrillation Patients Requiring Temporary Interruption of Anticoagulation: Evidence from Meta-analysis. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2016. – Vol. 25 (9). – P. 2215-2221. (40)
58. Azar RR, Ragy HI, Kozan O, El Khuri M, Bazergani N, Marler S, Teutsch C, Ibrahim M, Lip GYH, Huisman MV. Antithrombotic treatment pattern in newly diagnosed atrial fibrillation patients and 2-year follow-up results for dabigatran-treated patients in the Africa/Middle-East Region: Phase II results from the GLORIA-AF registry program. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Apr 10;34:100763. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100763. PMID: 33912651; PMCID: PMC8065192. (41)

59. Baber U., Howard V. J., Halperin J. L., Soliman E. Z., Zhang X., McClellan W., Warnock D. G., Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2011. – T. 4, № 1. – C. 26-32. (42)
60. Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2012;13:5. (43)
61. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Garg N, Mohamad T, Afonso L, Jacob S. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *The American Journal of Medicine* 2010 Jul;123(7):646-51. (44)
62. Bansal N., Zelnick L. R., Alonso A., Benjamin E. J., de Boer I. H., Deo R., Katz R., Kestenbaum B., Mathew J., Robinson-Cohen C., Sarnak M. J., Shlipak M. G., Sotoodehnia N., Young B., Heckbert S. R. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – T. 12, № 9. – C. 1386-1398. (45)
63. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, Hankey GJ, Nessel CC, Singer DE, Berkowitz SD, Piccini JP, Mahaffey KW, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015 Oct;170(4):675-682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26386791. (46)
64. Barakat, A.F.; Jain, S.; Masri, A.; Alkukhun, L.; Senussi, M.; Sezer, A.; Wang, Y.; Thoma, F.; Bhonsale, A.; Saba, S.; et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients Across Different Body Mass Index Categories. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2021, 7, 649–658. (47)
65. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr* 2017;40:189-93. (48)

66. Bassand JP, Apenteng PN, Atar D, Camm AJ, Cools F, Corbalan R, Fitzmaurice DA, Fox KA, Goto S, Haas S, Hacke W, Jerjes-Sanchez C, Koretsune Y, Heuzey JL, Sawhney JP, Oh S, Stępińska J, Cate VT, Verheugt FW, Kayani G, Pieper KS, Kakkar AK, Garfield-Af Investigators FT. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol.* 2021 Jan;17(1):19-38. doi: 10.2217/fca-2020-0014. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32696663. (49)
67. Beyer-Westendorf J., Gelbricht V., Forster K. et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden Noac Registry // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1888-1896.
68. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013;44(11):3103—8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002329. (51)
69. Blandino A., Bianchi F., Biondi-Zoccai G. et al. Apixaban for periprocedural anticoagulation during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 1691 patients // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 46 (3). – P. 225-236. (52)
70. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. PRADAXA. Product Monograph. // – December 15, 2016. – C. 1 - 70. (53)
71. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace.* 2018; 1;20(5):747—757. DOI: 10.1093/europace/eux301. (54)
72. Boriani G., Savelieva I., Dan G. A., Deharo J. C., Ferro C., Israel C. W., Lane D. A., La Manna G., Morton J., Mitjans A. M., Vos M. A., Turakhia M. P., Lip G. Y., reviewers D. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace.* – 2015. – T. 17, № 8. – C. 1169-96. (55)

73. Boyd CM, Fortin M. Future of Multimorbidity Research: How Should Understanding of Multimorbidity Inform Health System Design? *Public Health Reviews*. 2010;32 (2):451–74. DOI:10.1007 / BF03391611. (56)
74. Boyd CM, Kent DM. Evidence-Based Medicine and the Hard Problem of Multimorbidity. *Journal of General Internal Medicine*. 2014;29 (4):552–3. DOI:10.1007 / s11606-013-2658-z. (57)
75. Brotman D.J., Streiff M.B. Overuse of bridging anticoagulation for patients with venous thromboembolism: first, do no harm // *JAMA Intern Med*. – 2015. – Vol. 175. – P. 1169–1170. (58)
76. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al for the GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:307—314. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309832>. (59)
77. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al, on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015 Sep 1. pii: ehv466. (60)
78. Campbell-Scherer D. Multimorbidity challenge of evidence-based medicine. *Evidence Based Med* 2010; 15: 165–6. (61)
79. Cappato R., Marchlinski F.E., Hohnloser S.H. et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36. – P. 1805–1811. (62)
80. Chang M, Yu Z, Shenker A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016 May;56(5):637-45. (63)
81. Chang M., Yu Z., Shenker A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban // *J Clin Pharmacol*. – 2016. – Vol. 56. – P. 637–645. (64)

82. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83. (65)
83. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40(5): 373-383. (66)
84. Clark N.P., Witt D.M., Davies L.E., et al. Bleeding, recurrent venous thromboembolism, and mortality risks during warfarin interruption for invasive procedures. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1163-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.1843. (67)
85. Claxton JS, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, Lewis TT, Alonso A. Geographic Disparities in the Incidence of Stroke among Patients with Atrial Fibrillation in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Apr;28(4):890-899. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.005. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30583824; PMCID: PMC6475902. (68)
86. Clinical guidelines “Diagnostics and treatment of atrial fibrillation” of the All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing (VNOA) in cooperation with the Russian Cardiological Society (RSC) and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. (In Russ.) Клинические рекомендации “Диагностика и лечение фибрилляции предсердий” Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017 год. (69)
87. Collins A., Kasiske B., Herzog C., Chavers B., Foley R., Gilbertson D., Grimm R., Liu J., Louis T., Manning W., Matas A., McBean M., Murray A. M., Peter W., Xue J., Fan Q., Guo H., Li Q., Li S., Roberts T., Snyder J., Solid C., Wang C., Weinhandl E., Arko C., Chen S., Dalleska F., Daniels F., Dunning S., Ebben J., Frazier E., Johnson R., Sheets D., Wang X., Forrest B., Berrini D., Constantini E., Everson S., Frederick P., Eggers P., Agodoa L. United States Renal Data System 2005 Annual Data Report

Abstract.US Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2005. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.12.001. (70)

88. Connolly S. J., Wallentin L., Ezekowitz M. D., Eikelboom J., Oldgren J., Reilly P. A., Brueckmann M., Pogue J., Alings M., Amerena J. V., Avezum A., Baumgartner I., Budaj A. J., Chen J.-H., Dans A. L., Darius H., Pasquale G. D., Ferreira J., Flaker G. C., Flather M. D., Franzosi M. G., Golitsyn S. P., Halon D. A., Heidbuchel H., Hohnloser S. H., Huber K., Jansky P., Kamensky G., Keltai M., Kim S. S., Lau C.-P., Heuzey J.-Y. L., Lewis B. S., Liu L., Nanas J., Omar R., Pais P., Pedersen K. E., Piegas L. S., Raev D., Smith P. J., Talajic M., Tan R. S., Tanomsup S., Toivonen L., Vinereanu D., Xavier D., Zhu J., Wang S. Q., Duffy C. O., Themeles E., Yusuf S. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study // *Circulation*. – 2013. – T. 128. – C. 237-243. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139. (71)

89. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyne C et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817. (72)

90. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS₂ to the CHA₂DS₂-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment / D. F. Katz, T. M. Maddox, M. Turakhia [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10. – P. 003476. (73)

91. Coresh J., Selvin E., Stevens L. A., Manzi J., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // *JAMA*. – 2007. – T. 298, № 17. – C. 2038-47. DOI: 10.1001/jama.298.17.2038. (74)

92. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 221–9. (75)

93. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-12.

- (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12. doi:10.14341/DM2004116-17. (76)
94. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. doi:10.14341/DM8664. (77)
95. Del-Carpio M. F., Gharacholou S., Munger T.M., Friedman P.A., Asirvatham, S. J., Packer, D. L., & Noseworthy, P. (2016). Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation // *Am J Cardiol*. – Т. 117, № 1. – С. 69-75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046. (78)
96. Deo R., Katz R., Kestenbaum B., Fried L., Sarnak M. J., Psaty B. M., Siscovick D. S., Shlipak M. G. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects // *J Card Fail*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 55-60. (79)
97. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193-203. (80)
98. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38(12):852—859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv643. (81)
99. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;21;38(12):860-868. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069. (82)
100. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. *Thromb Res*. 2016 Sep;145:24-6. (83)
101. Dimatteo C. [и др.]. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability // *Thrombosis Research*. 2016. (145). С. 24–26. (84)
102. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G., Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability //

- Thrombosis Research. – 2016. – T.144. – C. 1–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.025. (85)
103. Dimatteo C., D'Andrea G., Vecchione G., Paoletti O., Cappucci F., Tiscia G., Margaglione M. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability // Thrombosis Research. – 2016. – T.144. – C. 1–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.05.025. (86)
104. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol.* 2014 Jun;21(3):134-43. doi: 10.3747/co.21.1864. PMID: 24940094; PMCID: PMC4059798. (87)
105. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S. et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 823-833. (88)
106. Ezekowitz M.D., Nagarakanti R., Noack H. et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134 (8). – P. 589-598. (89)
107. Fabbri E, Zoli M, Gonzalez-Freire M, Salive ME, Studenski SA, Ferrucci L. Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2015;16 (8):640–7. DOI:10.1016 / j. jamda. 2015.03.013. (90)
108. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res.* 2015 Feb;135 Suppl 1:S8-S11. doi: 10.1016/S0049-3848(15)50432-5. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25903541. (91)
109. Fanola C. L., Mooney D., Cowan A. J., Ko D., Sisson E. K., Henault L. E., Tripodis Y., Hylek E. M. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants // *Am Heart J.* – 2017. – T. 184. – C. 150-155. (92)
110. Fox K. A., Piccini J. P., Wojdyla D., Becker R. C., Halperin J. L., Nessel C. C., Paolini J. F., Hankey G. J., Mahaffey K. W., Patel M. R., Singer D. E., Califf R. M.

Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // *Eur Heart J.* – 2011. – T. 32, № 19. – C. 2387-94. (93)

111. Fox KAA, Virdone S, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Oto A, Misselwitz F, Piccini JP, Dalgaard F, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. GARFIELD-AF risk score for mortality, stroke, and bleeding within 2 years in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022 Mar 2;8(2):214-227. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab028. PMID: 33892489; PMCID: PMC8888127. (94)

112. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VWY, Levin LA, Lip GYH, Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan BP, SCREEN CollaboratorsAF-. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-1867.(95)

113. Frost CE, Song Y, Shenker A et al. Effects of age and sex on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jun;54(6):651-62. (96)

114. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016 May 21;37(20):1591-602. doi: 10.1093/eurheartj/ehw007. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26888184. (97)

115. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism,

mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1591-602. doi: 10.1093/eurheartj/ehw007. Epub 2016 Feb 16. PMID: 26888184. (98)

116. Garcia D., Alexander J.H., Wallentin L. et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs. warfarin undergoing procedures // *Blood*. – 2014. – Vol. 124. – P. 3692-3698. (99)

117. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010. (100)

118. Go A. S., Fang M. C., Udaltsova N., Chang Y., Pomernacki N. K., Borowsky L., Singer D. E., Investigators A. S. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. – 2009. – T. 119, № 10. – C. 1363-9. (101)

119. Go A. S., Fang M. C., Udaltsova N., Chang Y., Pomernacki N. K., Borowsky L., Singer D. E., Investigators A. S. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation*. – 2009. – T. 119, № 10. – C. 1363-9. (102)

120. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21870978. (103)

121. Grymonprez M, Capiiau A, De Backer TL, Steurbaut S, Boussery K, Lahousse L. The impact of underweight and obesity on outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis on the obesity paradox. *Clin Cardiol*. 2021 May;44(5):599-608. (104)

122. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:410-9. (105)
123. Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2013 Jun;36(6):748-56. (106)
124. Guillaume Paré, Niclas Eriksson, Thorsten Lehr, et al. Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding. *Circulation*. 2013;127:1404-1412; originally published online March 6, 2013. (107)
125. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;21;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486. (108)
126. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017;288:1-8.
127. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart* 2020;heartjnl-2020-317923. (109)
128. Harel Z., Sholzberg M., Shah P. S., Pavenski K., Harel S., Wald R., Bell C. M., Perl J. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD // *J Am Soc Nephrol*. – 2014. – T. 25, № 3. – C. 431-42. (110)
129. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi:

- 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505. (112)
130. Huang HK, Liu PP, Lin SM, et al. Diabetes-Related Complications and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Different Oral Anticoagulants : A Nationwide Analysis. *Ann Intern Med*. 2022 Feb 15 doi: 10.7326/M21-3498. Epub ahead of print. PMID: 35157495. (113)
131. Huisman MV, Ma CS, Diener HC, et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. *Europace*. 2016;18(9):1308—18. DOI: 10.1093/europace/euw073.(114)
132. Huisman MV, Teutsch C, Lu S, et al. Dabigatran versus vitamin K antagonists for atrial fibrillation in clinical practice: final outcomes from Phase III of the GLORIA-AF registry. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(5):548-559. doi:10.1007/s00392-021-01957-1. (115)
133. Huisman, Menno V et al. “Dabigatran versus vitamin K antagonists for atrial fibrillation in clinical practice: final outcomes from Phase III of the GLORIA-AF registry.” *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* vol. 111,5 (2022): 548-559. doi:10.1007/s00392-021-01957-1. (116)
134. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(1):56–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004. (117)
135. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125–51.(118)

136. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665. (119)
137. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. (120)
138. Kannan A., Poongkunran C., Shenoy S., Abidov A. Perioperative Management of Anticoagulation Review of Latest Evidence. *Am J Ther*. 2016;23(2):474-84. DOI:10.1097/MJT. 0000000000000121. (121)
139. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman EM. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016 May 20;5(5):e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432. PMID: 27207971; PMCID: PMC4889207. (122)
140. Kimachi M., Furukawa T. A., Kimachi K., Goto Y., Fukuma S., Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – T. 11. – C. CD011373. (123)
141. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. 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 (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6—14. DOI: 10.1093/europace/eut263.(124)

142. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567408. (125)
143. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul, 72 (2) 141–153. (126)
144. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210. (127)
145. Kovacs R.J., Flaker G.C., Saxonhouse S.J. et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1340-60. DOI:10.1016/j.jacc.2015.01.049. (128)
146. Kryukov AV, Sychev DA, Andreev DA, Ryzhikova KA, Grishina EA, Ryabova AV, Loskutnikov MA, Smirnov VV, Konova OD, Matsneva IA, Bochkov PO. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Mar 22;11:43-49. doi: 10.2147/PGPM.S157111. PMID: 29606886; PMCID: PMC5868588. (129)
147. Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):157. DOI: 10.1186/s12933-019-0953-7. (130)
148. Liesenfeld K. H., Lehr T., Dansirikul C., Reilly P. A., Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Wallentin L., Haertter S., Staab A. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. // *Thromb Haemost.* – 2011. – T. 9. – C. 2168–2175. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x. (131)

149. 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. (132)
150. Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). Journal of the American College of Cardiology. Vol. 63, No. 4, 2014. (133)
151. Marcos E. G., Geelhoed B., Van Der Harst P., Bakker S. J. L., Gansevoort R. T., Hillege H. L., Van Gelder I. C., Rienstra M. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study // Europace. – 2017. – T. 19, № 12. – C. 1930-1936. (134)
152. Marinigh R., Lane D. A., Lip G. Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk // J Am Coll Cardiol. – 2011. – T. 57, № 12. – C. 1339-48. (135)
153. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2017 Jul;28(7):2241-2248. (136)
154. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. ThrombHaemost. 2017 Dec;117(12):2376—2388. DOI:10.1160/TH17-08-0555.(137)
155. Muche-Borowski C, Lüthmann D, Schäfer I, Mundt R, Wagner H-O, Scherer M. Development of a meta-algorithm for guiding primary care encounters for patients with multimorbidity using evidence-based and case-based guideline development methodology. BMJ Open. 2017;7 (6):e015478. DOI:10.1136 / bmjopen-2016–015478. (138)
156. Myat Moe M.M., Redla S. Incidental pulmonary embolism in oncology patients with current macroscopic malignancy: incidence in different tumor type and impact of delayed treatment on survival outcome. Br J Radiol. 2018:20170806. DOI:10.1259/bjr.20170806. (139)

157. Naser N, Dilic M, Durak A, Kulic M, Pepic E, Smajic E et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia Socio Medica*. 2017;29(4):231–6. DOI: 10.5455/msm.2017.29.231-236. (140)
158. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and metaanalysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;67:130–8. DOI:10.1016 / j. archger. 2016.07.008. (141)
159. Obrezan AG. Difficult questions of oral anticoagulant therapy. *Arithmology Bulletin*. 2017;(88):68-72. (In Russ.) Обрезан А.Г. Трудные вопросы пероральной антикоагулянтной терапии. *Вестник аритмологии*. 2017;(88):68-72. (142)
160. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123(7):638-45. (143)
161. Ono K., Hidaka H., Koyama Y., et al. Effects of heparin bridging anticoagulation on perioperative bleeding and thromboembolic risks in patients undergoing abdominal malignancy surgery. *J Anesth*. 2016;30(4):723-6. DOI:10.1007/s00540-016-2187-0. (144)
162. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC; ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC. Heart Failure* 2017 Jan;5(1):44-52. (145)
163. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, Monteiro P, Quinn TJ, Ropers D, Sergi G, Verheugt FWA, Wehling M. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020 Jul;37(7):539-548. doi: 10.1007/s40266-020-00771-0. Erratum in: *Drugs Aging*. 2021 Jul;38(7):637-638. PMID: 32500503; PMCID: PMC8203545. (146)
164. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fi brillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J*. 2011;162(4):606—612. (147)
165. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R., de Vos C. B., Crijns H. J., Lip G. Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with

atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. – 2010. – Т. 138, № 5. – С. 1093-100. (148)

166. Plitt A, Zelniker TA, Park JG, McGuire DK, Ruff CT, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58 634 patients across four randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Apr 9;7(FI1):f40-f49. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa120. PMID: 33063112. (149)

167. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108. Epub 2002 Jul 12. PMID: 12393647. (150)

168. Proietti M, Guiducci, E, Cheli P, Lip GYH. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke* 2017 Apr;48(4):857-66. (151)

169. Recommendations for diabetes, prediabetes and cardiovascular disease EASD/ESC. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(3):7–61. [Russian: Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(3):7-61]. (152)

170. Reilly P. A., Lehr T., Haertter S., Connolly S. J., Yusuf S., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Nehmiz G., Wang S., Wallentin L., RE-LY Investigators. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Т. 63, № 4. – С. 321-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.104. (153)

171. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of

- Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4;63(4):321-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.104. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24076487.(154)
172. Reinhardt SW, Desai NR, Tang Y, Jones PG, Ader J, Spertus JA. Personalizing the decision of dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation: A secondary analysis of the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapY (RE-LY) trial. *PLoS One*. 2021 Aug 19;16(8):e0256338. doi: 10.1371/journal.pone.0256338. PMID: 34411158; PMCID: PMC8376053. (155)
173. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. et al. Clinical recommendations RKO, VNOA and ASSH 'Diagnosis and treatment of atrial fibrillation' 2017. 211p. Av. at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шлякто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. и др. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2017. 211с. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf>]. (156)
174. Rodeghiero F., Tosetto A., Abshire T., Arnold D. M., Coller B., James P., Neunert C., Lillicrap D. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders // *Thromb Haemost.* – 2010. – Т. 8, № 9. – С. 2063–5. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975. (157)
175. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart*. 2018 Dec 9;5(2):e000931. doi: 10.1136/openhrt-2018-000931. Erratum in: *Open Heart*. 2020 Mar 4;7(1):e000931corr1. PMID: 30613418; PMCID: PMC6307577. (158)
176. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, Hanna M, Hijazi Z, Jansky P, Lopes RD, Wallentin L. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *European Heart Journal* 2016 Oct;37(38):2869-78. (159)
177. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E., Nairooz R., Mukherjee D., Halperin J. L. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials // *Can J Cardiol.* – 2014. – Т. 30, № 8. – С. 888-97. (160)

178. Schulman S., Carrier M., Lee A.Y. et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – P. 167–173. (161)
179. Schwartzberg S., Lev E. I., Sagie A., Korzets A., Kornowski R. The Quandary of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease // *Am J Cardiol*. – 2016. – T. 117, № 3. – C. 477-82. (162)
180. Sebaaly J, Kelley D. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother*. 2020 Nov;54(11):1144-1158. doi: 10.1177/1060028020923584. Epub 2020 May 22. PMID: 32443941. (163)
181. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, J. Davies G, Molokhia M. / Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. / *Circulation*. 2015;132:194-204. (164)
182. Sherwood M.W., Douketis J.D., Patel M.R. et al. Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from the rivaroxaban once daily, oral, direct factor-Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 1850-1859. (165)
183. Shimizu Y., Maeda K., Imano H., Ohira T., Kitamura A., Kiyama M., Okada T., Ishikawa Y., Shimamoto T., Yamagishi K., Tanigawa T., Iso H. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) // *Stroke*. – 2011. – T. 42. – C. 2531–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600759. (166)
184. Skripka A, Sychev D, Bochkov P, Shevchenko R, Krupenin P, Kogay V, Listratov A, Krainyaya A, Gurinovich O, Sokolova A, Napalkov D, Fomin V. Factors Affecting Trough Plasma Dabigatran Concentrations in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Apr;27(2):151-156. doi: 10.1007/s40292-020-00373-2. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32215878. (167)
185. Soliman E. Z., Prineas R. J., Go A. S., Xie D., Lash J. P., Rahman M., Ojo A., Teal V. L., Jensvold N. G., Robinson N. L., Dries D. L., Bazzano L., Mohler E. R., Wright J. T., Feldman H. I., Group C. R. I. C. C. S. Chronic kidney disease and prevalent atrial

fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) // *Am Heart J.* – 2010. – T. 159, № 6. – C. 1102-7. (168)

186. Sophie Testa, Armando Tripodi, Cristina Legnani, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thrombosis Research* 137 (2016) 178–183. (169)

187. Sparkenbaugh E. M., Chanrathammachart P., Mickelson J., van Ryn J., Hebbel R. P., Monroe D. M., Mackman N., Key N. S., Pawlinski R. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease // *Blood.* – 2014. – T. 123, № 11. – C. 1747-56. DOI: 10.1182/blood-2013-08-523936. (170)

188. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects // *Br J Clin Pharmacol.* – 2007. – T. 64, № 3. – C. 292–303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x. (171)

189. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study // *Clin Pharmacokinet.* – 2010. – T. 49, № 4. – C. 259–268. DOI: 10.2165/11318170-000000000-00000. (172)

190. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136. (173)

191. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325. (174)

192. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;00:1-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136. (175)

193. Steinberg B. A., Shrader P., Thomas Laine, Ansell Jack, Fonarow Gregg C., Gersh Bernard J., Kowey Peter R., Mahaffey Kenneth W., Naccarelli Gerald, Reiffel James, Singer Daniel E., Peterson Eric D., Piccini J. P., ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – T. 68, №24. – C. 2597-2604. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.966. (176)

194. Steinberg B.A., Peterson E.D., Kim S. et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 488–494. (177)

195. Steinberg BA, Blanco RG, Ollis D, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: rationale and design of the ORBITAF II registry. *Am Heart J.* 2014;168(2):160-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.005. (178)

196. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PMID: 23732715. (179)

197. Stratton MA, Anderson FA, Bussey HI, Caprini J, Comerota A, Haines ST, Hawkins DW, O'Connell MB, Smith RC, Stringer KA. Prevention of venous thromboembolism: adherence to the 1995 American College of Chest Physicians consensus guidelines for surgical patients. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 14;160(3):334-40. doi: 10.1001/archinte.160.3.334. PMID: 10668835. (180)

198. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group / Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review / *Neurology.* 2007;69(6):546. (50) (181)

199. Sussman M, Di Fusco M, Tao CY, Guo JD, Gillespie JA, Ferri M, Adair N, Cato MS, Shirshorshidian I, Barnes GD. The IMPact of untreated non-Valvular atrial

- fibrillation on short-term clinical and economic outcomes in the US Medicare population: the IMPROVE-AF model. *J Med Econ.* 2021 Jan-Dec;24(1):1070-1082. doi: 10.1080/13696998.2021.1970954. PMID: 34415229. (182)
200. Sychev D, Skripka A, Ryzhikova K, Bochkov P, Shevchenko R, Krupenin P, Ivashchenko D, Kogay V, Listratov A, Krainyaya A, Gurinovich O, Sokolova A, Napalkov D, Fomin V. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Mar 5;35(1):j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. doi: 10.1515/dmpt-2019-0029. PMID: 32134727. (183)
201. Testa S., Tripodi A., Legnani C., Pengo V., Abbate R., Dellanoce C., Carraro P., Salomone L., Paniccia R., Paoletti O., Poli D., Palareti G. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics // *Thrombosis Research.* – 2016. – T. 137. – C. 178–183. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.12.001. (184)
202. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Stamatellopoulos K., Laggouranis A., Vemmos K.N. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – T. 24. – C. 194–200. DOI: 10.1093/ndt/gfn471. (185)
203. Turakhia M. P., Blankestijn P. J., Carrero J. J., Clase C. M., Deo R., Herzog C. A., Kasner S. E., Passman R. S., Pecoits-Filho R., Reinecke H., Shroff G. R., Zareba W., Cheung M., Wheeler D. C., Winkelmayr W. C., Wanner C., Participants C. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // *Eur Heart J.* – 2018.10.1093/eurheartj/ehy060. (186)
204. Ueshima S, Hirab D, Fujii R. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet Genomics.* 2017 Sep;27(9):329-336. (187)
205. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia MP, Heidbuchel H, Hu YF, Chen LY, Couderc JP, Cronin EM, Estep JD, Grieten L, Lane DA, Mehra R, Page A, Passman R,

- Piccini JP, Piotrowicz E, Piotrowicz R, Platonov PG, Ribeiro AL, Rich RE, Russo AM, Slotwiner D, Steinberg JS, Svennberg E. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Expert Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia-Pacific Heart Rhythm Society. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Feb;14(2):e009204. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009204. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33573393; PMCID: PMC7892205. (188)
206. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ.* 2018 Jul 4;362:k2505. doi: 10.1136/bmj.k2505. Erratum in: *BMJ.* 2018 Oct 18;363:k4413. PMID: 29973392; PMCID: PMC6031213. (189)
207. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ / A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / *JAMA.* 2003;290(8):1049. (49) (190)
208. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., Nagai K., Roden D. M., Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study // *Am Heart J.* – 2009. – T. 158, № 4. – C. 629-36. (191)
209. Wehling M, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, Monteiro P, Quinn TJ, Ropers D, Sergi G, Verheugt FWA. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging.* 2017 Jul;34(7):499-507. doi: 10.1007/s40266-017-0466-6. PMID: 28493216. (192)
210. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Röther J, Cacoub PP, Verhagen HJ, Bax JJ, Poldermans D. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry.

- Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Jul;40(1):9-16. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.003. Epub 2010 Apr 10. PMID: 20385507. (193)
211. Wittchen HU. What is comorbidity – fact or artifact? Br J Psychiatry 1996; 168 (Suppl.): 9–16. (194)
212. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. JACC. Critical Electrophysiology 2015 Jun;1(3):139-52. (195)
213. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., Merzeliak O., Toashi M., Orion D., Sela B.A., Tanne D. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. Stroke. – 2009. – T. 40. – C. 1296–303. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.520882. (196)
214. Youness H.A., Keddissi J., Berim I., Awab A. Management of oral antiplatelet agents and anticoagulation therapy before bronchoscopy. J Thorac Dis. 2017;9(Suppl 10):1022-33. DOI:10.21037/jtd.2017.05.45. (197)
215. Zhang D, He K, Herbst JJ et al. Characterization of Efflux Transporters Involved in Distribution and Disposition of Apixaban. Drug Metab Dispos 41:827–835, April 2013. (198)
216. Zhu W, Wan R, Liu F, Hu J, Huang, Li J, Hong K. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. Journal of the American Heart Association 2016 Sep;5(9):e004006.
217. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // Clin Epidemiol. – 2014. – T. 6. – C. 213-20. (199)