

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Фомин Виктор Викторович

Официальные оппоненты:

Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой

Михин Вадим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2, заведующий кафедрой

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» декабря 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. 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 количество исследований, посвященных проблемам патофизиологии, развития осложнений и лечения ФП. Однако до настоящего времени 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 тромбозомболических 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. Антикоагулянтная терапия снижает риск инсульта и системных эмболий при ФП во всей популяции пациентов с ФП. Преимущества ПОАК перед антагонистами витамина К заключаются в более быстром начале действия, меньшем количестве лекарственных и пищевых взаимодействий, предсказуемом антикоагулянтном эффекте, который не требует лабораторного мониторинга показателей гемостаза [Eriksson B. I., Quinlan D. J., 2011].

В большинстве зарубежных и российских эпидемиологических исследованиях оценивались факторы риска, связанные с вероятностью развития первичного ишемического инсульта кардиоэмболического типа [Camm J.A., Singer D.E., 2014]. Однако рандомизированные клинические исследования по ПОАК проводились на популяции в целом, без учета особенностей применения у коморбидных пациентов с различной сопутствующей патологией. Изучение всех 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]. 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.

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, составляют 1-2 года. Полученные данные свидетельствуют о необходимости создания новых регистров для больных ФП и увеличения масштаба таких исследований в России.

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 (более 4 лет) приема прямых оральных антикоагулянтов.
2. Выявить имеющиеся взаимосвязи индивидуальных характеристик у 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) в течение 4 лет и более.

4. Проанализировать вклад экзогенно-конституционального ожирения в развитие тромбозных 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 тромбозных осложнений, получающих прямые оральные антикоагулянты.

2. Впервые доказано влияние индекса коморбидности Чарльсона и отдельных сопутствующих патологий на вероятность развития тромбозных 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 оральными 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 $p = 1/(1+e^{-z}) * 100\%$ $z = 0.469 * \text{ХНВ} + 0.134 * \text{ХИМТ} + 0.79 * \text{ХиПП} + 0.026 * \text{ХВН} - 1.4 * \text{ХстХБП} - 0.04 * \text{ХКК} - 0.724 * \text{Хстат} - 2.54$, где p – вероятность возникновения кровотечения (%), ХНВ – количество баллов по шкале HAS-BLED, ХИМТ – индекс массы тела

(кг/м²), ХиПП – прием ингибиторов протонной помпы (иПП) (0 – не принимает, 1 – принимает), ХВН – время наблюдения (мес.), ХстХБП – стадия ХБП, ХКК – клиренс креатинина (мл/мин), Хстат – 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 данные способны внести вклад в область знаний о применении прямых оральных антикоагулянтов у категории пациентов с высоким тромбоэмболическим 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, тромбоэмболические 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 исследовании результаты являются существенными с точки зрения 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, составившей 6,2%;

- являются важным с точки зрения прогнозирования исходов у пациентов фибрилляцией предсердий, позволяют 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, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, 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* (*C3435T*) 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.

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.

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 клинко-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 клинко-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 %.

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:

- 1) Словения. Любляна 2018 г. Europrevent Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and diabetic or non-diabetic chronic kidney disease
- 2) Швеция. Гетеборг 2018 г. The 4th European Stroke Organisation Conference, ESOC 2018
- 3) Москва 2018 г. IV международная конференция: кардиоваскулярная фармакотерапия
- 4) Москва 2019 г. IV Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии ФАКТplus.
- 5) Москва 2019 г. V ежегодная международная конференция «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с рабочей группой Европейского общества кардиологов.
- 6) Москва 2019 г. Вторая Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии.
- 7) Москва 2020 г. Третья Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии, European Society of Pharmacogenomics and Personalised Therapy.
- 8) Москва 2021 г. Научно-образовательная онлайн-конференция 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 теме диссертации

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 страницах 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация выполнена на базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По структуре исследование представляет собой эпидемиологическое наблюдательное продольное когортное исследование, состоявшее из нескольких этапов. Первый этап включал открытое ретроспективное когортное исследование для проведения оценки распространенности клинических факторов риска и анализа их вклада в развитие тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (n=686), получавших прямые оральные антикоагулянты 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 тромбозмболических и геморрагических событий у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

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

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.

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 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

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.

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 тромбоэмболических осложнений) и CHA₂DS₂-VASc (шкала оценки риска ТЭО у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий), а для оценки риска геморрагических осложнений - шкала HAS-BLED.

Анализировали соответствие реально используемых схем для периоперационной АКТ актуальным на момент проведения исследования международным рекомендациям – Европейского общества кардиологов (ESC, 2017) и Европейской ассоциации ритма сердца (EHRA, 2018).

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ

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 кг/м² [25,7;32]. Медиана продолжительности наблюдения составила 56 месяцев (4 года и 8 месяцев) [48;72].

Полная эпидемиологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - 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%
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%
	3В ст.	33,6%
	4 ст.	2%
Анемия		2,2%
Тромбоцитопения		1,2%
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]
HAS-BLED, баллы, Me [IQR]		1 [1; 2]
Индекс Чарльсона, баллы, Me [IQR]		4 [3; 5]
СКФ по СКD-EPI, мкмоль/л/1.73м ² , Me [IQR]		59 [48; 69.9]
Клиренс креатинина, мл/мин, Me [IQR]		64,6 [51.2; 78.3]

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.

Среди сопутствующей ФП патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия - у 671 пациента (98,1% от всех случаев), хроническая болезнь почек - у 298 (43.7%), ишемическая болезнь сердца - у 251 (36.8%) и сахарный диабет – у 152 (22.3%). Кроме того, у 104 пациентов (15,2%) было ОНМК в анамнезе, у 75 (11,0%) – перенесенный ранее инфаркт миокарда и у 57 (8,4%) пациентов - ХСН со сниженной ФВ.

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 2.

Таблица 2 – 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%

Анализ исходов у пациентов, включенных в исследование

В нашем исследовании были зарегистрированы 21 тромбоемболическое событие и 118 кровотечений (из них 103 - малых, 14 - клинически значимых и 1 - большое кровотечение). Эти данные отображены на рисунках 1 и 2.

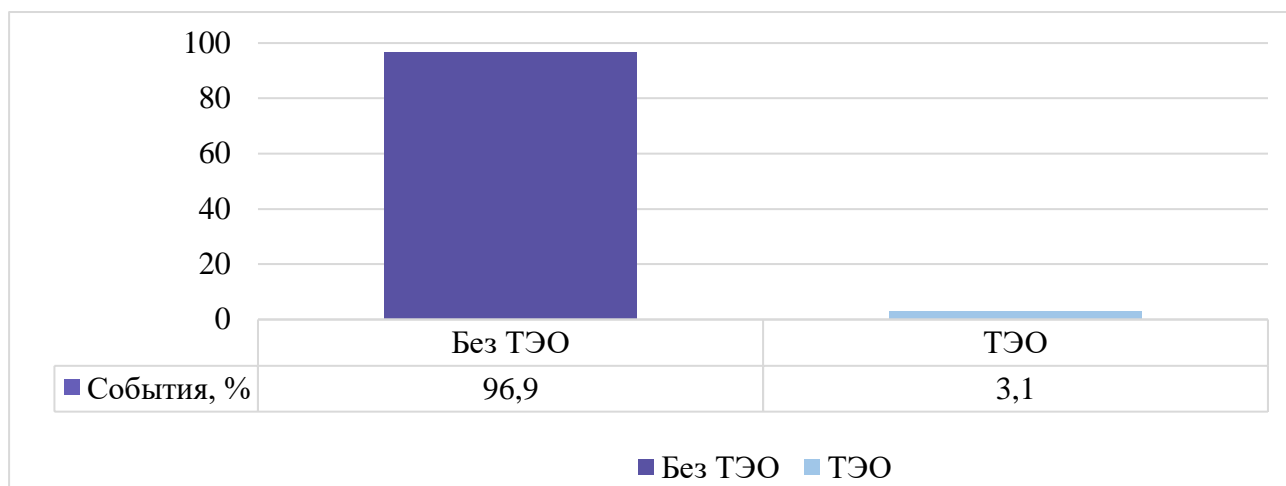


Рисунок 1 – Тромбоемболические осложнения

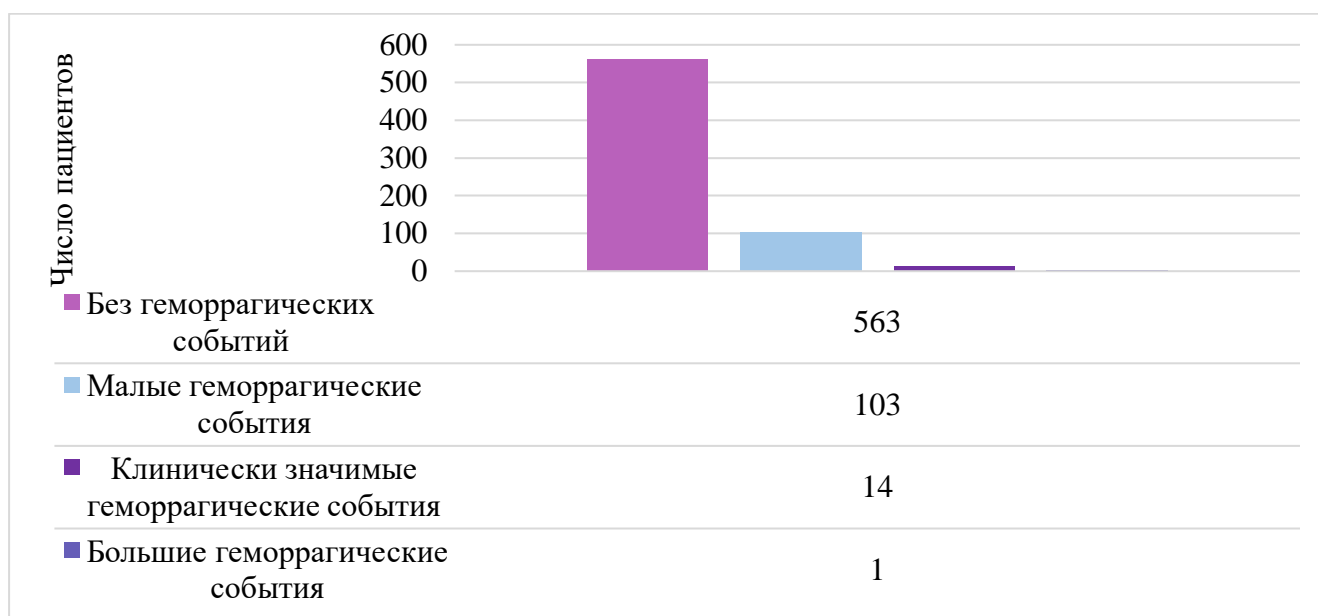


Рисунок 2 – Геморрагические события

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 3.

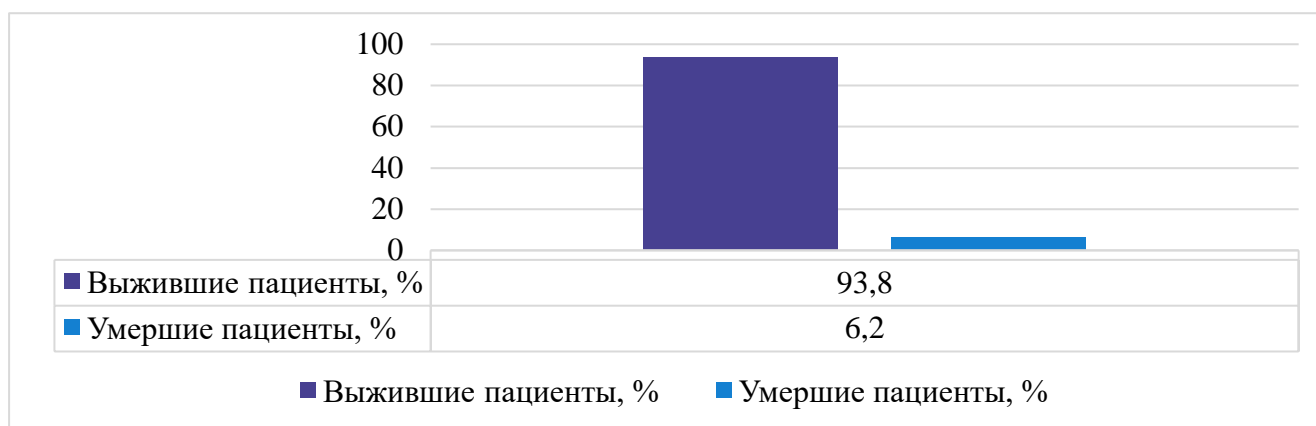


Рисунок 3 – Процент выживших и умерших за время исследования пациентов

С некоторыми пациентами после продолжительного периода наблюдения (≥ 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 3.

Таблица 3 – 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	
СКФ по СКД-ЕРІ, 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}

Продолжение Таблицы 3

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: Достоверные различия между данными в различных столбцах представлены в виде буквенного обозначения (А-В, В-С, А-С)

Достоверные различия клинических характеристик в группах в зависимости от статуса наблюдения представлены на рисунке 4. 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 рисунке 5.

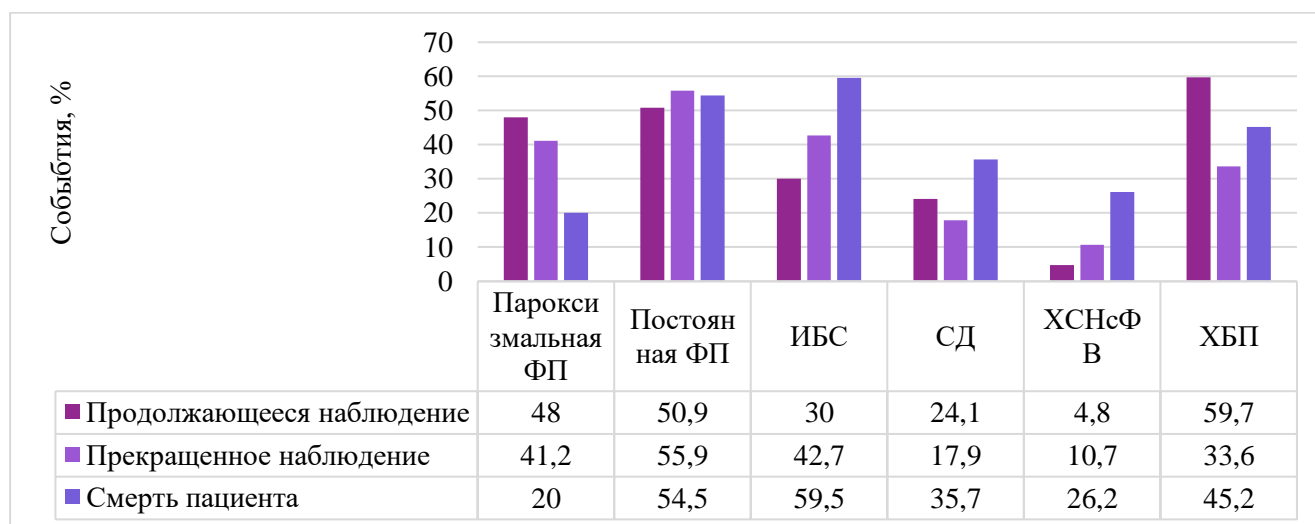


Рисунок 4 – Различия в клинических характеристиках в зависимости от статуса наблюдения

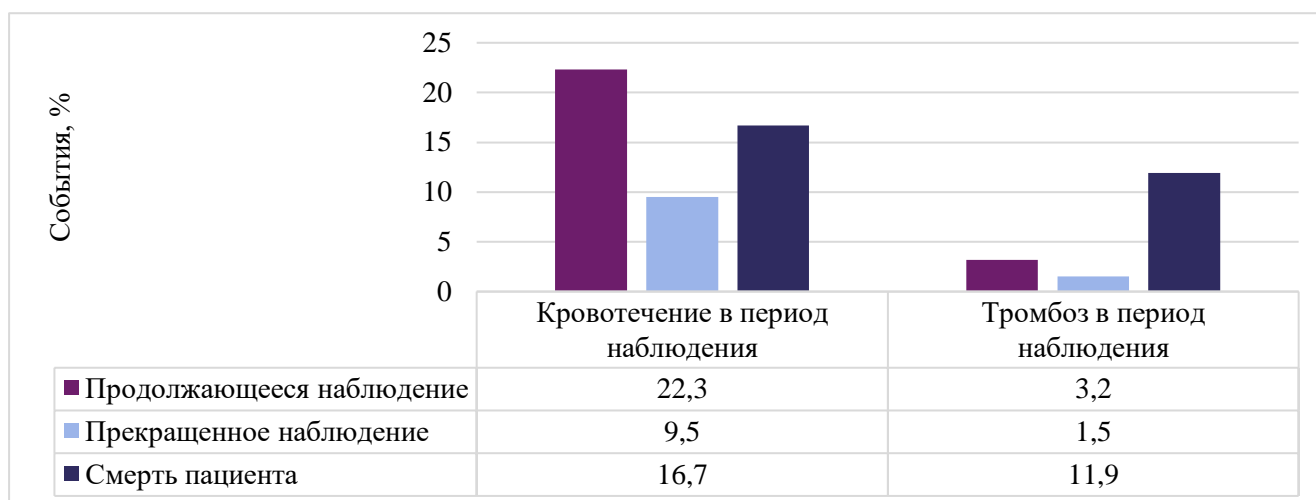


Рисунок 5 – Различия в группах исходов в зависимости от наличия геморрагических и тромбозэмболических осложнений в период наблюдения

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 6.

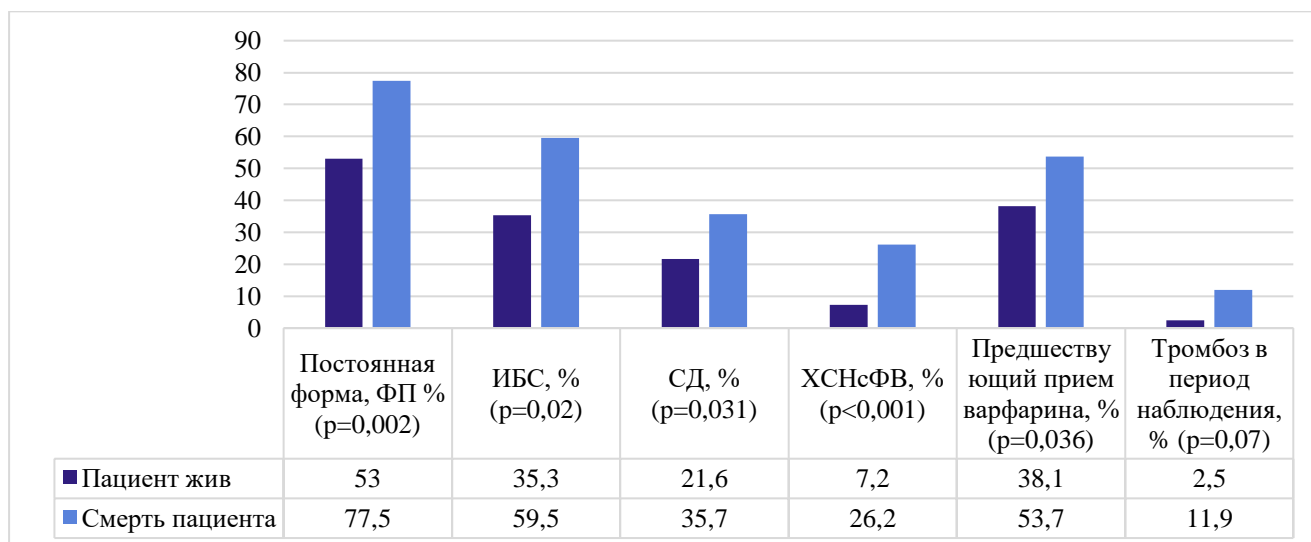


Рисунок 6 – Различия в клинических характеристиках между выжившими и умершими за время наблюдения

При проведении анализа предикторов развития геморрагических осложнений на фоне приема ПОАК в группе с кровотечениями среди клинических характеристик пациентов ИБС встречалась достоверно чаще, чем в группе без кровотечений 34,5% (48,3% vs 34,5%; $p=0,003$). Частота назначения статинов в группе с геморрагическими 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, $p=0,019$) и с большей продолжительностью наблюдения (время наблюдения у пациентов без геморрагических событий составило 56 месяцев [48; 72], у пациентов с геморрагическими событиями - 56 месяцев [56; 72], $p=0.002$).

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 (%), $X_{НВ}$ – количество баллов по шкале HAS-BLED, $X_{ИМТ}$ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), $X_{ИПП}$ – 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).

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 мл/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 7) составила 0.698 ± 0.043 с 95% ДИ: 0.613–0.782. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0.001$). 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% и 52.7%, соответственно.

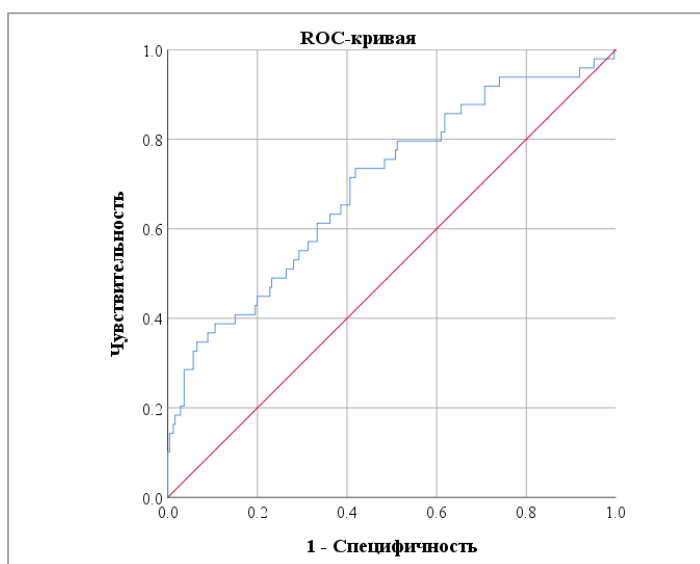


Рисунок 7 - ROC-кривая для логистической регрессионной модели развития кровотечений в зависимости от клиничко-демографических характеристик

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

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 8. Также пациенты с большими кровотечениями имели бóльший балл по шкале HAS-BLED 2.5 [2; 4] ($p < 0.001$).

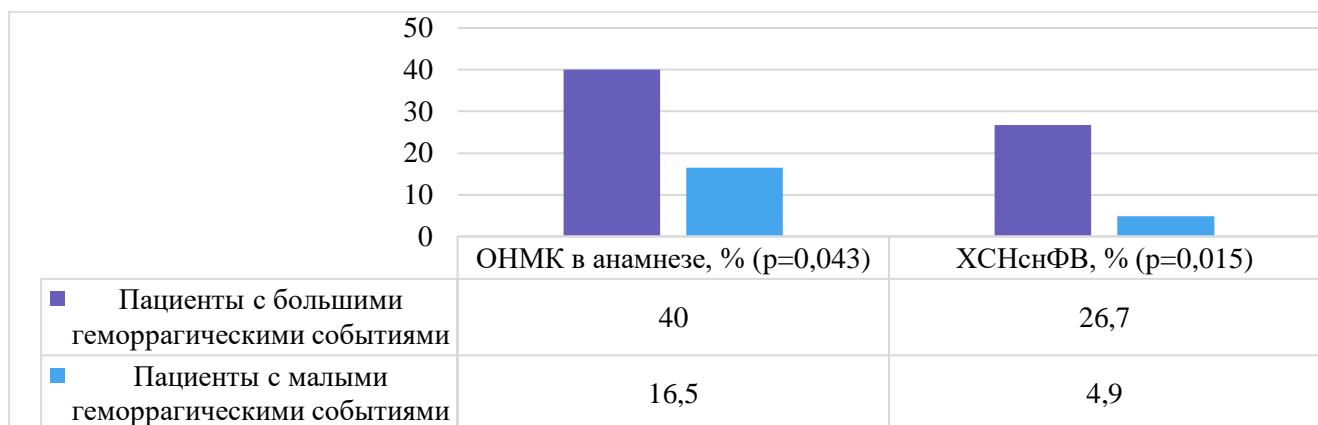


Рисунок 8 – Достоверные различия по клиническим характеристикам в группах пациентов с большими и малыми геморрагическими событиями

При проведении анализа предикторов малых кровотечений было показано, что достоверно чаще эти события возникали 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 ($p=0,002$).

При проведении оценки типов геморрагических событий стоит отметить наличие следующих достоверных взаимосвязей: носовые кровотечения 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 реже - у пациентов, принимавших до начала терапии 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.

Тромбоэмболические осложнения за весь период наблюдения были зарегистрированы у 21 из 686 пациентов, включенных в исследование.

Достоверно чаще ТЭО возникали у пациентов с ИБС ($p=0,016$), ОНМК в анамнезе ($p=0,029$), у пациентов, получавших терапию блокаторами кальциевых каналов ($p=0,011$) и у имеющих отношение к более возрастной группе (медиана в группе с событиями составила 78 лет [71; 81], против 71 года [65;77]), а также 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 ($p=0,021$).

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 4.

Таблица 4 – Характеристика групп пациентов в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии

Характеристика	Антикоагулянт			p-value
	А. Дабигатран	В. Ривароксабан	С. Аликсабан	
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%	0.301
	Персистирующая	1.4%	1.3%	
	Постоянная	57.6%	50.9%	
ИБС	38.7%	37.1%	34.5%	0.67
ОНМК в анамнезе	11.8%	14.3%	20.8%	0.007 _{А-С} 0.047 _{В-С}

Продолжение Таблицы 4

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
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 СКD-EPI, 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
Летальный исход		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

Продолжение таблицы 4

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

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 9 и 10.

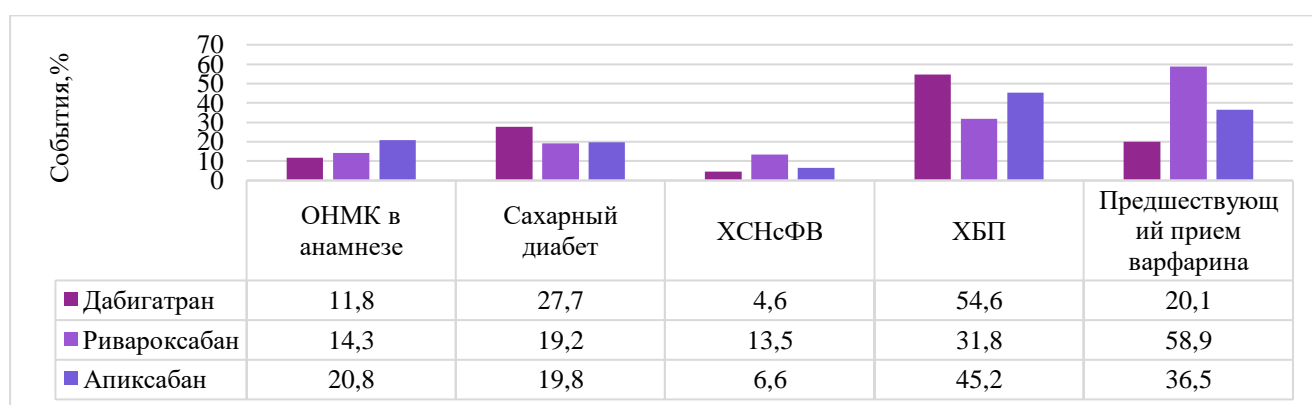


Рисунок 9 – Различия в группах пациентов в зависимости от получаемой антикоагулянтной терапии (дабигатран, ривароксабан, аписабан)

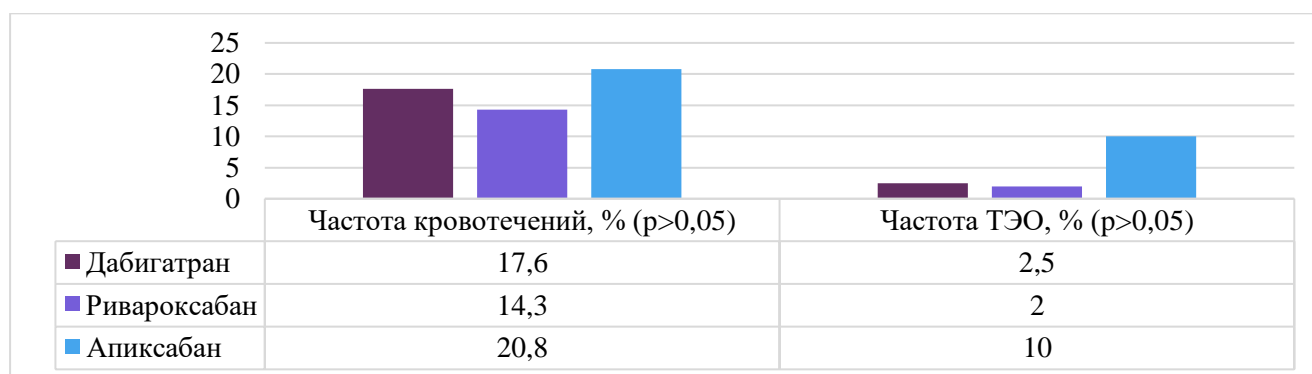


Рисунок 10 – Частота геморрагических и тромбоемболических событий за весь период наблюдения в зависимости от принимаемого ПОАК

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.

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, где было зафиксировано 49 геморрагических и 12 тромбозных осложнений.

Достоверно чаще геморрагические события происходили у пациентов, ранее 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 11.

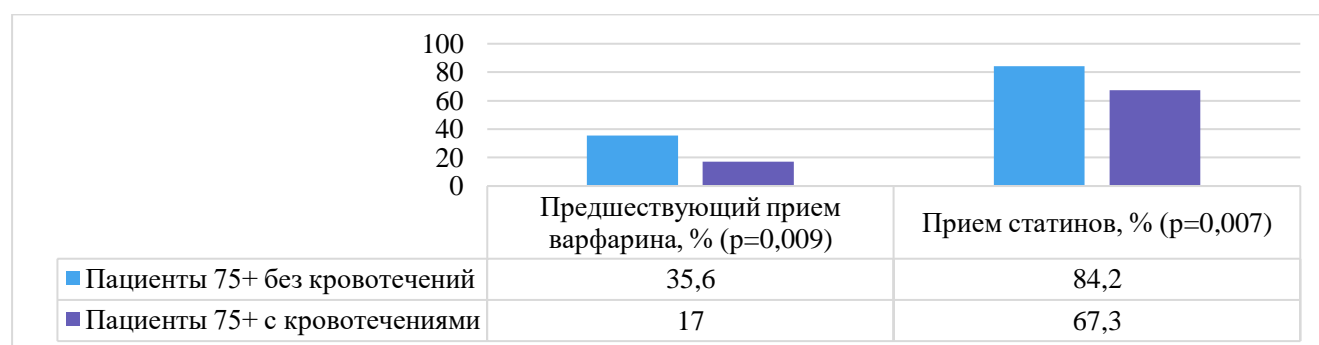


Рисунок 11 – Предикторы геморрагических осложнений в группе пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет

Тромбозные события достоверно чаще 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 с тромбозными событиями, также была достоверно хуже функция почек: более низкий клиренс креатинина и СКФ по формуле СКД-EPI (p=0,008 и p=0,02, соответственно). Данные представлены на рисунке 12.

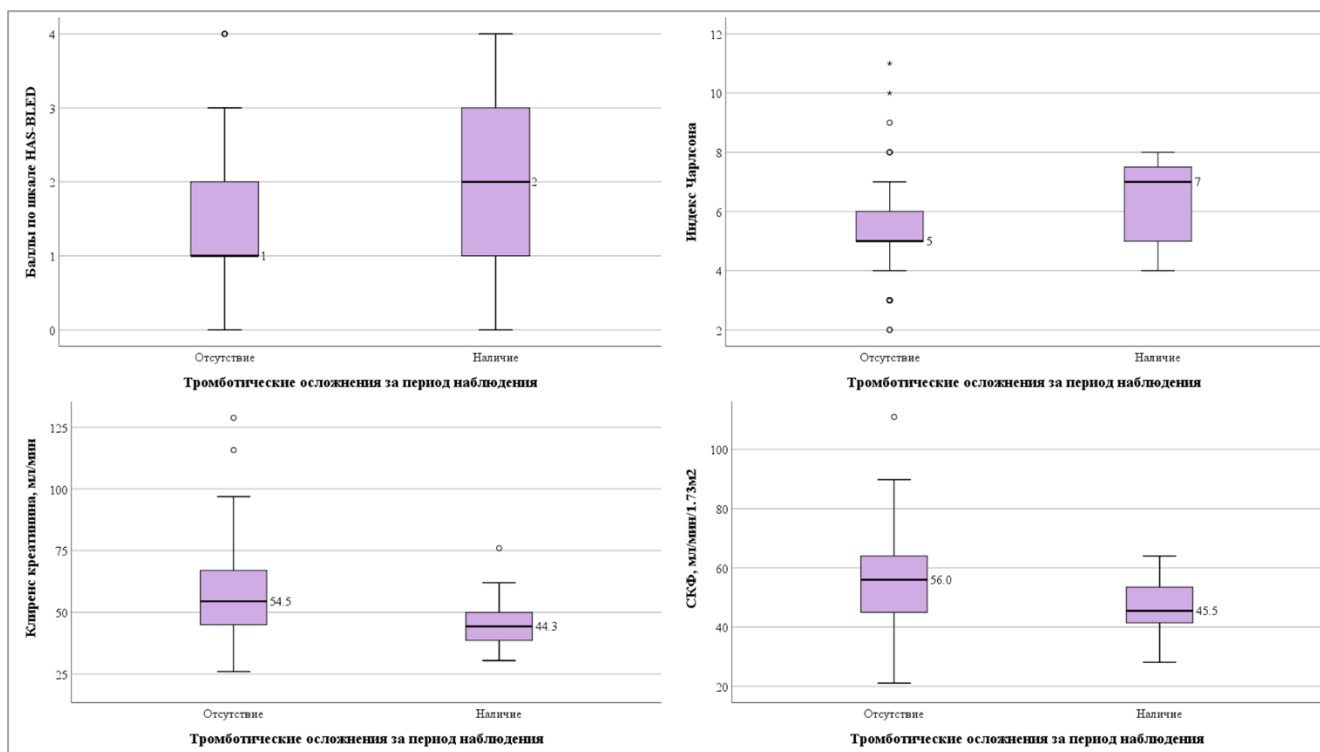


Рисунок 12 - Сравнение количества баллов по шкале HAS-BLED, индекса Чарльсона, клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет в зависимости от наличия тромбоемболических осложнений в период наблюдения

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).

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 значимые различия в клинических характеристиках, число геморрагических и тромбоемболических событий у пациентов с хронической болезнью почек и без ХБП достоверно не различалось. Данные представлены на рисунке 13.

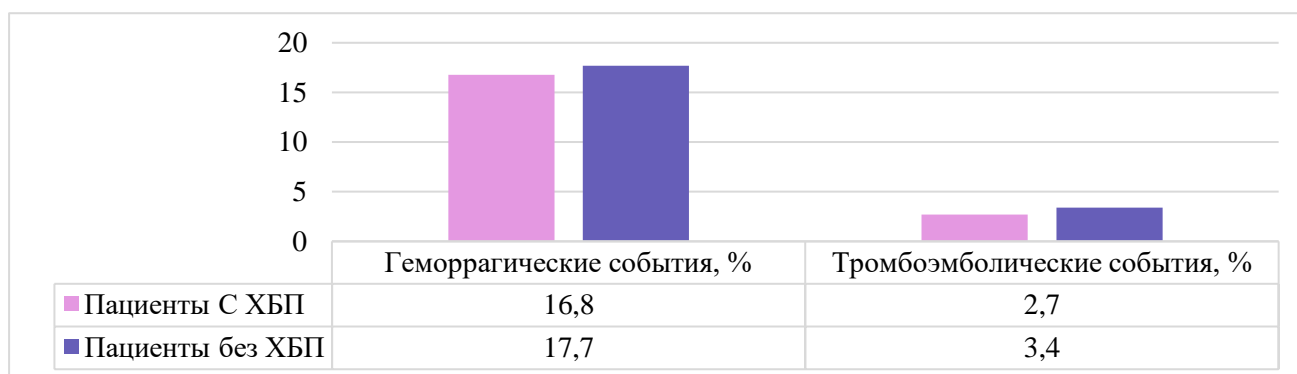


Рисунок 13 – Сравнение частоты возникновения геморрагических и тромбоэмболических осложнений в группах пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия ХБП

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% ($p=0,042$).

Тромбоэмболические осложнения были зарегистрированы у 8 пациентов. Единственное достоверное различие ($p=0,008$) в группах было у пациентов по среднему возрасту. Чаше 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.

Анализ подгруппы пациентов с сахарным диабетом

Пациенты с сахарным диабетом составили 22,15% от включенной в исследование популяции и представляют собой более коморбидную когорту пациентов. В сравнении с пациентами без диабета достоверно чаще встречались следующие клинические характеристики: постоянная форма фибрилляции предсердий – у 73,8% ($p<0.001$), ишемическая болезнь сердца - у 43,4% ($p=0,03$) и хроническая болезнь почек IIIb стадии – у 52,1% пациентов ($p<0.001$). 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 – в 64,5% случаев ($p<0.001$), блокаторы кальциевых каналов – в 44,7% случаев ($p=0.004$), диуретики – у 53,9% пациентов ($p=0,001$), статины – у 86,8% пациентов ($p=0,050$), АМКР – у 17,8% пациентов ($p=0,004$) и ингибиторы протонной помпы – в 25% случаев ($p=0,02$). 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 – 5 баллов [4; 6] ($p<0.001$). Кроме того, СКФ по формуле СКД-EP1

была в этой когорте 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 14.

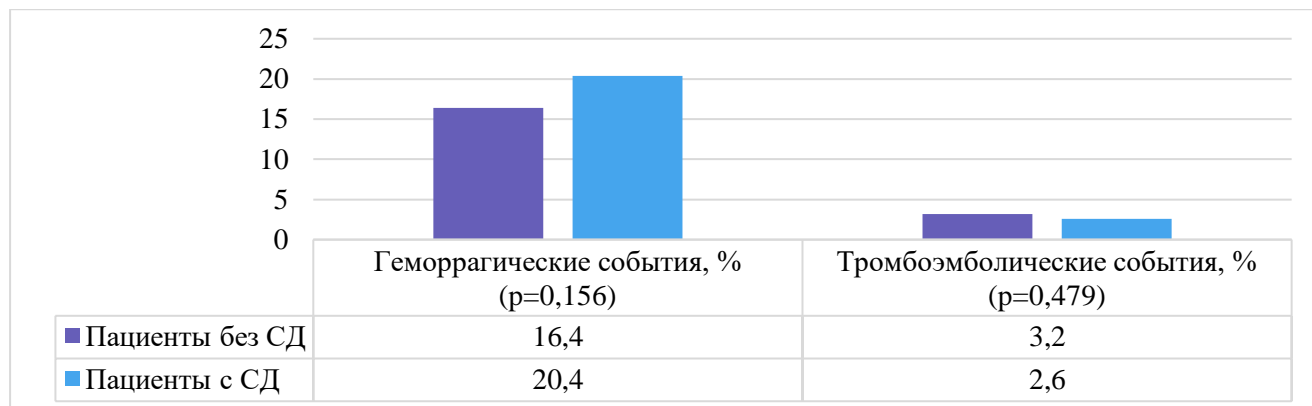


Рисунок 14 – Геморрагические и тромбоэмболические события у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия сахарного диабета

Достоверно чаще геморрагические события возникали у пациентов с более высокой медианой индекса массы тела 32,6 кг/м² [31.5; 36.9], против 29.4 кг/м² [26; 33.7] (p=0,006) и более высоким баллом по шкале HAS-BLED 2 балла [1; 3], против 1 балла [1; 2] (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).

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.

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 протонной помпы - 22,9% (p=0.032). Пациенты с ожирением имели бóльший балл по шкале HAS-BLED - 1 балл [1; 2], 3, 3 (p=0.005), больший индекс Чарльсона - 5 баллов [4; 5] (p=0.028). Клиренс креатинина в

группе с ожирением был достоверно выше, чем в группе без ожирения (69 [56; 86.5] vs 61.7 [49; 75.8] мл/мин ($p < 0.001$)).

Так же, как и во всех предыдущих фокусных группах, данная когорта значимо отличалась от основной части пациентов, вместе с тем число тромбоэмболических 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 15.

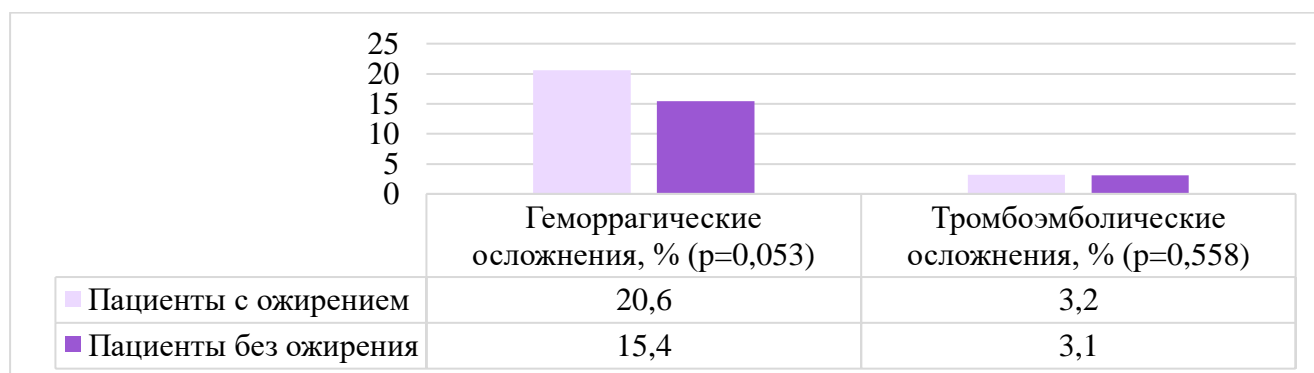


Рисунок 15 – Геморрагические и тромбоэмболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия ожирения

Пациенты с ФП и ожирением, у которых были зафиксированы кровотечения (рисунок 16), 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 [4; 5] ($p = 0.006$) и HAS-BLED - 2 [1; 3] ($p = 0.002$).

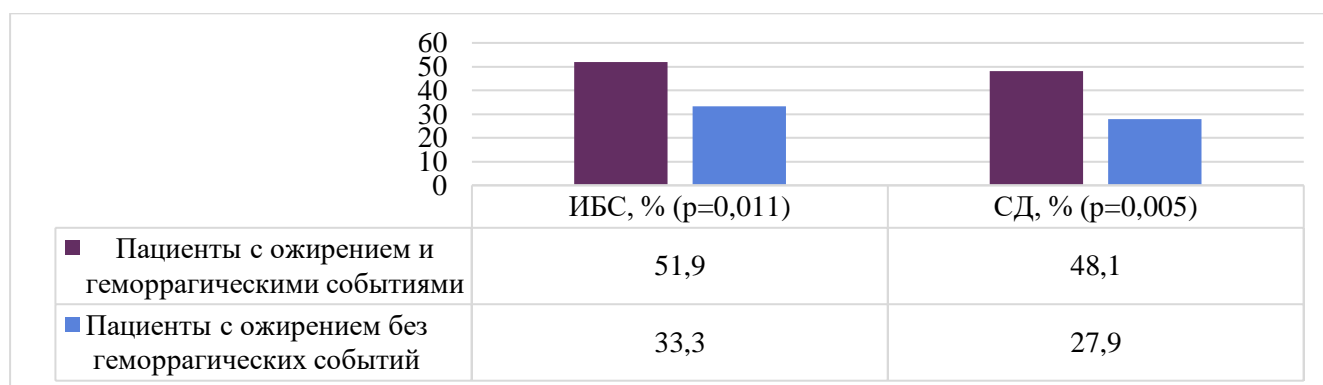


Рисунок 16 – Клинические характеристики, достоверно отличавшиеся у пациентов с ожирением в зависимости от наличия геморрагических осложнений

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

Почечная функция у пациентов с тромбоэмболическими была достоверно хуже: медиана клиренса креатинина составил 46.2 мл/мин [38.4; 66.6] по сравнению с 70.5 мл/мин [57; 86.5] у

пациентов без событий ($p=0.011$). Аналогичная тенденция прослеживалась и для 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 17.

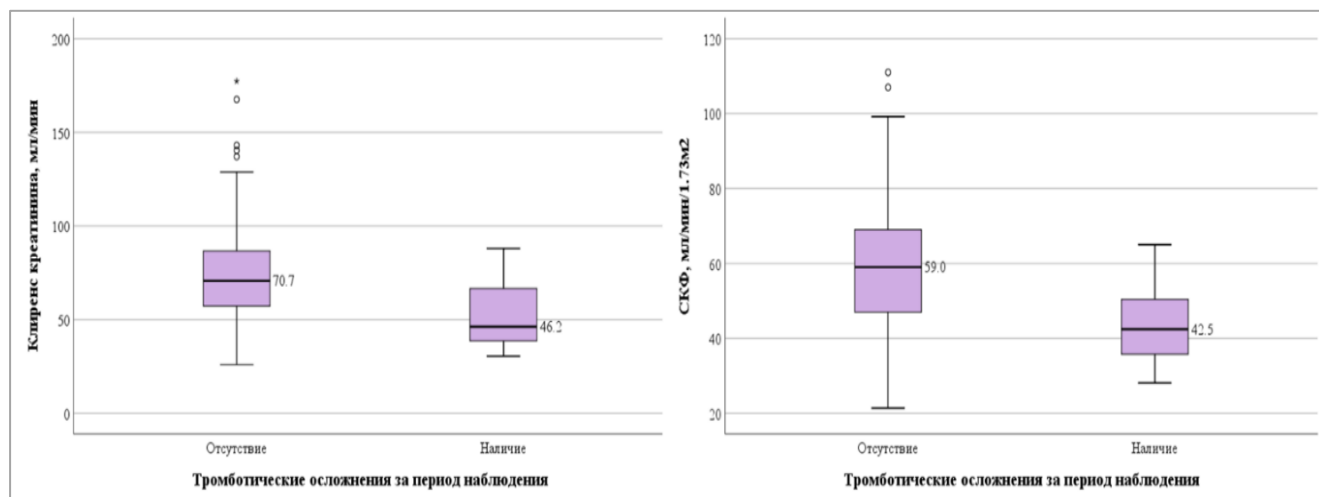


Рисунок 17 - Сравнение СКФ и клиренса креатинина у пациентов с ожирением в зависимости от наличия тромбоэмболических осложнений

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

Всего в данную часть исследования было включено 112 пациентов, из которых 43 (38,4%) были мужчины, а 69 (61,6%) – женщины. Средний возраст участников составил 73,3±8,2 лет (51–89 лет), среднее значение ИМТ - 29,8 ± 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).

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

Среди сопутствующей патологии лидировала артериальная гипертензия, наблюдавшаяся у 108 из 112 человек (96,4%). Кроме того, в данной группе пациентов сахарный диабет был диагностирован у каждого третьего участника исследования (33%). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) имела у 33 пациентов (29,5%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - у 15 пациентов (13,4%).

Среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов, принимавших сниженную дозу дабигатрана (110 мг 2 раза/сутки), составило 4,28±1,13 балла. У пациентов, получавших стандартную дозу дабигатрана (150 мг 2 раза/сутки), среднее значение по шкале CHA₂DS₂-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). 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.

В субисследовании по дабигатрану проводилась оценка динамики показателей фильтрационной функции почек (креатинина, СКФ по СКD-EPI, 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.

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.

По уровню креатинина, СКФ по СКD-EPI 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).

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 5.

Таблица 5 - Распределение генотипов ABCB1 и CES1 и аллелей среди пациентов

Ген	SNP	Генотип	n (% , 95% CI)	Минорный аллель	Частота минорного аллеля (%)	Равновесие Харди-Вайнберга
ABCB1	<i>rs1045642</i> (C3435T)	CC	19 (18,3%)	C	47,6	0,073
		CT	61 (58,6%)			
		TT	24 (23,1%)			
ABCB1	<i>rs4148738</i>	CC	15 (14,4%)	C	39,9	0,52
		CT	53 (51%)			
		TT	36 (34,6%)			
CES1	<i>rs2244613</i>	AA	62 (64,6%)	C	22,1	0,6
		AC	29 (30,2%)			
		CC	5 (5,2%)			

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).

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 $КК \leq 50$ 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).

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.

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, $p = 0,001$).

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.

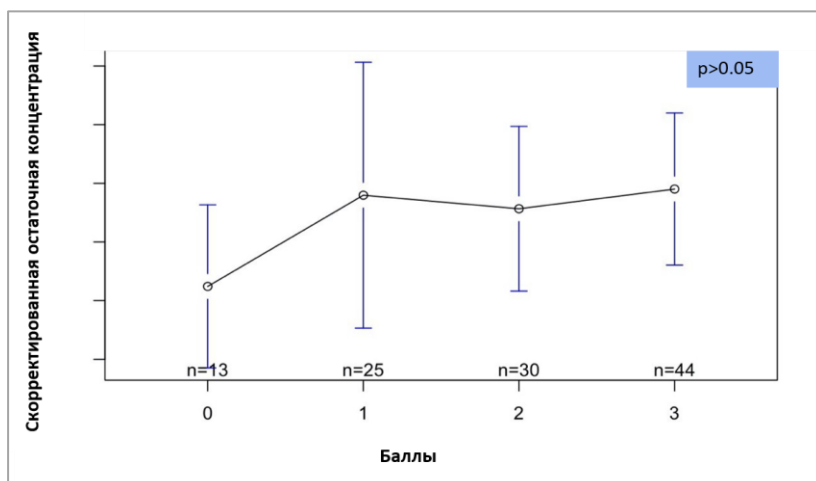


Рисунок 18 - Совокупное влияние генотипов на скорректированные по дозе остаточные равновесные концентрации дабигатрана

Для оценки возможных предикторов концентрации дабигатрана с коррекцией дозы была построена пошаговая линейная модель с оценочными значениями СКФ (СКД-ЕРІ) и SNPs. Коварианты для SNPs были сгруппированы в *CC* и *CT+TT* для *rs1045642* и *rs4148738*, *AA* и *AC+CC* для *rs2244613*. Только значения СКД-ЕРІ значительно повлияли на значения *C/D*, скорректированные $R^2 = 4,5\%$, $F = 5,461$, бета = -0.234 , $p = 0,022$ (рисунок 19).

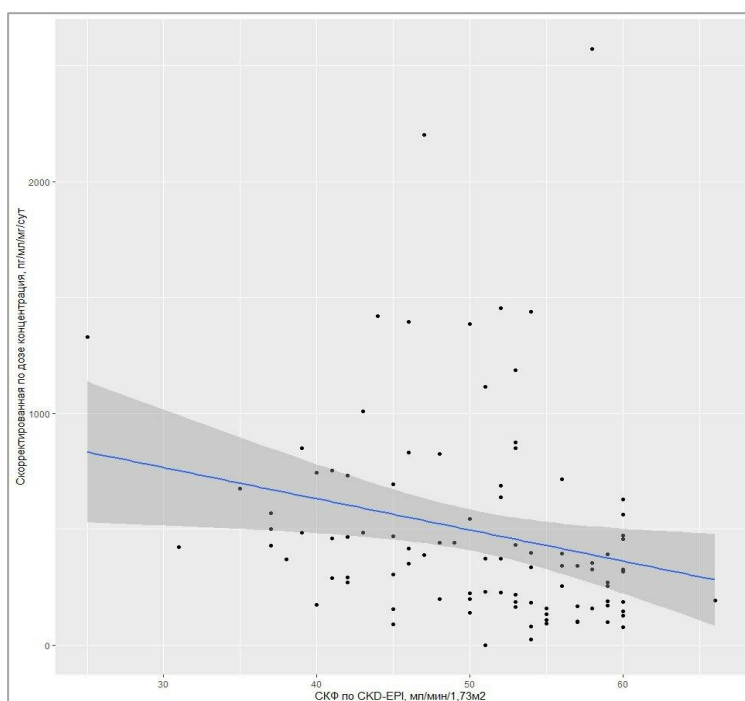


Рисунок 19 - Зависимость концентрации дабигатрана в плазме от скорости клубочковой фильтрации (линейный регрессионный анализ)

Несмотря на то, что у пациентов с геморрагическими событиями по сравнению с теми, у кого их не было, показатели C_{SSmin} и C/D оказались выше, данное различие не достигло статистической значимости ($p=0,739$ и $p=0,342$, соответственно). Представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Сравнительная характеристика по фармакокинетическим показателям в группах пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от развития кровотечений в период наблюдения

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

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. Однако следует отметить, что

носительство доминантного аллеля (AA и AC, соответственно) по полиморфизму *rs2244613* гена CES1 у лиц с кровотечениями составило 100% (рисунок 20). Косвенно можно говорить о том, что носительство минорного аллеля CC полиморфизма *rs2244613* гена CES1 может быть ассоциировано с более низким риском геморрагических осложнений.

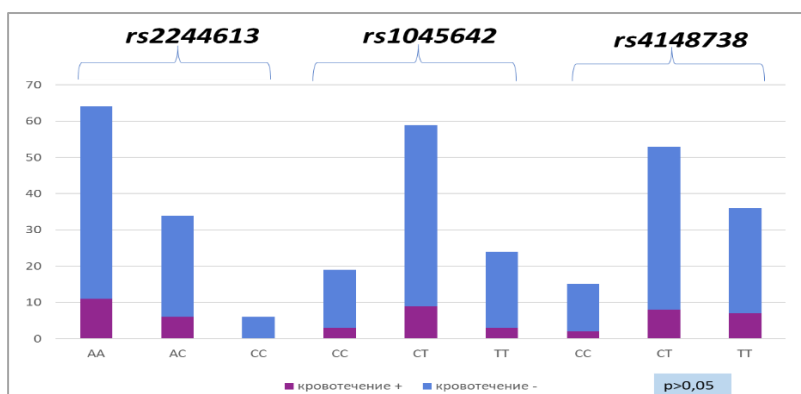


Рисунок 20 - Влияние носительства полиморфизмов генов на риски геморрагических событий

Фармакогенетика и оценка остаточной концентрации аписабана у пациентов с индексом Чарльсона >3

Всего в субисследование с аписабаном было включено 44 пациента, которым проводилось фармакогенетическое тестирование и оценка остаточной равновесной концентрации аписабана. 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].

У подавляющего большинства пациентов (93%) была артериальная гипертензия, у 75% пациентов присутствовала сопутствующая ХБП (распределение между IIIа и IIIб 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 - 2 балла [2;2]. Среди сопутствующей терапии лидировало назначение иАПФ/сартаны, данную терапию пациенты получали в 79,5% случаев, статины - 72,7% включенных в когорту пациентов. Также стоит отметить широкое применение (в 72,7% случаев) ИПП, что значительно больше в сравнении со всеми пациентами в исследовании (18,8%).

Всего фармакогенетическое тестирование проведено 44 пациентам, получающим аписабан в полной дозе (5 мг x 2 раза в сутки). При анализе влияние гена ABCB1 и его полиморфизмов на остаточную равновесную концентрацию достоверных различий никаких корреляций выявлено не было. Данные представлены на рисунке 21.

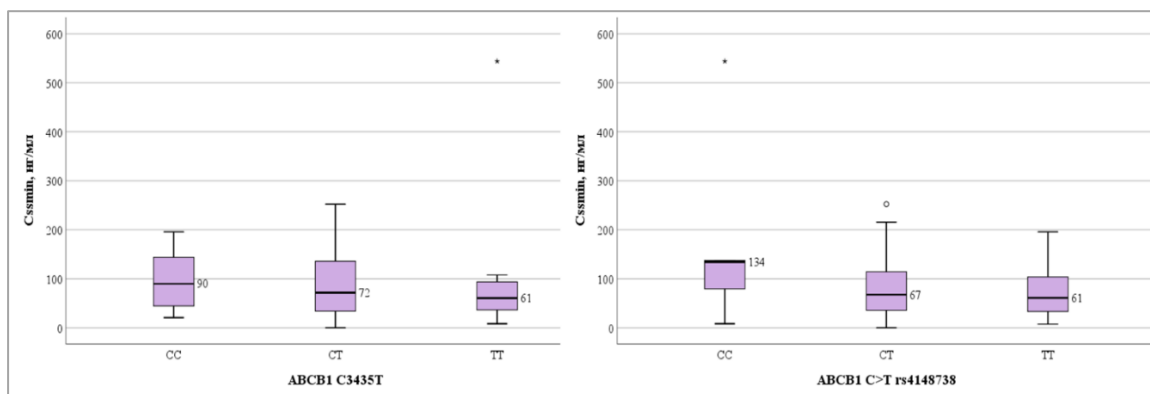


Рисунок 21 – Уровень остаточной равновесной концентрации у пациентов, получающих аликсабан, в зависимости от различных полиморфизмов гена ABCB1

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 на рисунке 22.

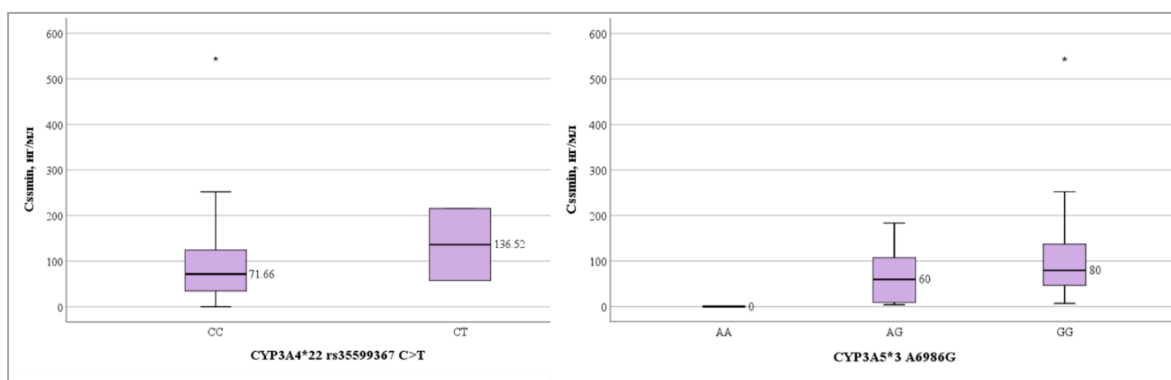


Рисунок 22 - Уровень остаточной равновесной концентрации у пациентов, получающих аликсабан, в зависимости от различных полиморфизмов генов CYP3A4 и CYP3A5

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

Субисследование по периоперационному ведению пациентов с ФП при плановых хирургических вмешательствах

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 исследования проведение хирургического лечения на момент наблюдения относилось к категории критериев исключения, данная когорта пациентов

была сформирована отдельно с 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.

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.

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.

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. Высокий риск кровотечения (≥ 3 баллов) был определен у 57 пациентов (26,7% от общей численности выборки).

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 (19,2%; n=41) составили пациенты, перенесшие операции на сердце и сосудах.

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

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.

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%).

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.

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.

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.

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 не рекомендованных 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%).

Осложнения отмечались у 33 пациентов (15,4%) из общей выборки 214 больных (таблица 3.9). При этом у 14 больных (6,5%) развились ТЭО, у 19 пациентов (8,9%) — кровотечения.

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

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 23.

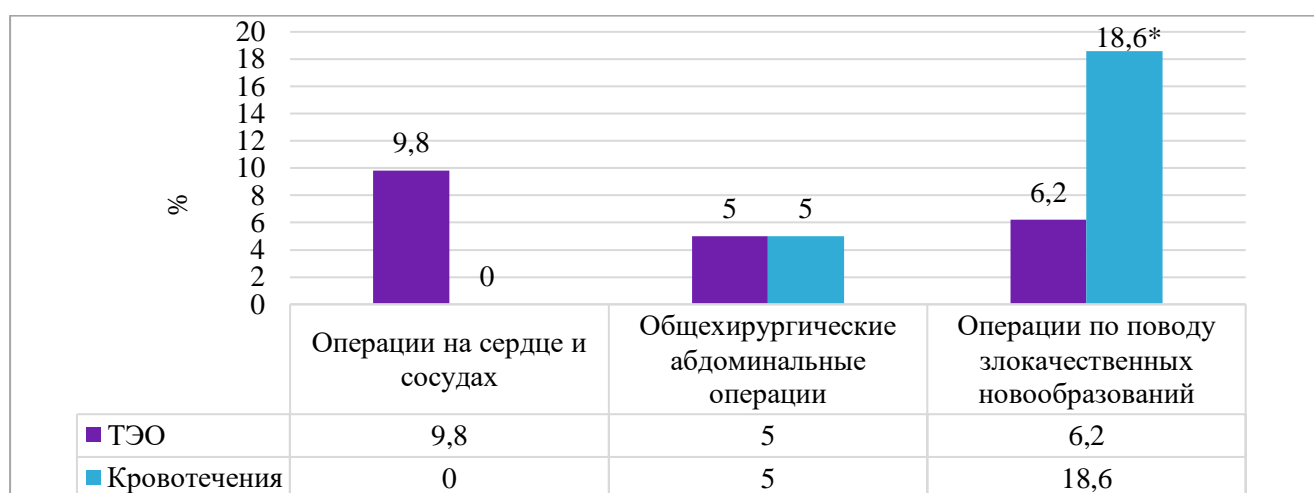


Рисунок 23 - Частота осложнений при различных видах плановых хирургических вмешательств у пациентов с фибрилляцией предсердий

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.

Анализ частоты ТЭО и кровотечений в зависимости от схемы АКТ показал, что при использовании схемы «мост-терапии» возникли 9 ТЭО (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%). Данные представлены на рисунке 24.

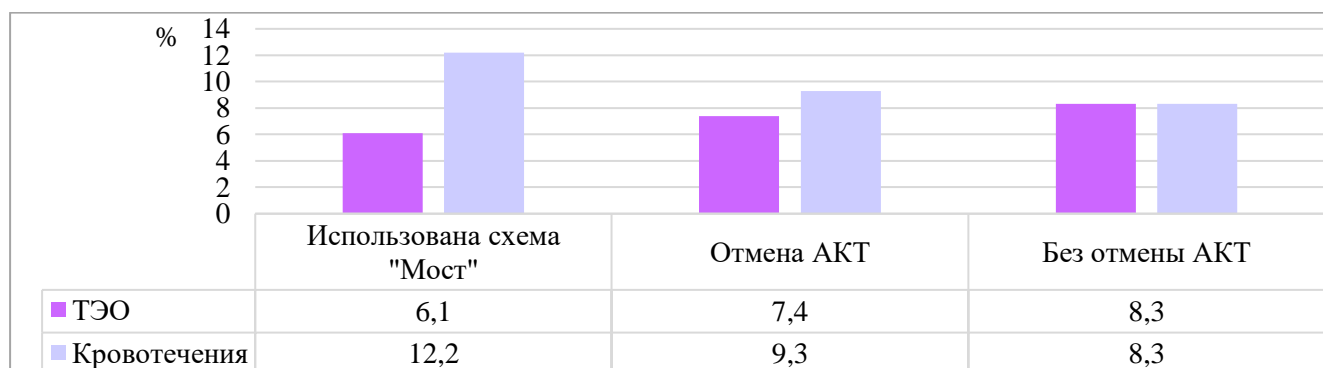


Рисунок 24 - Частота развития осложнений у пациентов с ФП при выполнении плановых хирургических вмешательств при использовании различных схем антикоагулянтной терапии

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.

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).

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).

Модифицированная схема амбулаторного наблюдения за пациентами с фибрилляцией предсердий, получающими терапию прямыми оральными антикоагулянтами

В результате проведенного исследования нами была разработана схема амбулаторного ведения пациентов с ФП и высоким риском тромбозов/геморрагических событий. За основу была взята схема наблюдения пациентов, представленная в рекомендациях EHRA 2021, которая была дополнена с учетом данных, полученных в нашем исследовании.



Рисунок 25 – Старт антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбозов/геморрагических осложнений (в правой части схемы представлены дополнения, предложенные по результатам диссертационного исследования)

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 26.

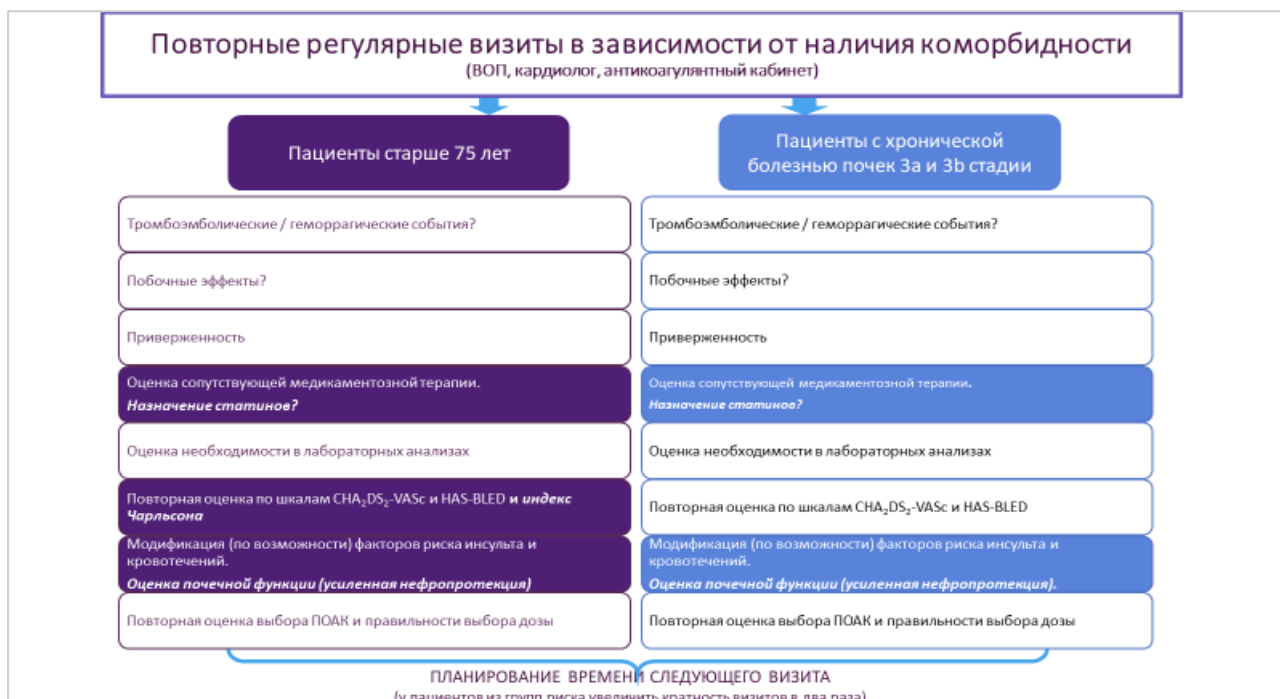


Рисунок 26 – Модифицированная схема контроля за пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами (цветом выделены изменения, внесенные по результатам данного диссертационного исследования)

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.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведенная в Российской Федерации оценка длительного применения (56 месяцев [48; 72]) прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) в рутинной клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий показала, что тромбоэмболические 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 тромбоэмболических 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 3В стадии (снижением клиренса креатинина ниже 44,3 мл/мин ($p=0,008$) или СКФ по формуле СКД-ЕПІ ниже 45 мл/мин/1.73 м² ($p=0,02$)).
4. Частично модифицируемые факторы риска кровотечений (сахарный диабет, хроническая болезнь почек) при длительной терапии в течение 4 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 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 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: тромбоемболические 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 тромбоемболические, 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 тромбоемболических 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Соколова А.А.** Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами /Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Уддин Л.Н., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 756–763. DOI 10.20996/1819–6446-2017-13-6-756-763. [Scopus]
2. **Соколова А.А.** Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта /Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 95–99. DOI 10.20996/1819–6446-2017-13-1-95-99. [Scopus]
3. **Соколова А.А.** Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 75 лет и старше: баланс эффективности и безопасности /Фомин В.В., Свистунов А.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А. // **Терапевтический архив.** – 2017. – Т. 89. – № 4. – С. 4–7. DOI 10.17116/terarkh20178944-7. [Scopus]
4. **Соколова А.А.** Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек диабетической и недиабетической этиологии /Соколова А.А., Даабуль И.С., Царев И.Л., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Терапевтический архив.** – 2017. – Т. 89. – № 12. – С. 10-14. DOI 10.17116/terarkh2017891210-14. [Scopus]
5. **Соколова А.А.** Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией: возможности применения дабигатрана /Напалков Д.А., Соколова А.А. // **Медицинский совет.** – 2018. – № 5. – С. 70-74. DOI 10.21518/2079-701X-2018-5-70-74. [Scopus]
6. **Соколова А.А.** Антикоагулянтная терапия у сложных пациентов с фибрилляцией предсердий: когда риски эмболий и кровотечений сопоставимы /Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А., Уддин Л.Н. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2018. – Т. 14. – № 7. – С. 785–789. DOI 10.20996/1819–6446-2018-14-5-785-789. [Scopus]

8. **Соколова А.А.** Сравнительная оценка различных схем периоперационной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, нуждающихся в плановом хирургическом лечении /Уддин Л.Н., Габитова М.А., Соколова А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А., Вычужанин Д.В., Егоров А.В., Фомин В.В. // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 71–78. DOI 10.15829/1728–8800-2018-3-71-78. [Scopus]
9. **Sokolova A.** Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly /Krupenin P., Gabitova M., Bordovsky S., Kirichuk Y., Napalkov D., Preobrazhenskaya I., Sokolova A. // **Journal of the Neurological Sciences.** – 2018. – Vol. 394. – P. 75-77. DOI 10.1016/j.jns.2018.08.023. [Scopus]
10. **Соколова А.А.** Прямые оральные антикоагулянты. Справочник кардиолога /Напалков Д.А., Соколова А.А., Габитова М.А., Даабуль И.С., Колпачкова Е.В., Крупичка К.С., Скрипка А.И.// **Издательский дом "АБВ-пресс"** (Москва). - 2019. – 96 с. – ISBN 978-5-903018-81-9. – EDN ZIOPCH.
11. **Соколова А.А.** Прямые оральные антикоагулянты: первая подушка безопасности /Соколова А.А., Скрипка А.И. // **Медицинский совет.** – 2019. – №5. – С. 6-12. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-5-6-12. [Scopus]
12. **Соколова А.А.** Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сопутствующей хронической болезни почек: результаты проспективного исследования Даабуль И.С., Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Медицинский совет.** – 2019. – № 5. – С. 14–19. DOI 10.21518/2079-701X-2019-5-14-19. [Scopus]
13. **Соколова А.А.** Безопасность применения дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: фармакокинетические и фармакогенетические аспекты /Скрипка А.И., Бочков П.О., Акмалова К.А., Шевченко Р.В., Крупенин П.М., Когай В.В., Листратов А.И., Крайняя А.С., Напалков Д.А., Гуринович О.С., Соколова А.А., Фомин В.В., Сычев Д.А. // **Медицинский совет.** – 2019. – № 21. – С. 65–73. DOI 10.21518/2079-701X-2019-21-65-73. [Scopus]
14. **Соколова А.А.** Лабораторные предикторы кровотечений у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий, принимающих прямые оральные антикоагулянты /Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Медицинский совет.** – 2019. – № 21. – С. 40–43. DOI 10.21518/2079-701X-2019-21-40-43. [Scopus]
15. **Соколова А.А.** Оценка безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старческого возраста/ Соколова А.А. Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Рациональная фармакотерапия**

в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 6. – С. 802–805. DOI 10.20996/1819–6446-2019-15-6-802-805.

[Scopus]

16. **Соколова А.А.** Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии /Напалков Д.А., Соколова А.А. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 553–557. DOI 10.20996/1819–6446-2019-15-4-553-557. [Scopus]

17. **Соколова А.А.** Влияние полиморфизмов CES1 и ABCB1 на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек /Скрипка А.И., Крупенин П.М., Бочков П.О., Акмалова К.А., Когай В.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Сычѐв Д.А. // **Фармакогенетика и фармакогеномика.** – 2019. – № 2. – С. 29–30. DOI 10.24411/2588–0527-2019-10056.

18. **Соколова А.А.** "Хрупкость" у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами /Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2019. – Т. 39. – № 6. – С. 70–76. DOI 10.15372/SSMJ20190609.

19. **Соколова А.А.** Профилактика тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении планового хирургического лечения /Уддин Л.Н., Соколова А.А., Егоров А.В., Напалков Д.А., Фомин В.В., Вычужанин Д.В., Дзюндзя А.Н., Абдулхакимов Н.М., Трифонова А.А. // **Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.** – 2019. – № 7. – С. 52–57. DOI 10.17116/hirurgia201907152. [Scopus]

20. **Соколова А.А.** Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике /Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 91, №7. – С. 111–120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045. [Scopus]

21. **Sokolova A.** Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease /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. and Fomin V. // **Drug Metabolism and Personalized Therapy.** – Т. 35. - №1. – с. 20190029. DOI: 10.1515/dmpt-2019–0029. [Scopus]

22. **Соколова А.А.** Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов /Мирзаев К.Б., Иващенко Д.В., Володин И.В., Гришина Е.А., Акмалова К.А., Качанова А.А., Скрипка А.И., Миннигулов Р.М., Морозова Т.Е., Батурина О.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Калинин А.И., Напалков Д.А., Соколова А.А.,

- Андреев Д.А., Сычев И.Н., Бочков П.А., Сычев Д.А. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2020. – Т. 16. – № 5. – С. 670-677. DOI 10.20996/1819-6446-2020-10-05. [Scopus]
- 23 **Sokolova A.** Factors affecting trough plasma dabigatran concentrations in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease /Skripka A., Sychev D., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D. and Fomin V. // **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.** – 2020. – №27. – С. 151–156. DOI: 10.1007/s40292-020-00373-2. [Scopus]
24. **Соколова А.А.** Новые возможности количественной оценки альбуминурии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек /Соколова А.А., Скрипка А.И., Иванов И.И., Когай В.В., Листратов А.И., Гиндис А.А., Напалков Д.А. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2021. – Т. 17. – № 3. – С. 423–428. DOI 10.20996/1819-6446-2021-06-09. [Scopus]
25. **Соколова А.А.** Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий /Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 332–340. DOI: 10.20996/1819–6446-2021-04-14. [Scopus]
26. **Sokolova A.** Atrial fibrillation is a predictor of nonobstructive coronary artery disease in elective angiography in old age: a cross-sectional study in Poland and Russia /Rogalska E., Tomaszuk-Kazberuk A., Kuźma Ł., Kurasz A., Wojszel Z.B., Napalkov D., Sokolova A. // **Aging - Clinical and Experimental Research.** – 2022. - №34. – С. 175–183. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01895-y>. [Scopus, WoS]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ЛПВП – липопротеины высокой плотности	СНснФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
АД – артериальное давление	ЛПНП – липопротеины низкой плотности	ТИА – транзиторная ишемическая атака
АКТ – антикоагулянтная терапия	ЛЭК – локальный этический комитет	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
АЛТ – аланинаминотрансфераза	МНО – международное нормализованное отношение	ТЭО – тромбоэмболические осложнения
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
АКТ – антикоагулянтная терапия	ОР – отношение рисков	ФП – фибрилляция предсердий
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II	ОШ – отношение шансов	ХБП – хроническая болезнь почек
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ПОАК – прямые оральные антикоагулянты	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ДИ – доверительный интервал	СД – сахарный диабет	ЧСС – частота сердечных сокращений
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СКФ – скорость клубочковой фильтрации	
ИМ – инфаркт миокарда		
ИМТ – индекс массы тела		
ЛЖ – левый желудочек		
ЛП – левое предсердие		