

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ: ДАННЫЕ РЕГИСТРА УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКИ

Соколова А. А., Жиленко А. В., Царев И. Л., Напалков Д. А., Сулимов В. А.

**Цель.** Оценить возможности повышения эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии в рамках функционирования кабинета контроля антикоагулянтной терапии на базе университетской клинической больницы.

**Материал и методы.** Наблюдательное проспективное исследование (регистр), включающий 325 пациентов с неклапанной ФП, получающих различную антикоагулянтную терапию для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Средняя продолжительность наблюдения  $24 \pm 12$  мес.

**Результаты.** В настоящее время более 95% пациентов продолжают прием антикоагулянтов и наблюдение в кабинете контроля антикоагулянтной терапии. Всего в исследовании было зафиксировано 37 кровотечений, из которых 19 "малых" и 18 "больших". По общему числу кровотечений у пациентов, включенных в регистр, достоверных различий между варфарином и НОАК не отмечается ( $p > 0,05$ ). Количество больших кровотечений у пациентов, получающих терапию варфарином достоверно больше, чем у пациентов на НОАК ( $p < 0,05$ ), а число малых — достоверно меньше на варфарине ( $p < 0,05$ ). По общему числу кровотечений антикоагулянты расположились следующим образом: дабигатран (у 5,13% пациентов), варфарин с временем пребывания в целевом МНО 40% и более (у 10,34%), ривароксабан (у 14,3%) и апиксабан (у 26,9%). Большую частоту кровотечений на апиксабане можно объяснить достоверно большим средним возрастом пациентов ( $p < 0,05$ ), что само по себе является дополнительным фактором риска геморрагических событий. Следует отметить, что по частоте больших кровотечений варфарин оказался достоверно хуже, чем любой из представителей НОАК — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. За время наблюдения тромбоэмболические осложнения были отмечены только у 3 пациентов (0,9% от общего числа получающих антикоагулянты).

**Заключение.** Проведение антикоагулянтной терапии в рамках работы специализированного кабинета по ее контролю достаточно эффективно и безопасно для пациентов с неклапанной ФП. На терапии антагонистами витамина К (даже при неплохом контроле МНО) достоверно чаще происходят крупные (потенциально жизнеугрожающие) кровотечения, в то время как

на фоне приема НОАК чаще регистрируются малые кровотечения, требующие зачастую лишь непродолжительной отмены препарата.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 32–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-32-37>

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кабинет контроля антикоагулянтной терапии, новые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, регистр.

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Соколова А. А. — н.с. НИО аритмологии НИЦ, Жиленко А. В. — н.с. НИО аритмологии НИЦ, Царев И. Л. — студент 6 курса ЦИОП "Медицина будущего", Напалков Д. А.\* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Сулимов В. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[dminap@mail.ru](mailto:dminap@mail.ru)

ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, TTR — Time in Therapeutic Range.

Рукопись получена 03.08.2015

Рецензия получена 05.08.2015

Принята к публикации 12.08.2015

## PRACTICAL CONCERNS OF ANTICOAGULATION IN NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: A UNIVERSITY CLINICS REGISTRY

Sokolova A. A., Zhilenko A. V., Tsarev I. L., Napalkov D. A., Sulimov V. A.

**Aim.** To evaluate the possibility to increase the effectiveness and safety of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation (AF) under the circumstances of an office for anticoagulation control located at the University Clinics.

**Material and methods.** Observational prospective study (registry), included 325 patients with nonvalvular AF, taking various anticoagulation drugs for the prevention of thromboembolic complications (TEC). Mean duration of follow-up is  $24 \pm 12$  months.

**Results.** At the current moment about 95% of patients continue taking anticoagulants and follow-up in the office of anticoagulation control. Totally there were 37 bleedings marked, of those 19 minor and 18 major. By the general quantity of bleeding cases there is no significance in the difference between warfarin and "novel" anticoagulants (NOAC) ( $p > 0,05$ ). Major bleedings significantly more common in warfarin group than in NOAC ( $p < 0,05$ ), and absolute number of minor is lower in warfarin group ( $p < 0,05$ ). By the total number of bleedings anticoagulants ranged as following: dabigatran (in 5,13% of patients), warfarin with time in target INR more than 40% (10,34%), rivaroxaban (14,3%), apixaban (26,9%). Higher rate in apixaban can be explained by older mean age of the patients taking it ( $p < 0,05$ ),

that is itself a risk factor for hemorrhagic complications. It should be marked that by the rate of major bleedings warfarin was significantly worse, than any NOAC. During follow-up time thromboembolic complications were found just in 3% (0,9% of all taking anticoagulants).

**Conclusion.** Anticoagulation control under the conditions of specialized office is effective and safe for the patients with nonvalvular AF. On vitamin K antagonists (even in good INR control) there are significantly more common major (potentially life-threatening) bleedings, though in NOAC treatment there are more minor bleedings that require only short interruption of drug intake.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 32–37

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-32-37>

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulation control office, novel oral anticoagulants, vitamin K antagonists, registry.

SBEI HPE First MSU n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia.

# Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять<sup>1-6</sup>



Только Прадакса® 150 мг снижает риск ишемического инсульта лучше, чем варфарин<sup>1</sup>

Высокий уровень безопасности Прадакса® подтвержден в реальной клинической практике (более 200 000 пациентов)<sup>2-6</sup>

В настоящее время все больше возрастает актуальность исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной клинической практике. Во-первых, требуется соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью, поскольку смещение этого равновесия грозит жизнеугрожающими состояниями: тромбоэмболическими осложнениями или массивными кровотечениями. Во-вторых, реалии клинической практики весьма далеки от “идеальных” условий наблюдений за пациентами в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) и зачастую не в полной мере отражают истинную картину происходящего. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП в России пока представляет собой, в целом, неутешительную картину: в ряде регионов профилактика инсульта и системных эмболий проводится лишь у 5-10% от общего числа тех, кому она показана в соответствии с клиническими рекомендациями [1-3]. В подавляющем большинстве в качестве антикоагулянтов назначаются антагонисты витамина К [4]. Для оценки возможности повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова был создан кабинет контроля антикоагулянтной терапии и организован регистр пациентов с ФП неклапанной этиологии.

## Материал и методы

В регистр RAFAC (Registry of patients with non-valvular Atrial Fibrillation on AntiCoagulant treatment) на данный момент включены 325 пациентов с ФП неклапанной этиологии. Продолжительность наблюдения составляет 24±12 месяцев. Всем пациентам, включенным в исследование, проводились стандартное обследование с изучением анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, анамнез, фоновые заболевания: ГБ, ИБС, ХСН, ИМ, ХПН СД 1 и 2 типа, перенесенные ранее инсульт/ТИА), физический осмотр, оценивалась и корректировалась медикаментозная терапия, осуществлялись подбор и коррекция доз пероральных антикоагулянтов. Также у всех пациентов оценивались риски развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, кровотечений по шкале HAS-BLED и скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта-Голта).

У пациентов, находящихся на терапии варфарином, многократно определялся показатель МНО с помощью прибора CoaguChek XS Plus в кабинете контроля и подбора антикоагулянтной терапии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и в условиях клинико-диагностической лаборатории при стационаре.

Кратность наблюдения для пациентов, получающих новые пероральные антикоагулянты (НОАК),

## «Я хочу быть активной и не нуждаться в помощи других людей»

### Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014;doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012601. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi:10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi:10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Ezekowitz M et al. Presentation #10884 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas, available at <http://www.abstractsonline.com/FullViewAbstract.aspx?mId=32818&key=dddc6e-d1db-467b-8a5f-368a9286458&key=c6d15f70-c15-4b03-a538-a0e2b8f910>

### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)<sup>4</sup>

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата безводного, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего источника ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или ортотомическая операция, недавнее внутримышечное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы:

капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при извлечении капсул из блистера: вынуть капсулу из блистера, оторвать фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. Побочные эффекты. Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики БТЗ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/10 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, респираторные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку эти данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбоинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.



Boehringer  
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»  
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,  
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

150 мг 2 раза в день

**Прадакса®**  
дабигатран этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой\*\*

Таблица 1

Характеристика пациентов всех групп

Факторы	Апиксабан (n=26)	Дабигатран (n=39)	Ривароксабан (n=28)	Варфарин (n=232)	p
Средний возраст	73 [51;90]	66,15 [43;86]	68,6 [47;84]	66,9 [33; 89]	0,019
Возраст ≥75 лет	12 (46,15%)	6 (15,3%)	4 (14,3%)	62 (26,7%)	<0,01
Женщины	16 (61,5%)	23 (59%)	15 (53,57%)	148 (63,8%)	нд
Мужчины	10 (38,5%)	16 (41%)	13 (46,42%)	84 (36,2%)	нд
ГБ	24 (92,3%)	36 (92,3%)	28 (100%)	204 (87,9%)	нд
ИБС	13 (50%)	18 (46,15%)	14 (50%)	79 (34,0%)	нд
СД	2 (7,7%)	7 (17,9%)	3 (10,7%)	39 (16,8%)	нд
ХСН	5 (27,03%)	7 (17,9%)	3 (10,7%)	69 (29,7%)	<0,05
ОНМК в анамнезе	5 (19,2%)	6 (15,4%)	6 (21,42%)	27 (11,6%)	нд
ИМ в анамнезе	2 (7,7%)	5 (12,8%)	4 (14,28%)	27 (11,6%)	нд
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED (среднее значение)	1,2	1,4	1	1,2	нд
Риск ТЭО по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (среднее значение)	4,1	3,6	3,8	3,8	нд

Таблица 2

Стратификация риска ТЭО во всех группах пациентов

Количество баллов	Варфарин (n=232)	Апиксабан (n=26)	Дабигатран (n=39)	Ривароксабан (n=28)
1	24 (10,34%)	1 (3,8%)	2 (5,12%)	0 (0%)
2	30 (12,9%)	4 (15,4%)	4 (10,24%)	7 (25%)
3	56 (24,1%)	5 (19,2%)	14 (35,9%)	8 (28,6%)
4	52 (22,4)	6 (23,1%)	11 (28,2%)	5 (17,9%)
5	35 (15,1)	6 (23,1%)	5 (12,8%)	3 (10,7%)
6	20 (8,6%)	1 (3,8%)	2 (5,12%)	3 (10,7%)
7	8 (3,4%)	2 (7,7%)	0 (0%)	2 (7,14%)
8	5 (2,2%)	1 (3,8%)	1 (2,56%)	0 (0%)
9	2 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 3

Оценка пациентов по группам в зависимости от риска кровотечения по шкале HAS-BLED

Количество баллов	Варфарин (n=232)	Апиксабан (n=26)	Дабигатран (n=39)	Ривароксабан (n=28)
0	57 (24,6%)	5 (19,2%)	2 (5,13%)	9 (32,1%)
1	90 (38,8%)	11 (42,3%)	20 (51,3%)	11 (39,3%)
2	67 (28,9%)	10 (38,46%)	13 (33,3%)	7 (25,0%)
3	14 (6,0%)	0 (0%)	4 (10,3%)	1 (3,57%)
4	4 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

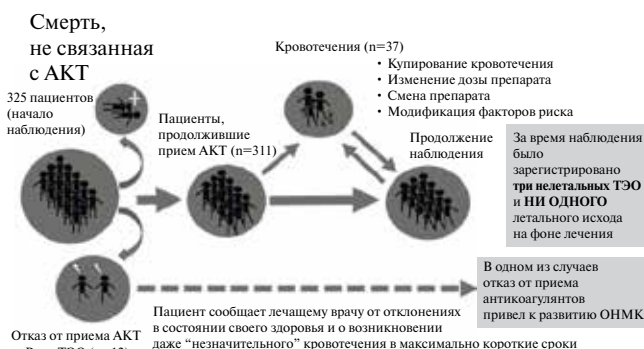


Рис. 1. Дизайн исследования.

составила  $6 \pm 2$  посещений в год, для пациентов, получающих антагонисты витамина К, —  $24 \pm 8$  посещений в год (с контролем МНО). Из исследования выбыло два человека по причине летального исхода (в обоих случаях — декомпенсация ХСН) — 0,62% от общего числа больных. 12 пациентов самостоятельно прекратили прием антикоагулянтов по разным причинам (3,7% от общего числа), но за ними было продолжено наблюдение. Таким образом, к настоящему моменту в исследовании на антикоагулянтной терапии из 325 остаются 311 пациентов — 95,7% от исходно включенного числа.

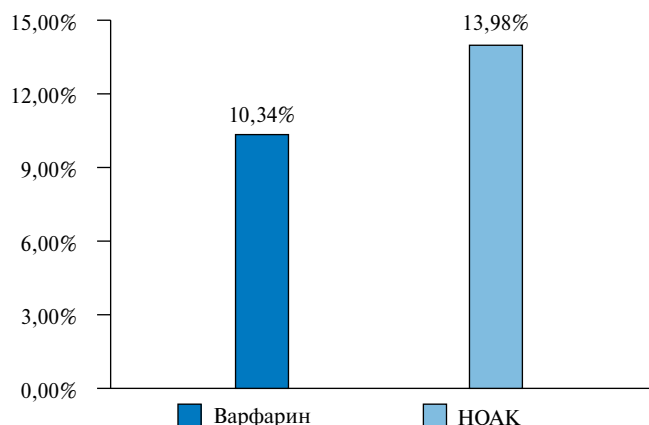


Рис. 2. Сравнительный анализ частоты общего числа кровотечений на различных антикоагулянтах ( $p>0,05$ ).

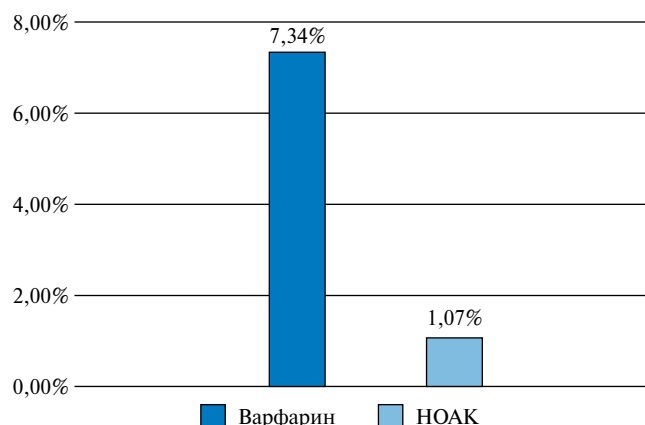


Рис. 3. Сравнительный анализ частоты больших кровотечений на различных антикоагулянтах ( $p<0,05$ ).

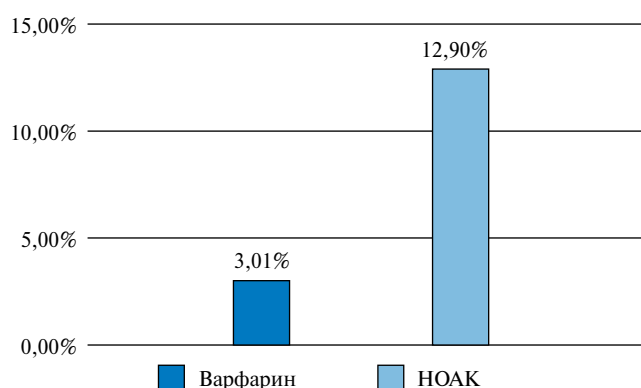


Рис. 4. Сравнительный анализ частоты малых кровотечений на различных антикоагулянтах ( $p<0,05$ ).

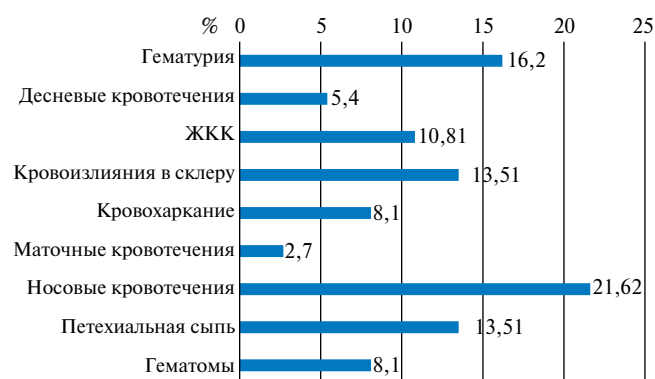


Рис. 5. Частота геморрагических событий в зависимости от их локализации у пациентов с ФП на различных антикоагулянтах.

Дизайн исследования можно представить следующим образом (рис. 1). Диагноз ФП ставился на основании данных анамнеза, физического осмотра, ЭКГ, при необходимости — суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Пациенты были разделены на две группы наблюдения. 1-я группа включала в себя пациентов, находящихся на терапии антагонистами витамина К, которым проводилось определение уровня МНО с помощью прибора CoaguChek XS Plus. При выявлении лабильного МНО, развитии геморрагических осложнений, собственном желании пациента в соответствии с рекомендациями по ведению больных осуществлялся перевод пациентов на новые пероральные антикоагулянты (НОАК). 2-я группа (пациенты, получающие НОАК) была разделена на три подгруппы, в зависимости от получаемой антикоагулянтной терапии (группа дабигатрана, группа ривароксабана и группа апиксабана). Выбор препарата мог быть сделан в стационаре, на предшествующей консультации кардиолога в любом медицинском учреждении города Москвы или (при отсутствии данной терапии) врачом кабинета контроля антикоагулянтной терапии.

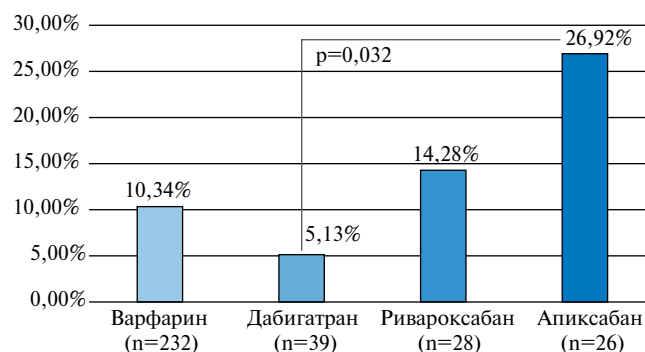


Рис. 6. Частота общего числа кровотечений на различных антикоагулянтах (в %).

## Результаты

Характеристика пациентов всех подгрупп представлена в таблицах 1-3.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа достоверных различий между группами пациентов (кроме среднего возраста,  $p=0,019$  и систолической дисфункции левого желудочка,  $p=0,029$ ) получено не было, хотя стоит отметить, что в группе апиксабана отмечался самый высокий (хотя и стати-



стически не достоверно) риск развития ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — 4,07 балла и самый большой средний возраст пациентов (73 года).

Структура распределения пациентов по уровню риска развития ТЭО во всех группах была равномерной; максимальное количество пациентов имело от 3 до 5 баллов риска развития ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

При оценке риска развития кровотечения: большинство пациентов имело 0-2 балла по шкале HAS-BLED.

В настоящее время более 95% пациентов продолжают прием антикоагулянтной терапии и наблюдение в кабинете контроля антикоагулянтной терапии. Основной причиной для отказа от приема НОАК послужила их высокая стоимость; при приеме варфарина — невозможность и/или нежелание контролировать МНО. Число пациентов, самостоятельно отказавшихся от приема антикоагулянтов, не превышало 10% и достоверно между группами не различалось.

**Эффективность антикоагулянтной терапии.** Нахождение в целевом диапазоне МНО более 60% времени у пациентов, получающих терапию варфарином (показатель TTR), было достигнуто в 41% случаев. За время наблюдения тромбозомболические осложнения были отмечены всего у 3 пациентов: у 2 — в группе НОАК и у 1 — в группе варфарина (различия недостоверны).

**Безопасность антикоагулянтной терапии.** Всего в исследовании было зафиксировано 37 кровотечений: 18 — больших и 19 — малых. Достоверных различий по общему числу кровотечений на варфарине и НОАК отмечено не было, что можно объяснить более безопасным ведением пациентов на антагонистах витамина К в рамках функционирования кабинета контроля антикоагулянтной терапии (время пребывания в целевом диапазоне МНО в данной группе составило более 40%, что существенно выше, чем в обычной российской практике). Недостоверность различий также можно объяснить значимым численным преобладанием группы, получающей варфарин (рис. 2-4). Большие кровотечения достоверно чаще возникали на варфарине (7,54%), чем при приеме НОАК (1,07%;  $p < 0,05$ ). А вот “расплачиваться” малыми кровотечениями пациентам чаще приходилось при приеме НОАК, чем на фоне терапии варфарином ( $p < 0,05$ ).

Самыми распространенными видами геморрагических осложнений у пациентов в нашем регистре были носовые кровотечения (у 21,6% пациентов), гематурия (у 16,2%) и петехиальная сыпь (у 13,5%) (рис. 5). Следует отметить, что ни одного внутричерепного кровоизлияния за все время наблюдения зарегистрировано не было.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа безопасности между различными представителями НОАК был отмечен больший процент (26,9%) кровотечений у пациентов, принимающих

апиксабан (рис. 6). Это, по-видимому, обусловлено наличием большего числа сопутствующей патологии, более старшим возрастом лиц, получающих терапию апиксабаном, и зачастую его назначением в таких клинических ситуациях, когда анамнестически был отмечен неблагоприятный исход приема какого-либо другого орального антикоагулянта. Тем не менее, при проведении анализа влияния возраста на частоту развития геморрагических осложнений в группе апиксабана кровотечения чаще встречались в возрастной группе 65-74 года, чем у пациентов старше 75 лет ( $p = 0,04$ ). В ситуации с другими антикоагулянтами можно отметить преобладание геморрагических событий в трех возрастных группах 40-45 лет, 60-65 лет и 70-75 лет. По всем остальным факторам риска можно отметить, что не удалось получить достоверной корреляции с развитием кровотечений, кроме того, что в группе апиксабана у пациентов с гипертонической болезнью геморрагические осложнения встречались достоверно чаще ( $p = 0,02$ ).

Значимое превосходство по сравнению с группой апиксабана в плане безопасности получила группа пациентов, получающих антикоагулянтную терапию дабигатраном ( $p = 0,032$ ). У пациентов, находящихся на данном виде терапии, только в 5,1% случаев отмечались геморрагические осложнения. На втором месте по частоте возникновения кровотечений (10,3%) оказался варфарин, но по риску развития “больших” кровотечений он достоверно “проигрывает” НОАК. На ривароксабане геморрагические осложнения возникли у 14,3% пациентов, что незначительно выше, чем количество осложнений на фоне приема варфарина и ниже, чем число кровотечений на апиксабане.

Нами также был проведен сравнительный анализ пациентов, у которых на проводимой антикоагулянтной терапии возникли геморрагические осложнения и избежавших подобного рода событий. Оказалось, что у пациентов, перенесших в ходе наблюдения в рамках нашего регистра кровотечение, был достоверно более высокий ( $p < 0,01$ ) балл по шкале HAS-BLED, что соответствует ранее доказанной прогностической ценности данной шкалы. Также в группе пациентов, у которых отмечались геморрагические осложнения, достоверно чаще ( $p = 0,03$ ) в анамнезе было цереброваскулярное событие (ТИА или инсульт).

### Обсуждение

Опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии продемонстрировал возможности улучшения качества наблюдения и ведения данной группы пациентов, большую приверженность к терапии, более низкое число геморрагических и тромбозомболических событий. Однако, к сожалению, пока данный опыт не отражает реальных возможностей рос-

сийского здравоохранения и показывает лишь модель, приближенную к идеальным условиям наблюдения за пулом пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии. Нами не было отмечено модифицируемых факторов, влияющих на развитие геморрагических осложнений. У пациентов с наличием немодифицируемых факторов риска, таких как пожилой возраст и перенесенные в прошлом цереброваскулярные события, кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии достоверно чаще возникали. Нам представляется, что положительный опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии, подтвержденный данными регистра, дает надежду на возможное улучшение ситуации по стране в целом при создании сети кабинетов антикоагулянтной терапии, организации межрегионального взаимодействия и оказании специализированной помощи пациентам, находящимся на постоянном приеме антикоагулянтов.

По данным регистра, в группе варфарина нахождение в TTR более 60% времени достигнуто у 41% пациентов, что в два раза превосходит нахождение в терапевтическом окне среди пациентов в рутинной клинической практике (по данным ранее опубликованного нами ретроспективного исследования на 677 пациентах (n=677), находившихся на стационарном лечении в УКБ № 1 Первого МГМУ имени

И. М. Сеченова, этот показатель составил лишь 21%) Однако и этого недостаточно, по сравнению с данными ряда европейских исследований по реальной клинической практике, где до 75% пациентов находятся в TTR более 60% времени [5-7]. В нашей российской популяции пациентов с ФП более половины лиц, получающих терапию антагонистами витамина К, имеют высокий риск развития как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений, однако, несмотря на это, данные нашего регистра позволяют говорить о возможности достижения высокого уровня эффективности и безопасности как на фоне терапии варфарином, так и представителями класса новых пероральных антикоагулянтов.

### Заключение

Проведение антикоагулянтной терапии в рамках работы специализированного кабинета по ее контролю достаточно эффективно и безопасно для пациентов с неклапанной ФП. На терапии антагонистами витамина К (даже при неплохом контроле МНО) достоверно чаще происходят крупные (потенциально жизнеугрожающие) кровотечения, в то время как на фоне приема НОАК чаще регистрируются малые кровотечения, требующие зачастую лишь непродолжительной отмены препарата.

### Литература

1. Korennova OYu, Mal'tsev SN, Petrenko AV, Bulakhova EYu. Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Lessons from a Regional Register. *Trudnyj pacient* 2015; 13 (4): 8-10. Russian (Кореннова О. Ю., Мальцев С. Н., Петренко А. В., Булахова Е. Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. *Трудный пациент* 2015; 13 (4): 8-10).
2. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova AV, on behalf of the working group of the PROFIL register The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (6): 625-30. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (6): 625-30).
3. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (4): 366-77. Russian (Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (4): 366-77).
4. Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (2): 116-23. Russian (Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (2): 116-23).
5. Björck F, Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Själander A. Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden. *Thromb Res* 2015; Apr 22; doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.016.
6. Wallvik J, Själander A, Johansson L, et al. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25 (2): 123-8.
7. Abohelaika S, Kamali F, Avery P, et al. Anticoagulation control and cost of monitoring of older patients on chronic warfarin therapy in three settings in North East England. *Age Ageing* 2014; 43 (5): 708-11.