

*На правах рукописи*

**Герасименко Анастасия Сергеевна**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ  
ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД – 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, д.м.н., профессор

**Петров Владимир Иванович**

**Научный консультант:**

д.м.н., профессор

**Шаталова Ольга Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой клинической  
фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский  
государственный Медицинский университет  
имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России

**Батищева Галина Александровна**

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
клинической фармакологии и терапии ФГБОУ  
ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России

**Мирзаев Карин Бадавиевич**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения российской федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте организации [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор биологических наук

**Бугаева Любовь Ивановна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, которым в настоящее время по разным оценкам страдает от 2 до 4% взрослого населения (Bai Y. et al., 2017; Zulkifly H. et al., 2018; Benjamin E.J. et al., 2019). На заболеваемость ФП оказывает влияние наличие ассоциированных состояний, одним из которых является хроническая болезнь почек (ХБП) (Hindricks G. et al., 2021). Эти заболевания часто сосуществуют, и каждое из них может предрасполагать к развитию другого и способствовать ухудшению прогноза (Magnocavallo M. et al., 2021; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2021). Пациенты, имеющие ФП в сочетании с ХБП подвержены более высокому риску инсульта и тромбоэмболии, по сравнению с теми, кто страдает какой-либо одной из данных патологий (Ravera M. et al., 2020).

Основным способом профилактики развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) является назначение антикоагулянтной терапии. Применение антикоагулянтов сопряжено с повышением риска кровотечений, что закономерно вызывает опасения, как со стороны врача, так и со стороны самого пациента. Это особенно актуально в случае наличия у больного сопутствующей почечной патологии, которая еще больше повышает вероятность возникновения геморрагических осложнений (Magnocavallo M. et al., 2021). Кроме того, как показывают многочисленные исследования, опасения пациента, связанные с развитием кровотечения, являются наиболее частой причиной прекращения приема антикоагулянтов, что чревато повышением риска возникновения ТЭО (Salmasi S. et al., 2020).

Таким образом, определение оптимального антикоагулянта, обеспечивающего высокую эффективность, безопасность и ассоциированного с хорошей приверженностью к приему у пациентов с ФП и ХБП, представляется актуальной задачей.

### Степень разработанности проблемы

Несмотря на то, что в последнее время активно ведутся исследования, посвященные применению антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП, данная тема продолжает оставаться недостаточно изученной. Применение варфарина у пациентов с нарушением функции почек сопряжено с развитием таких осложнений, как кальцифилаксия и варфарин-индуцированная нефропатия (Brandenburg V.M. et al, 2017; Magnocavallo M. et al., 2021). Крупные регистрационные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) включали лишь ограниченное

количество пациентов с ХБП со снижением клиренса креатинина (КлКр) до 25 мл/мин (Derebail V.K. et al., 2020). При этом, до сих пор не существует прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности ПОАК, как в общей популяции пациентов с ФП, так и в подгруппе с ХБП.

В отношении приверженности к антикоагулянтной терапии при ФП в настоящее время также активно ведутся исследования в разных странах, однако влияние почечной патологии на приверженность к приему антикоагулянтов в большинстве работ подробно не рассматривается. В то же время приверженность к антикоагулянтной терапии является неотъемлемой частью эффективной профилактики ТЭО, которая особенно важна для пациентов из группы высокого риска, к которым относятся, в том числе, и пациенты с ХБП. Это обстоятельство обусловило выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования.

### **Цель исследования**

Оптимизация профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на основе данных об эффективности и безопасности оральных антикоагулянтов, а также о предикторах высокой приверженности и удовлетворённости фармакотерапией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить структуру назначения антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики, выявить основные проблемы при назначении антикоагулянтов пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий, учитывая стратификацию риска развития тромбоэмболических осложнений;

2. Оценить сравнительную эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне хронической болезни почек на основании данных крупных РКИ методом не прямых сравнений;

3. Выполнить перевод, адаптацию и валидацию англоязычного опросника the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS) для оценки удовлетворенности антикоагулянтной терапией.

4. Выполнить сравнительную оценку качества жизни, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии больных с неклапанной фибрилляцией предсердий на фоне хронической болезни почек.

### **Научная новизна**

1. Впервые выполнен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения

анти тромботической терапии при ФП, охватывающий период с 2012 по 2020 гг.

2. Впервые выполнены не прямые сравнения эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП.
3. Впервые в Российской Федерации выполнен перевод, адаптация и валидация англоязычного опросника DASS для оценки удовлетворенности антикоагулянтной терапией.
4. Впервые выполнена оценка качества жизни, удовлетворенности и приверженности к терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с ФП в сочетании с ХБП.

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

1. Результаты диссертационного исследования могут служить обоснованием внедрения в практику работы врачей кардиологов, терапевтов, неврологов, клинических фармакологов алгоритма назначения прямых оральных антикоагулянтов пациентам с ФП в сочетании с ХБП.
2. Результаты работы включены в программы дополнительного профессионального образования Волгоградского государственного медицинского университета.
3. Русскоязычная версия опросника DASS может в дальнейшем применяться исследователями с целью оценки качества жизни и удовлетворенности антикоагулянтной терапией.

#### **Методология и методы исследования**

Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических исследований, оценки качества жизни и приверженности к терапии, клинической фармакологии и доказательной медицины.

Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, включающий философские и общенаучные методы познания (выкопировка, типологизация, синтез, абстрагирование, систематизация), специальные медицинские (фармакоэпидемиологические, статистические, методы не прямых сравнений, оценки качества жизни и приверженности к терапии) и социологические (адаптация, валидация, опрос) методы.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Фармакоэпидемиологический анализ анти тромботической терапии в многопрофильном стационаре выявил существенные изменения структуры назначения, произошедшие в период с 2012 по 2020 гг – увеличилась частота назначения антикоагулянтов пациентам высокого риска ТЭО, возросла доля ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) по отношению к варфарину. Антикоагулянтная терапия в 2020 г

в значительной мере соответствовала современным клиническим рекомендациям.

2. Непрямые сравнения ПОАК у пациентов с ФП и клиренсом креатинина менее 50 мл/мин доказали сопоставимую эффективность, а в отношении безопасности аписабан превосходил ривароксабан и дабигатран в обеих дозировках.

3. Нарушение функции почек является предиктором низкой удовлетворенности приемом антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Методы исследования были выбраны в соответствии с поставленными целями и задачами. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых может быть подтверждена актами проверки первичного материала. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием современного программного обеспечения: SPSS Statistics 22.0 (IBM corp., США), MS Excel 2019 (Microsoft, США).

Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на XV Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2020), Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Москва, 2020), 4-ом Международном Форуме антикоагулянтной и антиагрегантной терапии ФАКТ plus (Москва, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), Первом форуме молодых ученых юга России «Лидеры перемен» (Волгоград, 2018), 74-й, 75-й, 76-й, 77-й, 78-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград 2016-2020), XXV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2020), I Межрегиональной научно-практической конференции БЕЗОПАСНОСТЬ (Волгоград, 2017).

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 20 работ, из них 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, приложения, список литературы, содержащий 155 источника. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит выбор направления исследования, анализ, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Автором лично проведен сбор материалов и их обработка. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В **главе 1** представлен обзор литературы, отражающий современные представления о проблеме ФП и ХБП. В первой части обзора приводятся данные об эпидемиологии ФП, ее взаимосвязи с почечной патологией и их совместном влиянии на риск развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Во второй части проводится анализ основных принципов антикоагулянтной терапии в зависимости от риска развития ТЭО, рассматриваются особенности назначения антикоагулянтов в общей популяции пациентов с ФП и в подгруппе с ХБП. В заключительной части обзора литературы обсуждается роль приверженности к антикоагулянтной терапии как фактора, влияющего на эффективность профилактики ТЭО у пациентов с ФП и ХБП.

В **главе 2** представлены материалы и методы, использованные для проведения исследования. В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Исследовательского Этического Комитета (протокол № 2122 – 2019 от 28 июня 2019 г.). Утвержденный протокол не содержал замечаний, изменений и дополнений. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики GCP (Guideline for good clinical practice E6(R2), 2016), этическими принципами Хельсинской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (ОСТ 42-511-99).

*На первом этапе* выполнено ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование антикоагулянтной терапии ФП. Материалом для исследования послужила первичная медицинская документация (форма 003/у)

пациентов с диагнозами по Международной классификации болезней 10-ого пересмотра: I48.0, I48.1, I48.2, I48.3, I48.4, I48.9. Проанализировано 2048 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара за период с 01.01.2012 г по 31.12.2012 г, с 01.01.2016 г по 31.12.2016 г, а также с 01.01.2020 по 31.12.2020 г. После проверки документации на соответствие критериям включения (возраст пациентов – 18 лет и старше; диагноз ФП неклапанной этиологии, подтвержденный по данным электрокардиографии и эхокардиографии), в исследование отобрано 1289 историй болезни: 263 за 2012 г, 502 за 2016 г и 524 истории за 2020 г. Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA2DS2-VASc (0 баллов, 1 и  $\geq 2$  баллов). Рациональность терапии оценивалась в соответствии с рекомендациями, актуальными в анализируемый период времени, согласно которым сумма баллов по шкале CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  является абсолютным показанием к назначению антикоагулянтной терапии.

*На второй этапе* выполнено не прямое сравнение эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов в зависимости от функции почек (при клиренсе креатинина (КлКр) 30-49 мл/мин и  $\geq 50$  мл/мин) по методике Bucher Н.С., согласно которой не прямое сравнение представляет собой статистическое сравнение эффекта двух и более лекарственных препаратов относительно общей для них группы контроля. Применение данной методики для непрямого сравнения ПОАК возможно, так как для каждого из препаратов проводилось прямое сравнительное исследование с варфарином.

Для проведения непрямого сравнения идентифицированы все рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), посвященные эффективности и безопасности ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. Методология проведения данного этапа исследования соответствует положению инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа PRISMA». Для оценки риска возникновения систематической ошибки в каждом из включенных РКИ применялась методика, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества. В качестве критериев эффективности были выбраны инсульт/системные эмболии, критериев безопасности – массивные кровотечения. Результаты для каждого из событий представлены в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

*На третьем этапе* производилась оценка качества жизни (КЖ), удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии при ФП в зависимости от функции почек. Для оценки КЖ и удовлетворенности антикоагулянтной терапией, в виду отсутствия специфических инструментов, были выполнены перевод, адаптация и валидация

англоязычного опросника the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS). Разрешение на перевод и использование опросника было получено в электронном виде от разработчика, доктора G. Samsa, 23 ноября 2019 г. Культурная адаптация и валидация шкалы DASS проводилась в соответствии с международными рекомендациями (Beaton D.E. et al., 2000), этапы которых представлены на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема кросс-культурной адаптации и валидации русскоязычной версии опросника DASS

Оценка надежности русскоязычной версии шкалы DASS производилась с помощью определения ее стабильности (методом тест-ретест с последующим расчетом коэффициента внутриклассовой корреляции) и внутренней согласованности (путем расчета коэффициента альфа Кронбаха). Оценка валидности шкалы DASS проводилась с помощью определения конструктивной валидности (расчет коэффициента корреляции между общими баллами по шкале DASS и опроснику SF-36).

Для проведения процесса адаптации и валидации шкалы DASS, и последующей сравнительной оценки КЖ, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапией пациентов с ФП и ХБП было выполнено клиническое исследование. В соответствии с критериями (возраст 18 лет и старше, диагноз ФП, подтвержденный по данным электрокардиографии, свободное владение устным и письменным русским языком, подписание формы информированного согласия) в исследование было включено

106 пациентов, 40 из которых приняли участи только в одном из этапов валидации опросника DASS, а 66 человек сначала участвовали в процессе валидации, а затем были разделены на 2 групп в зависимости от функции почек (32 человека составили группу пациентов с ФП и ХБП, 34 человека – группу с ФП без ХБП) с целью оценки качества жизни, удовлетворенности и приверженности к приему антикоагулянтов.

На каждого пациента в обеих группах заполнялась индивидуальная регистрационная карта, содержащая следующие сведения:

- 1) демографические данные (пол, возраст);
- 2) основной и сопутствующий диагнозы;
- 3) оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, рассчитанная с помощью шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED;
- 4) сведения о назначенном антикоагулянтном препарате и длительности его приема;
- 5) лабораторные данные (уровень креатинина, показатели коагулограммы);
- 6) скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-EPI.

Для оценки параметров КЖ, удовлетворенности антикоагулянтной терапией и приверженности к приему препаратов использовались анкета SF-36, валидированная русскоязычная шкала DASS и шкала комплаентности Мориски-Грин.

#### *Статистический анализ.*

Обработка данных проводилась с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM corp., США). Анализ соответствия вида распределения данных в выборке закону нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . При описании выборки с нормальным распределением количественные данные представили в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (sd). Количественные переменные в выборке с распределением, отличающимся от нормального, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Качественные данные в исследовании представлены относительными частотами с процентным выражением от общей выборки и от выборки отдельных подгрупп.

Сравнение количественных данных в двух выборках проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок при нормальном распределении или U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок в распределениях, отличающихся от нормального, при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Сравнение количественных данных в нескольких выборках проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Сопоставление качественных признаков проводилось с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, двустороннего

точного критерия Фишера при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

Для оценки величины и направленности корреляционной зависимости между подшкалами опросника и общего балла по шкале DASS с баллами анкеты SF-36 и другими исследуемыми параметрами применяли коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) при нормальном распределении и коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) при распределении, отличающемся от нормального.

Влияние различных параметров на показатели качества жизни, приверженности удовлетворенности приемом антикоагулянтов оценивалось с помощью линейного регрессионного анализа. Для оценки качества регрессионной модели использовались скорректированный коэффициент детерминации  $R^2$ , стандартная ошибка регрессии, визуальный анализ графика остатков.

В главе 2 представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа антитромботической терапии ФП в кардиологическом отделении многопрофильного стационара.

В группе пациентов низкого риска (CHA2DS2-VASc - 0 баллов) наблюдалось снижение частоты назначения антитромботической терапии со 100% в 2012 и 2016 гг до 12,5% в 2020 г., что соответствует клиническим рекомендациям, так как риск развития геморрагических осложнений в данной ситуации превышает возможную пользу от лечения (Рисунок 2).

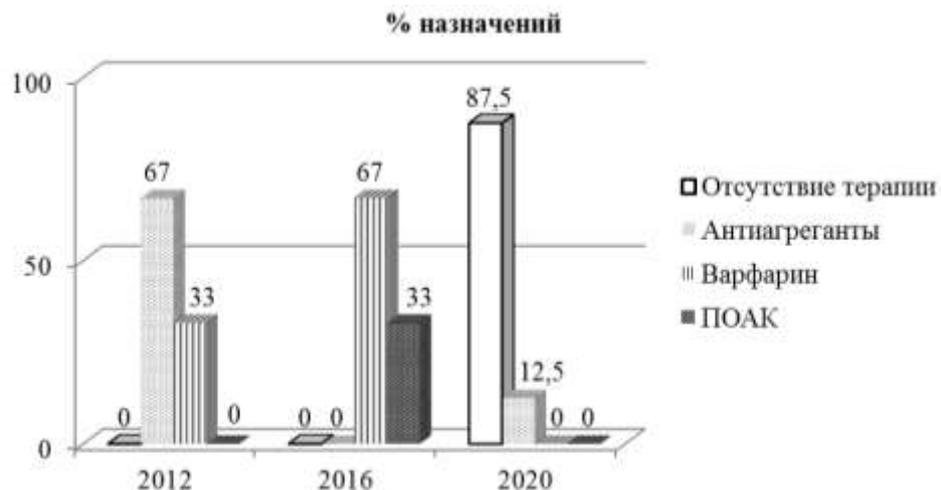


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе низкого риска (CHA2DS2-VASc - 0 баллов)

Антитромботическая терапия в группе среднего риска (CHA2DS2-VASc - 1 балл) в значительной степени соответствовала клиническим рекомендациям во все анализируемые периоды – антикоагулянты были назначены от 70 до 80% пациентов (Рисунок 3).

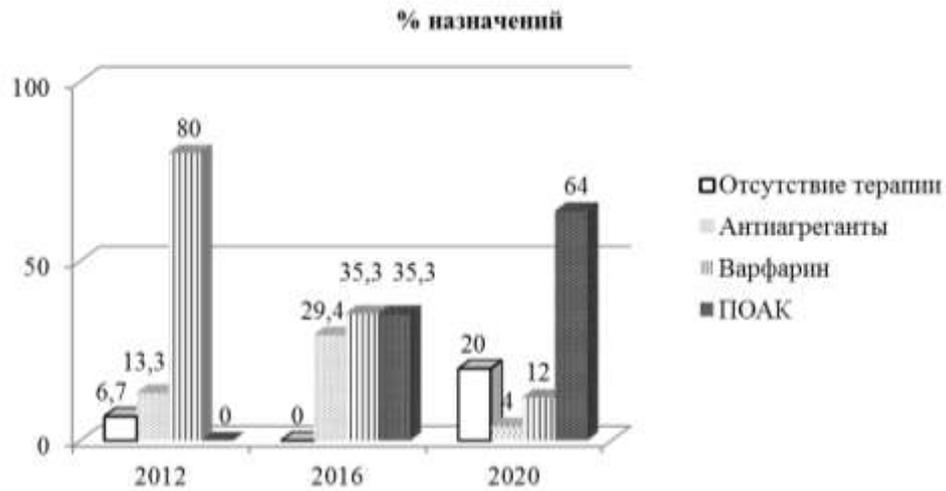


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе среднего риска (CHA2DS2-VASc - 1 балл)

Пациентам высокого риска (CHA2DS2-VASc  $\geq$  2 балл), которым показано назначение антикоагулянтов в 100% случаев, данные препараты были назначены 71,8% пациентов в 2012 г, 82,4% в 2016 г и 90,5% в 2020 г (Рисунок 4).

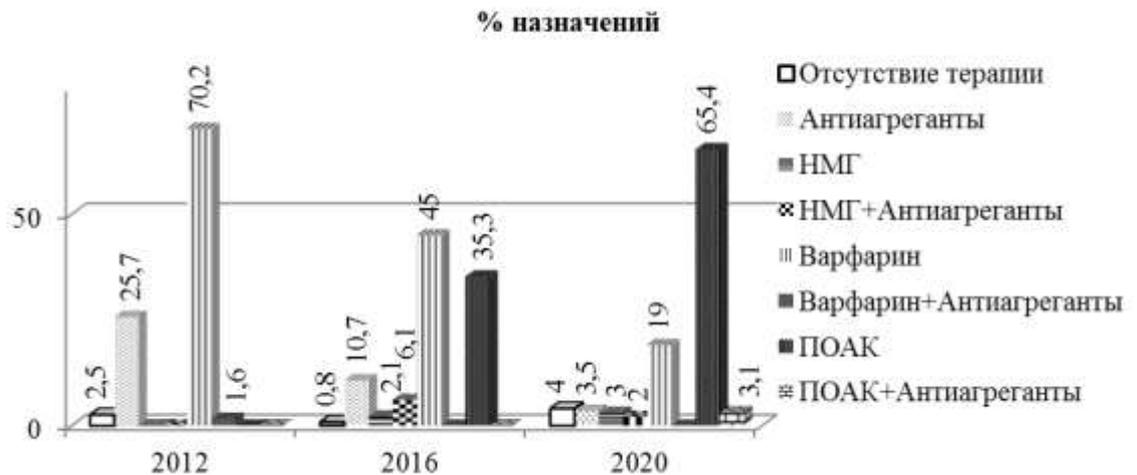
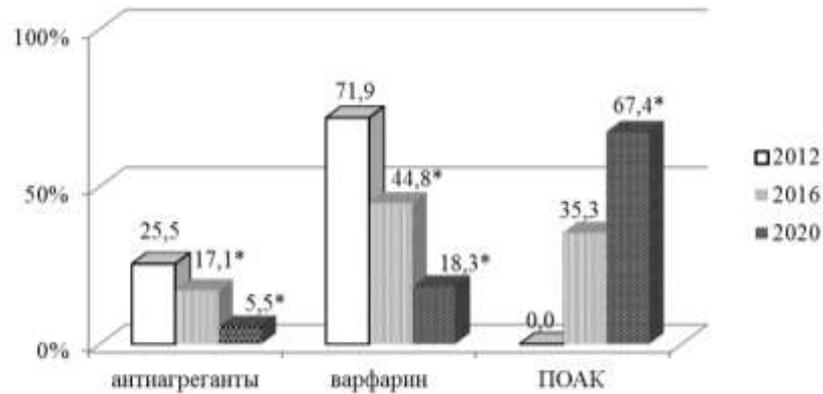


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе высокого риска (CHA2DS2-VASc  $\geq$  2 балла)

Результаты анализа антитромботической терапии у пациентов с ФП свидетельствуют о положительной тенденции, наблюдающейся с 2012 по 2020 гг, в отношении соблюдения клинических рекомендаций со стороны врачей: статистически значимо снизился процент назначения антиагрегантов с 25,5% в 2012 г до 5,5% в 2020 г ( $p < 0,01$ ), статистически значимо возросла частота назначения ПОАК с 35,3% в 2016 г до 67,4% в 2020 г ( $p < 0,01$ ) и снизилось назначение антагонистов витамина К (АВК) с 71,9% в 2012 г до 18,3% в 2020 г ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 5).



Примечание: \* различия значимы на уровне  $p < 0,01$ , АВК – антагонисты витамина К

Рисунок 5 – Динамика назначения анти тромботической терапии пациентам с ФП с 2012 по 2020 гг

В главе 4 представлены результаты непрямого сравнения эффективности и безопасности ПОАК при ФП в зависимости от функции почек. В ходе систематического поиска литературы проанализировано 6031 публикаций, в соответствии с критериями включения отобрано четыре завершённых РКИ III фазы, посвящённых применению ПОАК для профилактики ТЭО при ФП, в которых была отдельно представлена подгруппа пациентов с ХБП (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика РКИ

| РКИ  | RE-LY   | ROCKET AF        | ARISTOTLE  | ENGAGE AF-TIMI 48 |
|--|---|------------------|--|-------------------|
| Дизайн   | Открытое*   | Двойное слепое   | Двойное слепое                                     | Двойное слепое    |
| Препарат   | Дабигатран  | Ривароксабан     | Апиксабан  | Эдоксабан         |
| Препарат сравнения                                 | Варфарин  |                  |  |                   |
| Доза препарата у пациентов с КлКр $\geq 50$ мл/мин | 150 мг два раза в день или 110 мг два раза в день** | 20 мг однократно | 5 мг два раза в день или 2,5 мг два раза в день*** | 60 мг однократно  |
| Доза препарата у пациентов с КлКр $< 50$ мл/мин    | 150 мг два раза в день или 110 мг два раза в день   | 15 мг однократно | 5 мг два раза в день или 2,5 мг два раза в день**  | 30 мг однократно  |
| Количество пациентов с КлКр $< 50$ мл/мин          | 3554  | 2921             | 2747   | 2740              |

Примечание: \*варфарин в подобранной дозе без ослепления в сравнении со “слепым” использованием двух доз дабигатрана; \*\* при соответствии одному из критериев: возраст  $\geq 80$  лет, одновременный прием верапамила, высокий риск кровотечений; \*\*\* при сочетании двух и более характеристик: возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг, уровень креатинина сыворотки крови  $\geq 1,5$  мг/дл ( $\geq 133$  мкмоль/л).

Пациенты, включенные в РКИ, были разделены на две группы в зависимости от значения КлКр: первая группа – КлКр <50 мл/мин; вторая группа – КлКр ≥50 мл/мин. Конечными точками для оценки эффективности являлись инсульт и системная эмболия, для оценки безопасности – массивные кровотечения. Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином по данным РКИ представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином

|                | КлКр <50 мл/мин                  |                           | КлКр ≥50 мл/мин                  |                           |
|----------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|
|                | Инсульт/<br>системные<br>эмболии | Массивные<br>кровотечения | Инсульт/<br>системные<br>эмболии | Массивные<br>кровотечения |
| Дабигатран 150 | <b>0,56 (0,32-0,99)</b>          | 1,0 (0,71-1,4)            | <b>0,68 (0,47-0,98)</b>          | 0,87 (0,69-1,11)          |
| Дабигатран 110 | 0,76 (0,45-1,28)                 | 0,97 (0,69-1,37)          | 0,96 (0,69 -1,34)                | <b>0,72 (0,56-0,93)</b>   |
| Ривароксабан   | 0,86 (0,58-1,28)                 | 0,96 (0,69-1,34)          | 0,88 (0,68-1,14)                 | 1,07 (0,88-1,31)          |
| Апиксабан      | 0,79 (0,49-1,28)                 | <b>0,5 (0,35-0,71)</b>    | 0,8 (0,6-1,06)                   | <b>0,78 (0,63-0,96)</b>   |
| Эдоксабан      | 0,85 (0,53-1,36)                 | 0,75 (0,53-1,06)          | 0,87 (0,65-1,17)                 | 0,81 (0,65-1,01)          |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Выполненное не прямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП не выявило различия в эффективности профилактики ТЭО между препаратами. В отношении безопасности в подгруппе пациентов с КлКр <50 мл/мин апиксабан статистически значимо уменьшал ОР развития массивных кровотечений на 48% по сравнению с ривароксабаном 15 мг однократно (ОР=0,52; 95% ДИ 0,32-0,84), по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза/сутки на 50% (ОР=0,50; 95% ДИ 0,32-0,79), с дабигатраном 110 мг 2 раза/сутки на 48% (ОР=0,52; 95% ДИ 0,33-0,82) (Рисунки 5, 6).

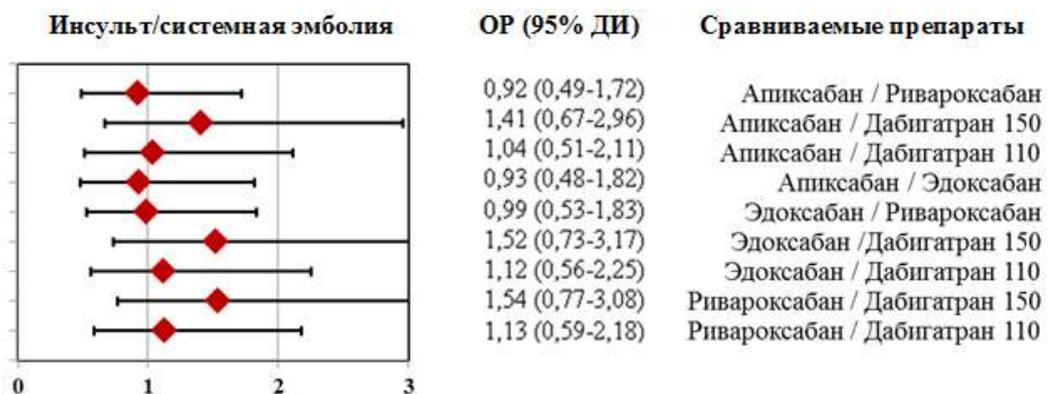


Рисунок 5 – Сравнение эффективности ПОАК у пациентов с КлКр<50 мл/мин

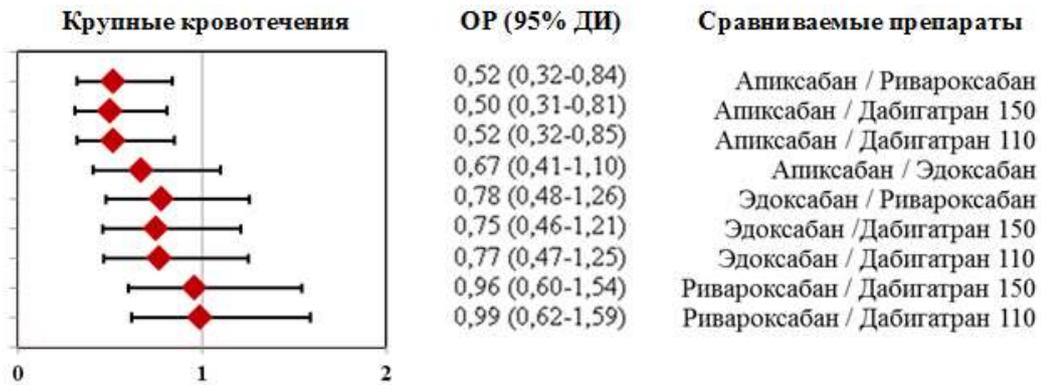


Рисунок 6 – Сравнение безопасности ПОАК у пациентов с КлКр < 50 мл/мин

В подгруппе пациентов с КлКр  $\geq 50$  мл/мин все ПОАК также были сопоставимы между собой в отношении эффективности, в отношении безопасности апиксабан (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55-0,98) и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сутки (ОР для соотношения ривароксабан/дабигатран 1,49; 95% ДИ 1,08-2,06) показали статистически значимое преимущество над ривароксабаном (Рисунки 7, 8).

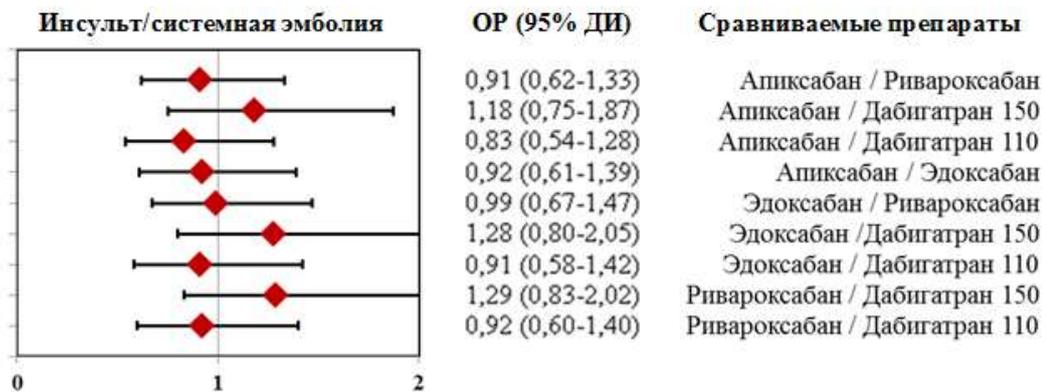


Рисунок 7 – Сравнение эффективности ПОАК у пациентов с КлКр  $\geq 50$  мл/мин

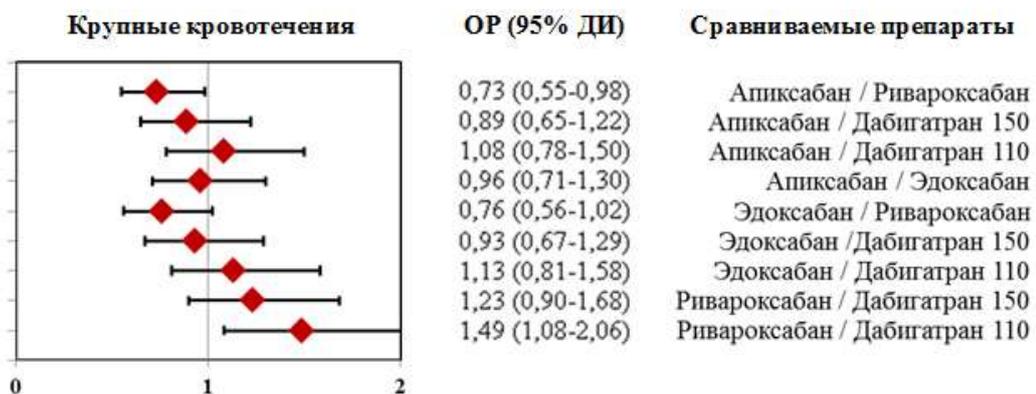


Рисунок 8 – Сравнение безопасности ПОАК у пациентов с КлКр  $\geq 50$  мл/мин

В главе 5 представлены результаты оценки КЖ, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП.

Оценка удовлетворенности производилась с помощью валидированной русскоязычной версии опросника DASS. В процессе валидации опросник продемонстрировал хорошие психометрические показатели:

- 1) оценка надежности – русскоязычная версия DASS продемонстрировала хорошую внутреннюю согласованность отдельных элементов шкалы – коэффициент альфа Кронбаха составил 0,88 (приемлемым считается значение  $\geq 0,70$ ); коэффициент корреляции общего балла с баллами по доменам «Ограничения» и «Неприятности/трудности» составил 0,84, с доменом «Психологическое влияние» – 0,79; при оценке стабильности методом «тест-ретест» средний балл за первое тестирование составил  $59,8 \pm 16,8$ , за повторное –  $56,2 \pm 15,5$ ; коэффициент внутриклассовой корреляции составил 0,75 (приемлемым считается значение  $\geq 0,70$ );
- 2) оценка валидности – оценка взаимосвязи между баллами по шкале DASS и SF-36 продемонстрировала статистически значимую отрицательную корреляцию с показателем «Физический компонент здоровья» ( $\rho - 0,48$ ) и статистически незначимую отрицательную корреляцию с показателем «Психический компонент здоровья» ( $r - 0,33$ ), то есть, пациенты, имевшие более низкое качество жизни при оценке физического компонента здоровья по шкале SF-36, были в меньшей степени удовлетворены получаемой антикоагулянтной терапией; оценка взаимосвязи общего балла по шкале DASS и других демографических и клинических параметров продемонстрировала статистически значимую отрицательную взаимосвязь с показателем СКФ ( $r - 0,59$ ), то есть, пациенты с почечной дисфункцией имели меньшую удовлетворенность антикоагулянтной терапией.

Характеристика групп и результаты оценки КЖ (анкета SF-36), удовлетворенности и приверженности (шкала комплаентности Мориски-Грин) к антикоагулянтной терапии в зависимости от функции почек представлены в Таблице 3. С целью оценки влияния различных параметров на показатели качества жизни, удовлетворенности и приверженность к приему антикоагулянтов были выполнены корреляционный и линейный регрессионный анализы.

Согласно результатам корреляционного анализа, удовлетворенность приемом антикоагулянтов и качество жизни пациентов имели статистически значимые взаимосвязи с такими параметрами, как возраст, СКФ, риск тромбоэмболических осложнений, а также

коррелировали между собой. При этом не было выявлено значимых взаимосвязей для показателя приверженности к приему антикоагулянтов (Таблица 4).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от функции почек

| Сравниваемый параметр             | Группа пациентов с ХБП (n=32) | Группа пациентов без ХБП (n=34) | p-value |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|
| Возраст, лет                      | 72,5±7,8                      | 60,1±10,1                       | <0,001  |
| Длительность приема АК, мес       | 24,0 [10,8; 60,0]             | 10,0 [1,0; 24,0]                | 0,047   |
| CHA2DS2VASc, балл                 | 4,0 [3,0; 4,25]               | 2,0 [2,0; 3,0]                  | 0,001   |
| HAS-BLED, балл                    | 1,0 [1,0; 2,0]                | 1,0 [0,0; 1,0]                  | 0,001   |
| SF-36 физический компонент, балл  | 31,0 [25,0; 49,3]             | 43,0 [35,0; 45,0]               | 0,017   |
| SF-36 психический компонент, балл | 39,1±8,3                      | 50,4±8,1                        | <0,001  |
| DASS, балл                        | 58,0 [50,0; 73,3]             | 47,5 [42,3; 56,3]               | 0,006   |
| Мориски-Грин, балл                | 2,0 [2,0; 3,0]                | 3,0 [2,0; 3,0]                  | 0,350   |

Таблица 4 – Корреляция показателей качества жизни, удовлетворённости и приверженности к антикоагулянтной терапии с различными параметрами

|                            | DASS      | SF-36 физический компонент | SF-36 психический компонент | Мориски-Грин |
|----------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| Возраст                    | 0.336**   | -0.280*                    | -0.288*                     | 0.175        |
| Длительность приема АК     | -0.127    | -0.173                     | -0.242                      | 0.103        |
| CHA2DS2VASc, балл          | 0.287**   | -0.438***                  | -0.330*                     | 0.150        |
| HAS-BLED, балл             | 0.080     | -0.215                     | -0.175                      | 0.161        |
| СКФ                        | -0.591*** | 0.214                      | 0.477***                    | 0.181        |
| DASS                       | -         | -0.345**                   | -0.334**                    | -0.061       |
| SF-36 физический компонент |           | -                          | 0.519***                    | 0.069        |

Примечание: \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

Линейный регрессионный анализ в качестве предикторов удовлетворенности приемом АК выявил такие параметры, как СКФ и физический компонент качества жизни по шкале SF-36, которые имели значимую отрицательную взаимосвязь с баллом по шкале DASS, скорректированный коэффициент  $R^2$  составил 0,470 ( $p < 0,001$ ).

Значимым предиктором, влияющим на оценку физического компонента КЖ, оказалась только оценка психического компонента КЖ по шкале SF-36. В модель, наиболее оптимально описывающую влияние факторов на данный параметр, также входили балл по шкале DASS и CHA2DS2VASc – скорректированный коэффициент  $R^2$  составил 0,290 ( $p < 0,001$ ).

Значимыми предикторами оценки психического компонента КЖ в результате регрессионного анализа оказались СКФ и оценка физического компонента по шкале SF-36, данные факторы наиболее оптимально описывали заданную модель – скорректированный коэффициент  $R^2$  составил 0,357 ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в исследовании было продемонстрировано значимо более низкое качество жизни и меньшая удовлетворенность принимаемой антикоагулянтной терапией у пациентов с ХБП, при этом приверженность к приему антикоагулянтов в данной группе была незначительно ниже, чем у пациентов без сопутствующей почечной патологии.

Регрессионный анализ подтвердил влияния почечной дисфункции на параметры КЖ и удовлетворенности приемом АК, однако, ни одна регрессионная модель не является оптимальной, следовательно, только наличие ХБП не может обуславливать значимость полученных различий. Очевидно, что снижение функции почек оказывает определенное влияние на КЖ пациентов и их удовлетворенность антикоагулянтной терапией (рисунок 5), однако, имеются и другие существенные факторы, которые не были идентифицированы в нашем исследовании по причине небольшой выборки.

Наиболее логичным является предположение о возможности влияния выбора препарата на параметры удовлетворенности и, в особенности, приверженности к лечению, учитывая то, что других факторов, влияющих на данный параметр, выявлено не было. Однако, оценка КЖ, удовлетворенности и приверженности к терапии в зависимости от принимаемого антикоагулянта не выявила значимых различий в выборке в целом. Пациенты, принимавшие варфарин, имели статистически значимо более низкие баллы по шкале SF-36 за психический компонент в подгруппе с ХБП, в остальном различий между подгруппами отсутствовали (Таблица 5).

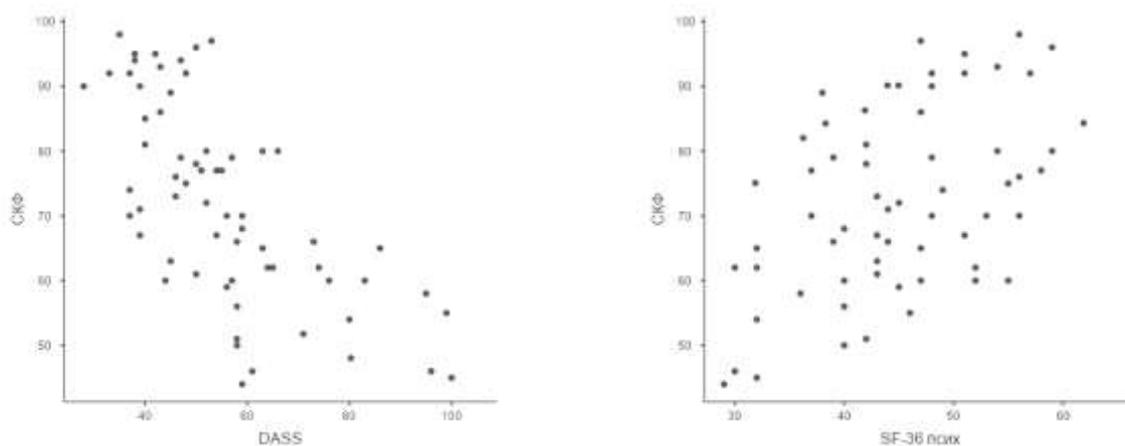


Рисунок 5 – Корреляция баллов по шкале DASS и SF-36 со СКФ

Таблица 5 – Сравнение качества жизни, удовлетворенности и приверженности в зависимости от принимаемого антикоагулянта и функции почек

|                             | С ХБП             |                   |                          |         |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|---------|
|                             | апиксабан         | ривароксабан      | варфарин                 | p-value |
| Мориски-Грин, балл          | 2,0 [2,0; 3,0]    | 2,5 [2,0; 3,0]    | 2,0 [2,0; 2,25]          | 0,906   |
| SF-36 физ. компонент, балл  | 35,0 [25,5; 50,0] | 30,0 [28,5; 41,3] | 28,0 [24,8; 31,0]        | 0,474   |
| SF-36 псих. компонент, балл | 42,5 [36,8; 44,8] | 41,0 [37,8; 42,0] | <b>30,0 [27,8; 33,8]</b> | 0,028   |
| DASS, балл                  | 58,0 [45,3; 70,5] | 61,0 [52,0; 73,0] | 57,0 [54,8; 68,3]        | 0,747   |
|                             | Без ХБП           |                   |                          |         |
|                             | апиксабан         | ривароксабан      | варфарин                 | p-value |
| Мориски-Грин, балл          | 2,5 [2,0; 3,0]    | 3,0 [2,75; 3,25]  | 3,0 [2,25; 3,0]          | 0,137   |
| SF-36 физ. компонент, балл  | 43,0 [34,0; 45,0] | 38,5 [35,0; 41,3] | 45,5 [43,0; 48,0]        | 0,265   |
| SF-36 псих. компонент, балл | 48,0 [46,5; 55,3] | 50,5 [40,3; 54,3] | 55,0 [51,8; 59,0]        | 0,156   |
| DASS, балл                  | 48,5 [42,0; 54,8] | 46,0 [42,8; 48,0] | 54,5 [41,5; 63,8]        | 0,718   |

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

В главе 6 проведено обобщение и обсуждение результатов, полученных в ходе исследования. Проводится интерпретация полученных данных и сравнение с результатами других исследователей.

## ВЫВОДЫ

- 1) С 2012 по 2020 гг статистически значимо снизился процент назначения антиагрегантов с 25,5 до 5,5% ( $p < 0,01$ ), возросла частота назначения ПОАК с 35,3% в 2016 г до 67,4% в 2020 г ( $p < 0,01$ ), снизилась частота назначения варфарина с 71,9 до 18,3% ( $p < 0,01$ ). Антитромботическая терапия в 2020 г в значительной мере соответствовала современным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ФП – 90,5% пациентов из группы высокого риска ТЭО были назначены антикоагулянты: в 68,5% случаев – ПОАК, в 19,3% - варфарин.
- 2) Непрямые сравнения эффективности ПОАК у пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 50$  мл/мин не выявили статистически значимых различий между сравниваемыми альтернативами, однако в отношении безопасности апиксабан 5 мг 2 раза/сутки статистически значимо превосходил ривароксабан 20 мг 1 раза/сутки (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55-0,98) в отношении снижения риска крупных кровотечений, который также статистически значимо уступал дабигатрану в дозе 110 мг 2 раза/сутки по данному показателю (ОР 1,49, 95% ДИ 1,08-2,06).
- 3) При сравнении эффективности ПОАК у пациентов с клиренсом креатинина  $< 50$  мл/мин не выявлено значимых преимуществ для какого-либо препарата. Наблюдается статистически значимое снижение риска крупных кровотечений на фоне применения апиксабана 5/2,5 мг 2 раза/сутки на 48% по сравнению с ривароксабаном 15 мг 1 раз/сутки (ОР=0,52; 95% ДИ 0,32-0,84), на 50% в сравнении с дабигатраном 150 мг 2 раза/сутки (ОР=0,50; 95% ДИ 0,31-0,81) и на 48% по сравнению с дабигатраном 110 мг 2 раза/сутки (ОР=0,52; 95% ДИ 0,32-0,85).
- 4) Валидированная русскоязычная версия шкалы DASS продемонстрировала хорошие психометрические свойства: коэффициент альфа Кронбаха составил 0,88, коэффициент внутриклассовой корреляции составил 0,75, коэффициент корреляции общего балла с баллами по доменам «Ограничения» и «Неприятности/трудности» составил 0,84, с доменом «Психологическое влияние» - 0,79.
- 5) Пациенты с ФП и ХБП имели более низкое качество жизни и меньшую удовлетворенность антикоагулянтной терапией по сравнению с пациентами без сопутствующей почечной патологии: средние баллы по шкале SF-36 (психический компонент) и DASS составили  $39,1 \pm 8,3$  и  $58,0$  [50,0; 73,3] соответственно в группе с ХБП,  $50,4 \pm 8,1$  и  $47,5$  [42,3; 56,3] соответственно в группе без ХБП ( $p < 0,01$ ). Корреляционный и линейные регрессионный анализы подтвердили влияние функции почек на параметры КЖ и удовлетворенности приемом АК, однако,

нарушение функции почек не может полностью обуславливать выявленные различия, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения факторов, влияющих на данные параметры.

- б) Оценка удовлетворенности и приверженности к терапии в зависимости от принимаемого антикоагулянта не выявила значимых различий между группами в зависимости от функции почек, в отношении качества жизни пациенты, принимавшие варфарин, имели статистически значимо более низкие баллы по шкале SF-36 за психический компонент в подгруппе с ХБП (апиксабан - 42,5[36,8; 44,8], ривароксабан - 41,0 [37,8; 42,0], варфарин - 30,0 [27,8; 33,8],  $p=0,03$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

- 1) Пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) в качестве профилактики тромбоэмболических осложнений более предпочтительным является назначение апиксабана, который обладает оптимальным профилем эффективности и безопасности у данной категории больных.
- 2) Нарушение функции почек является фактором, влияющим на качество жизни и удовлетворенность приемом антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, который нужно учитывать при назначении фармакотерапии.
- 3) Русскоязычная версия опросника the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS) может применяться в клинических исследованиях для оценки качества жизни и удовлетворенности пациентов, принимающих оральные антикоагулянты.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Удовлетворенность и приверженность пациентов с ФП к приему антикоагулянтов является существенным аспектом, влияющим на эффективность профилактики ТЭО. На удовлетворенность и приверженность могут оказывать влияние различные факторы, связанные с индивидуальными особенностями пациентов, наличием сопутствующей патологии и характеристикой назначаемых препаратов. Идентификация предикторов высокой приверженности и удовлетворенности позволит в дальнейшем персонализировать подход к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и увеличить эффективность профилактики ТЭО.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные статьи в журналах и изданиях, входящих в базы данных Web of Science, Scopus, РИНЦ и текущий перечень Высшей аттестационной комиссии РФ:

1. Герасименко А.С. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий у пациентов с внутримозжечковым кровоизлиянием / Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Петров В.И., Шаталова О.В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т.17. – № 2. – С.306-312.
2. Петров В.И. Фармакодинамика оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде ишемического инсульта. / Петров В.И., Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В. // Фармация и фармакология. – 2020. – Т.8. – №4. – С.222-232.
3. Горбатенко В.С. Сравнительная эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек. / Горбатенко В.С., Герасименко А.С., Шаталова О.В. // Кардиология. – 2020. – Т.60. – №9. – С.1–7
4. Петров В.И. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т.15. – № 4. – С. 530-537.
5. Петров В.И. Сравнительный анализ антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т.15. – № 1. – С. 49-53.
6. Петров В.И. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов при онкоассоциированных венозных тромбоемболических осложнениях: метаанализ. / Петров В.И., Акинчиц А.Н., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Герасименко А.С. // Российский медицинский журнал. – 2020. – Т.26. – №6. – С.402-411.
7. Шаталова О. В. Фармакоэкономический анализ применения новых пероральных антикоагулянтов при венозных тромбоемболических осложнениях. / Шаталова О. В., Горбатенко В. С., Маслаков А. С., Герасименко А. С. // Вестник ВолгГМУ. – 2017. - №1(61). – С.40-45.

Другие публикации по теме диссертации:

1. Петров В.И. Приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с

- фибрилляцией предсердий. / Петров В.И., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Горбатенко В.С. // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – № 3(79). – С. 11-15.
2. Петров В.И. Венозные тромбоэмболические осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика / Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С. // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – № 3(79). – С. 16-22.
  3. Петров В.И. Антидоты прямых оральных антикоагулянтов / Петров В.И., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Герасименко А.С. // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14. – № 3(79). – С. 23-28.
  4. Герасименко А.С. Непрямые сравнения новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек. / Герасименко А.С., Одеи-Дансо Э. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2020. – С.43-44.
  5. Горбатенко В.С. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у больных с хронической болезнью почек. / Горбатенко В.С., Герасименко А.С., Шаталова О.В. // Рациональная фармакотерапия "Золотая осень": сборник материалов конференции. – СПб., 2020. – С.37-39.
  6. Герасименко А.С. Клинико-экономический анализ применения прямых оральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2019. – С. 78.
  7. Шаталова О.В. Сравнительный анализ антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий/ Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Позняк Е.А.// Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. М., 2018. – С.1136.
  8. Горбатенко В.С. Непрямые сравнения эффективности и безопасности эдоксабана с другими новыми пероральными антикоагулянтами у больных ВТЭО / Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Позняк Е.А., Шаталов А.А. // Российский национальный конгресс кардиологов: сборник материалов конгресса. М., 2018. – С.968
  9. Герасименко А.С. Сравнительный анализ антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2018. – С. 68.
  10. Герасименко А.С. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных

антикоагулянтов при фибрилляции предсердий // БЕЗОПАСНОСТЬ – 2017: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2017. – С. 153-156.

11. Герасименко А.С. Анализ антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2017. – С. 76-77.
12. Горбатенко В.С. Непрямые сравнения эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов у больных ВТЭО. / Горбатенко В.С., Маслаков А.С., Герасименко А.С. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2016. – С. 298.
13. Gorbatenko V.S. Meta-analysis of the effectiveness and safety of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. / Gorbatenko V.S., Maslakov A.S., Gerasimenko A.S. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник материалов конференции. – Волгоград, 2016. – С. 594.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                   |   |
|-------------------|---|
| АВК               | Антагонисты витамина К  |
| АК                | Антикоагулянт   |
| АСК               | Ацетилсалициловая кислота   |
| ДИ                | Доверительный интервал  |
| КЖ                | Качество жизни  |
| КлКр              | Клиренс креатинина  |
| ОР                | Относительный риск  |
| ПОАК              | Прямые оральные антикоагулянты  |
| РКИ               | Рандомизированные контролируемые исследования   |
| СКФ               | Скорость клубочковой фильтрации   |
| ТЭО               | Тромбоэмболические осложнения   |
| ФП                | Фибрилляция предсердий  |
| ХБП               | Хроническая болезнь почек   |
| ARISTOTLE         | Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation   |
| DASS              | The Duke Anticoagulation Satisfaction Scale   |
| ENGAGE AF-TIMI 48 | Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation –Thrombolysis in Myocardial Infarction 48                                     |
| RE-LY             | Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy  |
| ROCKET-AF         | Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation |

**Герасименко  
Анастасия Сергеевна**

**Оценка эффективности и безопасности  
антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в  
сочетании с хронической болезнью почек**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать \_\_.\_\_.2021.  
Формат 60x84/16. Печать офсетная Усл.-печ. л. \_\_.  
Усл. изд. л. \_ Тираж 100 экз. Заказ \_

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ 400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Волгоград – 2021