

Соколов Алексей Владимирович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
АНАЛИЗА**

3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Решетько Ольга Вилоровна**

Официальные оппоненты:

Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Защита состоится «__» _____ года в _____ на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1)

С диссертационной работой можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «__» _____ года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаёва Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Фибрилляция предсердий (ФП) - одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. ФП диагностируется более чем у 3% взрослых людей старше 20 лет. В ближайшие десятилетия ожидается более чем двукратный рост ее распространенности [Bjorck S., 2013, Haim M. et al., 2015, Krijthe B.P. et al., 2013, Conen D., 2018, Bertaglia E. et al., 2019, Vinter N. et al., 2020]. Несмотря на существенный прогресс в терапии ФП, данная аритмия остается одной из главных причин развития инсульта и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Kirchhof P. et al., 2017, Adderley N.J. et al., 2018, Bawazeer G.A. et al., 2021]. ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз и является причиной 15-20% случаев ишемического инсульта, частота развития которого увеличивается с возрастом [Lloyd-Jones D., 2010, Weerts J. et al., 2022]. Постоянная форма ФП в последнее десятилетие все чаще ассоциируется с ХСН [Козиолова Н.А. с соавт., 2013, Жиров И.В. и соавт., 2015, Фомин И.В. и соавт., 2010, Nieuwlaat R. et al., 2005, Nabauer M. et al., 2009, Даниелян М.О., 2001, Ariyaratnam J.P. et al., 2021]. Ишемический инсульт и клинически выраженная ХСН при ФП являются одними из основных причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения и, как следствие, увеличения экономического бремени на общество. В связи с вышеуказанным, оптимизация фармакотерапии ФП остается актуальной проблемой клинической фармакологии.

Степень разработанности проблемы

Важное значение в изучении эффективности и безопасности фармакотерапии в реальной клинической практике имеет проведение фармакоэпидемиологических исследований и создание регистров больных ФП [Lapeyre-Mestre M. et al., 2013, Montastruc J.L. et al., 2019, Sommet A et al., 2019]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» доказательной медицины [Stanley K., 2007, Wang D. et al., 2006, Harris M. et al., 2015]. Однако регистры дают более полную картину применения лекарственных препаратов (ЛП) в реальной клинической практике за счет длительного наблюдательного характера исследования и сплошного включения пациентов, позволяют регистрировать проводимую фармакотерапию на разных этапах оказания медицинской помощи, а также оценивать ее эффективность и безопасность [Gitt A.K. et al., 2010, Бойцов С.А. и соавт., 2013, Марцевич С.Ю. и соавт., 2016, 2021]. Изучение потребления ЛП позволяет получать долгосрочные данные, сравнивать альтернативные методы лечения, выявлять и корректировать наиболее проблемные точки в предписании ЛП, а также проводить сопоставление данных, полученных из разных лечебно-профилактических учреждениях, регионов, стран в разные периоды времени [WHO. Applications of the ATC/DDD methodology, 2019, Nantongo H. et al., 2022, Hollingworth S. et al., 2021, Зиганшина Л.Е. и соавт., 2004]. Данные о фармакокинетики (ФК) прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) подробно изучены в ряде исследований на здоровых добровольцах [Stangier J. et al., 2007, Zhao X. et al., 2009, Frost C. et al., 2013, Roberti R. et al., 2021]. Однако подобные сведения у больных с ФП на данный

момент ограничены. Данные о фармакогенетике ПОАК у пациентов с ФП также не достаточны [Paré G. et al., 2013, Dimatteo C. et al., 2016, Крюков А.В. и соавт., 2018, Сычёв Д.А. и соавт., 2020]. Внедрение в клиническую практику ПОАК сопровождается повышением приверженности антитромботической терапии, предлагаемой в современных клинических рекомендациях, у больных с впервые выявленной ФП, однако на амбулаторном этапе приверженность терапии ПОАК остается не высокой [Camm A.J. et al., 2017, Apenteng P.N. et al., 2018, Yao X. et al., 2016, Chao T.F. et al., 2022]. В РФ вопрос о приверженности ПОАК в повседневной клинической практике изучен недостаточно.

Цель исследования

Разработать подходы к оптимизации фармакотерапии ФП на основании результатов клинико-фармакологического анализа.

Задачи исследования

1. Изучить особенности реальной клинической практики антитромботической терапии ФП по данным международных и Российских регистров пациентов с ФП.
2. Исследовать структуру и динамику фармакотерапии ФП до госпитализации в специализированные кардиологические стационары Саратовской области, на этапе стационарного лечения и при выписке на амбулаторный этап в 2011-2012 гг., 2016-2017 гг. и в 2018 г., оценить ее соответствие клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) и ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) по диагностике и лечению ФП.
3. Проанализировать объемы потребления антитромботических препаратов с использованием методики АТС/DDD, а также оценить потребление антитромботических препаратов при ФП на основании их доли в общем числе установленных суточных доз (DU 90%- анализ) в специализированных кардиологических стационарах Саратовской области и на амбулаторном этапе лечения.
4. Изучить структуру и динамику фармакотерапии ХСН, в том числе в сочетании с ФП, в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг в стационаре и в выписных рекомендациях; определить ее соответствие клиническим рекомендациями общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), РКО и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН.
5. Оценить приверженность пациентов с ФП антикоагулянтной терапии и выявить основные факторы, влияющие на приверженность терапии ПОАК.
6. Оценить влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*) *C>T*; *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T*; *CYP3A5* (*rs776746*), *A>G*; *CYP3A4*22* (*rs35599367*) *C>T* на величину протромбинового времени (ПВ) и остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики.

Научная новизна

Впервые систематизированы и обобщены данные зарубежных и российских регистров пациентов с ФП, показаны их сходства и отличия, проведено их сравнение с данными РКИ. Впервые оценены тренды клинических и

демографических характеристик больных с ФП, а также структуры и динамики назначения ОАК на амбулаторном и госпитальном этапах терапии больных с ФП в Саратовской области в течение 8 лет в период с 2011 г. по 2018 г. с помощью проведения серии фармакоэпидемиологических исследований. Полученные результаты позволили оценить соответствие проводимой терапии клиническим рекомендациям по лечению ФП. Впервые изучены объемы потребления ПОАК в специализированных кардиологических стационарах и на амбулаторном этапе лечения в Саратовской области. Произведена оценка приверженности пациентов антикоагулянтной терапии при ФП и выявлены основные факторы, влияющие на приверженность терапии ПОАК. Впервые изучено влияние полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*) *C>T*; *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T*; *CYP3A5* (*rs776746*) *A>G*, *CYP3A4*22* (*rs35599367*) *C>T* на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано значение проведения фармакоэпидемиологического анализа для оптимизации фармакотерапии больных ФП. Выявлены основные несоответствия реальной клинической практики фармакотерапии ФП клиническим рекомендациям по лечению данной патологии. Анализ объемов потребления антитромботических препаратов позволил изучить динамику назначения данных препаратов за 8 лет. Полученные данные фармакоэпидемиологического анализа лечения ХСН могут позволить улучшить качество лечения ФП у коморбидных пациентов путем коррекции терапии ХСН и повышения уровня ее соответствия клиническим рекомендациям. Результаты изучения приверженности больных назначенной антикоагулянтной терапии необходимы для выработки оптимальной тактики лечения пациентов с ФП, направленной на повышение уровня осведомленности пациентов о необходимости регулярного приема ОАК для профилактики развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Исследование влияния полиморфизма гена *ABCB1* и генов, кодирующих изоферменты цитохрома *P-450*, на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана при ФП является перспективным с точки зрения разработки метода прогнозирования лекарственного ответа пациентов, предупреждения развития нежелательных реакций, а также оценки риска межлекарственного взаимодействия. Результаты работы позволили разработать клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии ФП с целью повышения качества проводимой лекарственной терапии. Созданы предпосылки к созданию регионального регистра больных ФП в Саратовской области.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фармакотерапия ФП в реальной клинической практике по данным международных и российских регистров существенно отличается от данных клинических рекомендаций.
2. В период с 2011 г. по 2018 г. частота назначения ПОАК пациентам с ФП в стационаре достоверно увеличилась ($p<0,05$), однако в целом частота назначения ОАК сохранилась на уровне 50%. На стационарном этапе лечения и в выписных рекомендациях недостаточно соблюдаются клинические

рекомендации по лечению ФП.

3. Число пациентов с ФП среди больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имело тенденцию к увеличению в период с 2009 по 2015 гг. Фармакотерапия ХСН в специализированных кардиологических стационарах не в полной мере соответствует клиническим рекомендациям.
4. Объемы потребления ОАК, используемых для лечения ФП, значительно выросли в период с 2011 г. по 2018 г. за счет увеличения объемов потребления ПОАК. При этом показатели объемов потребления антиагрегантов остаются на высоком уровне.
5. На амбулаторном этапе лечения пациенты с ФП недостаточно привержены назначенной антикоагулянтной терапии. На снижение приверженности терапии ПОАК влияют стоимость данных препаратов, непонимание пациентами их значения в терапии ФП и отсутствие ощутимого эффекта от их приема.
6. Полиморфизм гена *ABCB1 (rs4148738) C>T* оказывает влияние на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с ФП, что требует коррекции дозы данного ЛП и оценки риска межлекарственного взаимодействия для повышения безопасности и эффективности терапии.

Личный вклад соискателя

Автором выполнялись: планирование исследования; отбор пациентов для участия в исследовании согласно критериям включения и исключения; взятие информированного согласия у пациентов на участие в исследовании; анализ первичной документации, заполнение индивидуальных регистрационных карт; координирование пациентов для своевременного взятия образцов крови и проведения лабораторных исследований; анализ полученных данных – результатов фармакогенетического и фармакокинетического тестов; установление телефонного контакта с пациентами, заполнение опросников; статистическая обработка и обобщение результатов.

Апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет формирования однородности выборки участников, применения адекватных параметрических и непараметрических методов биостатистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными.

Материалы исследования были представлены на 76-ой, 77-ой студенческой межрегиональной научно-практической конференции «Молодые ученые — здравоохранению» (Саратов, 2015, 2016), 73-ей, 74-ой, 75-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2015, 2016, 2017), «Аспирантские чтения - 2017. Исследования молодых ученых 21 века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технического развития страны» (Самара, 2017), XXIII, XXIV, XXV, XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016, 2017, 2018, 2019), Российском конгрессе по клинической фармакогеномике (Москва, 2022), 14-м Конгрессе Европейской ассоциации клинических

фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (Стокгольм, 2019).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 14 работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатенте) зарегистрирована база данных, содержащая информацию о клинических характеристиках и фармакотерапии пациентов с ФП ("База данных пациентов с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в специализированных стационарах Саратовской области", №2022621945, дата регистрации 05.08.2022).

Структура и объем работы

Материалы диссертации изложены на 175 страницах машинописного текста, состоят из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 233 источника (54 - отечественных и 179 – зарубежных). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 8 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы

Работа состоит из пяти этапов и носит аналитический характер.

На первом этапе был проведен анализ данных международных и российских регистров больных ФП. С этой целью в поисковых системах PubMed и MEDLINE осуществлен поиск по ключевым словам: регистр, реальная клиническая практика, ривароксабан, дабигатран, аписабан, варфарин, фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, прямые оральные антикоагулянты, register, real clinical practice, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Warfarin, atrial fibrillation, new oral anticoagulants (NOACs), direct oral anticoagulants (DOACs). Регистры, включенные в анализ, должны были удовлетворять следующим критериям: международные и российские регистры больных ФП, включающие анализ антикоагулянтной терапии. Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, стратификация риска развития инсульта, проводимая антитромботическая терапия.

На втором этапе было проведено 3 фармакоэпидемиологических исследования. Первым было проведено ретроспективное исследование, посвященное изучению фармакоэпидемиологии антитромботической терапии при ФП. Параллельно в ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании оценивалось лечение ХСН как основной сопутствующей ФП кардиальной патологии и предиктора тяжелого течения и неблагоприятного исхода при ФП. Далее было проведено фармакоэпидемиологическое проспективное исследование. Его данные в дальнейшем использовались для проведении следующих этапов работы - изучения фармакогенетики и фармакокинетики ривароксабана и приверженности терапии ОАК на амбулаторном этапе лечения.

Объектом первого сплошного ретроспективного

фармакоэпидемиологического исследования были истории болезней стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Фибрилляция предсердий» (код по МКБ-10 – I48), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из больниц г. Саратова с января 2011 г. по декабрь 2012 г. и с января 2016 г. по декабрь 2017 г., 211 и 227 случаев, соответственно. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, установленный диагноз неклапанной ФП (код по МКБ-10: I48.0, I48.1, I48.2) ишемического генеза. Критерии исключения: кардиомиопатии не ишемического генеза (I42- I43 по МКБ-10), тиреотоксикоз (E05 по МКБ-10), врожденные пороки сердца (I34- I36 по МКБ-10), ревматические поражения сердца (I01, I05-I09 по МКБ-10), острый коронарный синдром (ОКС) (I20-I24 по МКБ-10), эндокардит (I33 по МКБ-10), миокардит (I40-I41 по МКБ-10), перикардит (I30-I32 по МКБ-10), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (I26 по МКБ-10), выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие протеза сердечного клапана (Z95.2-Z95.4 по МКБ-10).

Второе исследование- сплошное фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезней (форма 003/у) пациентов с диагнозом «Сердечная недостаточность» (код по МКБ-10 – I50), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из больниц г. Саратова с января 2009 г. по декабрь 2012 г. и с января 2014 г. по декабрь 2015 г. (147 случаев). По результатам исследования было определено соответствие терапии ХСН клиническим рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по лечению ХСН. Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, сниженная (<45%) ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Критерии исключения: ХСН I ФК по NYHA, кардиомиопатии не ишемического генеза (I42- I43 по МКБ-10), тиреотоксикоз (E05 по МКБ-10), врожденные пороки сердца (I34- I36 по МКБ-10), ревматические поражения сердца (I01, I05-I09 по МКБ-10), ОКС (I20-I24 по МКБ-10), эндокардит (I33 по МКБ-10), миокардит (I40-I41 по МКБ-10), перикардит (I30-I32 по МКБ-10), ТЭЛА (I26 по МКБ-10), выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным ЭхоКГ.

Объектом третьего проспективного фармакоэпидемиологического исследования являлись истории болезней стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Фибрилляция предсердий» (I48 по МКБ-10), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из больниц г. Саратова с января 2018 г. по декабрь 2018 г. (103 случая). Критерии включения и исключения аналогичны с ретроспективным фармакоэпидемиологическим исследованием терапии ФП.

По результатам фармакоэпидемиологических исследований терапии ФП определялось соответствие реальной клинической практики антитромботической терапии современным на тот момент времени клиническим рекомендациям.

На каждый случай во всех проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демографические (пол, возраст)

характеристики пациентов, данные анамнеза, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, основной диагноз и сопутствующая патология, проводившееся лечение, рекомендации при выписке. Частоту применения ЛП оценивали по основным фармакологическим группам. В работе использована общепринятая шкала оценки значимости рекомендаций, предусматривающая классы рекомендаций (I, IIА, IIВ, III) и уровни доказательности положений (A,B,C). ЛП кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагноза – МКБ 10.

На третьем этапе работы исследовались объемы потребления антитромботических препаратов с использованием методики DDD (Defined Daily Doses) [Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2003] и DU-90% анализ. Объемы потребления препаратов при ФП в стационаре выражали как количество установленных суточных доз (NDDD) на 100 койко-дней. Объемы потребления ЛП на амбулаторном этапе вычислялись как NDDD/1000 больных ФП в день и NDDD/100 больных ФП в год. Кроме этого был проведен анализ потребления антитромботических препаратов в амбулаторных условиях и на госпитальном этапе на основе их доли в общем числе установленных суточных доз (DU 90%- анализ).

На четвертом этапе проведена оценка приверженности пациентов с ФП антикоагулянтной терапии в амбулаторных условиях. В исследование было включено 165 больных. Критерии включения: наличие установленного диагноза неклапанной ФП (код по МКБ-Х: I48.0, I48.1, I48.2), отсутствие приема ОАК на момент включения в исследование, подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. В День 0 пациентам назначалась терапия ОАК и сообщались дата и время следующего телефонного контакта. Через 3,6,12 месяцев осуществлялось интервьюирование пациентов путем установления телефонного контакта и заполнения специально разработанной анкеты, в которой отражалась получаемая на тот момент антикоагулянтная терапия, нежелательные реакции, оценка приверженности терапии ОАК путем заполнения опросника Мориски-Грина. В случае отказа от приема антикоагулянтов пациентам предоставлялись возможные варианты ответа на вопрос о причинах прекращения приема ОАК. Каждый пациент мог выбрать несколько вариантов ответа. Если пациенты не могли выбрать вариант ответа из предложенных в анкете, фиксировались свободные ответы о причинах прекращения приема ОАК.

На пятом этапе было проведено фармакогенетическое и фармакокинетическое исследования ривароксабана. Объектом исследования являлись пациенты с установленным диагнозом «Фибрилляция предсердий» (МКБ – I48), последовательно поступившие в кардиологическое отделение одной из муниципальных больниц г. Саратова с 1 декабря 2018 г. по 1 ноября 2019 г.

Всего в исследование было включено 86 пациентов с ФП. Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз неклапанной ФП (код по МКБ-Х: I48.0, I48.1, I48.2), регулярный прием ривароксабана в дозе 20 мг в сутки в течение не менее 5 дней на момент забора крови, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: кардиомиопатии не ишемического генеза (I42- I43 по МКБ-10), тиреотоксикоз (E05 по МКБ-10), врожденные пороки сердца (I34- I36 по МКБ-10), ревматические поражения сердца (I01, I05-I09 по МКБ-10), ОКС (I20-I24 по МКБ-10), эндокардит (I33 по МКБ-10), миокардит (I40-I41 по МКБ-10), перикардит (I30-I32 по МКБ-10), ТЭЛА (I26 по МКБ-10), выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным ЭХОКГ, наличие протеза сердечного клапана (Z95.2-Z95.4 по МКБ-10), одновременный прием ЛП ингибиторов *CYP3A4/3A5* и гликопротеина Р (кетоконазола, амиодарона, верапамила, дилтиазема, тикагрелора, кларитромицина) и индукторов *CYP3A4/3A5* и гликопротеина Р (рифампицина, карбамазепина, фенobarбитала, фенитоина), клиренс креатинина <15 мл/мин, выраженные поражения печени

У каждого пациента, включенного в исследование, был произведен забор цельной крови для фармакогенетического тестирования. Для оценки величины остаточной равновесной концентрации ривароксабана в плазме крови проводился забор плазмы крови перед приемом очередной дозы ривароксабана на 5-6 день от начала терапии. Параллельно с этим осуществлялся забор крови для определения ПВ. Генотипирование и определение концентрации ривароксабана проводилось в НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в рамках гранта РНФ 22-15-00251 «Персонализированное применение прямых оральных антикоагулянтов на основе фармакогенетического подхода». Носительство генов *CYP3A5*3*, *ABCB1 (C3435T)* *ABCB1 (rs4148738)* и *CYP3A4*22* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR). Определение концентрации ривароксабана проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Проведение диссертационного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского №6 от 06.02.2017г.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались с помощью программ Excel и Statistica 13.3 для Windows 10. Частоту применения лекарственных препаратов оценивали по основным фармакологическим группам. Для описания количественных признаков применялась описательная статистика. Вычислялись средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения, ошибка репрезентативности. Для оценки достоверности различий использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Пирсона, тест ранговой корреляции Спирмена, критерий Крускала- Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни) методы статистического анализа. Для контроля групповой вероятности ошибки использовался метод Бонферони. Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

При проведении фармакоэпидемиологических исследований, как и при исследовании приверженности пациентов с ФП назначенной в стационаре антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения, мощность выборок была достаточной. Частоты аллелей полиморфизмов оценивались в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга с помощью тестов хи-квадрат [Rodriguez S. et al.,

2009]. Анализ влияния сочетания генотипов на величину ПВ проводился при помощи онлайн-инструмента SNPstats [snpstats.net]. При анализе факторов, влияющих на уровень ПВ, проводился многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ фармакотерапии ФП в реальной клинической практике по данным регистров пациентов с ФП

При анализе антитромботической терапии по данным международных регистров больных ФП до выхода на рынок ПОАК было выявлено, что в группе высокого риска развития инсульта частота назначения ОАК варьировалась от 23% в GLORIA-AF I фаза до 70,5% в группе пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе в регистре AFNET. Анализ международных регистров, созданных после внедрения в клиническую практику ПОАК, показал рост частоты назначения ОАК преимущественно за счет прогрессивного увеличения частоты назначения ПОАК, однако в ряде регистров, таких как GLORIA-AF, GARFIELD-AF частота назначения ПОАК не превышала 50%. Максимальная частота назначения ОАК была отмечена в регистре ORBIT AF, где 87% больных ФП получали ОАК в соответствии с показаниями.

В ходе анализа терапии пациентов с низким риском развития инсульта была выявлена высокая частота назначения ОАК от 20,3% по данным регистра GLORIA-AF I фаза до 62% в регистрах EORP-AF и PREFER in AF.

Анализ антитромботической терапии при ФП по данным российских регистров показал, что самая высокая частота назначения ОАК на момент включения пациентов зарегистрирована в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ (40,4% и 49%, соответственно), ниже всего - в Омском региональном регистре больных ФП - 4,3%. В рамках регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА проводилась оценка антитромботической терапии у больных с мозговым инсультом в анамнезе и без него. На момент включения в регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА частота назначения ОАК составила 49% в группе больных с инсультом в анамнезе и 37,9% без него. Полученные результаты значительно ниже аналогичных, полученных в AFNET, где 70,5% больных с инсультом в анамнезе и 61,7% без него получали терапию ОАК. Проблема недостаточного назначения антикоагулянтов при ФП рассматривалась и в регистре пациентов с мозговым инсультом (ЛИС-2), согласно данным которого до развития инсульта ОАК получали менее 1% больных ФП с высоким риском ТЭО.

Фармакоэпидемиология антитромботических ЛП, применяемых для лечения ФП

Средний возраст пациентов с ФП достоверно вырос к 2018 г. и был самым высоким за весь период наблюдения. За восьмилетний период наблюдения отмечена тенденция к достоверному увеличению числа больных ФП женского пола, что согласуется с данными ряда российских регистров больных ФП-РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-Курск, РЕКВАЗА-Ярославль и Омским региональным регистром больных ФП. [Бойцов С.А., и соавт., 2014, Михин В.П. и соавт., 2017,

Якусевич В.В. и соавт., 2015, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015] (таблица 1).

Таблица 1- Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП (% от общего количества больных)

Параметр	2011-2012 гг. (n=211)	2016-2017 гг. (n=227)	2018 г. (n=103)
Демографические данные пациентов			
Средний возраст, лет	63,6±0,63*	65,5±0,63	65,73±0,76*
Возраст ≥75 лет	12,3*	19,4*	14,6
Возраст 65-74 года	28,9*	37,9	41,7*
Мужчины	60,2*	44,9*	42,7*
Женщины	39,8*	55,1*	57,3*
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе			
Ишемический инсульт	9*	12,8*	16,5*
ТИА**	0,5	2,2	4,8
ТЭЛА**	1,4	4,4	1
ИМ**	27,5	22,9	20,4
Кровотечения	0,5*	5,7*	1,9
Сопутствующие заболевания			
АГ**	91	86,3#	93,2#
ИБС**	100	100	100
ХСН**	91,5	88,5#	96,1#
II ФК** по NYHA	9,5	8,8	9,1
III ФК по NYHA	56,9*	72,7*#	83,8*#
IV ФК по NYHA	23,7*	12,8*	7,1*
СД** II типа	11,4*	19,4*	21,3*

Примечания * - $p < 0.05$ при сравнении показателей в 2011-2012 гг. с 2016-2017 гг. и 2018 г.

- $p < 0.05$ при сравнении показателей в 2016-2017 гг. и 2018 г.

Частота регистрации транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ишемического инсульта в анамнезе в 2018 г. была выше по сравнению с 2011-2012 гг. В 2016-2017 гг. у больных ФП чаще регистрировались геморрагические осложнения в анамнезе. В 2018 г. чаще в структуре диагноза фигурировали АГ, ХСН и сахарный диабет (таблица 1).

Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc в 2018 г. был достоверно выше по сравнению с 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг., что вероятно связано с достоверным увеличением возраста больных ФП (таблица 2).

Таблица 2- Стратификация риска у больных ФП по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (% от общего количества больных)

Показатель	2011-2012 гг. (n=211)	2016-2017 гг. (n=227)	2018 г. (n=103)
Риск развития инсульта CHA₂DS₂-VASc			
CHA ₂ DS ₂ -VASc=0	0*	1,8*#	0#
CHA ₂ DS ₂ -VASc=1	2,4	3,5#	0#
CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2	97,6	94,7#	100#
CHA ₂ DS ₂ -VASc, средний балл	4,23±0,11*	4,45±0,12#	5,36±0,15*#

Примечания * - $p < 0.05$ при сравнении показателей в 2011-2012 гг. с 2016-2017 гг. и 2018 г.

- $p < 0.05$ при сравнении показателей в 2016-2017 гг. и 2018 г.

При анализе антитромботической терапии ФП был выявлен ряд

несоответствий клиническим рекомендациям по лечению ФП. В группе CHA₂DS₂-VASc=0 в 2016-2017 гг. выявлена высокая частота применения антиагрегантов на всех этапах терапии, в т.ч. отмечен высокий процент совместного назначения ОАК с антиагрегантами в стационаре и при выписке на амбулаторный этап.

В группе CHA₂DS₂-VASc=1 более половины пациентов в 2011-2012 гг. и большинство пациентов в 2016-2017 гг. получали антиагрегантную терапию.

В группе CHA₂DS₂-VASc≥2 на всех этапах наблюдения к 2018 г. выявлено достоверное повышение частоты использования ОАК, преимущественно за счет ПОАК, по сравнению с 2011-2012 гг., однако в целом данный показатель остался на невысоком уровне и 29,1% пациентов с высоким риском развития инсульта при выписке из стационара не была назначена антикоагулянтная терапия (таблица 3).

Частота совместного назначения ОАК с антиагрегантами у пациентов с высоким риском ТЭО в стационаре и в выписных рекомендациях значительно выросла по сравнению с амбулаторным этапом, предшествующим госпитализации в стационар, что является неблагоприятным фактором из-за риска развития геморрагических осложнений (таблица 3). Нежелательных реакций на фоне представленной терапии ФП в стационаре отмечено не было.

Таблица 3- Проводимая антитромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (% от общего количества больных)

ЛП	CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)					
	CHA ₂ DS ₂ -VASc=0 (N=4)	CHA ₂ DS ₂ -VASc=1 (N=13)		CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2 (N=421)		
	2016-2017 (n=4)	2011-2012 (n=5)	2016-2017 (n=8)	2011-2012 (n=206)	2016-2017 (n=215)	2018 (n=103)
Амбулаторный этап до поступления в стационар						
Антитромботическая терапия	75	60	62,5	57,2*	74,9*	71,8%*
Антиагреганты	75	60	50	54,8	50,7#	39,8#
АСК**	50	60	37,5	53,9*	32,6*#	22,3*#
Клопидогрел	0	0	0	0	0,9#	6,8#
АСК+клопидогрел	25	0	12,5	0,9*	17,2*	10,7*
ОАК	0	0	12,5	0*	20*	25,2*
Варфарин	0	0	0	0*	9,3*	5,8*
Дабигатран	0	0	12,5	0	7,4*	10,7*
Ривароксабан	0	0	0	0	2,8*	8,7*
Апиксабан	0	0	0	0	0,5	0
Антиагреганты+ОАК	0	0	0	2,4	4,2	6,8
Госпитальный этап						
Антитромботическая терапия	100	100	100	100*	95,8*	99,1*#
Антиагреганты	100	60	87,5	84,5*	56,7*#	35*#
АСК	0	60	25	77,7*	10,2*	10,7*
Клопидогрел	0	0	0	0	0,9	0
АСК+клопидогрел	75	0*	62,5*	6,8*	43,7*#	24,3*#
Тикагрелор	0	0	0	0	0,5	0

АСК+тикагрелор	25	0	0	0	1,4	0
ОАК	0	20	12,5	0,9*	28,4*#	47,6*#
Варфарин	0	20	0	0,9*	6*	4,8
Дабигатран	0	0	12,5	0*	19,1*	20,4*
Ривароксабан	0	0	0	0*	3,2*#	20,4*#
Апиксабан	0	0	0	0	0	1,9
Антиагреганты+ОАК	0	20	0	14,6	10,7	16,5
Выписка на амбулаторный этап						
Антитромботическая терапия	100	100	100	97,1	99,1	98
Антиагреганты	100	60	87,5	82,5*	52,1*#	27,1*#
АСК	25	60	25	78,6*	9,8*	8,7*
Клопидогрел	0	0	0	0	0,5	2,9
АСК+клопидогрел	50	0*	62,5*	3,9*	40,9*#	15,5*#
АСК+тикагрелор	25	0	0	0	1,4	0
ОАК	0	0	12,5	1,9*	37,7*#	50,5#
Варфарин	0	0	0	1,9*	7*	3,9
Дабигатран	0	0	12,5	0*	23,2*	21,3*
Ривароксабан	0	0	0	0*	7,4*#	23,3*#
Апиксабан	0	0	0	0	0	1,9
Антиагреганты+ОАК	0	40	0	12,6	10,2#	20,4#

Примечания * - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2011-2012 гг. с 2016-2017 гг. и 2018 г.

- $p < 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2016-2017 гг. и 2018 г.;

Фармакоэпидемиологический анализ терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в стационаре

Демографические данные больных ХСН, госпитализированных в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг., достоверно не отличались. В 2014-2015 гг. ХСН достоверно чаще ассоциировалась с ФП и тяжелой артериальной гипертензией (АГ) - 41% и 82,1% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с 2009-2010 гг.) При анализе структуры врачебных назначений было выявлено, что в 2014-2015 гг. на всех этапах наблюдения достоверно снизилась частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) ($p < 0,05$), при этом выросла частота назначения антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА). В 2014-2015 гг. иАПФ и АРА не были назначены 8,4% пациентов с ХСН на всех этапах анализа терапии, что существенно противоречит клиническим рекомендациям. Частота назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) достоверно увеличилась: при поступлении с 57,7% в 2009-2010 гг. до 67,4% в 2014-2015 гг.; на момент достижения компенсации ХСН - 65,4% и 68,4% соответственно ($p < 0,05$).

В структуре назначений ЛП, доказавших способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН и применяемых в определенных клинических ситуациях при ХСН, было выявлено увеличение частоты назначения диуретиков в 2014-2015 гг. на всех этапах наблюдения ($p < 0,05$). Также в 2014-2015 гг. достоверно чаще назначались ОАК ($p < 0,05$), что вероятно связано с достоверным увеличением числа больных ХСН с ФП и внедрением в клиническую практику ПОАК.

В группе ЛП, не доказавших влияние на прогноз при ХСН, улучшающих

симптоматику в определенных клинических ситуациях, в частоте назначения нитратов, которые согласно рекомендациям могут негативно влиять на прогноз больных ХСН и снижать эффективность иАПФ, отмечалось достоверное снижение в 2014-2015 гг. до 47,4% при поступлении и на момент стабилизации состояния пациента и 52,6% в рекомендациях при выписке из стационара ($p < 0,05$ по сравнению с 2009-2010 гг.)

При анализе комбинированной терапии ХСН было выявлено, что в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. на всех этапах анализа фармакотерапии достоверно снизилась частота назначения комбинации иАПФ+бета-адреноблокатор (БАБ) ($p < 0,05$) так же снизилась и частота назначения одной из основных комбинаций в терапии ХСН иАПФ+БАБ+АМКР ($p < 0,05$). Частота назначения комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик в 2014-2015 гг. достоверно увеличилась при поступлении и на этапе стабилизации состояния пациентов до 25,2% и 24,2% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, за указанный период времени возросла частота ассоциации ХСН с ФП. Отмечено неполное соблюдение врачами клинических рекомендаций по лечению ХСН. Указанное может ухудшить жизненный прогноз у больных ХСН и ФП, а также быть причиной увеличения распространенности ФП у больных ХСН.

Анализ потребления антитромботических препаратов при ФП

Анализ NDDD/1000 больных ФП в день на амбулаторном этапе показал значительный рост объемов потребления ОАК к 2018 г. до 277,51 NDDD/1000 больных ФП в день, из которых 237,06 NDDD/1000 больных ФП в день приходилось на ПОАК. При этом объемы потребления антиагрегантов остались на высоком уровне и в 2018 г. составляли 582,53 NDDD/1000 больных ФП в день (рисунок 1).

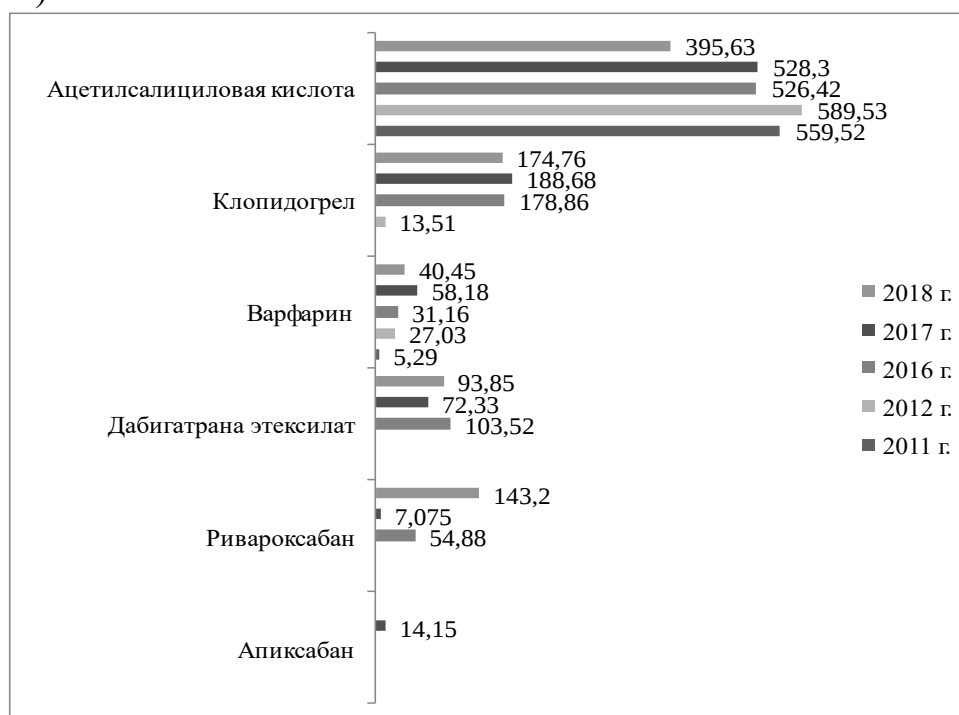


Рисунок 1- Объемы потребления антитромботических препаратов в амбулаторных условиях NDDD/1000 больных ФП в день 2011-2018 гг.

Анализ потребления ОАК в амбулаторных условиях, рассчитанный как NDDD/100 больных ФП в год в 2011-2018 гг, показал почти десятикратный рост объемов потребления ОАК по сравнению с 2011 г. -10129,05 NDDD/100 больных ФП в год, из которых 8652,51 NDDD/100 больных ФП в год приходились на ПОАК.

Анализ объемов потребления антитромботических препаратов в стационаре показал значительный рост объемов потребления ОАК, с 7,03 NDDD/100 койко-дней в 2011-2012 гг. до 57,64 NDDD/100 койко-дней в 2018 г., однако наибольшие объемы потребления пришлось на антиагрегантные препараты (рисунок 2).

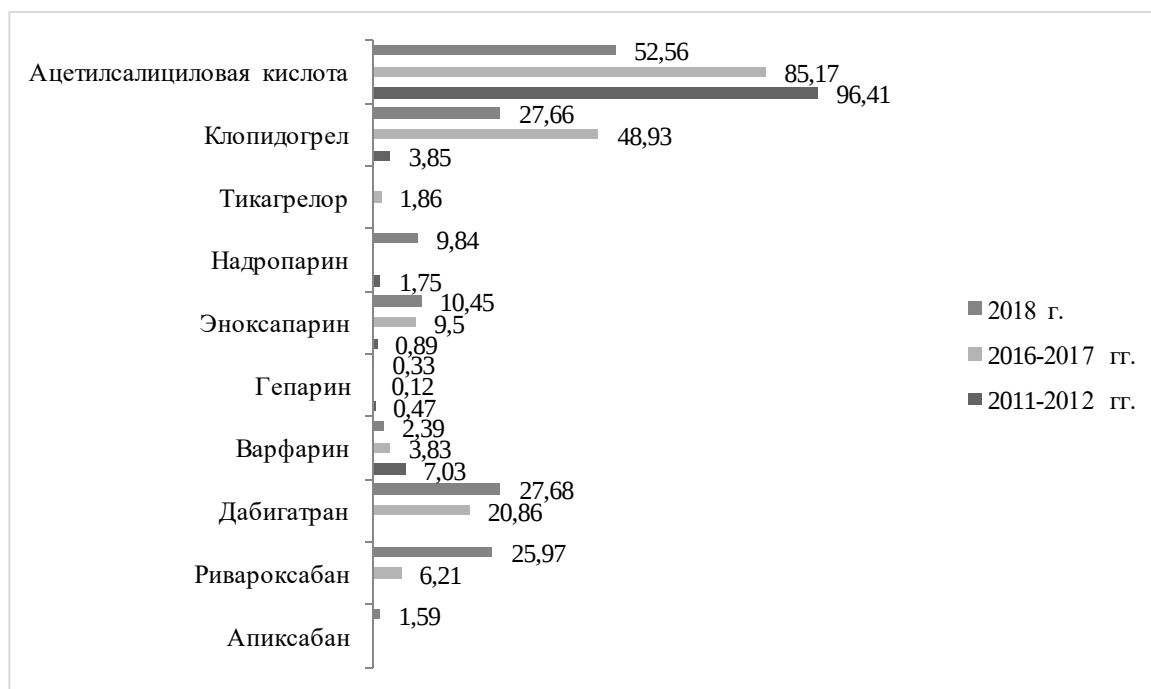


Рисунок 2- Объемы потребления антитромботических препаратов в стационаре NDDD/100 койко-дней 2011-2018 гг.

Ацетилсалициловая кислота везде вошла в сегмент DU 90% как на амбулаторном этапе лечения, так и в стационаре.

Представленный DDD и DU 90% анализ показал значительный рост объемов потребления ОАК с 2011 г. по 2018 г. как на амбулаторном этапе, так и в стационаре, преимущественно за счет увеличения объемов потребления ПОАК. Это объясняется более широким внедрением их в реальную клиническую практику. При этом объемы потребления антиагрегантов при ФП остались на высоком уровне.

Оценка приверженности больных ФП медикаментозному лечению

Всем пациентам (n=165) врачами-кардиологами были назначены ОАК. Через 3 мес. телефонный контакт был установлен с 151 пациентом (91,5%): 16,6% больных заменили прием ОАК на антиагреганты, 16% отказались от приема ОАК и не принимали антитромботическую терапию. Через 6 мес. телефонный контакт был установлен с 143 больным ФП (86,7%): замену приема ОАК на антиагрегантные препараты осуществили 8,4% опрошенных, отказались от приема ОАК 4,2%. Через 12 мес. наблюдения телефонный контакт был установлен

с 132 пациентами с ФП (80%): замену приема ОАК на антиагреганты произвели 5,3% опрошенных; 2,3% пациентов после амбулаторного приема врача-кардиолога или врача терапевта-участкового возобновили прием ПОАК.

Таким образом, было выявлено достоверное снижение числа пациентов с ФП, приверженных терапии ОАК, через 3 и 6 мес после назначения данных ЛП. Через год наблюдения доля приверженных пациентов несколько увеличилась, однако в целом осталась на невысоком уровне (таблица 4). Пятеро пациентов, получавших ПОАК (3,5%), отметили возникновение геморрагических осложнений в течение первых 6 мес. наблюдения: в трех случаях (2,1%) носовых кровотечений и двух случаях (1,4%) появления подкожных гематом. В течение года наблюдения 1 больной ФП (0,7%) сообщил, что ему потребовалась госпитализация в стационар в связи с развитием транзиторной ишемической атаки (ТИА).

Таблица 4- Данные оценки приверженности терапии ОАК по шкале Мориски-Грина (% от общего количества больных ФП)

Число баллов по шкале Мориски-Грина	3 мес (N=151)	6 мес (N=143)	12 мес (N=132)
0-2 балла	32,4*	44,7*	46,2
3 балла	24,5	24,5	22
4 балла	43,1*	30,8*	31,8
Средний балл по шкале Мориски-Грина	2,607±1,68	2,129±0,202	2,103±0,224

Примечания * - $p < 0,05$ при сравнении показателей через 3 и 6 мес. наблюдения

Факторы, влияющие на приверженность терапии

В ходе опроса через 3, 6 и 12 мес. пациентам дополнительно предлагалось дать ответ на вопрос о причинах, приведших к снижению приверженности назначенной врачом терапии ПОАК. Через 3 мес. наблюдения наиболее частыми причинами назывались высокая стоимость ПОАК-21,9%, непонимание значения приема ПОАК в терапии ФП-17,4% и отсутствие ощутимого эффекта от приема ПОАК- 10,3%. Через 6 мес. наиболее частыми причинами снижения приверженности терапии являлись высокая стоимость ПОАК- 21,5%, непонимание значения ПОАК в лечении ФП- 15,8%; 10,7%- отсутствие ощутимого эффекта от приема ПОАК. В ходе телефонного контакта через 12 мес. наблюдения наиболее частыми причинами снижения приверженности терапии назначенными ПОАК были высокая стоимость ПОАК- 22,7% и непонимание значения применения ПОАК при лечении ФП- 15,6%. Равное количество ответов набрали схема приема ПОАК два раза в сутки, отсутствие ощутимого эффекта от приема ПОАК, а также большое количество одновременно назначенных ЛП -9,1%. Полученные данные о причинах снижения приверженности терапии ПОАК свидетельствуют о ненадлежащем уровне просветительской работы со стороны врачей о роли назначения ПОАК при ФП с целью профилактики ТЭО.

Изучение фармакогенетики и фармакокинетики ривароксабана в условиях реальной клинической практики

В исследование было включено 42 мужчины (48,8%) и 44 женщины (51,2%), средний возраст пациентов составил $67,24 \pm 1,01$ лет. Значимых отличий в распределении генотипов и аллелей изученных полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*) $C > T$; *ABCB1* (*rs4148738*) $C > T$; *CYP3A5* (*rs776746*) $A > G$, *CYP3A4**22

(rs35599367) $C>T$ от распределения Харди-Вайнберга не выявлено.

При анализе зависимости остаточной равновесной концентрации ривароксабана от полиморфизма гена *ABCB1* (rs4148738) $C>T$ было выявлено, что у пациентов с генотипом *ABCB1* rs4148738 CT остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови была достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *ABCB1* rs4148738 CC ($p=0,039$) (рисунок 3).

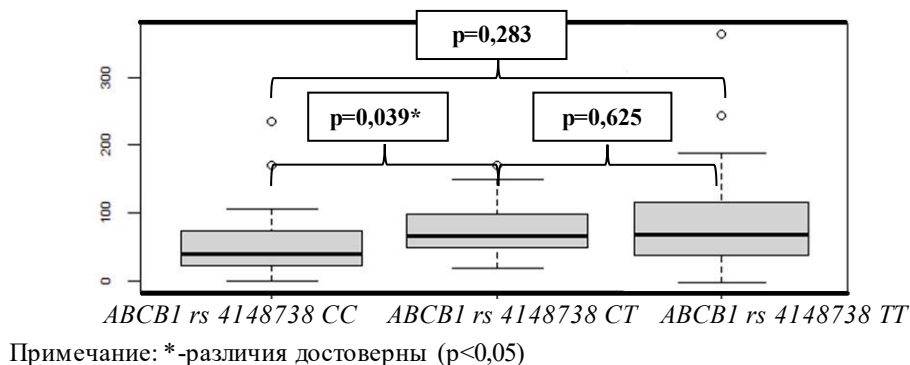


Рисунок 3- Остаточная равновесная концентрация ривароксабана (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена *ABCB1* (rs4148738) $C>T$

У пациентов с фибрилляцией предсердий остаточная равновесная концентрация ривароксабана в группах с различными генотипами по полиморфным маркерам rs1045642 гена *ABCB1*, rs3559936 гена *CYP3A4*22* и rs776746 гена *CYP3A5* достоверно не отличалась. Достоверной ассоциации комбинации генотипов с повышенным ПВ выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимо учитывать полиморфизм гена *ABCB1* (rs4148738) $C>T$ при назначении ривароксабана с целью профилактики развития нежелательных реакций на фоне его приема.

В заключение следует отметить, что результаты данного исследования представляют самостоятельную ценность, так как описывают реальную клиническую практику антитромботической терапии ФП. Определены основные несоответствия терапии ФП и ХСН клиническим рекомендациям. Изучена динамика потребления антитромботических препаратов на амбулаторном и стационарном этапах лечения. Изучена приверженность терапии ОАК и выявлены основные причины снижения приверженности ПОАК на амбулаторном этапе лечения. Получены новые данные о фармакогенетике и фармакокинетике ривароксабана. Сопоставление полученных данных с результатами международных и российских фармакоэпидемиологических исследований и регистров больных ФП позволит оптимизировать фармакотерапию ФП за счет повышения качества терапии ФП в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа данных международных и российских регистров пациентов с ФП выявлено недостаточное назначение ОАК больным с высоким риском развития инсульта, при этом отмечен высокий процент назначения антитромботической терапии больным с низким риском развития ТЭО.
2. Фармакотерапия ФП не в полной мере соответствует клиническим рекомендациям: в группе $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=0$ все пациенты в стационаре получали антиагреганты. В группе $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=1$ отмечен высокий процент назначения антиагрегантной терапии. В группе $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}\geq 2$ частота назначения ОАК к 2018 г. достоверно увеличилась ($p<0,05$ по сравнению с 2011-2012 гг), однако при этом у 60,8% пациентов на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации, 35,9% на этапе стационарного лечения и 29,1% в выписных рекомендациях отсутствовало назначение ОАК. Частота назначения ОАК совместно с антиагрегантами, повышающая риск развития геморрагических осложнений, к 2018 г. достигла 6,8% на амбулаторном этапе; 16,5% в стационаре и 20,4% в выписных рекомендациях ($p<0,05$).
3. В терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после выхода рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН четвертого пересмотра произошли существенные изменения: достоверно снизилась частота назначения иАПФ до 77,9% ($p<0,05$), при этом иАПФ и АРА не были назначены 8,4% пациентов с ХСН на всех этапах анализа терапии, что существенно противоречит клиническим рекомендациям. Частота назначения АМКР выросла до 68,4%, диуретиков до 46,3% и ОАК до 6,3%; достоверно увеличилась частота назначения комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик до 24,2% ($p<0,05$). Потребление нитратов достоверно снизилось однако осталось на высоком уровне и в выписных рекомендациях составляло 52,6% ($p<0,05$).
4. За восьмилетний период наблюдения выявлен значительный рост объемов потребления ОАК при ФП преимущественно за счет увеличения объемов потребления ПОАК как на амбулаторном этапе с 5,29 NDDD/1000 больных ФП в день и 193,12 NDDD/100 больных ФП в год в 2011 г. до 277,51 NDDD/1000 больных ФП в день и 10129 NDDD/100 больных ФП в год (из которых в 2018 г. 237,06 NDDD/1000 больных ФП в день и 8652,51 NDDD/100 больных ФП в год приходились на ПОАК), так и на этапе стационарного лечения с 7,03 NDDD/100 койко-дней до 57,64 NDDD/100 койко-дней в 2018 г. При этом объемы потребления антиагрегантов остались на высоком уровне (582,53 NDDD/1000 больных ФП в день на амбулаторном этапе и 80,22 NDDD/100 койко-дней). Ацетилсалициловая кислота вошла в группу DU 90% во все периоды наблюдения как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.
5. В течение года наблюдения число пациентов с ФП приверженных приему ОАК снизилось до 31,8% ($p<0,05$). Наиболее частыми причинами снижения приверженности к терапии ОАК являлись высокая стоимость данных препаратов, непонимание пациентами значения приема ОАК при ФП и отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК.

6. Проведенный фармакогенетический анализ показал, что у пациентов с ФП с генотипом *ABCB1 rs4148738 CT* остаточная равновесная концентрация ривароксабана достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *ABCB1 rs4148738 CC* ($p=0,039$). Достоверного влияния сочетаний аллелей нескольких полиморфных маркеров на величину ПВ при приеме ривароксабана не было выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать создание регионального регистра больных ФП с целью анализа и выявления несоответствий реальной клинической практики антитромботической терапии ФП в Саратовской области клиническим рекомендациям по лечению данного нарушения ритма сердца.
2. Необходимо проведение образовательной работы с врачами с целью повышения приверженности клиническим рекомендациям при назначении антикоагулянтной терапии ФП, направленной на профилактику ишемического инсульта, а также при лечении ХСН, которая является предиктором тяжелого течения ФП и повышает риск неблагоприятного исхода у данных пациентов. Это позволит оптимизировать фармакотерапию ФП и улучшить клинический прогноз у данных пациентов.
3. Рекомендовать проведение просветительской работы врачами-терапевтами и врачами-кардиологами на этапе стационарного лечения и на амбулаторном этапе лечения по повышению уровня осведомленности пациентов с ФП о значении ПОАК и необходимости их регулярного приема для надлежащей профилактики развития ишемического инсульта и ТЭО.
4. Рекомендовать проведение фармакогенетического тестирования больных ФП, включающее исследование влияния полиморфизма гена *ABCB1* на величину остаточной равновесной концентрации ривароксабана на этапе подбора антикоагулянтной терапии и в клинических ситуациях с нетипичным ответом пациентов на прием антикоагулянтов с целью разработки метода прогнозирования лекарственного ответа пациента, предупреждения развития нежелательных реакций, а также оценки риска межлекарственного взаимодействия на фоне приема ривароксабана.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколов А.В. Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения / Соколов А.В., Липатова Т.Е., Решетько О.В. // Качественная Клиническая Практика. – 2021. - №3. – С.50-56. DOI:10.37489/2588-0519-2021-3-50-56
2. Соколов А.В. Анализ объемов потребления антитромботических препаратов, применяемых для фармакотерапии фибрилляции предсердий в Саратовской области / Соколов А.В., Решетько О.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. - №14 (4). – С.462–467. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.090.
3. Решетько О.В. Динамика антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг.

- (фармакоэпидемиологический анализ) / Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В., Агапов В.В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. - №16(5). – С.686-692. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-10
4. Решетько О.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах / Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. // Качественная клиническая практика. — 2019. — №1. — С.83—96. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10066.
 5. Решетько О.В. Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009-2010 и 2014-2015 гг. / Решетько О.В., Соколов А.В., Рыкалина Е.Б., Фурман Н.В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018. - №14(1). – С.21-26. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-21-26
 6. Соколов А.В. Особенности назначений антитромботических средств при стационарном лечении фибрилляции предсердий / Соколов А.В., Рыженкова И.Г., Решетько О.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2018. - Т.6, №1. - С.75 DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2018.38>
 7. Соколов А.В. Фармакоэпидемиологический анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. / Соколов А.В., Решетько О.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2019. - Т.7, №1. - С.71 DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2019.43>
 8. Соколов А.В. Антитромботическая терапия постоянной формы фибрилляции предсердий в стационаре / Соколов А.В., Рыкалина Е.Б., Решетько О.В. // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т.5, №1. - С.99 DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2017.7>
 9. Соколов А.В. Фармакоэпидемиологический анализ терапии хронической сердечной недостаточности в стационаре. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2015. – 776 с. ISBN 978-5-9652-0409-0
 10. Соколов А.В. Фармакоэпидемиологический анализ антикоагулянтной терапии фибрилляции предсердий в стационаре. В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2017. – 864 с. ISBN 978-5-9652-0500-4
 11. Соколов А.В. Фармакоэпидемиологический анализ лечения фибрилляции предсердий в стационаре. В кн.: VIII Конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Горизонты медицинской науки»: сборник материалов конференции; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – Т.2. – 322 с. ISBN 978-5-7249-2688-1
 12. Соколов А.В. Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в

стационаре до и после выхода рекомендаций РКО по диагностике и лечению ХСН четвертого пересмотра. В кн.: Аспирантские чтения – 2017 : материалы научно-практической конференции с международным участием «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны» / Под ред. кол.: Г.П. Котельников, Ю.В. Щукин, И.Л. Давыдкин и др. – Самара., 2017. – 262 с.

13. Соколов А.В. Фармакоэпидемиологический анализ терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий в стационаре. В кн.: Сборник тезисов VI международного образовательного форума «Российские дни сердца». – СПб., 2018. – С.276
14. Sokolov A.V. Pharmacoepidemiological analysis of antithrombotic treatment of atrial fibrillation in the hospital in 2011-2012 and 2016-2017 / Sokolov A.V., Reshetko O.V. // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2019. - №75. – S.33

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и баз данных

1. Свидетельство о регистрации № 2022621945 База данных пациентов с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в специализированных кардиологических стационарах Саратовской области/ Соколов А.В., Решетько О.В.- заяв. № 2022621917, дата под. 29.07.2022, опубл. 05.08.2022, Бюл. №8.

Выражаем благодарность сотрудникам НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и лично академику РАН доктору медицинских наук, профессору, профессору РАН, заслуженному деятелю науки РФ Дмитрию Алексеевичу Сычеву за предоставленную возможность проведения фармакогенетического и фармакокинетического исследования ривароксабана.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК- антагонист витамина К
АГ-артериальная гипертензия
АМКР- антагонист минералокортикоидных рецепторов
АРА- антагонист рецепторов к ангиотензину II
АСК- ацетилсалициловая кислота
АССХ- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов
ВНОА-Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции
ВНОК- Всероссийское научное общество кардиологов
ИАПФ- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС- ишемическая болезнь сердца
ИМ- инфаркт миокарда
ЛЖ- левый желудочек
ЛП- лекарственный препарат
ОАК- оральные антикоагулянты
ОССН- общество специалистов по сердечной недостаточности
ПОАК- прямой оральные антикоагулянты
РКИ- рандомизированное контролируемое исследование
РКО – Российское кардиологическое общество
РНМОТ- Российское научное медицинское общество терапевтов
СД- сахарный диабет
ТИА- транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА- тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО- тромбоэмболическое осложнение
ФВ- фракция выброса
ФП- фибрилляция предсердий