ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, д.м.н., профессор
Петров Владимир Иванович

Научный консультант:
д.м.н., профессор
Шаталова Ольга Викторовна

ВОЛГОГРАД – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и ее взаимосвязь с почечной патологией 12

1.1.1.Фибрилляция предсердий: эпидемиология, влияние на развитие тромбоэмболических осложнений 12

1.1.2. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы, взаимосвязь с фибрилляции предсердий 14

1.2. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий 19

1.2.1. Тактика назначения антикоагулянтов в зависимости от риска инсульта и кровотечения 19

1.2.2. Антикоагулянтная терапия в общей популяции пациентов с фибрилляцией предсердий 23

1.2.3.Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 31

1.3. Приверженность к антикоагулянтной терапии и качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 41

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 47

2.1. Дизайн исследования 47

2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование 48

2.3. Непрямое сравнение эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов 50

2.4. Оценка качества жизни, удовлетворенности и приверженности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 53

2.5. Статистический анализ 59

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ 61

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕПРЯМОГО СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 69

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 79

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 88

ВЫВОДЫ 100

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 102

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 103

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 105

ПРИЛОЖЕНИЯ 124

ВВЕДЕНИЕ

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). Распространенность данной патологии зависит от возраста и пола. По данным крупнейшего проспективного когортного Фрамингемского исследования заболеваемость ФП удваивается с каждым последующим десятилетием жизни и чаще встречается у мужчин (Wolf P.A. et al., 1987). В ближайшие десятилетия ожидается увеличение числа больных ФП в 2-3 раза, связанное с тенденцией к старению населения и улучшением диагностических возможностей (Hindricks G. et al., 2021).

Помимо возраста и пола на заболеваемость ФП оказывает влияние наличие ассоциированных состояний, одним из которых является хроническая болезнь почек (ХБП) (Hindricks G. et al., 2021). ФП, диагностируемая у 15-20% пациентов с ХБП, и ХБП, имеющаяся у 40-50% пациентов с ФП, могут взаимно усугублять друг друга (Magnocavallo M. et al., 2021; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2020).

Наличие у пациента ФП связано с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО). До 30% всех ишемических инсультов (ИИ) ассоциированы с ФП (Kamel H. et al., 2017). 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 ТЭО является назначение антикоагулянтной терапии. До недавнего времени наиболее часто назначаемым препаратом из группы оральных антикоагулянтов являлся антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Однако его применение осложняется наличием ряда

неудобств, связанных с узким терапевтическим диапазоном, необходимостью регулярного лабораторного мониторинга, взаимодействием с большим количеством продуктов питания и лекарственных препаратов, что привело к вытеснению его с лидирующих позиций в антикоагулянтной терапии новой группой препаратов – прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК).

Назначение пациенту с ФП препаратов, влияющих на свертываемость крови, 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). Наибольшую сложность вызывает назначение антикоагулянтов пациентам с выраженным нарушением функции почек. Это обусловлено, с одной стороны, изменением в фармакокинетике препаратов, возникающим при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с другой стороны, недостаточностью сведений о безопасности антикоагулянтов у таких пациентов (Петров В.И. и соавт., 2019).

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ФП, высокий риск кровотечения не должен служить причиной отказа от назначения антикоагулянтной терапии (Hindricks G. et al., 2021), особенно, учитывая повышенный риск развития ТЭО при ХБП. В этом случае перед лечащим врачом встает закономерный вопрос, какой именно препарат ему выбрать в данной клинической ситуации, чтобы минимизировать риск развития осложнений и, в то же время, обеспечить эффективную профилактику ТЭО.

Однако даже назначение антикоагулянтной терапии со стороны врача не гарантирует того, что пациент будет соблюдать данные ему рекомендации. Как показывают многочисленные исследования, некоторая часть пациентов прекращает прием антикоагулянтов уже в течение первого года терапии (Mueller T. et al., 2017; Simons L.A. et al., 2017; Collings S.L. et al., 2017; Raparelli V. et al., 2017; Willey V. et al., 2018; Liu C. et al., 2019). Связано это в значительной степени с тем, что сами пациенты не ощущают непосредственной пользы от

профилактики инсульта, в то время как опыт перенесенного кровотечения является куда более существенным фактором (Pandya E.Y. et al., 2017).

Низкая приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП ведет к повышению риска развития ТЭО (Salmasi S. et al., 2020). В этой ситуации первостепенной задачей лечащего врача является назначение пациенту такого вида лечения, который был бы ассоциирован с повышением приверженности, с одной стороны, и высокой эффективностью и безопасностью, с другой. Задачей исследователя в данном случае является изучение факторов, способствующих повышению эффективности, безопасности и приверженности в зависимости от конкретной клинической ситуации.

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. Варфарин, который уже достаточно давно назначается пациентам с ФП для профилактики ТЭО, не представляется препаратом выбора при сниженной функции почек по двум причинам. Во-первых, было показано, что применение варфарина может способствовать усилению кальцификации сосудов, что в свою очередь может приводить к развитию кальцифилаксии – редкому, но очень серьезному осложнению, возникающему у пациентов с терминальной ХБП (Brandenburg V.M. et al, 2017). Во-вторых, были описаны случаи развития варфарин-индуцированной нефропатии, связанной с кровоизлияниями в гломерулярный аппарат почек, что способствовало дальнейшему ухудшению их функции у пациентов с ХБП (Magnocavallo M. et al., 2021).

Крупные регистрационные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) 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 между собой, 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. В течение последнего года опубликован целый ряд работ, посвященных данной теме (Kozieł M. et al., 2020; Kim H. et al., 2020; Simonyi G. et al., 2020; Banerjee A. et al. 2020; Ozaki A.F. et al., 2020; Salmasi S. et al., 2020), однако ни в одной из них подробно не рассматривается влияние почечной патологии на приверженность к приему антикоагулянтов. В то время как для пациентов с ХБП приверженность к антикоагулянтной терапии особенно важна, учитывая еще более высокий риск развития ТЭО, чем в общей популяции пациентов с ФП. В то же время наличие почечной дисфункции предрасполагает к развитию кровотечения, которое является наиболее существенной причиной отказа от приема антикоагулянтов.

Таким образом, проведение исследования, направленного на изучение эффективности, безопасности и приверженности к антикоагулянтной терапии у пациентов со сниженной функцией почек, представляется актуальной задачей.

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 непрямых 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 антитромботической терапии при ФП, охватывающий период с 2012 по 2020 гг с интервалами в четыре года.
2. Впервые выполнены непрямые 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 непрямых сравнений, оценки качества жизни и приверженности к терапии) и социологические (адаптация, валидация, опрос) методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Фармакоэпидемиологический анализ антитромботической 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 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 апиксабан превосходил дабигатран и ривароксабан.
3. Нарушение функции почек является предиктором низкой удовлетворенности приемом антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена применением в ходе диссертационного исследования методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области фармакоэпидемиологии, проведения непрямых сравнений, адаптации и валидации инструментов для оценки качества жизни пациентов. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием современного программного обеспечения: SPSS Statistics 22.0 (IBM corp., США), MS Excel 2019 (Microsoft, США).

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.

По результатам исследования опубликовано 20 работ, из них 7 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований. 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), 75-й, 76-й, 77-й, 78-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград 2017-2020), XXV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2020), I Межрегиональной научно-практической конференции БЕЗОПАСНОСТЬ (Волгоград, 2017).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и ее взаимосвязь с почечной патологией

1.1.1.Фибрилляция предсердий: эпидемиология, влияние на развитие тромбоэмболических осложнений

ФП в настоящее время является наиболее распространённой формой нарушения ритма сердца, которая по разным оценкам имеется у 2-4% взрослого населения (Bai Y. et al., 2017; Zulkifly H. et al., 2018; Benjamin E.J. et al., 2019). Кроме того ожидается увеличение числа больных в 2-3 раза, связанное с тенденцией к старению населения и улучшением диагностических возможностей. По прогнозам, распространенность ФП в США увеличится как минимум в 2 раза и составит 12,1 млн к 2030 году, а в Европейском союзе 17,9 млн к 2060 году (Virani S.S. et al., 2021).

По информации, полученной из базы данных Global Health Data Exchange, в 2017 году динамика роста больных ФП составила 403 новых случая на миллион населения в год, увеличившись на 31% по сравнению с 1997 годом. Таким образом, распространенность ФП в мире на 2017 год составила 37,6 миллионов случаев (0,51% населения) (Lippi G. et al., 2021). А уже к 2019 году число людей, страдающих ФП, во всем мире составило 59,7 миллионов человек (29,4 миллиона женщин и 30,3 миллиона мужчин) (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

В Российской Федерации в 2018 году распространенность всех болезней системы кровообращения составила 31 700 случаев на 100 тысяч населения, из которых 8% с диагнозом ФП, что соответствует распространенности ФП, равной 2 536 на 100 тыс человек и подтверждает другие эпидемиологические оценки (1-

2% всего населения) (Колбин А.С. и соав., 2018).

Распространенность ФП зависит от возраста и пола пациентов. Так, в крупнейшем проспективном когортном Фрамингемском исследовании было показано, что заболеваемость ФП удваивается с каждым последующим десятилетием жизни с 0,5% в возрасте 50-59 лет до 9% в возрасте 80-89 лет, и чаще встречается у мужчин (Wolf P.A. et al., 1987). В систематическом обзоре европейских исследований, опубликованных в период с 2005 по 2014 года, также прослеживалась подобная тенденция: ФП выявлена у 0,12–0,16% человек моложе 49 лет, у 3,7–4,2% лиц в возрасте 60–70 лет и у 10–17% в возрасте 80 лет и старше, при этом соотношение мужчин и женщин составило примерно 1,2: 1 (Zoni-Berisso M. et al., 2014).

Согласно анализу базы данных Global Health Data Exchange количество новых случаев ФП в 2017 г. увеличивалось параллельно со старением вплоть до возраста 65–69 лет, когда регистрировалась самая высокая заболеваемость (0,526 миллиона новых случаев в год) (Lippi G. et al., 2021). При этом в возрасте 70 лет и старше заболеваемость оставалась столь же высокой и составляла от 0,430 до 0,490 миллиона новых случаев в год.

Аналогично общемировой тенденции заболеваемость ФП в России увеличивается с возрастом. Встречаемость данной патологии в возрастной группе пациентов старше 70 лет выше, чем у людей 50-69 лет в 1,6-5,3 раза, при этом рост числа зарегистрированных случаев заболевания отмечают после 60 лет с пиком в 75-79 лет и последующим снижением, прежде всего, по причине повышающейся после 75 лет смертности (Колбин А.С. и соав., 2018).

Истинная распространенность ФП в популяции, вероятнее всего, недооценена по причине недостаточной диагностики бессимптомных форм и отсутствия систематического скрининга у пожилых пациентов. Старение населения и улучшение диагностических возможностей в развитых странах будут способствовать увеличению числа больных ФП в ближайшем будущем (Hindricks G. et al., 2021).

ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других

тромбоэмболических осложнений. По данным Фрамингемского исследования ФП была связана с повышенным риском смерти как у мужчин (относительный риск (ОР) 1,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–1,8), так и у женщин (ОР 1,9; 95% ДИ 1,5–2,2). Согласно исследованию глобального бремени болезней общее число смертей в мире, связанных с ФП, в 2019 г составило около 300 000 человек – 200 000 женщин и 100 000 мужчин (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

По данным метаанализа когортных исследований, опубликованных с 1966 по 2015 гг, с участием более 4 миллионов человек ФП у женщин была связана с более высоким риском смертности от всех причин (ОР 1,12; 95% ДИ 1,07-1,17), а также значительно более высоким риском инсульта (ОР 1,99; 95% ДИ 1,46 до 2,71) (Emdin C.A. et al., 2016).

До широкого применения антикоагулянтов после учета стандартных факторов риска, ФП ассоциировалась с повышением риска ишемического инсульта в 4–5 раз. Так во Фрамингемском исследовании на долю ФП приходилось около 1,5% инсультов у лиц от 50 до 59 лет и 23,5% в возрасте от 80 до 89 лет (Wolf P.A. et al., 1991). В настоящее время признано, что риск инсульта неоднороден в популяции пациентов с ФП и в значительной мере зависит от наличия дополнительных факторов (Hindricks G. et al., 2021).

1.1.2. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы, взаимосвязь с фибрилляции предсердий

На заболеваемость ФП оказывает влияние наличие ассоциированных состояний, одним из которых является ХБП (Hindricks G. et al., 2021). Понятие ХБП было сформулировано в 2002 году экспертами Национального почечного фонда США, и с 2007 года заменило термин «хроническая почечная недостаточность» в Международной классификации болезней 10-ого пересмотра

(Кобалава Ж.Д. и соав., 2014). Классификация ХБП основана на двух показателях – скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаках почечного повреждения. Критерием ХБП принято считать скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м2 продолжительностью ≥3 месяца, а при более высокой СКФ – наличие признаков почечного повреждения (Таблица 1.1.)

Таблица 1.1 – Критерии постановки диагноза ХБП

<table>
<tr><td>Снижение СКФ</td><td colspan="3">СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2</td></tr>
<tr><td>Маркёры повреждения почек (≥1)</td><td colspan="3">• Альбуминурия (СЭА ≥30мг/сутки; АКС≥30 мг/г или ≥3 мг/ммоль)
• Изменения состава мочи
• Нарушение электролитного баланса или др. нарушения вследствие
дисфункции почечных канальцев
• Гистологические изменения
• Структурные изменения почки, выявленные методами лучевой диагностики
• Трансплантированная почка</td></tr>
<tr><td>Категория СКФ</td><td>Стадия ХБП</td><td>СКФ</td><td>Описание</td></tr>
<tr><td>С1</td><td>1</td><td>≥90</td><td>Высокая или оптимальная</td></tr>
<tr><td>С2</td><td>2</td><td>60-89</td><td>Незначительно сниженная</td></tr>
<tr><td>С3а</td><td rowspan="2">3</td><td>45-59</td><td>Умеренно сниженная</td></tr>
<tr><td>С3б</td><td>30-44</td><td>Существенно сниженная</td></tr>
<tr><td>С4</td><td>4</td><td>15-29</td><td>Резко сниженная</td></tr>
</table>

Продолжение Таблицы 1.1

Категория СКФ	Стадия ХБП	СКФ	Описание
С5	5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, АКС – альбумин-креатининовое соотношение.

В 2017 г. было зарегистрировано 697,5 млн случаев ХБП на всех стадиях при общемировом показателе распространенности 9,1% (от 8,5 до 9,8%), причем Россия относилась к странам, в которых распространенность данной патологии превышает 10 миллионов случаев (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020).

ХБП тесно взаимосвязана с сердечно-сосудистой патологией. Многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет) относятся к факторам риска ХБП, которая, в свою очередь, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020). В исследовании ARIC была показана взаимосвязь изменения СКФ с риском развития ФП. У пациентов со СКФ 60-89/30-59/15-29 мл/мин/1,73 м2, соотношение риска развития ФП в пределах 10-летнего периода наблюдения составляет 1,3/1,6/3,2, соответственно, по сравнению с лицами без нарушения функции почек (Alonso A. et al., 2011).

Пациенты с ХБП имеют более высокую распространенность ФП, чем население в целом. В исследовании CRIC ФП регистрировалась у 18% пациентов с прогрессирующей ХБП (Bansal N. et al., 2018). По данным того же исследования, возникновение ФП у пациентов с ХБП независимо связано с 2-5-кратным повышением частоты развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта и смерти. А ХБП, в свою очередь, независимо ассоциировалась с более

высокой смертностью от всех причин у пациентов с ФП по данным крупнейшего международного регистра The Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) (Goto S. et al., 2019).

ФП, существующая у 15-20% пациентов с ХБП, и ХБП, имеющаяся у 40-50% пациентов с ФП, могут взаимно усугублять друг друга (Magnocavallo M. et al., 2021; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2020). Так, отмечающаяся при ХБП артериальная гипертония, перегрузка жидкостью и патологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут способствовать развитию очагов фиброза в миокарде, что в дальнейшем может служить причиной развития и прогрессирования ФП (Ding W.Y. et al., 2020). ФП, в свою очередь, всегда сочетается с ухудшением почечной гемодинамики, которая усугубляется тромбоэмболией в почечные артерии, источником которой является левое предсердие, что предрасполагает к дальнейшему прогрессированию ХБП вплоть до терминальной почечной недостаточности (Potpara T.S. et al., 2018,).

Пациенты с ФП в сочетании с ХБП имеют более высокий риск инсульта и тромбоэмболии, по сравнению с теми, кто страдает только одной из данных патологий (Ding W.Y. et al., 2020, Кобалава Ж.Д. и соавт., 2021). Согласно результатам анализа датского регистра, включавшего более 130 тыс пациентов с ФП, наличие ХБП повышало риск инсульта на 49% по сравнению с отсутствием почечной патологии (Olesen J.B. et al., 2012). В крупном ретроспективном исследовании была показана взаимосвязь стадии ХБП с частотой инсультов. Так, если на 1 стадии ХБП частота инсультов составляла 1,04 случая на 100 пациенто-лет, то на 4-5 стадиях она увеличилась до 3,72 (Arnson Y. et al., 2020). Возрастание риска ТЭО по мере ухудшения функции почек может быть обусловлено изменениями в системе гемостаза, происходящими на 4-5 стадиях ХБП, как было показано в некоторых исследованиях (Gäckler A. et al., 2019; Matusik P.T. et al., 2020).

Помимо увеличения частоты инсультов, наличие ХБП у пациентов с ФП предрасполагает к возрастанию риска кровотечений. Согласно анализу базы данных Medicare прогрессирующая ХБП увеличивает риск развития крупного

кровотечения на 44% (Wilson L.E. et al., 2019). В международном регистре GARFIELD-AF было показано увеличение риска крупных кровотечений в 3 раза у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (Goto S. et al., 2019). А в крупном ретроспективном когортном исследовании с участием более 500 тыс человек было обнаружено увеличение риска геморрагических осложнений на 9% при снижении СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 $м^2$ (Molnar A.O. et al., 2016).

Назначение антикоагулянтов при ФП с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) приводило к еще большему увеличению риска кровотечений у пациентов с ХБП согласно данным датского регистра (Olesen J.B. et al., 2012). Кроме того, прием некоторых препаратов из группы антикоагулянтов, сам по себе способен приводить к ухудшению функции почек со временем, что еще больше усугубляет риск развития кровотечений (Magnocavallo M. et al., 2021).

Таким образом, ведение пациентов с ФП и ХБП представляет собой сложную задачу для врачей, особенно в отношении антикоагулянтной терапии. Стратегии профилактики ТЭО, используемые в общей популяции пациентов с ФП, не всегда подходят для групп высокого риска, к которым относятся, в том числе, пациенты с ХБП. Выбор антикоагулянта в такой ситуации должен основываться на индивидуальном подходе, оценке чистой клинической выгоды от терапии и учитывать предпочтения пациента (Kotalczyk A. et al., 2021).

1.2. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий

1.2.1. Тактика назначения антикоагулянтов в зависимости от риска инсульта и кровотечения

Основой профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП является назначение антикоагулянтной терапии. В настоящее время доказано, что прием оральных антикоагулянтов может предотвращать большинство кардиоэмболических инсультов у пациентов с ФП и способствовать увеличению продолжительности жизни (Alshehri A.M., 2019; Li Y.G. et al., 2019). Назначение данной группы препаратов показано абсолютному большинству пациентов с ФП за исключением пациентов с низким риском инсульта. Оценка риска ТЭО производится на основании шкалы CHA2DS2-VASc, разработанной в конце 1990-х годов, и с 2010 года фигурирующей в Европейских клинических рекомендациях (Camm A.J. et al, 2010).

Согласно данной шкале, все факторы риска условно разделены на две категории: «большие» и «клинически значимые небольшие». «Большие» факторы риска включают в себя наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки или системной тромбоэмболии, а также возраст 75 лет и старше, и оцениваются в два балла. Все остальные факторы риска, такие как возраст 65-74 года, артериальная гипертония, сахарный диабет, сердечная недостаточность с умеренной/выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 40%), сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, атеросклероз аорты и заболевание периферических артерий), и женский пол, отнесены к «клинически значимым небольшим» и оцениваются в один балл (Таблица 1.2.).

Таблица 1.2 – CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска ТЭО при ФП

«Большие» ФР – 2 балла	«Небольшие» ФР – 1 балл
Возраст ≥ 75 лет	СН или умеренная или выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ≤40%)
	Артериальная гипертензия
ТИА, инсульт или системная тромбоэмболия в анамнезе	Сахарный диабет
	Женский пол
	Возраст 65 – 74 года
	ИМ в анамнезе, заболевания периферичеких артерий, атеросклероз аорты

Примечание: ФР – факторы риска, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СН – сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда.

Применение в клинической практике шкалы CHA2DS2-VASc необходимо не столько для того, чтобы точно предсказать вероятность развития инсульта у пациентов высокого риска, сколько для того, чтобы идентифицировать пациентов с низким риском ТЭО (0 баллов у мужчин, 1 балл у женщин), которые не нуждаются в назначении антикоагулянтной терапии. У таких пациентов применение антитромботических препаратов не приводит к существенному снижению риска инсульта, при этом значительно повышает риск развития кровотечений (Golive A. et al., 2017). Женский пол в данном случае является скорее модификатором риска инсульта в зависимости от возраста, а не самостоятельны фактором риска (Lan D.H. et al., 2018; Wu V.C. et al., 2020). Исследования показали, что женщины без других факторов риска (1 балл по шкале CHA2DS2-VASc) имеют риск инсульта, сопоставимый с таковым у мужчин с 0 баллов по CHA2DS2-VASc, однако при наличии других факторов, не связанных с полом, женщины с ФП имеют более высокий риск ТЭО чем мужчины (Nielsen P.B. et al., 2018; Marzona I. et al., 2018; Westerman S. et al., 2019).

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ФП назначение антикоагулянтной терапии показано при наличии 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc для мужчин и 3 баллов для женщин (Hindricks G. et al., 2021). До настоящего времени не проводилось РКИ, посвященных изучению назначения антикоагулянтов пациентам с одним фактором риска, не связанным с полом. Однако существуют отдельные исследования, свидетельствующие о потенциальной пользе антикоагулянтной терапии у таких пациентов (Fauchier L. et al., 2016). Поэтому при наличии одного балла по шкале CHA2DS2-VASc для мужчин и двух баллов для женщин следует рассмотреть назначение антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний.

Одновременно с оценкой риска ТЭО необходимо оценивать риск геморрагических осложнений. Для этой цели было разработано несколько шкал, ориентированных в первую очередь на терапию АВК. Одной из них является шкала HAS-BLED (Таблица 1.3.), которая имеет наибольшую прогностическую ценность у пациентов с ФП (Borre E.D. et al., 2018; Lane D.A. et al., 2020).

Таблица 1.3 – Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

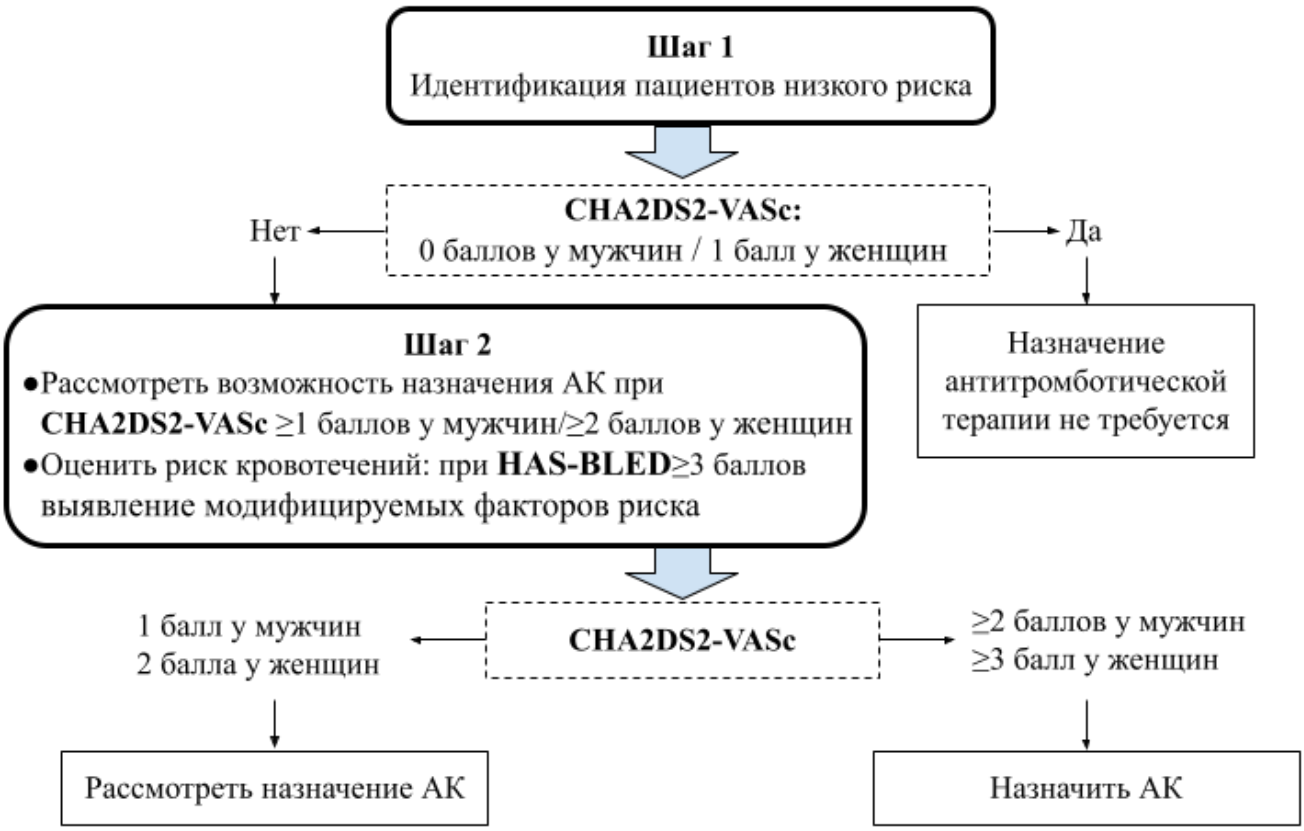
Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД>160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсТ/АлТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1

Продолжение Таблицы 1.3

Факторы риска	Баллы
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Примечание: значение индекса HAS-BLED 3 и более баллов указывает на высокий риск развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии.

Шкалы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED имеют ряд общих факторов, например, возраст старше 65 лет или инсульт в анамнезе, поэтому пациент может одновременно иметь высокий риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Высокий риск кровотечений (≥3 баллов по шкале HAS-BLED) не должен служить поводом для отказа от антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском ТЭО (≥2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc), так как польза от приема антикоагулянтов в данной ситуации превосходит возможный риск (Rohla M. et al, 2019; Hindricks G. et al., 2021). Применение шкалы HAS-BLED в клинической практике направлено, в первую очередь, на выявление пациентов с высоким риском геморрагических осложнений для дальнейшего определения модифицируемых факторов и их последующей коррекции. Алгоритм назначения антикоагулянтной терапии при ФП в зависимости от риска инсульта и кровотечений представлен на Рисунке 1.1.



Примечание: АК – антикоагулянт

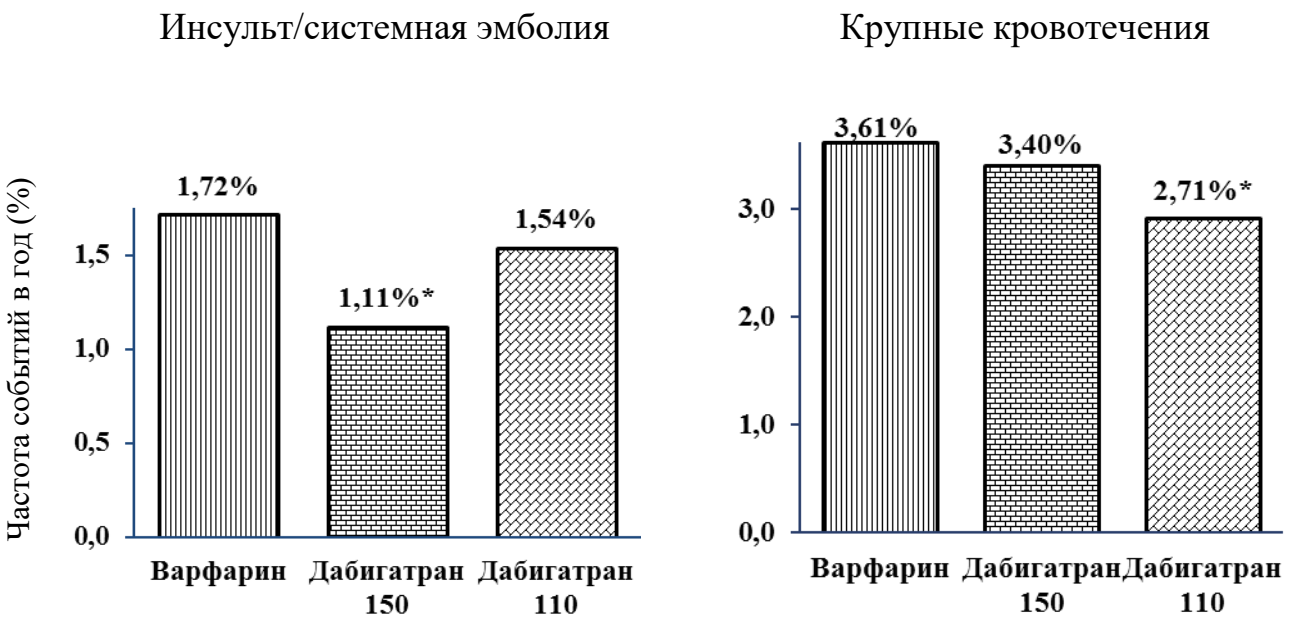
Рисунок 1.1 – Алгоритм назначения антикоагулянтной терапии при ФП неклапанной этиологии

1.2.2. Антикоагулянтная терапия в общей популяции пациентов с фибрилляцией предсердий

В исследовании AFASAK в 1989 году было показано, что применение варфарина у пациентов с неклапанной ФП может существенно снизить частоту тромбоэмболических событий (Petersen P. et al, 1989). С тех пор на протяжении

многих лет назначение варфарина пациентам с ФП являлось «золотым стандартом» антикоагулятной терапии. Однако применение данного препарата сопряжено с рядом неудобств, обусловленных узким терапевтическим диапазоном, взаимодействием с большим количеством лекарственных средств и продуктов питания, необходимостью постоянного лабораторного мониторинга (определение международного нормализованного отношения (МНО)) с последующей коррекцией дозы при недостижении целевых значений (МНО в диапазоне от 2 до 3) (Olsson S.B. et al., 2005). На подбор дозы варфарина оказывают влияние такие индивидуальные особенности пациента, как возраст, пол, телосложение, сопутствующая патология, генетически детерминированные изменения фармакокинетики и фармакодинамики (Сычев Д.А. и соав., 2007). Кроме того, на основании данных нескольких крупных исследований было показано, что существенного снижения риска инсульта при терапии варфарином удается достичь лишь в случае хорошего контроля антикоагуляции, то есть при нахождении МНО в пределах терапевтического диапазона в 70% наблюдений (Gallagher A.M. et al, 2011; Chan E.W. et al., 2016; Björck F. et al., 2016). В то время как даже у пациентов, включенных в исследовательские программы и наблюдаемых в специализированных центрах, нахождение МНО в терапевтическом диапазоне отмечалось лишь в 63% наблюдений (Baker W.L. et al, 2009). Вышеперечисленные причины послужили предпосылками к созданию нового класса препаратов – прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Первым препаратом из класса ПОАК, относящимся к прямым ингибиторам тромбина, был дабигатрана этексилат. Он был одобренн Food and Drug Administration (FDA) в дозах 150 мг и 110 мг два раза в день. Дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/день в исследовании RE-LY показал снижение инсульта и системной эмболии на 35% в сравнении с варфарином, при этом не отмечалось значимых различий по числу больших кровотечений. Дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза/день был сопоставим с варфарином в предотвращении инсульта и системной эмболии и на 20% снижал риск развития крупных кровотечений (Рисунок 1.2) (Connolly S.J. et al, 2009).



Примечание: * p<0,01

Рисунок 1.2 – Результаты исследования RE-LY

Следующим препаратом из класса ПОАК, одобренным к применению у пациентов с ФП, был прямой ингибитор Ха фактора свертывания – ривароксабан. Эффективность и безопасность ривароксабана оценивалась в исследовании ROCKET-AF. В стандартной дозе 20 мг 1 раз/день ривароксабан был сопоставим с варфарином в снижении риска ТЭО и частоты развития больших кровотечений (Рисунок 1.3) (Patel M.R. et al, 2011).

Апиксабан, еще один препарат из группы прямых ингибиторов Ха фактора, эффективность которого изучалась в РКИ ARISTOTLE. В дозе 5 мг 2 раза/день он значимо снижал развитие инсульта и системной эмболии на 21%, риск возникновения больших кровотечений на 31% и смертность от всех причин на 11% по сравнению с варфарином (Рисунок 1.4) (Granger C.B. et al, 2011).

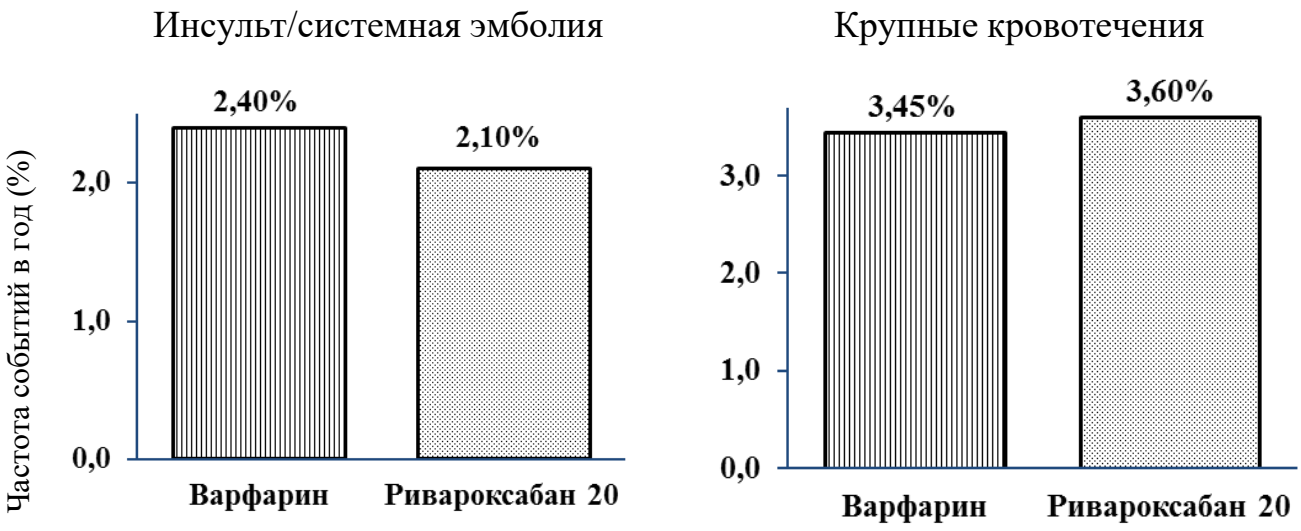
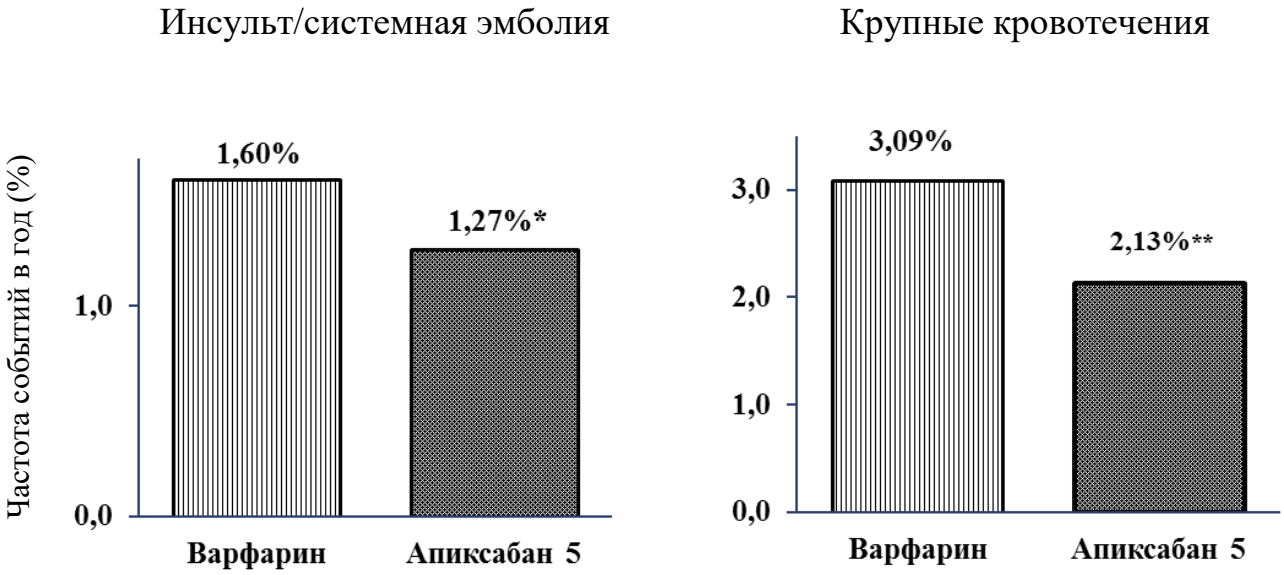


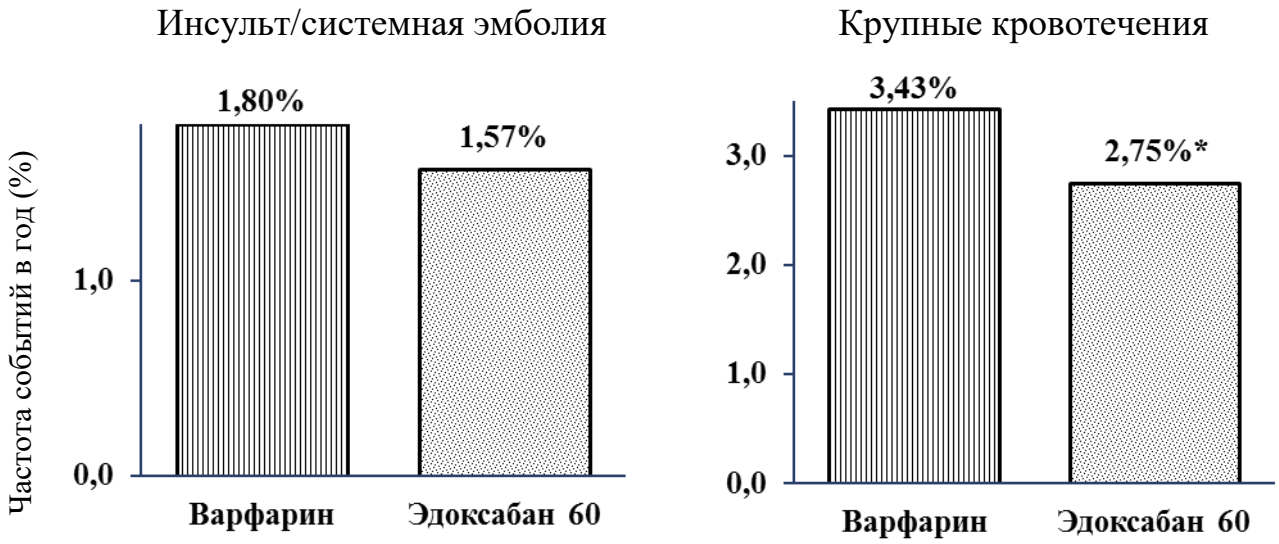
Рисунок 1.3 – Результаты исследования ROCKET-AF



Примечание: * p=0,01; ** p<0,01

Рисунок 1.4 – Результаты исследования ARISTOTLE

Последним препаратом из группы прямых ингибиторов Ха фактора, одобренным к применению, на данный момент является эдоксабан (не зарегистрирован на территории РФ). Эдоксабан в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 в дозе 60 мг однократно не уступал варфарину в отношении профилактики инсульта и системной эмболии и при этом снижал риск развития больших кровотечений на 20% (Рисунок 1.5) (Giugliano R.P. et al, 2013).



Примечание: * p=0,01

Рисунок 1.5 – Результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48

Таким образом, ПОАК в клинических испытаниях не уступали варфарину в профилактике тромбоэмболических осложнений при ФП и превосходили его в отношении безопасности. Сравнительная характеристика ПОАК по данным РКИ III фазы представлена в Таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Сравнительная характеристика ПОАК по результатам РКИ

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Дабигатран (RE-LY)</td><td>Ривароксабан (ROCKET-AF)</td><td>Апиксабан (ARISTOTLE)</td><td colspan="2">Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48)</td></tr>
<tr><td>Дизайн исследования</td><td colspan="2">Рандомизированное, открытое</td><td>Рандомизированное, двойное слепое</td><td>Рандомизированное, двойное слепое</td><td colspan="2">Рандомизированное, двойное слепое</td></tr>
<tr><td>Количество пациентов</td><td colspan="2">18113</td><td>14264</td><td>18201</td><td colspan="2">21105</td></tr>
<tr><td>Период наблюдения, лет</td><td colspan="2">2</td><td>1,9</td><td>1,8</td><td colspan="2">2,8</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Относительный риск инсульта/ системной эмболии в сравнении с варфарином</td><td>150 мг</td><td>110 мг</td><td rowspan="2">0,88, 0,75-1,03; p=0,12</td><td rowspan="2">0,79, 0,66-0,95; p=0,01</td><td>60 мг</td><td>30 мг</td></tr>
<tr><td>0,65, 0,52-0,81; p<0,001</td><td>0,89, 0,73-1,09; p=0,34</td><td>0,87, 0,73-1,04; p=0,08</td><td>1,13, 0,96-1,34; p=0,10</td></tr>
<tr><td>Относительный риск больших кровотечений</td><td>0,94, 0,82-1,08; p=0,41</td><td>0,80, 0,70-0,93; p=0,003</td><td>1,04, 0,90-2,30; p=0,58</td><td>0,69, 0,60-0,80; p<0,001</td><td>0,80, 0,71-0,91; p<0,001</td><td>0,47, 0,41-0,55; p<0,001</td></tr>
</table>

Эффективность и безопасность ПОАК, первоначально изученная в регистрационных РКИ III фазы, в дальнейшем была подтверждена в метаанализах РКИ и исследованиях реальной клинической практики. Метаанализ López-López J.A. et al., включавший 23 РКИ с участием более 90 тыс человек, из которых в 13 РКИ ПОАК сравнивались с варфарином, продемонстрировал существенное преимущество для всего класса ПОАК в отношении снижения риска смерти от всех причин и риска внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином, а также преимущество отдельных препаратов в снижении риска ТЭО (López-López J.A. et al, 2017). Так, апиксабан статистически значимо снижал риск развития ТЭО (отношение шансов (ОШ) 0,79, 95% ДИ 0,66-0,94) и крупных кровотечений (ОШ 0,71, 95% ДИ 0,61-0,81), дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/день (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,52-0,81) значимо снижал риск ТЭО, а дабигатран 110 мг 2 раза/день (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,69-0,93), эдоксабан 30 мг 1 раз/день (ОШ 0,46, 95% ДИ 40–0,54) и эдоксабан 60 мг 1 раз/сутки (ОШ 0,78, 95% ДИ 0,69–0,90) значимо снижали риск крупного кровотечения сравнению с варфарином.

В 2019 году опубликованы результаты систематического обзора и сетевого метаанализа 18 РКИ, изучавшего эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП в общей популяции пациентов (Antza C. et al, 2019). Согласно полученным данным апиксабан 5 мг (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95), дабигатран 150 мг (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82) значимо снижали риск инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином. При этом риск геморрагического инсульта и смертности от любых причин был существенно ниже для всех ПОАК, а апиксабан 5 мг (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80), дабигатран 110 мг (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69-0,93), эдоксабан 30 мг (ОР 0,46; 95% ДИ 0,40-0,54) и эдоксабан 60 мг (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69-0,90) статистически значимо снижали риск крупного кровотечения по сравнению с варфарином.

Согласно исследованию базы данных Министерства обороны США применение апиксабана у пациентов с ФП было связано со значительно более низким риском инсульта/системной эмболии (ОР: 0,55, 95% ДИ 0,39-0,77; p <0,001) и большого кровотечения (ОР 0,65, 95% ДИ: 0,53-0,80; p <0,001) по

сравнению с варфарином, а дабигатран и ривароксабан показали сопоставимые результаты по обоим показателям (Gupta K. et al., 2019).

Более крупное исследование базы данных Medicare показало, что применение апиксабана (ОР 0,40; 95% ДИ 0,31-0,53) и ривароксабана (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63-0,83) связано со значительно более низким риском инсульта/системной эмболии по сравнению с варфарином, а апиксабан (ОР 0,51; 95% ДИ 0,44-0,58) и дабигатран (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91) значимо реже приводят к развитию большого кровотечения (Amin A. et al., 2017).

Наконец, метаанализ 28 исследований реальной клинической практики продемонстрировал, что применение ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана) приводило к снижению риска внутричерепных кровоизлияний по сравнению с АВК при сопоставимой эффективности в отношении профилактики ТЭО (Ntaios G. et al., 2017).

Помимо этого, ПОАК имеют преимущества в отношении удобства применения: не требуется регулярный контроль лабораторных показателей, меньшее число межлекарственных взаимодействий, наступление антикоагулянтного эффекта после приема первой дозы. Все это послужило предпосылками к вытеснению варфарина с лидирующих позиций в антикоагулянтной терапии неклапанной ФП.

В Европейских и Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ФП (Kirchhof P. et al., 2016; Диагностика и лечение фибрилляции предсердий https://vnoa.ru/literature/ дата обращения 30.05.2020), а также в руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма 2018 года по применению пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (Steffel J. et al, 2018) сформулирована позиция, отдающая предпочтение ПОАК при выборе антикоагулянтов для профилактики ТЭО.

1.2.3. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Наличие ХБП существенно увеличивает риск геморрагических осложнений. В систематическом обзоре исследований по прогнозированию риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений у пациентов с неклапанной ФП, среди таких факторов риска, как лабильное МНО, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет или инсульт в анамнезе, только наличие ХБП у пациентов значимо повышало риск кровотечений (Borre E.D. et al., 2018). Помимо этого, нарушение функции почек может влиять на фармакокинетические параметры оральных антикоагулянтов, имеющих почечный путь выведения.

До недавнего времени считалось, что варфарин является оптимальным антикоагулянтом для пациентов с нарушением функции почек, поскольку он метаболизируется в печени и выводится из организма в виде неактивных метаболитов с желчью. Впоследствии было показано, что применение варфарина у пациентов с ХБП может быть связано таким осложнением, как кальцифилаксия (кальцифицирующая уремическая артериолопатия) (Егшатян Л.В. и соавт., 2015; Brandenburg V.M. et al, 2017). Кроме того, ухудшение функции почек предрасполагает к лабильности МНО и, как следствие, сокращению времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, что впоследствии приводит к необходимости частой коррекции дозы варфарина (Tapoi L. et al., 2019). Нахождение МНО в диапазоне, превышающем терапевтический, у пациентов с ХБП способствует развитию так называемой варфарин-индуцированной нефропатии, связанной с кровоизлияниями в гломерулярный аппарат почек (Magnocavallo M. et al., 2021).

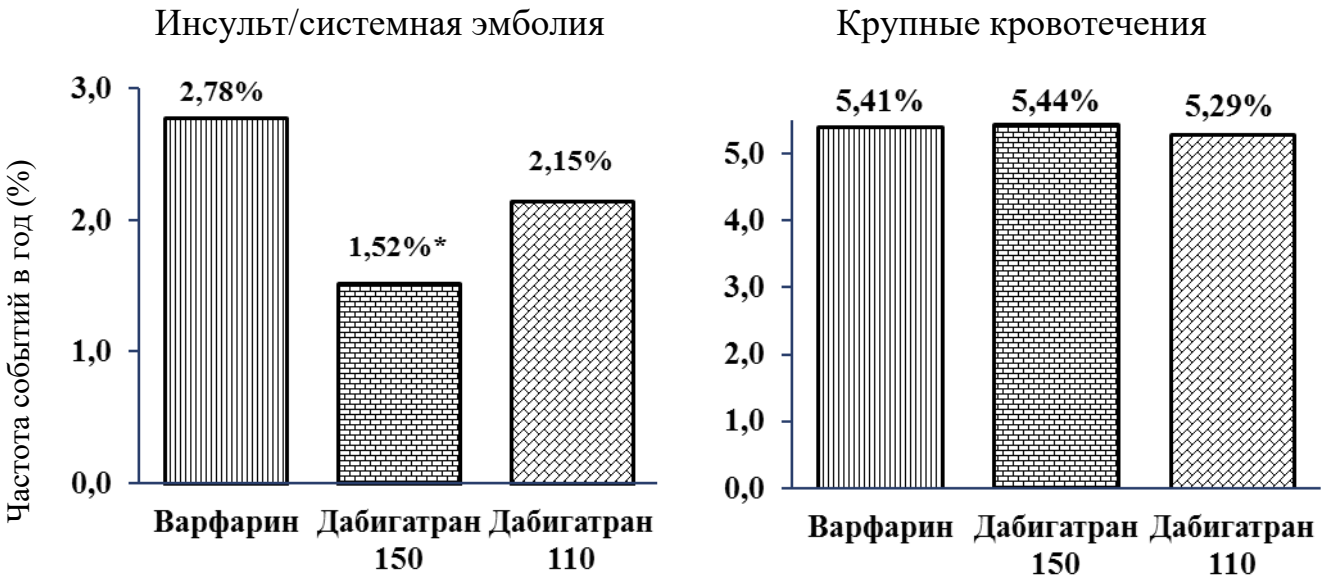
При назначении ПОАК пациентам с ХБП необходимо ориентироваться на степень почечной дисфункции. Для определения стадии ХБП требуется расчет СКФ по формуле CKD-EPI, рекомендованной экспертами National Kidney

Foundation. При этом в регистрационных исследованиях ПОАК определение функции почек проводилось путем расчета КлКр по формуле Кокрофта-Голта. Формула CKD-EPI позволяет достаточно точно определить СКФ, в то время как КлКр, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, часто заметно превышает истинную СКФ (Heine G.H. et al., 2018; Петров В.И. и соавт., 2019).

Таким образом, у пациента со СКФ ≤50 мл/мин/1,73 м², при которой требуется коррекция дозы для некоторых ПОАК, КлКр может оказаться выше 50 мл/мин. В такой ситуации может получиться, что части пациентов, которым показана стандартная доза ПОАК, врачи назначат сниженную дозу. Для того чтобы избежать подобной ситуации, оценка функции почек перед назначением ПОАК должна проводиться с определением КлКр по формуле Кокрофта-Голта, в соответствии с протоколом РКИ, а не только с помощью расчёта СКФ. Хотя, как было показано в ретроспективном исследовании с участием более 6 тыс пациентов с ХБП, у которых определялась почечная функция с использованием различных формул, уменьшение дозы антикоагулянта из-за недооценки функции почек не приводило к неблагоприятным последствиям (Lee K.N. et al., 2019).

В РКИ III фазы по изучению эффективности и безопасности ПОАК при ФП представлены данные субгруппового анализа у пациентов с нарушением функции почек. Так, в исследовании RE-LY подгруппа пациентов с КлКр 30-49 мл/мин составила 3505 человек (Connolly S.J. et al., 2009). Снижение дозы со стандартной 150 мг 2 раза/день до 110 мг 2 раза/день было предусмотрено для пациентов старше 80 лет. Коррекция дозы в зависимости от функции почек не производилась. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/день статистически значимо снижал риск ТЭО на 45% по сравнению с варфарином, а в дозе 110 мг 2 раза/день показал сопоставимые результаты. В отношении риска крупных кровотечений обе дозы дабигатрана значимо не отличались от варфарина (Рисунок 1.6). Анализ субгруппы пациентов с ХБП в исследовании RE-LY показал, что при снижении функции почек увеличивается преимущество дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/день в отношении эффективности профилактики инсульта, однако для дабигатрана в дозировке 110 мг 2 раза/день теряется преимущество в снижении

риска кровотечений по сравнению с общей группой пациентов с ФП (Eikelboom J.W. et al., 2011).



Примечание: * p<0,01

Рисунок 1.6 – Результаты исследования RE-LY в подгруппе с ХБП

В исследовании ROCKET-AF сниженная доза ривароксабана назначалась пациентам с КлКр 30-49 мл/мин (2950 человек). Ривароксабан был сопоставим с варфарином как в отношении профилактики инсульта и системной эмболии, так и в отношении риска кровотечений, что совпадает с результатами в общей группе пациентов с ФП (Рисунок 1.7) (Fox K.A.A. et al., 2011).

В исследовании ARISTOTLE у пациентов с КлКр 25-50 мл/мин (3017 человек) апиксабан назначался в двух дозировках – 5 мг и 2,5 мг 2 раза/день. Снижение дозы производилось при сочетании двух и более характеристик: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥1,5 мг/дцл (≥133 мкмоль/л). Апиксабан был сопоставим с варфарином в отношении профилактики ТЭО и существенно превосходил его в отношении снижения риска кровотечений (Рисунок 1.8) (Hohnloser S.H. et al, 2012).

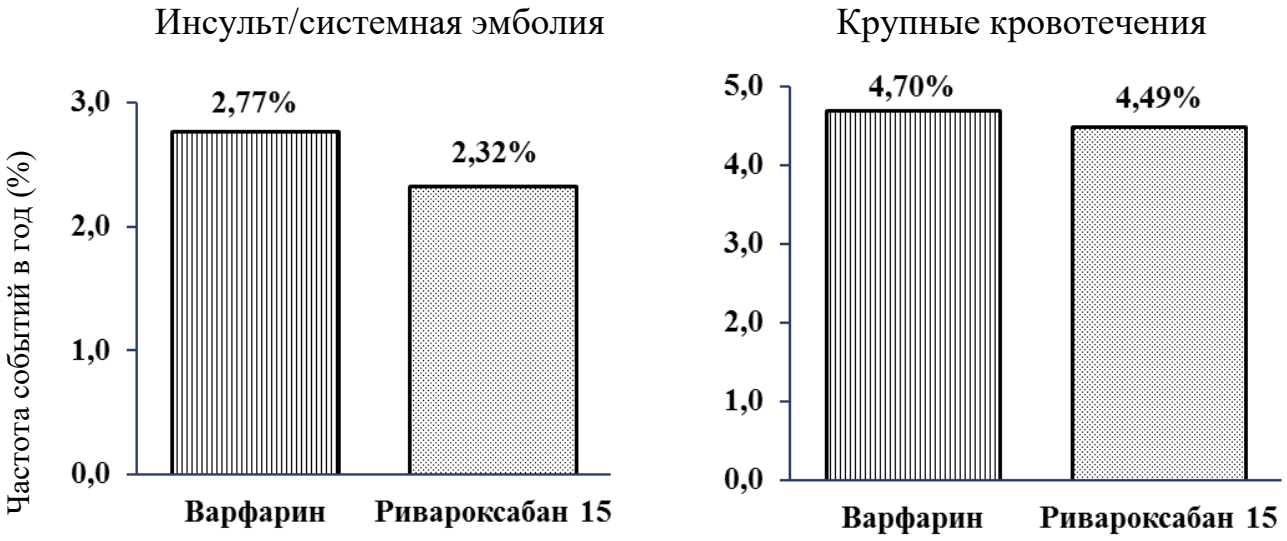
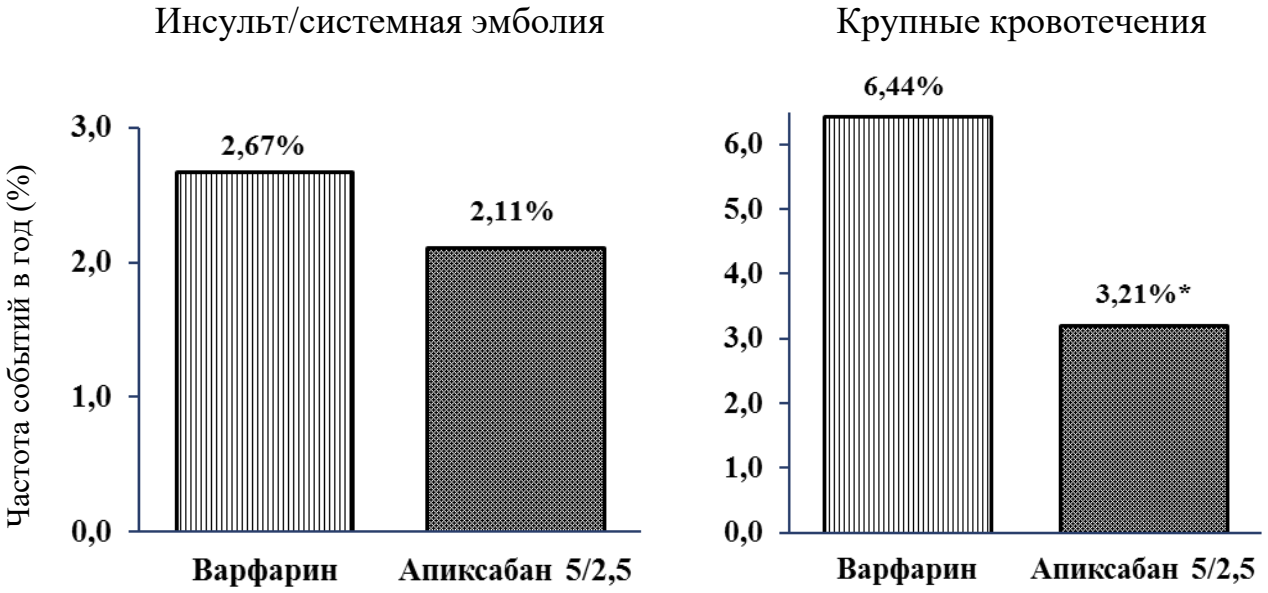


Рисунок 1.7 – Результаты исследования ROCKET-AF в подгруппе с ХБП



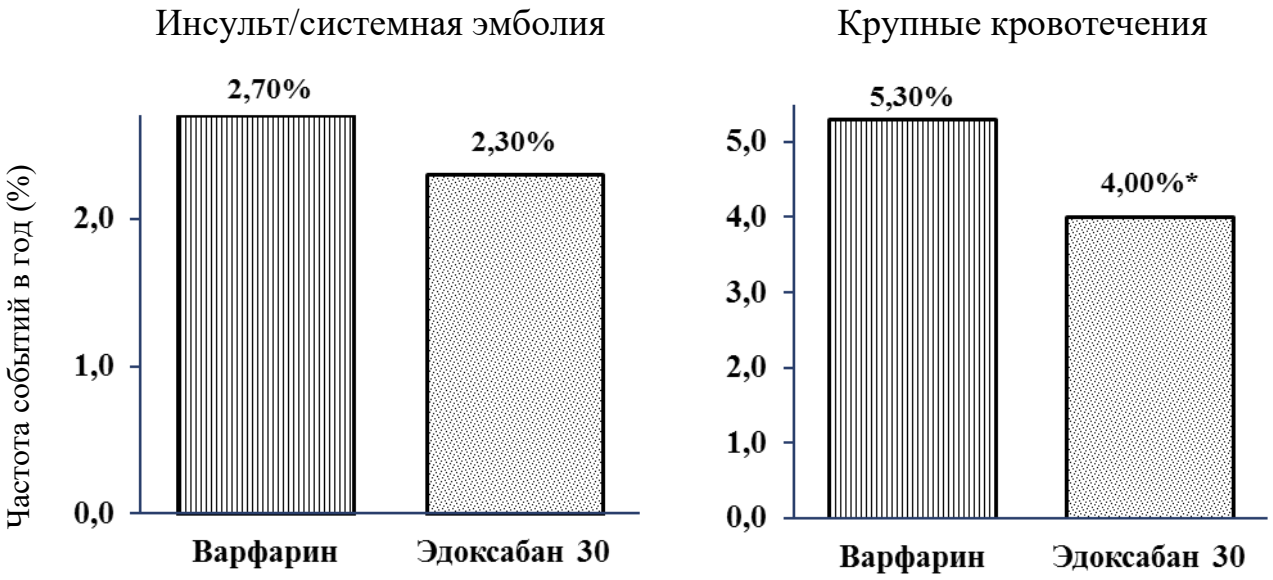
Примечание: *p<0,01

Рисунок 1.8 – Результаты исследования ARISTOTLE в подгруппе с ХБП

В субгрупповом анализе исследования ARISTOTLE у пациентов с ХБП функция почек оценивалась тремя разными способами – с помощью расчета КлКр

по формуле Кокрофта-Голта, СКФ по формуле CKD-EPI, а также определения уровня цистатина С. Наибольшее преимущество для апиксабана показано при оценке СКФ по формуле CKD-EPI: препарат значимо снижал риск инсульта и системных эмболий у пациентов со СКФ ≤ 50 мл/мин/1,73 м^2 на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,39-0,94) и риск крупных кровотечений на 52% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37-0,64) по сравнению с варфарином. В целом, анализ данных исследования ARISTOTLE показывает, что прием апиксабана не увеличивает риск кровотечений в подгруппе пациентов с ХБП по сравнению с общей группой, сохраняя при этом преимущество над варфарином в профилактике инсульта.

Эдоксабан в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 у пациентов с КлКр 30-50 мл/мин назначался в дозе 30 мг однократно. В данной подгруппе (2740 человек) эдоксабан не уступал варфарину в снижении риска ТЭО и превосходил его в снижении риска кровотечений (Рисунок 1.9) (Bohula E.A. et al., 2016). Таким образом, в подгруппе пациентов ХБП эдоксабан сохранял свою эффективность в отношении профилактики инсультов, при этом увеличивалось его превосходство над варфарином в отношении снижения риска крупных кровотечений по сравнению с общей группой.



Примечание: *p<0,01

Рисунок 1.9 – Результаты исследования ENGAGE AF-TIMI 48 в подгруппе с ХБП

Данные по относительному риску инсульта/системной эмболии и крупных кровотечений для подгруппы пациентов с ХБП в РКИ III фазы представлены в Таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Сравнительная характеристика ПОАК в подгруппе пациентов с ХБП по данным РКИ

	Дабигатран (RE-LY)		Ривароксабан (ROCKET-AF)	Апиксабан (ARISTOTLE)	Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI 48)
Количество пациентов	3505		2950	3017	2740
ОР инсульта/ системной эмболии в сравнении с варфарином	150 мг	110 мг	0,86, 0,63-1,17;	0,79, 0,55-1,14;	0,87, 0,65-1,18;
	0,55, 0,40-0,81;	0,77, 0,51-1,18;			
ОР крупных кровотечений в сравнении с варфарином	1,03, 0,80-1,34;	0,99, 0,76-1,28;	0,95, 0,72-1,26;	0,50, 0,38-0,66;	0,76, 0,58-0,89;

Назначение ПОАК при тяжелой или терминальной ХБП ограничено отсутствием крупных исследований, подтверждающих их безопасность у данной категории больных. Дабигатран, как препарат, имеющий преимущественно почечный путь выведения, следует с осторожностью назначать пациентам с КлКр 30-50 мл/мин (Heine G.H. et al., 2018). У больных с КлКр 10-30 мл/мин было показано увеличение площади под фармакокинетической кривой дабигатрана в 6 раз, а периода полувыведения в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями у людей без нарушения функции почек (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса.

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=34376c3b-44ab-4a82-86ee-41a71184e0c5&t= дата обращения: 15.06.2020). По причине отсутствия доказательств о безопасности и существенного изменения фармакокинетических параметров назначение дабигатрана на территории РФ противопоказано при КлКр менее 30 мл/мин. Однако, в 2010 году FDA одобрило низкую дозу дабигатрана (75 мг два раза в день) для пациентов с КлКр 15-30 мл/мин. Утверждение дозы 75 мг у пациентов с ХБП 4 стадии было сделано на основании исследования I фазы с участием 29 человек, 11 из которых имели КлКр<30 мл/мин (Hariharan S. et al., 2012). С помощью моделирования было показано, что режим приема 75 мг дважды приводил к снижению максимальной концентрации на 32%, а концентрации в конце интервала дозирования на 42% по сравнению с теми, которые наблюдались при приеме дозы 150 мг два раза в день у пациентов с умеренной почечной недостаточностью.

Ингибиторы Ха фактора одобрены к применению у пациентов с КлКр 15-30 мл/мин в сниженных дозах. Однако применять их при ХБП 4 стадии следует с осторожностью в виду существенного изменения фармакокинетических параметров при снижении почечной функции. Так, при КлКр 29-15 мл/мин наблюдалось 1,6-кратное увеличение концентрации ривароксабана в плазме, а подавление активности Ха фактора увеличивалось в 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто.

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=23acf583-14f0-4792-a9cf-8d518805082d&t= дата обращения: 15.06.2020).

Апиксабан был единственным препаратом из группы ПОАК, который изучался в РКИ III фазы у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин. При анализе данных исследования ARISTOTLE в группе пациентов с КлКр 25-30 мл/мин апиксабан снижал риск крупных кровотечений на 65% по сравнению с варфарином (ОР 0,35, 95% ДИ 0,17–0,72), что было даже более существенно, чем при КлКр выше 30 мл/мин (p=0,05) (Stanifer J.W. et al., 2020). Кроме того, в этом исследовании оценивались фармакокинетические параметры апиксабана в

зависимости от дозы и КлКр. Существенных различий площади под фармакокинетической кривой при приеме апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/день у пациентов с КлКр 25-30 мл/мин и более 30 мл/мин не наблюдалось, а при снижении дозы до 2,5 мг 2 раза/день в группе с КлКр 25-30 мл/мин площадь под фармакокинетической кривой значительно уменьшилась по сравнению со стандартным режимом дозирования.

В США ривароксабан и апиксабан были одобрены для использования у пациентов на гемодиализе, однако разрешение на выдачу лицензии было предоставлено на основании небольших фармакокинетических исследований (Heine G.H. et al., 2018). Позднее был проведен метаанализ обсервационных исследований с участием 71877 пациентов с ФП на длительном диализе, который не выявил статистически значимых преимуществ для антикоагулянтов в отношении снижения риск инсульта и системной тромбоэмболии по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии (Kuno T. et al., 2020). Метаанализ также показал, что терапия варфарином, дабигатраном или ривароксабаном была связана со значительно более высоким риском кровотечений, чем терапия апиксабаном или отсутствие антикоагулянтной терапии, а прием дабигатрана был связан со значительно более высоким риском крупных кровотечение, чем прием варфарина. Однако данный метаанализ не включал исследования с использованием эдоксабана в виду отсутствия таковых.

Фармакокинетические характеристики ПОАК и режим дозирования при ХБП представлены в Таблице 1.6.

Таким образом, ПОАК являются более предпочтительной альтернативой варфарину не только в общей популяции пациентов с неклапанной ФП, но и при сопутствующей почечной патологии, что подтверждается данными, как отдельных исследований и их метаанализа, так и реальной клинической практикой.

Таблица 1.6 – Фармакокинетические характеристики ПОАК и режим дозирования при ХБП

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Биодоступность, %	6	66 натощак, 80-100 с пищей	50	62
Период полувыведения, часы	12-17	5-13	9-14	10-14
Элиминация	80% почками	65% через печень, 35% через почки	27% почками	50% почками
Доза при нормальной функции почек	150 мг 2 раза/день или 110 мг 2 раза/ день	20 мг 1 раз/день	5 мг 2 раза/день	60 мг 1 раз/день
Доза при КлКр 30-50 мл/мин	110 мг 2 раза/ день*	15 мг 1 раз/день	2,5 мг 2 раза/день**	30 мг 1 раз/день
Доза при КлКр 15-30 мл/мин	75 мг 2 раза/день*	15 мг 1 раз/день	2,5 мг 2 раза/день**	30 мг 1 раз/день
Терминальная ХБП/гемодиализ	противопоказан	одобрен*	одобрен*	противопоказан

* Согласно рекомендациям FDA;

** при сочетании двух и более характеристик: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥1,5 мг/дцл (≥133 мкмоль/л).

По результатам национального когортного исследования, проведенного в Дании, с участием 1560 пациентов с ФП со сниженной СКФ (менее 59 мл/мин) прием ПОАК был ассоциирован со значительно меньшим риском крупных кровотечений (ОР 0,47, 95% ДИ 0,26-0,84) по сравнению с АВК (Laugesen E.K. et al., 2019).

Согласно результатам Кокрановского систематического обзора,

оценивающего эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии при ФП у пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, все ПОАК снижали частоту случаев инсульта и системной эмболии (ОР 0,81, 95% ДИ от 0,65 до 1,00), а также уменьшали частоту геморрагических осложнений (ОР 0,79, 95% ДИ от 0,59 до 1,04) по сравнению с варфарином (Kimachi M. et al., 2017).

В обсервационном исследовании с участием 21733 амбулаторных пациентов из клиник медицинского университета в Питтсбурге, которые были разделены на три группы в зависимости от СКФ – более 60, 30-60 и менее 30 мл/мин/1,73м^2, было показано, что по сравнению с варфарином применение ПОАК было ассоциировано со статистически значимо более низким риском смертности во всех трех группах, а также со значимо меньшим риском кровотечений, требующих госпитализации, в группах со СКФ 30-60 и менее 30 мл/мин/1,73м^2 (Makani A. et al., 2020).

Помимо снижения общей смертности и риска крупных кровотечений применение ПОАК у пациентов с ФП было связано с более низким риском прогрессирования почечной патологии в сравнении с АВК или ацетилсалициловой кислотой (ОР 0,67, 95% ДИ 0,62–0,73), как было показано в метаанализе с участием более 180 тыс человек (Zhang C. et al., 2019). Предотвращение прогрессирования ХБП при приеме антикоагулянтов является особенно важным аспектом, учитывая тот факт, что ФП сама по себе способствует ухудшению функции почек.

Однако до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, какой именно антикоагулянт более предпочтителен у пациентов с почечной патологией. Обусловлено это, в первую очередь, отсутствием прямых сравнений между представителями класса ПОАК как в общей популяции пациентов с ФП, так и при сопутствующей ХБП.

В сетевом метаанализе Jin H.et al., опубликованном в 2020 году, предпринята попытка сравнения пероральных антикоагулянтов между собой в зависимости от функции почек с помощью определения кумулятивной кривой ранжирования для каждого препарата (SUCRA) (Jin H. et al., 2020). По результатам данного

метаанализа у пациентов с нормальной функцией почек дабигатран 150 мг был признан наиболее эффективным препаратом (SUCRA 0,90), далее следовали дабигатран 110 мг (SUCRA 0,68), апиксабан (SUCRA 0,66) и ривароксабан (SUCRA 0,59). Наиболее безопасным ПОАК был эдоксабан 30 мг (SUCRA 0.99), наименее – эдоксабаном 60 мг (SUCRA 0.66). Для пациентов с легкой почечной дисфункцией (СКФ 50-80 мл/мин/ 1,73 $м^2$) наиболее эффективным в предотвращении инсульта и системной эмболии оказался эдоксабан 60 мг (SUCRA 0,98), затем дабигатран 150 мг (SUCRA 0,74) и апиксабан (SUCRA 0,64). Самым безопасным, с точки зрения риска развития геморрагических осложнений были эдоксабан 30 мг (SUCRA 0,99), дабигатран 110 мг (SUCRA 0,70) и апиксабан (SUCRA 0,69). У пациентов с умеренной почечной дисфункцией (СКФ 30-50 мл/мин/ 1,73 $м^2$) дабигатран 150 мг (SUCRA 0. 95) оценивался как наиболее эффективный препарат по сравнению с апиксабаном (SUCRA 0,66), а дабигатран 110 мг (SUCRA 0,53), ривароксабан (SUCRA 0,51) и эдоксабан 60 мг (SUCRA 0,50) имели равную эффективность. В отношении предотвращения сильных кровотечений лидирующая позиция была у эдоксабана 30 мг (SUCRA 0,98), далее следовали апиксабан (SUCRA 0,85) и эдоксабан 60 мг (SUCRA 0,64).

Таким образом, данные о предпочтительной эффективности того или иного препарата у пациентов с ХБП весьма противоречивы. До настоящего времени не проводилось прямых сравнительных исследований, оценивающих эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с ФП, имеющих сниженную функцию почек. Поэтому ответ на вопрос, какой именно антикоагулянт будет препаратом выбора у этой категории больных, остается открытым.

1.3. Приверженность к антикоагулянтной терапии и качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Важную роль в профилактике ТЭО при ФП играет не только сам факт назначения антикоагулянтной терапии со стороны врача, но и то, насколько

последовательным будет пациент в соблюдении данных назначений. В крупном ретроспективном когортном исследовании пациентов с ФП, проведенном в Испании, было показано, что риск развития ТЭО напрямую связан с приверженностью к приему антикоагулянтов (Hurtado-Navarro I. et al., 2018). Высокая приверженность ассоциировалась со снижением риска смерти (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81–0,91) и ишемического инсульта (ОР 0,69; 95% ДИ, 0,56–0,85) без увеличения риск кровотечения, а низкая приверженность, напротив, была связана с увеличением риска инсульта (ОР 2,08; 95% ДИ 1,11–3,88). Подобные результаты были продемонстрированы и в других аналогичных исследованиях (Shore S. et al., 2014; Borne R.T. et al., 2017; Deshpande C.G. et al., 2018).

В англоязычной литературе выделяют два термина, обозначающих приверженность, «adherence» и «persistence». «Adherence» отражает правильность выполнения рекомендаций врача – соблюдение режима дозирования, кратности приема, интервалов между приемами лекарственных средств и т.д. Термин «persistence» обозначает соблюдение длительности приема назначенных препаратов, т.е. отсутствие досрочного прекращения назначенной терапии по желанию пациента, в русскоязычном эквиваленте может обозначаться как «настойчивость» в соблюдении предписаний врача. Однако в отношении антикоагулянтной терапии оба этих вида приверженности тесно взаимосвязаны и в значительной степени зависят от времени, прошедшего с момента назначения препаратов, как было показано при исследовании базы данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании (Banerjee A. et al., 2020). Постепенное снижение приверженности к приему антикоагулянтов было показано и во многих других исследованиях, проведенных в разных странах в течение последних нескольких лет (Mueller T. et al., 2017; Simons L.A. et al., 2017; Collings S.L. et al., 2017; Raparelli V. et al., 2017; Willey V. et al., 2018; Liu C. et al., 2019).

Основными причинами прекращения лечения антикоагулянтами по данным проспективного регистра пациентов с ФП ORBIT-AF являлись предпочтения врача (47,7%), отказ пациента (21,1%) и кровотечение, возникшее во время приема препарата (20,2%) (O'Brien E.C. et al., 2014). Согласно результатам

исследования информированности пациентов с ФП о риске инсульта и их отношения к антикоагулянтной терапии, проведенного в 2015 году по инициативе Европейской ассоциации сердечного ритма было выявлено, что основными причинами отказа пациентов от приема антикоагулянтов были страх возникновения кровотечения и недооценка риска инсульта (PotparaT.S. et al., 2015). В исследовании АНТЕЙ основными причинами низкой приверженности были высокая стоимость терапии (для ПОАК), боязнь кровотечений и сомнение в необходимости приема назначенных препаратов (Марцевич С.Ю. и соавт., 2019).

Очевидно, что кровотечение при приеме антикоагулянтов, как уже произошедшее, так и потенциально возможное, является важным предиктором низкой приверженности к терапии. В систематическом обзоре Pandya E.Y.et al., посвященном изучению факторов приверженности к приему антикоагулянтов при ФП было показано, что приверженность пациентов к терапии зависит от их восприятия риска кровотечения, в больше степени потому, что польза от профилактики инсульта не так ощутима в сравнении с опытом перенесенного кровотечения (Pandya E.Y. et al., 2017). Кроме того, наличие сопутствующей патологии, повышающей риск развития геморрагических осложнений, было ассоциировано с низкой приверженностью к приему антикоагулянтов (Lowres, N. et al., 2019), подобная взаимосвязь была продемонстрирована, в том числе, и для ХБП (Ruigómez A. et al., 2019; Banerjee A. et al., 2020).

Страх пред развитием серьезного кровотечения, которое чаще возникает при наличии почечной дисфункции, вынуждает пациентов с ХБП отказываться от приема антикоагулянтов, что еще больше повышает риск возникновения инсульта. Таким образом, низкая приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП может стать еще одной существенной проблемой для лечащего врача. В этой ситуации наиболее перспективным путем решения данной проблемы представляется поиск факторов, способствующих увеличению приверженности, и одним из таких факторов может быть выбор препарата для антикоагулянтной терапии.

Логично было бы предположить, что приверженность к приему ПОАК

должна быть выше, чем у варфарина, вследствие отсутствия необходимости регулярного мониторинга лабораторных показателей и соблюдения определенной диеты, ограничивающей употребления ряда продуктов, которые могут оказать влияние на фармакокинетику препарата. Однако различные исследования приверженности к антикоагулянтам продемонстрировали противоречивые результаты. По данным некоторых исследований приверженность к приему ПОАК была аналогична таковой для варфарина (Maura G. et al., 2018; Hohnloser S.H. et al., 2019) или даже ниже (Liu C. et al., 2019; Zielinski G.D. et al., 2019). Ряд работ напротив свидетельствую о большей приверженности пациентов к приему ПОАК (Kozieł M. et al., 2020; Kim H. et al., 2020; Simonyi G. et al., 2020). Метаанализ обсервационных исследований с участием около 60 тыс пациентов с ФП продемонстрировал большую, но статистически незначимую приверженность к приему ПОАК по сравнению с АВК (ОШ 1,44, 95% ДИ, 1,12–0,86) (Ozaki A.F. et al., 2020).

В отношении преимущества в приверженности к какому-либо препарату из группы ПОАК результаты также оказались противоречивы. С одной стороны, в ряде исследований самая низкая частота прерывания терапии наблюдалась при приеме апиксабана (Simons L.A. et al., 2017; Mueller T. et al., 2017; Pham P.N. et al., 2019; Banerjee A. et al. 2020; Kim H. et al., 2020), с другой стороны, некоторые исследования продемонстрировали преимущество ривароксабана в отношении приверженности (McHorney C.A. et al., 2015; Alberts M.J. et al., 2016; Brown J.D. et al., 2017; Simonyi G. et al., 2020). Метаанализ Salmasi S. и соавт. не выявил статистически значимых различий в приверженности между апиксабаном и ривароксабаном в течение 6 месяцев (ОР 0,80, 95% ДИ 0,51–1,24) или 1 года терапии (ОР 1,02, 95% ДИ 0,79–1,33), однако оба препарата значимо превосходили дабигатран (Salmasi S. et al., 2020).

Приверженность к приему антикоагулянтов в общей популяции пациентов с ФП может отличаться от таковой в отдельных субгруппах, в частности, у пациентов с сопутствующей ХБП, в силу тех же различий в фармакокинетике и клинической эффективности и безопасности в зависимости от функции почек.

Однако исследований субгрупповой приверженности у пациентов с ФП до настоящего времени не проводилось.

Приверженность к лечению тесно связана с такими понятиями, как удовлетворенность терапией и качество жизни. Низкая приверженность к приему антикоагулянтов у пациентов с ФП обусловлена в существенной мере неудовлетворенностью назначенной терапией вследствие развития нежелательных явлений, боязни возникновения серьезного кровотечения, высокой стоимости лечения, необходимости частых визитов к врачу, недостаточного понимания целесообразности постоянного приема препаратов, которые обладают серьезными побочными эффектами, при этом не оказывают существенного влияния на состояние здоровья. Низкая приверженность к приему антикоагулянтов в свою очередь влечет за собой увеличение риска развития осложнений, которые в дальнейшем приводят к снижению качества жизни пациентов.

Изучению качества жизни больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, посвящено не так много исследований. Одним из них было исследование с участием более 6 тыс человек из 7 стран Западной Европы, включенных в регистр пациентов с ФП (De Caterina R. et al., 2018). Участники были разделены на две группы, первая из которых стабильно принимала варфарин, а вторая перешла с варфарина на прием ПОАК. Через год терапии производилась оценка качества жизни с помощью опросника EQ-5D-5L и удовлетворённости лечением с помощью опросника PACT-Q2. Согласно полученным результатам, пациенты, перешедшие на прием ПОАК, были менее обеспокоены необходимостью медицинского наблюдения, связанного с лечением антикоагулянтами, чем те, кто принимал варфарин, однако они же были меньше удовлетворены назначенной терапией. Авторы работы связывают полученные результаты, во-первых, с тем, что пациенты, постоянно получавшие варфарин, имели лучший контроль МНО – 70,2% времени в терапевтическом диапазоне по сравнению с 64,5% для пациентов, перешедших на ПОАК. Во-вторых, с тем, что лечащим врачам свойственно было переводить на прием ПОАК в большей

степени тех пациентов, которые были не удовлетворены получаемой антикоагулянтной терапией.

Другое подобное исследование, проведенное во Франции, где пациентов разделили на четыре группы (первично получавших АВК, перешедших с АВК на ПОАК, первично получавших ПОАК и перешедших с ПОАК на АВК) показало сопоставимые результаты по качеству жизни (опросник EQ-5D-5L) и приверженности к терапии (шкала Мориски) во всех группах, однако удовлетворенность терапией (опросник PACT-Q2) была значительно выше в группах пациентов, получавших ПОАК (Benzimra M. et al., 2018). Большая удовлетворенность терапией ПОАК продемонстрирована также в исследовании RE-SONANCE, сравнивавшем дабигатран с варфарином (опросник PACT-Q2) (Vinereanu D. et al., 2020).

В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие качество жизни, удовлетворенность антикоагулянтной терапией и их взаимосвязь с приверженностью у пациентов с ФП и сопутствующей почечной патологией. Проведение подобных исследований представляется актуальным, учитывая повышенный риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП, с одной стороны, и низкую приверженность к приему антикоагулянтов при ФП, с другой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Работа проводилась на клинической базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ. Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Исследовательского Этического Комитета (протокол № 2122 – 2019 от 28 июня 2019г.). Утвержденный протокол исследования 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).

Исследование было выполнено в три этапа.

Первый этап – ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование антикоауглянтной терапии ФП.

Второй этап – непрямое сравнение эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов в зависимости от функции почек (при КлКр 30-49 мл/мин и ≥50 мл/мин).

Третий этап – оценка качества жизни, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии при ФП в зависимости от функции почек.

2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование

С целью изучения структуры назначения антитромботической терапии ФП выполнено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. 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.

Выбор временных интервалов исследования обусловлен изменениями, происходившими в клинической практике ведения пациентов с ФП. В 2011-2012 гг два препарата из группы ПОАК – дабигатран и ривароксабан, были зарегистрированы к применению на территории РФ для профилактики ТЭО при ФП. В конце 2011 г опубликованы рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП, в которых ПОАК были заявлены в качестве альтернативы варфарину. Эти события положили начало применению нового класса антикоагулянтов для лечения пациентов с ФП на территории нашей страны. В 2016 г в рекомендациях ЕОК ПОАК впервые были представлены в качестве препаратов выбора для профилактики ТЭО при ФП. Данная позиция повторно обозначена в новых рекомендациях ЕОК, опубликованных в 2020 г.

Таким образом, целью нашего фармакоэпидемиологического исследования, помимо изучения структуры антикоагулянтной терапии при ФП, являлась оценка соответствия врачебных назначений действующим клиническим рекомендациям.

Критериями включения являлись:

1) возраст пациентов – 18 лет и старше;

2) диагноз ФП неклапанной этиологии, подтвержденный по данным электрокардиографии и эхокардиографии (отсутствие клапанной патологии).

Критерии исключения:

1) ревматические поражения сердца;

2) врожденные пороки сердца;

3) выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным эхокардиографии;

4) наличие протеза сердечного клапана.

После проверки документации на соответствие критериям включения, в исследование отобрано 1289 историй болезни.

В специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (Приложение 1) вносились следующие сведения из истории болезни:

1) демографические данные;

2) основной диагноз и его осложнения;

3) сопутствующая патология, ассоциированная с повышенным риском тромбоэмболических осложнений при ФП;

4) продолжительность госпитализации;

5) антитромботическая терапия, проводимая в стационаре.

Оценка индивидуального риска развития ишемического инсульта и других тромбоэмболических событий проводилась с использованием шкалы CHA_2DS_2-VASc. Рациональность терапии оценивалась в соответствии с рекомендациями, актуальными в анализируемый период времени (рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2011 г; рекомендации ЕОК и Европейской ассоциации кардиоторокальных хирургов по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, 2016 и 2020 гг), согласно которым сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc$\geq$2 является абсолютным показанием к назначению антикоагулянтной терапии.

2.3. Непрямое сравнение эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов

Цель исследования: оценка сравнительной эффективности и безопасности альтернативных медицинских технологий (ПОАК) при профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП и нарушением функции почек.

Непрямое сравнение выполнено в рамках систематического обзора литературы. Методология проведения данного этапа исследования соответствует положению инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)» (Moher D. et al., 2009).

Непрямое сравнение представляет собой статистическое сравнение эффекта двух и более лекарственных препаратов относительно общей для них группы контроля (Bucher H.C. et al., 1997). Исследования показали, что контролируемое непрямое сравнение позволяет получить результаты, которые согласуются с результатами прямых сравнительных РКИ в 86-93% случаев (Song F. et al., 2011). В виду отсутствия прямых сравнений ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП, проведение непрямого сравнения представляется актуальным (Горбатенко В.С. и соавт., 2020).

Источники данных и поиск.

В системах Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials был проведен поиск по ключевым словам и комбинации этих слов: randomized controlled trials, RCTs, direct oral anticoagulants, DOACs, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, atrial fibrillation, chronic kidney disease, CKD. Ограничение по дате отсутствовали. Поиск проводился на английском и русском языках. Список литературы были проверены вручную, а электронные архивы клинических исследований использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме. Дата обращения 16.02.2020. Поиск осуществлялся двумя исследователями, разногласия разрешались путем достижения консенсуса.

Отбор исследований.

Идентифицированы все РКИ, посвященные эффективности и безопасности ПОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП.

При включении РКИ в исследование учитывались:

1. Методологическая гетерогенность: дизайн исследований, методологическое качество исследований;
2. Клиническая гетерогенность: сопоставимость характеристик популяций в исследованиях, сопоставимость характеристик вмешательств в исследованиях, сопоставимость характеристик общего контроля в исследованиях;
3. Статистическая гетерогенность: статистический анализ в прямых сравнительных исследованиях, составивших сеть доказательств непрямого сравнения.

Оценка методологического качества

Для оценки риска возникновения систематической ошибки (СО) каждого из включенных в сеть доказательств непрямого сравнения исследований применялась методика, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сообщества (Реброва О.Ю. и соавт., 2015). Для оценки общего риска СО использовались следующие критерии:

1. метод рандомизации (СО распределения пациентов по группам);
2. сокрытие рандомизационной последовательности (СО распределения пациентов по группам);
3. «ослепление» пациентов и медперсонала (СО исполнения);
4. «ослепление» лиц, оценивающих эффект вмешательства (СО выявления исходов);
5. пропуски в данных об исходах (СО пропуска данных);
6. представление результатов исследования (СО представления результатов);
7. дополнительные источники СО (конфликт интересов, сложный дизайн и др.).

Исследования, в которых риск по всем критериям являлся низким, были

классифицированы как исследования с низким общим риском СО, с неопределенным риском одной и более СО – имеющими средний общий риск СО, с высоким риском одной и более СО – имеющими высокий общий риск СО.

Критерии эффективности и безопасности

В качестве данных критериев были выбраны инсульт/системные эмболии и массивные кровотечения, так как частота возникновения других событий у пациентов со сниженной функцией почек не была представлена в опубликованных исследованиях.

Извлечение данных и непрямое сравнение

В исследование включены данные РКИ, в рамках которых ПОАК (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран) сравнивались с варфарином у пациентов с ФП и клиренсом креатинина (КлКр)<50 мл/мин.

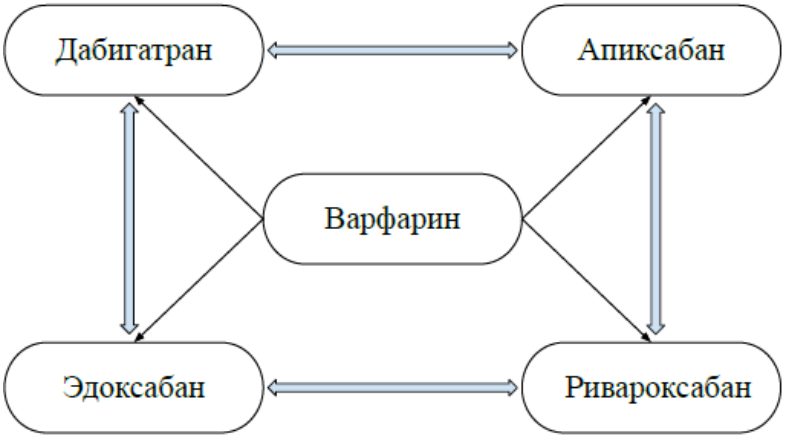
Частота инсультов/системных эмболий и массивные кровотечения – дихотомические переменные, поэтому результаты исследования представлены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала. Расчет произведен на основании результатов РКИ III фазы, включенных в данное исследование.

Исследование проводилось в соответствии с методикой H.C. Bucher, согласно которой непрямые сравнения препаратов «А» и «В» между собой возможно при наличии прямых сравнений с общей группой контроля «А-С» и «В-С», и включало следующие этапы:

1. расчет относительного риска для препаратов «А» и «В» на основании данных прямых сравнительный исследований препаратов «А-С» и «В-С»;
2. расчет относительного риска для сравниваемых альтернатив: $ОР_{AB}=ОР_{AC}/ОР_{BC}$;
3. расчет 95%-ого доверительного интервала по формуле

$SE(\ln ОР_{AB}) = \sqrt{SE(\ln ОР_{AC})2 + SE(\ln ОР_{BC})2}$

Применение данной методики для непрямого сравнения ПОАК возможно, так как для каждого из препаратов проводилось прямое сравнительное исследование с варфарином. Схема проведения непрямого сравнения ПОАК представлена на Рисунке 2.1.



Примечание: → прямое сравнение; ⇔ непрямое сравнение.

Рисунок 2.1 – Схема непрямого сравнения прямых оральных антикоагулянтов

2.4. Оценка качества жизни, удовлетворенности и приверженности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Для определения КЖ наряду с общими шкалами, оценивающими состояние здоровья в целом, целесообразно также использовать шкалы, предназначенные для конкретной патологии или учитывающие получение пациентом определенного вида терапии, так как именно они ориентированы на такие аспекты КЖ, которые имеют наибольшее значение при данном заболевании. В виду отсутствия доступных инструментов, позволяющих оценить КЖ и удовлетворенность терапией пациентов, получающих оральные антикоагулянты, нами было принято решение о переводе на русский язык и валидации англоязычной шкалы 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) и включала следующие этапы:

1) перевод DASS на русский язык двумя независимыми переводчиками, одни из которых имеет высшее медицинское образование, другой является лингвистом;

2) создание предварительной версии опросника путем объединения двух переводов, согласование данной версии с экспертным комитетом;

3) обратный перевод предварительной версии опросника двумя переводчиками-носителями английского языка, бегло говорящими на русском языке (иностранные студенты 6 курса медицинского университета), которые не были осведомлены о целях исследования и не были знакомы с англоязычной версией шкалы DASS;

4) оценка обратных переводов экспертным комитетом, состоящим из пяти независимых экспертов, свободно владеющих английским языком (двух практических врачей, двух специалистов с высшим медицинским образованием, имеющих опыт в кросс-культурной адаптации и валидации шкал по оценке качества жизни и одного лингвиста) и сравнение с оригинальной шкалой DASS (G. Samsa et al. 2004). Одна из версий обратного перевода была отправлена по электронной почте разработчику G. Samsa, который нашел ее адекватной и сопоставимой с оригинальной шкалой;

5) создание первой тестовой версии опросника и использование ее для семантической оценки – русскоязычная шкала DASS предложена для заполнения 15 пациентам с целью проверки их понимания смысла вопросов;

6) анализ результатов первого претестинга, внесение корректив в первую тестовую версию опросника с учетом замечаний пациентов – создание второй тестовой версии;

7) проведение второго претестинга с участием 25 пациентов – заполнение анкеты не вызвало трудностей ни у кого из участников, внесение дополнительных изменений в опросник не потребовалось, и данная версия шкалы DASS стала окончательной.

Шкала DASS представляет собой опросник, включающий 25 вопросов, распределенных по трем основным доменам:

1) *ограничения*, связанные с приемом антикоагулянтов (вопросы 1а-2г);

2) *неприятности/трудности*, возникающие при приеме препаратов (вопросы 3а-3з);

3) *психологическое влияние* терапии (вопросы 4а-4к).

Для оценки используется семибалльная шкала Лайкерта с вариантами ответов: вовсе нет (1 балл), немного (2 балла), отчасти (3 балла), средне (4 балла), значительно (5 баллов), сильно (6 баллов), очень сильно (7 баллов). Для вопросов 3з, 4а, 4б, 4е, 4з, 4к предусмотрено обратное кодирование. Общий балл по шкале DASS может варьировать от 25 до 175. Меньшее количество баллов указывает на большую удовлетворенность пациента назначенной терапией.

Основными психометрическими свойствами опросников, позволяющими рассчитывать на точность и достоверность полученных с их помощью данных, являются надежность и валидность (Souza A.C. et al., 2017).

Надежность опросника – это способность воспроизводить последовательный результат от наблюдения к наблюдению. Оценка надежности русскоязычной версии шкалы DASS производилась с помощью определения ее стабильности и внутренней согласованности. *Стабильность* определяет насколько схожими будут результаты, полученные в разные моменты времени, при тестировании одного и того же пациента в случае отсутствия изменений в его состоянии здоровья. Оценка стабильности проводится с использованием метода «тест-ретест» и последующим расчетом коэффициента внутриклассовой корреляции. *Внутренняя согласованность* показывает, насколько все вопросы анкеты направлены на измерение одной и той же характеристики. Данный параметр определяется путем расчета коэффициента альфа Кронбаха.

Валидность опросника – это способность инструмента определять именно те параметры, на оценку которых он был направлен. Оценка конструктной валидности шкалы DASS проводилась путем определения корреляции между общим баллом и результатами тестирования по другой шкале, оценивающей

качество жизни. Для сравнения нами была выбрана анкета оценки качества жизни SF-36. Причинами нашего выбора послужило, во-первых, то, что с помощью данной шкалы оценивалась конструктная валидность в оригинальном исследовании разработчиков опросника DASS (Samsa G. et al., 2004), во-вторых, анкета SF-36 является одним из наиболее часто используемых инструментов для оценки качества жизни. Некоторые шкалы анкеты SF-36 направлены на оценку тех же параметров, что и домены опросника DASS, в частности, шкала SF-36, оценивающая физическое функционирование, совпадает с доменом DASS, оценивающим физические ограничения, испытываемые пациентом при приеме антикоагулянтов. Также мы предположили, что пациенты, испытывающие трудности и имеющие низкую удовлетворенность назначенной им терапией в целом должны демонстрировать более низкие показатели качества жизни по шкале SF-36.

Оценка критериальной валидности проводилась путем определения корреляции общего балла по шкале DASS с различными демографическими и клиническими параметрами, некоторые из которых, как было показано ранее, коррелируют с удовлетворенностью пациентов, принимающих антикоагулянты (Samsa G. et al., 2004; Yildiz E. et al., 2017). Схема кросс-культурной адаптации и валидации русскоязычной версии опросника DASS представлена на Рисунке 2.2.

Для проведения процесса адаптации и валидации шкалы DASS, и последующей сравнительной оценки КЖ, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапией пациентов с ФП и ХБП выполнено клиническое исследование. В исследование включались пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение многопрофильного стационара г. Волгограда с марта по ноябрь 2020 года.

Критерии включения:

1) возраст 18 лет и старше;
2) диагноз ФП, подтвержденный по данным электрокардиографии;
3) свободное владение устным и письменным русским языком;
4) подписание формы информированного согласия.

Рисунок 2.2 – Схема кросс-культурной адаптации и валидации русскоязычной версии опросника DASS

Из исследования исключались лица с неврологической и психиатрической патологией, влияющей на восприятие и оценку полученной информации (когнитивные нарушения, слабоумие, шизофрения).

Таким образом, в соответствии с перечисленными критериями в исследование было включено 106 пациентов (расчёт выборки по R. Lehr при доверительной вероятности 95% с ДИ ±5%), 40 из них приняли участие в ретесте, который проводился спустя 14 дней после первого тестирования (по аналогии с другими подобными исследованиями). Пациенты, принимавшие участие в процессе валидации опросника, в дальнейшем были разделены на две группы в зависимости от функции почек. Первая группа включала пациентов с ФП и

диагнозом ХБП, установленным на основании критериев, приведенных в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества совместно с Научным обществом нефрологов России 2014 года, - снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ или наличие маркеров повреждения почек при сохраненной СКФ. Ко второй группе относились пациенты с ФП без сопутствующей почечной патологии.

На каждого пациента в обеих группах заполнялась индивидуальная регистрационная карта (Приложение 2), содержащая следующие сведения:

1) демографические данные (пол, возраст);

2) основной и сопутствующий диагнозы;

3) оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений, рассчитанная с помощью шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED;

4) антикоагулянтная терапия (лекарственный препарат, доза, кратность и длительность приема);

5) лабораторные данные (уровень креатинина, показатели коагулограммы);

6) СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI.

В каждой группе проводилась оценка параметров КЖ, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии. Для оценки КЖ использовалась русскоязычная версия опросника SF-36 (Приложение 3). Опросник состоит за 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал, формирующих два показателя – психическое и физическое благополучие (Brazier J.E. et al., 1992). Общий балл по каждой из шкал варьирует от 0 до 100. Большее количество баллов соответствует более высокому показателю КЖ.

Удовлетворенность антикоагулянтной терапией оценивалась при помощи разработанной русскоязычной версии шкалы DASS (Приложение 4), приверженность – при помощи шкалы Мориски-Грин (Приложение 5). Данная шкала состоит из четырёх вопросов, касающихся отношения пациента к приёму препаратов (Morisky D.E. et al., 1986). Пациент отвечает на вопросы по принципу "Да-Нет", при этом ответ "Да" оценивался в 0 баллов, а ответ "Нет" – в 1 балл.

Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными лечению, 3 балла – недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности, 2 балла и менее – неприверженными лечению.

2.5. 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 процентили). 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 кси-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 (ρ) 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

После проведенного анализа на предмет соответствия критериям включения и исключения в исследование было отобрано 1289 историй болезни: 263 за период с 01.01.2012 г по 31.12.2012 г, 502 в период с 01.01.2016 г по 31.12.2016 г и 524 истории с 01.01.2020 по 31.12.2020 г. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика пациентов с ФП

Параметр	2012 г n=271	2016 г n=502	2020 г n=524	p-value
Возраст, лет	70,2±9,5	68,8±10,9	69,9±11,4	0,105
Мужчины, %	46	44	49	-
Женщины, %	54	56	51	-
Длительность госпитализации, дни	19,4±6,3	10,3±4,2	10,2±4,9	0,031
Пароксизмальная ФП, %	-	25,9	26,9	-
Персистирующая ФП, %	-	52,4	49,4	-
Постоянная ФП, %	100	21,7	23,7	-
CHA2DS2-VASc, балл	4±1,7	4,7±1,7	4,2±1,7	<0,001
HAS-BLED, балл	1,2±0,7	2,2±0,9	1,2±0,8	<0,001

Средний возраст пациентов был сопоставим. Продолжительность госпитализации была значимо больше в 2012 г и составила 19,4±6,3 дней (p=0,031). Риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений был выше у пациентов в 2016 г, чем в другие анализируемые периоды (p<0,001). Количество мужчин и женщин было сопоставимо.

Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA2DS2-VASc (0 баллов, 1 и ≥2 баллов). В каждой группе оценивалась антитромботическая терапия (Таблица 3.2). Одновременно с проведением частотного анализа осуществлялась оценка фармакотерапии с точки зрения соответствия клиническим рекомендациям, актуальным в анализируемый период.

Таблица 3.2 – Антитромботическая терапия у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от значения индекса CHA2DS2-VASc

Индекс CHA_2DS_2-VASc/ Антитромботическая терапия	2012 (n=263)	2016 (n=502)	2020 (n=524)	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
0 баллов по CHA_2DS_2-VASc	3(1)	3(0,6)	8(1,5)	
Отсутствие терапии	0	0	7(87,5)	-
Антиагреганты	2(67)	0	1(12,5)	-
Варфарин	1(33)	2(67)	0	-
ПОАК	0	1(33)	0	-
1 балл по CHA_2DS_2-VASc	15(6)	17(3,4)	25(4,8)	
Отсутствие терапии	1(6,7)	0	5(20)	0,968
Антиагреганты	2(13,3)	5(29,4)	1(4)	0,066
Варфарин	12(80)	6(35,3)	3(12)	<0,001
ПОАК	0	6(35,3)	16(64)	0,067

Продолжение таблицы 3.2.

Индекс CHA2DS2-VASc/ Антитромботическая терапия	2012 (n=263)	2016 (n=502)	2020 (n=524)	p-value
	n (%)	n (%)	n (%)	
≥ 2 баллов по CHA_2DS_2-VASc	245(93)	482(96)	491(93,7)	
Отсутствие терапии	6(2,5)	4(0,8)	20(4)	0,005
Антиагреганты	63(25,7)	52(10,7)	15(3,5)	<0,001
НМГ	0	10(2,1)	14(3)	-
НМГ + Антиагреганты	0	29(6,1)	10(2)	-
Варфарин	172(70,2)	217(45)	93(19)	<0,001
Варфарин + Антиагреганты	4(1,6)	0	0	-
ПОАК	0	170(35,3)	322(65,4)	<0,001
ПОАК+Антиагреганты	0	0	15(3,1)	-

Самой малочисленной за все периоды наблюдения оказалась группа пациентов с низким риском тромбоэмболических осложнений, который был выявлен менее чем у 2% исследуемых. Согласно клиническим рекомендациям данной категории больных не требуется антитромботическая терапия, поскольку в этой ситуации риск развития геморрагических осложнений превышает возможную пользу от лечения. Однако всем пациентам из данной группы в 2012 и 2016 гг были назначены антикоагулянты либо антиагреганты. В 2020 г. процент назначения антитромботической терапии был существенно ниже и составил всего 12,5% (Рисунок 3.1).

Группа пациентов со значением индекса CHA2DS2-VASc, равном 1, также была немногочисленной во все периоды исследования и составляла не более 6% от общего числа. Согласно рекомендациям для пациентов со средним риском ТЭО следует рассмотреть назначение антикоагулянтной терапии при отсутствии

противопоказаний. Большая часть пациентов данной группы (от 70 до 80%) получала антикоагулянтную терапию во все анализируемые периоды (Рисунок 3.2.).

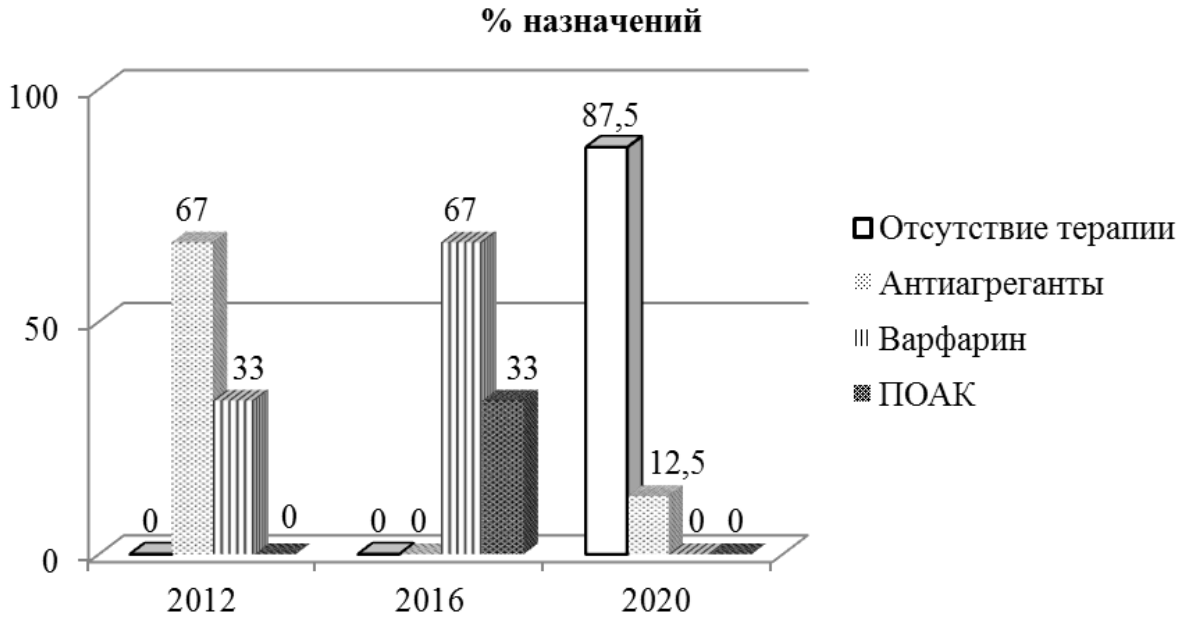


Рисунок 3.1 – Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе низкого риска (CHA2DS2-VASc - 0 баллов)

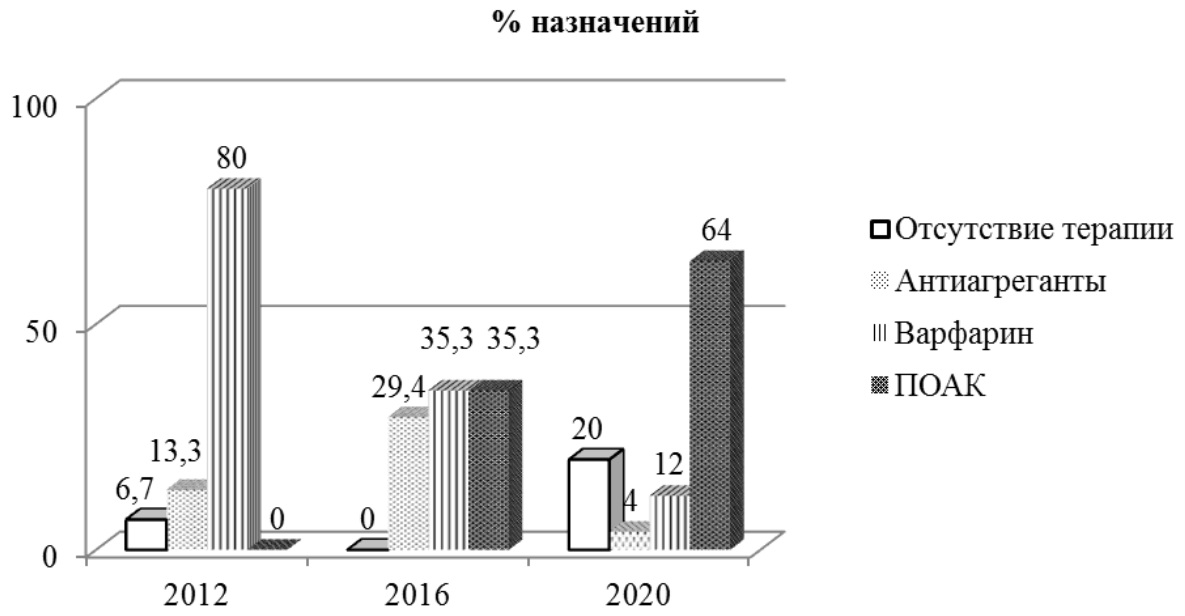


Рисунок 3.2 – Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе среднего риска (CHA2DS2-VASc - 1 балл)

Самую многочисленную группу составили пациенты с высоким риском по шкале CHA2DS2-VASc (2 и более баллов) – от 93 до 96 % за все периоды наблюдения. Согласно клиническом рекомендациям терапия антикоагулянтами показана всем пациентам с высоким риском ТЭО. Антикоагулянтная терапия была назначена 71,8% пациентов в 2012 г, 88,5% в 2016 г и 92,5% в 2020 г. У части пациентов имелись противопоказания для назначения антикоагулянтов (эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, кровотечения на фоне приема антикоагулянтов в анамнезе, выраженная почечная или печеночная недостаточность, анемия тяжелой степени, тромбоцитопения), по этой причине они получали антиагреганты или антитромботическая терапия отсутствовала. Но в 2012 г 16% (n=39) больных, 10% (n=48) в 2016 г и 4% (n=21) в 2020 г не получали должной антитромботической терапии без какого-либо обоснования в истории болезни. Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе высокого риска представлена на Рисунке 3.3.

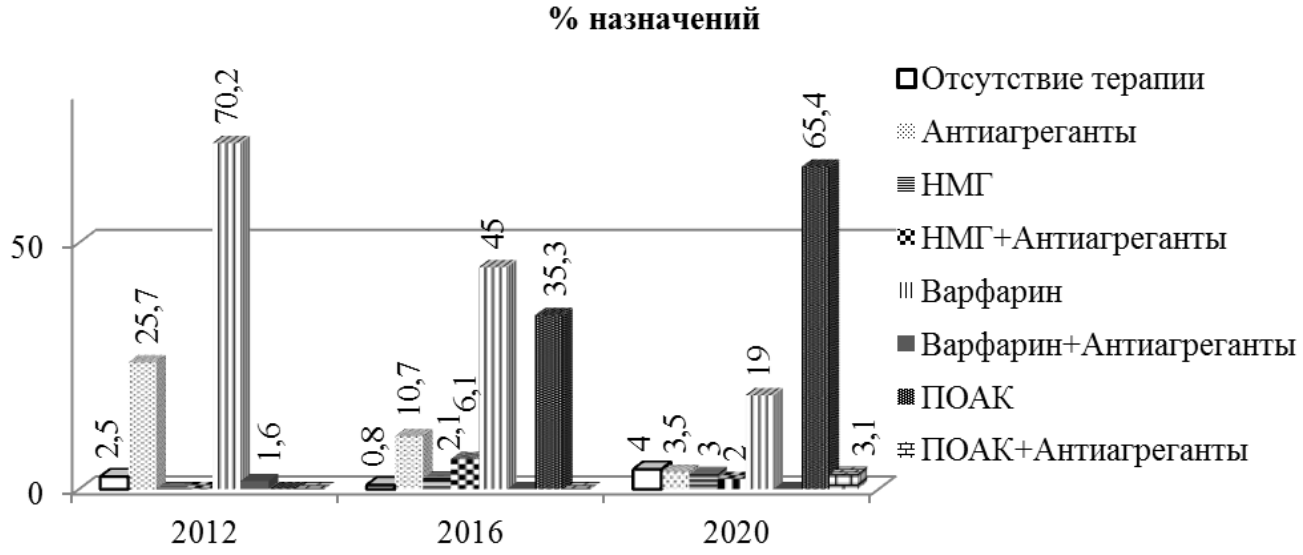
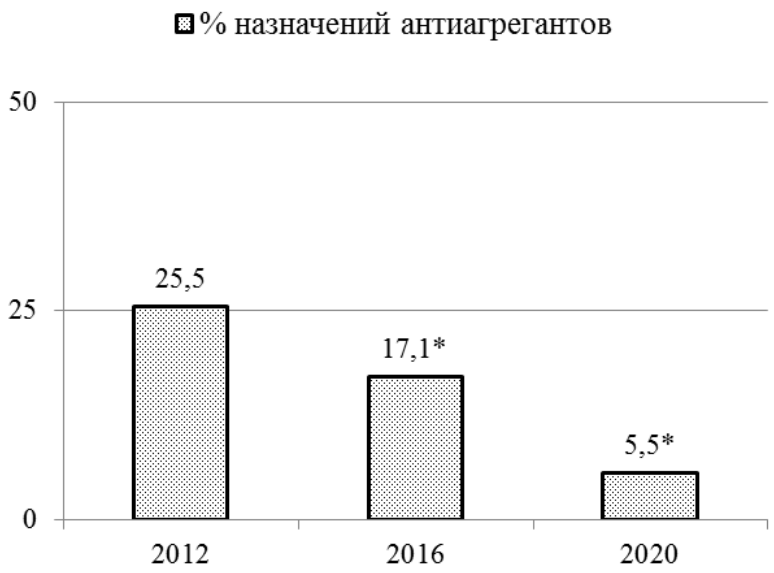


Рисунок 3.3 – Сравнительная характеристика структуры назначения антитромботической терапии в группе высокого риска (CHA2DS2-VASc≥ 2 балла)

В ряде случаев при наличии у пациента высокого значения по шкале HAS-BLED или иных причин, вызывающих у лечащего врача опасения в отношении риска развития геморрагических осложнений, в качестве антитромболической терапии при ФП назначаются антиагреганты. Однако они существенно уступают антикоагулянтам в отношении эффективности профилактики ТЭО, поэтому не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора в данной клинической ситуации. Рекомендации 2011 г. допускали назначение двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) в случае отказа пациента от приема антикоагулянта. Начиная с 2016 г. антиагрегантная терапия более не рекомендуется для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП ни в группе низкого риска (0 баллов по CHA2DS2-VASc) по причине увеличения риска кровотечений, ни в группе высокого риска (2 и более баллов по CHA2DS2-VASc) по причине низкой эффективности. Динамика назначения антиагрегантной терапии в нашем исследовании представлена на Рисунке 3.4.



Примечание: * различия значимы на уровне p<0,01

Рисунок 3.4 – Динамика назначения антиагрегантов с 2012 по 2020 гг

Таким образом, с 2012 по 2020 гг частота назначения антиагрегантов неуклонно снижалась. В 2020 г по сравнению с предшествующими периодами антиагреганты назначались существенно реже как в общей группе пациентов с ФП, так и пациентам высокого риска ТЭО (2 и более баллов по CHA2DS2-VASc).

На протяжении длительного времени «золотым стандартом» профилактики ТЭО при ФП являлось назначение АВК. В нашей стране из АВК наиболее широко применялся варфарин. В 2011-2012 гг на территории РФ по данному показанию были зарегистрированы два препарата из группы ПОАК – дабигатран и ривароксабан, которые были заявлены в клинических рекомендациях 2011 г. как альтернатива варфарину. В рекомендациях 2016 г группе ПОАК было отдано предпочтение перед АВК для профилактики ТЭО при неклапанной ФП по причине сопоставимой эффективности, более предсказуемого фармакокинетического профиля и удобства применения.

В нашем исследовании среди антикоагулянтных препаратов в 2012 г. назначался только варфарин, хотя ПОАК на данный момент уже были доступны. В 2016 г большинство пациентов для профилактики ТЭО по-прежнему принимали варфарин (44,8%), однако в структуре назначения уже появились ПОАК (35,3%). В 2020 г ПОАК заняли лидирующую позицию в структуре назначения, из препаратов чаще всего назначался ривароксабан (Рисунок 3.5). Динамика назначения антикоагулянтной терапии представлена на Рисунке 3.6.

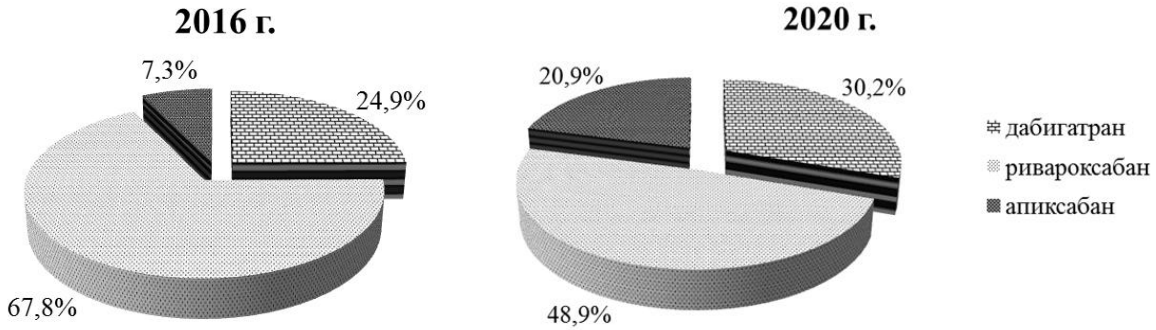
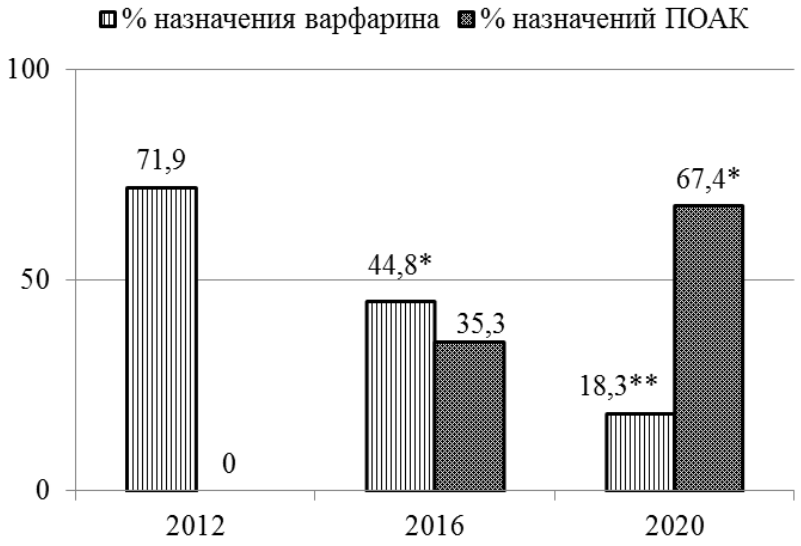


Рисунок 3.5 – Структура назначения ПОАК



Примечание: * различия значимы на уровне p<0,01

Рисунок 3.6 – Динамика назначения антикоагулянтов с 2012 по 2020 гг

Всем пациентам, получавшим варфарин, проводилось определение МНО при поступлении, а также титрация дозы препарата в зависимости от результатов МНО в течение всего срока госпитализации. Перед выпиской целевых значений МНО в диапазоне 2,0 – 3,0 достигли 72% (n=134) пациентов в 2012 г и лишь 33% (n=75) в 2016 г., 40,6% (n=39) в 2020 г. (Таблица 3.3). Столь низкий процент достижения целевого МНО в 2016 и 2020 гг, вероятнее всего, связан с сокращением продолжительности госпитализации по сравнению с 2012 г практически в 2 раза.

Таблица 3.2. Значение МНО перед выпиской пациентов из стационара

МНО	Пациенты, получавшие варфарин, % (n)			p-value
	2012 г	2016 г	2020 г	
Не определялось	10% (6)	13% (28)	6,25% (6)	0,003
Меньше 2,0	13% (24)	45% (101)	46,9% (45)	<0,001
2,0 – 3,0	72% (134)	33% (75)	40,6% (39)	<0,001
Больше 3,0	9% (17)	9% (21)	6,25% (6)	0,625

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕПРЯМОГО СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

В исследование включены РКИ III фазы, в которых изучалась эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП и сниженной функцией почек (КлКр <50 мл/мин). Пациенты с тяжелой ХБП (КлКр <25 мл/мин) не включались в РКИ. Блок-схема PRISMA представлена на Рисунке 4.1.

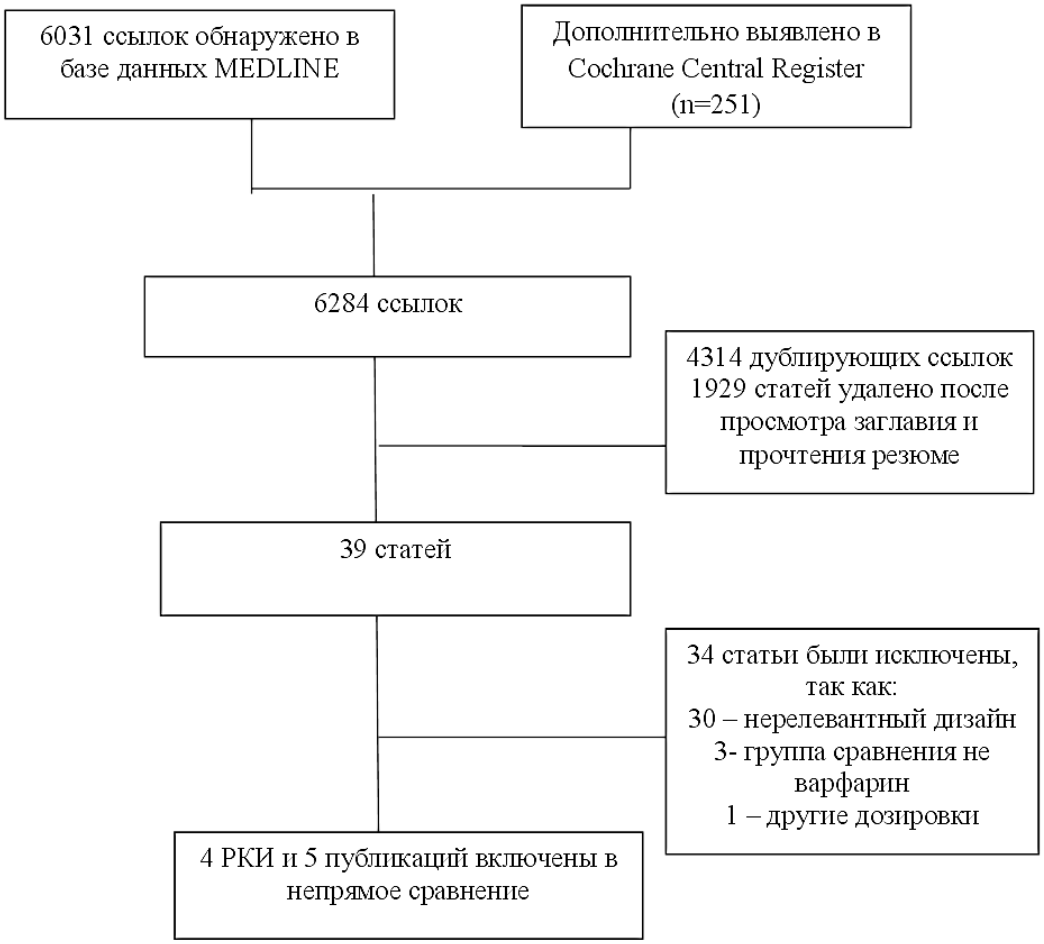


Рисунок. 4.1 – Блок-схема PRISMA.

В соответствии с критериями включения отобрано четыре завершенных РКИ III фазы:

1. RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) – многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование, в котором оценивалась эффективность и безопасность двух дозировок дабигатрана 150 мг и 110 мг два раза в сутки в сравнении с варфарином. В публикации Connolly S.J. и соавторов представлены данные о частоте инсульта и системной эмболии у пациентов с КлКр<50 мл/мин (Connolly S.J. et al., 2009). Отдельно были опубликованы данные о частоте кровотечений у разных подгрупп пациентов, в том числе, данные о массивных кровотечениях у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (Eikelboom J.W. et al., 2011). Для таких пациентов в данном исследовании не было предусмотрено изменения режима дозирования дабигатрана, пациент мог быть рандомизирован как в группу 110 мг 2 раза в сутки, так и в группу 150 мг 2 раза в сутки;

2. 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) – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ривароксабана в дозировке 20 мг один раз в сутки в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. При КлКр<50 мл/мин производилась коррекция дозы ривароксабана до 15 мг один раз в сутки (Fox K. et al., 2011);

3. ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности апиксабана в дозировке 5 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином. При наличии у пациентов как минимум двух факторов риска (возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л), дозу апиксабана корректировали до 2,5 мг 2 раза в сутки (Hohnloser S.H. et al., 2012);

4. ENGAGE AF-TIMI (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation –Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) – двойное слепое

плацебо-контролируемое исследование, в котором изучена эффективность и безопасность эдоксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Эдоксабан назначался в дозировке 60 мг однократно, а у пациентов с КлКр < 50 мл/мин доза препарата уменьшена до 30 мг однократно (Bohula E.A. et al., 2016).

Характеристика РКИ (дизайн, количество пациентов со сниженной функцией почек, дозировки препаратов) представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1. 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
Доза препарата у пациентов с КлКр ≥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 ≥80 лет, одновременный прием верапамила, высокий риск кровотечений; *** при сочетании двух и более характеристик: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥1,5 мг/дцл (≥133 мкмоль/л).

При оценке методологического качества, с помощью адаптированного вопросника Кокрановского сотрудничества, было выявлено, что во всех четырех исследованиях использовалась централизованная автоматическая система для проведения рандомизации и ее сокрытия. Поэтому риск СО по первым двум доменам вопросника был оценен как низкий для всех включенных исследований.

При оценке ослепления медицинского персонала в исследованиях ривароксабана, апиксабана и эдоксабана применялось классическое двойное ослепление, а в исследованиия RE-LY при назначении дабигатрана было двойное ослепление, а варфарин назначался без ослепления.

Нами не были выявлены потенциальные ошибки в доменах пропуска данных об исходах и представления результатов исследования. Таким образом, исследования ENGAGE AF-TIMI 48, ARISTOTLE и ROCKET AF оценены как РКИ, имеющие низкий риск СО. РКИ дабигатрана RE-LY рассматривались нами как исследование со средним риском СО.

Однако, авторы русскоязычной версии вопросника для оценки риска СО в РКИ помимо шести основных доменов, предложенных экспертами Кокрановского сотрудничества, призывают в обязательном порядке рассматривать в качестве дополнительного источника СО конфликт интересов и вносят его в вопросник как седьмой домен (Реброва О.Ю. и соавт., 2015). Так как все включенные в непрямое сравнение РКИ выполнены при поддержке фармацевтических компаний, разработчиков данных препаратов, они были отнесены к категории исследований с высоким риском СО. Оценка риска СО представлена в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Оценка риска систематической ошибки в РКИ

Параметр	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Метод рандомизации	0	0	0	0
Сокрытие рандомизации	0	0	0	0

Продолжение таблицы 4.2.

Параметр	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Ослепление пациентов и медицинского персонала	1	0	0	0
Ослепление лиц, оценивающих эффект вмешательства	0	0	0	0
Пропуск данных в исходах	0	0	0	0
Представление результатов исследования	0	0	0	0
Общая оценка без учета конфликта интересов	B	A	A	A
Конфликт интересов	2	2	2	2
Общая оценка	C	C	C	C

Примечание: *0 - низкий риск; 1 – неопределенный риск; 2 – высокий риск;
** A, B, C в соответствии с Кокрановскими критериями

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 (число событий по данным конечным точкам представлено в Таблице 4.3).

Таблица 4.3 – Число событий по конечным точкам эффективности и безопасности

Препарат	ПОАК		Варфарин		ПОАК		Варфарин	
Конечная точка эффективности – инсульт/системные эмболии								
	Случаи	Всего	Случаи	Всего	Случаи	Всего	Случаи	Всего
	КлКр ≥50				КлКр <50			
RE-LY 110 мг 2 р/д	67	4819	71	4896	52	2428	31	1126
RE-LY 150 мг 2 р/д	48	4844	71	4896	37	2428	31	1126
ROCKET AF	107	5619	121	5622	34	1474	41	1476
ARISTOTLE	116	9120	145	9081	29	1365	37	1382
Engage AF-TIMI 48	79	5656	91	5675	32	1379	37	1361
Конечная точка безопасности – крупные кровотечения								
RE-LY 110 мг 2 р/д	100	4819	141	4896	128	2428	61	1126
RE-LY 150 мг 2 р/д	122	4844	141	4896	132	2428	61	1126
ROCKET AF	191	5637	178	5640	66	1474	69	1476
ARISTOTLE	194	9088	280	9052	44	1357	89	1380
Engage AF-TIMI 48	141	5640	175	5656	55	1372	72	1356

Данные о небольших клинически значимых кровотечениях и смертности от всех причин не были представлены для всех препаратов в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек, поэтому относительный риск по этим конечным точкам не рассчитывался. Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином по данным РКИ представлен в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Относительный риск для ПОАК в сравнении с варфарином

	КлКр <50 мл/мин		КлКр ≥50 мл/мин	
	Инсульт/ системные эмболии	Массивные кровотечения	Инсульт/ системные эмболии	Массивные кровотечения
Дабигатран 150	**0,56 (0,32-0,99)**	1,00 (0,71-1,4)	**0,68 (0,47-0,98)**	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)	**0,72 (0,56-0,93)**
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)	**0,50 (0,35-0,71)**	0,80 (0,60-1,06)	**0,78 (0,63-0,96)**
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

Дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/сутки у пациентов с КлКр <50 мл/мин значимо снижал риск развития инсульта и системной тромбоэмболии в сравнении с варфарином на 44% (ОР=0,56; 95% ДИ 0,32-0,99), а апиксабан статистически значимо уменьшал риск массивных кровотечений на 50% (ОР=0,5; 95% ДИ 0,35-0,71). Ривароксабан и эдоксабан были сопоставимы с варфарином в отношении эффективности и безопасности. У пациентов с сохранной функцией почек только

дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/сутки значимо снижал риск инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином (ОР=0,68; 95%; ДИ 0,47-0,98). В этой же подгруппе пациентов апиксабан снижал ОР развития массивных кровотечений на 22% (ОР=0,78; 95% ДИ 0,63-0,96) по сравнению с варфарином, а дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сутки на 28%.

Результаты непрямого сравнения ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Непрямое сравнение эффективности и безопасности ПОАК

Технологии сравнения	ОР (95% ДИ)			
	КлКр <50 мл/мин		КлКр ≥50 мл/мин	
	Инсульт/ системные эмболии	Массивные кровотечения	Инсульт/ системные эмболии	Массивные кровотечения
Ривароксабан/Дабигатран 150	1,54 (0,77-3,08)	0,96 (0,6-1,54)	1,29 (0,83-2,02)	1,23 (0,9-1,68)
Ривароксабан/Дабигатран 110	1,13 (0,59-2,18)	0,99 (0,62-1,59)	0,92 (0,60-1,40)	**1,49 (1,08-2,06)**
Апиксабан /Ривароксабан	0,92 (0,49-1,72)	**0,52 (0,32-0,84)**	0,91 (0,62-1,33)	**0,73 (0,55-0,98)**
Апиксабан/Дабигатран 150	1,41 (0,67-2,96)	**0,50 (0,31-0,81)**	1,18 (0,75-1,87)	0,89 (0,65–1,22)
Апиксабан/Дабигатран 110	1,04 (0,51-2,11)	**0,52 (0,32-0,85)**	0,83 (0,54-1,28)	1,08 (0,78-1,5)
Апиксабан/Эдоксабан	0,93 (0,48-1,82)	0,67 (0,41-1,1)	0,92 (0,61-1,39)	0,96 (0,71-1,3)
Эдоксабан/Ривароксабан	0,99 (0,53-1,83)	0,78 (0,48-1,26)	0,99 (0,67-1,47)	0,76 (0,56-1,02)
Эдоксабан/Дабигатран 150	1,52 (0,73-3,17)	0,75 (0,46-1,21)	1,28 (0,8-2,05)	0,93 (0,67-1,29)
Эдоксабан/Дабигатран 110	1,12 (0,56-2,25)	0,77 (0,47-1,25)	0,91 (0,58-1,42)	1,13 (0,81-1,58)

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты

Выполненное непрямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП выявило различия в безопасности между препаратами. 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). Однако ни один из препаратов не продемонстрировал статистически значимых преимуществ в снижении ОР возникновения инсульта/ системных тромбоэмболий у пациентов со сниженной функцией почек. Результаты непрямого сравнения в группе пациентов с КлКр<50 мл/мин представлены на Рисунках 4.2. и 4.3.

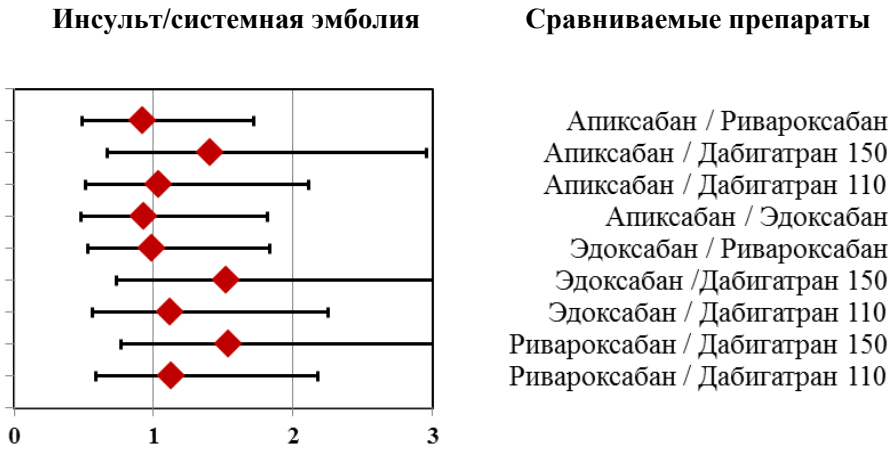


Рисунок 4.2 – Сравнение эффективности ПОАК у пациентов с КлКр<50 мл/мин

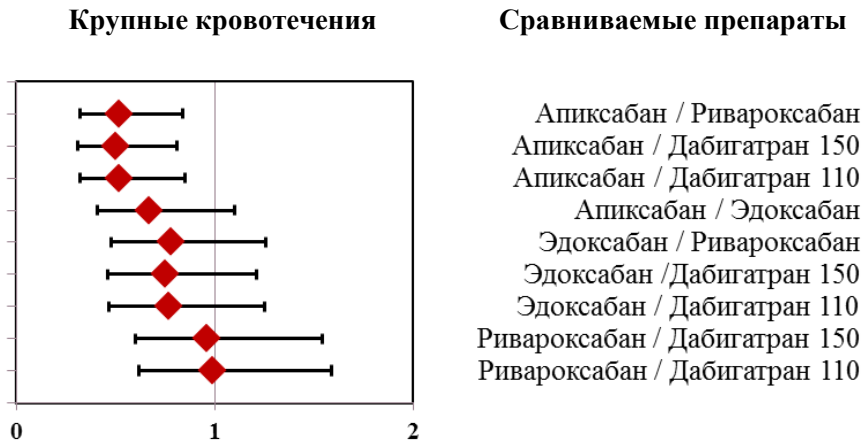


Рисунок 4.3 – Сравнение безопасности ПОАК у пациентов с КлКр<50 мл/мин

В подгруппе пациентов с КлКр ≥50 мл/мин статистически значимые различия были выявлены только по ОР развития массивных кровотечений: апиксабан и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сутки показали преимущество над ривароксабаном 20 мг однократно. Результаты непрямого сравнения в группе пациентов с КлКр ≥50 мл/мин представлены на рисунках 4.4. и 4.5.

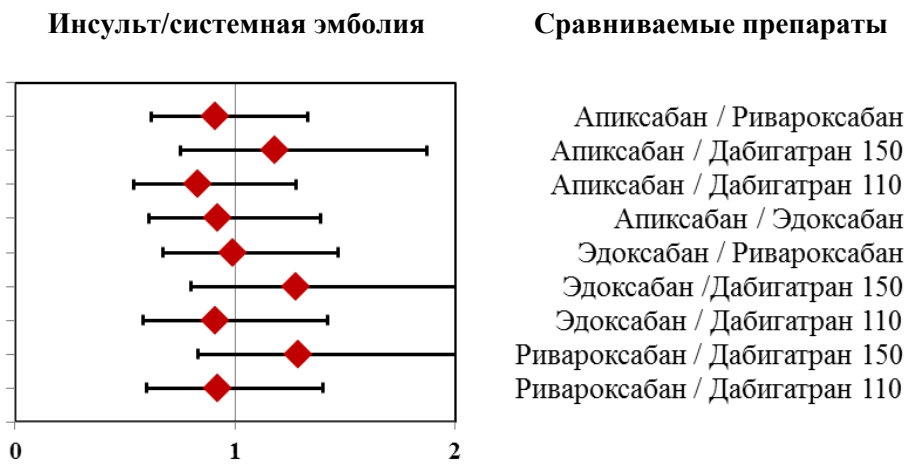


Рисунок 4.4 – Сравнение эффективности ПОАК у пациентов с КлКр≥50 мл/мин

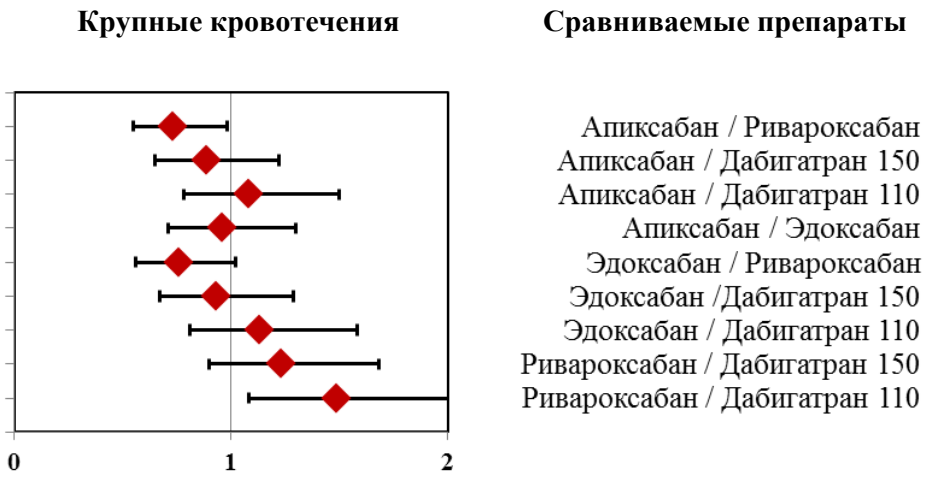


Рисунок 4.5 – Сравнение безопасности ПОАК у пациентов с КлКр≥50 мл/мин

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Характеристика пациентов.

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали женщины – 56% (n=37). Средний возраст составил 67,7±8,4 лет, медиана длительности приема антикоагулянтов – 17,0 [3,3;36,0] месяцев. Из антикоагулянтов 36,4% (n=24) пациентов принимали апиксабан, 33,3% (n=22) – ривароксабан и 30,3% (n=20) – варфарин. Доля пациентов, которым был назначен дабигатран, была незначительной, поэтому пациенты, принимавшие данный препарат были исключены из анализа. Медиана баллов по шкале DASS составила 53,5 [48,3;67,0]. Большинство пациентов являлись коморбидными: у 38% была эндокринная патология, 30% имели заболевания желудочно-кишечного тракта, 11% - бронхолегочную патологию, 46% - заболевания почек.

Заполнение итоговой версии русскоязычной шкалы DASS не вызвало сложностей ни у кого из пациентов. Количество пропущенных вопросов было небольшим – двое пациентов не смогли ответить на вопрос «Готовы ли Вы порекомендовать такой вид лечения антикоагулянтами другим людям с таким же заболеванием как у Вас?», поясняя отсутствие ответа тем, что только врачи могут давать рекомендации по лечению.

Для 14 человек был неприменим вопрос «Ограничивает ли вероятность развития кровотечения или появления гематом Вашу профессиональную деятельность?» по причине того, что они были на пенсии (во всех случаях выбран вариант ответа «вовсе нет»). Вопрос «Ограничивает ли Вас лечение антикоагулянтами в употреблении алкогольных напитков?» оказался неактуален

для 3 человек (во всех случаях выбран вариант ответа «вовсе нет»).

Оценка надежности.

Русскоязычная версия DASS продемонстрировала хорошую внутреннюю согласованность отдельных элементов шкалы – коэффициент альфа Кронбаха составил 0,88 (приемлемым считается значение ≥ 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±16,8, за повторное – 56,2±15,5. Большинство оценок при повторном тестировании были с разницей в пределах 10 единиц в сравнении с первым тестом. Коэффициент внутриклассовой корреляции составил 0,75, что также можно считать хорошим результатом (приемлемым считается значение ≥ 0,70).

Оценка валидности.

Оценка взаимосвязи между баллами по шкале DASS и SF-36 продемонстрировала статистически значимую отрицательную корреляцию с показателем «Физический компонент здоровья» (ρ – 0,48) и статистически незначимую отрицательную корреляцию с показателем «Психический компонент здоровья» (r – 0,33). Таким образом, 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). Таким образом, пациенты с более выраженной почечной дисфункцией имели меньшую удовлетворенность антикоагулянтной терапией.

Корреляция русскоязычной версии DASS (общего балла и баллов отдельных подшкал) с различными параметрами представлена в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Корреляция русскоязычной версии DASS с различными параметрами

	Общий балл по шкале DASS	Ограничени, балл	Трудности, балл	Психологи-ческое влияние, балл
Возраст	0,27	0,10	0,33	0,29
Длительность приема АК	-0,13	-0,10	-0,04	-0,31
Пол (женский)	-0,16	-0,35	0,02	0,16
Балл по CHA2DS2VASc	0,17	0,01	0,18	0,25
СКФ	-0,59**	-0,25	-0,66**	-0,62**
Балл SF-36 физический компонент	-0,48*	-0,47*	-0,20	-0,32
Балл SF-36 психический компонент	-0,33	-0,19	-0,38	-0,36
SF-36 физическое функционирование	-0,55**	-0,56**	-0,21	-0,25
SF-36 ролевое функционирование	-0,19	-0,22	-0,05	-0,21
SF-36 интенсивность боли	-0,46*	-0,40*	-0,30	-0,36
SF-36 общее состояние здоровья	-0,48*	-0,17	-0,48*	-0,60**
SF-36 жизненная активность	-0,06	0,02	-0,12	-0,16
SF-36 социальное функционирование	-0,372	-0,316	-0,267	-0,388
SF-36 ролевое функционирование	-0,45*	-0,48*	-0,29	-0,23
SF-36 психическое здоровье	-0,38	-0,11	-0,48*	-0,57**

Примечание: *корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя),**корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Оценка качества жизни, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии в зависимости от функции почек.

Пациенты, участвовавшие в валидации опросника, в дальнейшем были разделены на две группы в зависимости от наличия почечной патологии со сниженной СКФ с целью оценки качества жизни, удовлетворенности и приверженности к антикоагулянтной терапии.

В группе пациентов с ХБП, включавшей 32 человека, преобладали женщины – 58% (n=19). Из антикоагулятнов 37,5% (n=12) принимали апиксабан, остальные пациенты получали ривароксабан и варфарин в равном соотношении 31,25% (n=10). Группа пациентов без ХБП включала 34 человека, соотношение мужчин и женщин было одинаковым, 35,3% (n=12) получали апиксабан и ривароксабан в равном соотношении, остальные 29,4% (n=10) принимали варфарин.

В обеих группах повторно проводилась оценка качества жизни по шкале SF-36, удовлетворенности антикоагулянтной терапией по валидированой русскоязычной шкале DASS и приверженности к приему препаратов по шкале Мориски-Грина. Сравнительная характеристика двух групп представлена в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – 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

Продолжение таблицы 5.2

Сравниваемый параметр	Группа пациентов с ХБП (n=32)	Группа пациентов без ХБП (n=34)	p-value
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

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 (Таблице 5.3).

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 (Таблица 5.4). При этом в модель, наиболее оптимально отражающую вклад различных факторов в удовлетворенность приемом АК, входили такие параметры, как СКФ и баллы по обеим подшкалам анкеты SF-36 – скорректированный коэффициент R^2 составил 0,470 ($p<0,001$). Возраст и балл по шкале CHA2DS2VASc сильно коррелировали друг с другом и не вносили существенного вклада в модель.

Таблица 5.3 – 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
SF-36 психический компонент			-	0.090

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

Таблица 5.4. – Результаты регрессионного анализа модели DASS

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	130.282	11.406	11.422	< 0.001
СКФ	-0.785	0.139	-5.665	< 0.001
SF-36 физ	-0.726	0.208	-3.488	0.001
SF-36 псих	0.254	0.257	0.987	0.329

Значимым предиктором, влияющим на оценку физического компонента КЖ, оказалась только оценка психического компонента КЖ по шкале SF-36 (Таблица 5.5). В модель, наиболее оптимально описывающую влияние факторов на данный параметр, также входили балл по шкале DASS и CHA2DS2VASc (не оказывал

существенного влияния на модель после исключения фактора возраста) – скорректированный коэффициент R^2 составил 0,290 (p<0,001).

Таблица 5.5. – Результаты регрессионного анализа модели SF-36 физический компонент

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	32.732	9.5675	3.42	0.001
CHA2DS2VASc	-1.984	1.3002	-1.53	0.134
DASS	-0.120	0.0718	-1.67	0.101
SF-36 псих	0.416	0.1423	2.93	0.005

Значимыми предикторами оценки психического компонента КЖ в результате регрессионного анализа оказались СКФ и оценка физического компонента по шкале SF-36 (Таблица 5.6), данные факторы наиболее оптимально описывали заданную модель – скорректированный коэффициент R^2 составил 0,357 (p<0,001). Факторы возраста, баллы по шкалам DASS и CHA2DS2VASc не вносили существенного вклада и были исключены.

Таблица 5.6. – Результаты регрессионного анализа модели SF-36 психический компонент

Predictor	Estimate	SE	t	p
Intercept	15.5532	6.2746	2.48	0.016
СКФ	0.229	0.0688	3.33	0.002
SF-36 физ	0.417	0.0980	4.25	< 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 удовлетворённости 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 5.1), однако, имеются и другие существенные факторы, которые не были идентифицированы в нашем исследовании по причине небольшой выборки.

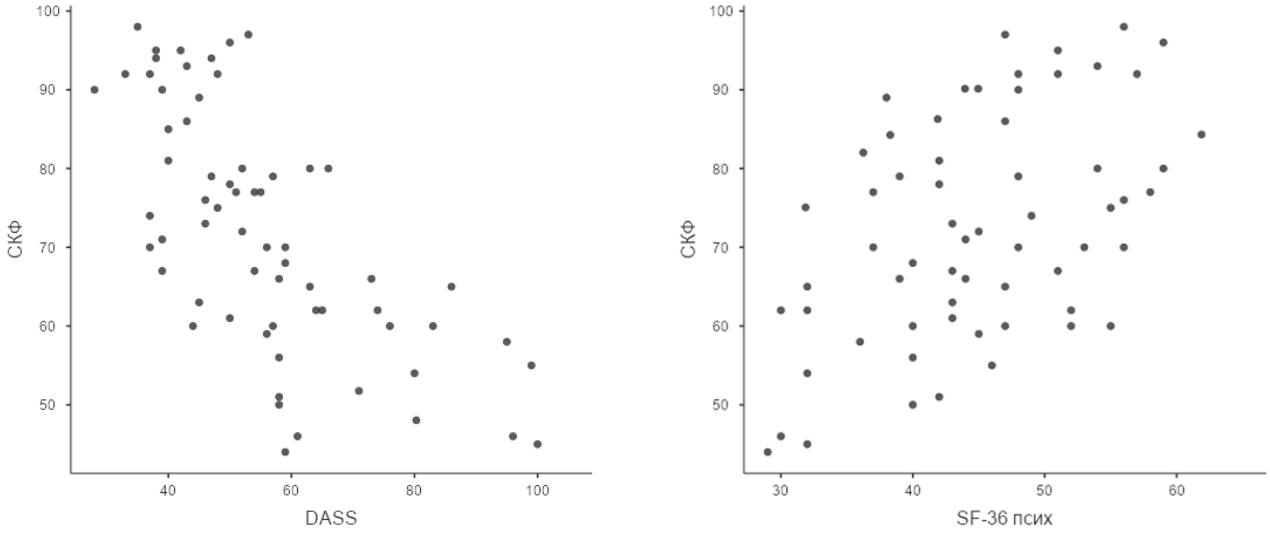


Рисунок 5.1 – Корреляция баллов по шкале DASS и SF-36 со СКФ

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 5.7).

Таблица 5.7 – 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]	**30,0 [27,8; 33,8]**	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 выделены статистически значимые различия

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последнее десятилетие изменились взгляды на профилактику тромбоэмболических осложнений при ФП. Это связано как с накоплением данных о роли ФП в развитии кардиоэмболического инсульта и других системных эмболий, так и с появлением новых препаратов для профилактики развития подобных осложнений. Так, если в рекомендациях ЕОК 2010 г (Camm A.J. et al., 2010) еще рассматривалась возможность назначения двойной антиагрегантной терапии, хотя и подчеркивалось, что по эффективности данная терапия уступает приему АВК, то в рекомендациях 2016 г четко обозначена необходимость назначения антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО (Kirchhof P. et al., 2016). Кроме того, в рекомендациях 2016 г подчеркиваются преимущества новой группы препаратов – ПОАК – и впервые указывается, что именно им следует отдавать предпочтение при выборе антитромботической терапии. Впоследствии эта позиция подтверждается в рекомендациях ЕОК 2020 года (Hindricks G. et al., 2021). Однако далеко не всегда реальная клиническая практика соответствует клиническим рекомендациям, подтверждением чему являются данные многочисленных регистров пациентов с ФП и отдельных фармакоэпидемиологических исследований.

Так, по результатам нашего исследования 100% пациентов с низким риском ТЭО (0 баллов по CHA2DS2-VASc) в 2012 и 2016 гг получали антитромботическую терапию, хотя, согласно клиническим рекомендациям, этой группе пациентов ее назначать не следует. К 2020 г данный показатель значительно снизился, достигнув 12,5%.

Подобные результаты продемонстрированы в исследовании Решетько О.В. и соавт., где анализировалась динамика антитромботической терапии в стационаре г. Саратова в 2011-2012 гг и 2016-2017 гг (Решетько О.В. и соавт., 2020). К группе пациентов с 0 баллов по CHA2DS2-VASc относилось 4 человека в 2016-2017 гг, всем им была назначена двойная антиагрегантная терапия.

По данным крупного многоцентрового европейского регистра The EURObservational Research Programme in Atrial Fibrillation (EORP-AF), включавшего 11096 пациентов из 27 стран-участниц ЕОК (в том числе из РФ) с 2013 по 2016 гг, назначение антитромботической терапии в группе пациентов с низким риском ТЭО составило 62,8% (Boriani G. et al, 2018).

Избыточное назначение АК у пациентов с низким риском тромбоэмболии, вероятнее всего, связано с тем, что эта группа представлена людьми относительно молодого возраста, как правило, не имеющими тяжелой сопутствующей патологии и, как следствие, вызывающими меньшее опасение в отношении развития геморрагических осложнений. Необходимо также учесть, что некоторая часть этих пациентов может получать антикоагулянтную терапию перед проведением плановой кардиоверсии.

Пациентам с 1 баллом по шкале CHA2DS2-VASc, согласно клиническим рекомендациям, следует рассмотреть назначение антикоагулянтной терапии при отсутствии противопоказаний. В нашем исследовании от 70 до 80% пациентов данной группы получали должное лечение с некоторой разницей в структуре назначений. Предпочтения смещаются от варфарина, назначенного в 2012 г абсолютному большинству больных в данной группе (80%), в сторону ПОАК, частота применения которых в 2020г достигла 64%.

Высокая частота применения АК у пациентов со средним риском ТЭО также была продемонстрирована в данных регистра EORP-AF. Однако в исследованиях Решетько О.В. и Тучкова А.А. большинству пациентов с 1 баллом по CHA2DS2-VASc были назначены антиагреганты (Решетько О.В. и соавт., 2020; Тучков А.А. и соавт., 2019).

Данные по назначению АК в группе высокого риска ТЭО также сильно разнятся. В нашем исследовании частота назначения АК была довольно высокой и возрастала с 71,8% в 2012 г до 92,5% в 2020 г. Высокий процент назначения АК на стационарном этапе (86,3%) продемонстрирован также в Московском регистре пациентов с ФП, который включал 1153 человека в период с 2009 по 2015 гг (Мелехов А. В. и соавт., 2017), и в регистре ПРОФИЛЬ – частота назначения АК

после референсного визита в специализированный кардиологический центр в период с 2013 по 2014 гг в группе из 91 человека составила 84,6% (Марцевич С. Ю. и соавт., 2015). Однако ряд исследований демонстрируют крайне низкую частоту назначения АК в пределах 4-45% (Лукьянов М. М. и соавт., 2014; Сердечная Е.В. и соавт., 2015; Кореннова О.Ю. и соавт., 2015; Гайсенок О.В. и соавт., 2016).

Необходимо отметить, что АК, как правило, чаще назначаются на стационарном этапе, чем в амбулаторной практике, что наглядно демонстрируется в исследованиях, оценивающих структуру назначения в обоих случаях (Дроздова Е.А. и соавт., 2014; Баранова Е.И. и соавт., 2015; Хохлова Ю.А. и соавт., 2016).

Если рассматривать общеевропейскую статистику, то по данным регистра EORP-AF частота назначения АК в группе высокого риска ТЭО оставалась неизменно высокой и в среднем составляла более 80%.

При рассмотрении структуры антикоагулянтной терапии можно отметить то, что, несмотря на появление нового класса ПОАК и заявление об их более предпочтительном применении в клинических рекомендациях, доля назначения АВК по-прежнему остается весьма существенной и составляет не менее 50% по данным как отечественных, так и зарубежных исследований (Петров В.И. и соавт., 2019; Тучков А.А. и соавт., 2019; Boriani G. et al., 2018; Bassand J.P. et al., 2021).

В РКИ III фазы варфарин был сопоставим по эффективности с ПОАК в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при условии хорошего контроля МНО – нахождение в терапевтическом диапазоне не менее 70% времени наблюдения (Connolly S.J. et al, 2009; Patel M.R. et al, 2011; Granger C.B. et al, 2011; Giugliano R.P. et al, 2013). Однако столь хорошего контроля МНО далеко не всегда удается добиться в реальной клинической практике.

В ретроспективных исследованиях не всегда возможно достоверно оценить время нахождения МНО в целевом диапазоне, поэтому чаще всего определяется процент пациентов, достигших целевого МНО перед выпиской из стационара. В

нашем исследовании в 2012 г целевых значений достигли 72% пациентов. В 2016 и 2020 гг это число было существенно ниже и составило 33 и 40,6% соответственно. Столь существенное отличие показателей, вероятно, объясняется сокращением длительности госпитализации с 19,4±6,3 дней в 2012 г до 10,3±4,2 и 10,2±4,9 дней в 2016 и 2020 гг соответственно. Недостижение целевых значений МНО у большей части пациентов, принимающих варфарин, показано и в других отечественных исследованиях (Решетько О.В. и соавт., 2020; Мелехов А.В. и соавт., 2017).

Как и следовало ожидать, с появлением нового класса препаратов для профилактики ТЭО, не требующих контроля лабораторных показателей и имеющих более предсказуемый фармакокинетический профиль, предпочтения при назначении антикоагулянтов сместились с АВК в пользу ПОАК, что и было отражено в рекомендациях ЕОК 2016 г. Несмотря на существующие сложности реализации клинических рекомендаций на практике, связанные в значительной мере с финансовым аспектом и недостаточной информированностью врачей и пациентов, в последнее время наблюдается явная положительная тенденция в структуре назначения антикоагулянтной терапии. Как показано в нашем исследовании в 2020 г статистически значимо уменьшилось применение антиагрегантов у пациентов с высоким риском ТЭО в сравнении с 2012 и 2016 гг. Также значимо сократилось применение варфарина с 71,9 % в 2012 г до 18,3% в 2020 г и увеличилось назначение ПОАК, начиная с их полного отсутствия в структуре антикоагулянтной терапии в 2012 г, до 35,3% в 2016 г и 67,4% в 2020 г.

Подобная тенденция прослеживается и в других отечественных (Тучков А.А. и соавт., 2019; Решетько О.В. и соавт., 2020; Марцевич С. Ю. и соавт., 2015) и международных исследованиях (Boriani G. et al., 2018; Bassand J.P. et al., 2021).

О возрастающей роли ПОАК в структуре антикоагулянтной терапии свидетельствуют данные крупнейшего международного регистра пациентов с ФП GARFIELD-AF с участием в общей сложности 57149 человек из 35 стран, включенных в период с 2009 по 2018 гг (Bassand J.P. et al., 2021). В период с 2009 по 2016 гг продемонстрировано снижение назначений АВК с 53,3% до 28,1%,

тогда как назначение ПОАК увеличилось с 4,2% до 43,1%.

Таким образом, класс ПОАК выходит на лидирующие позиции в отношении профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП и их преимущества над АВК в отношении удобства применения и большей безопасности не вызывают сомнений. Однако по-прежнему дискутабельным остается вопрос о том, какому именно препарату из ПОАК следует отдавать предпочтение в конкретной клинической ситуации. Этот вопрос остается открытым, прежде всего потому, что, имея достаточно убедительных данных о сравнительной эффективности и безопасности ПОАК с варфарином, мы не располагаем информацией о сравнительной эффективности и безопасности ПОАК между собой, в виду отсутствия прямых сравнительных исследований. В этом случае источниками информации о превосходстве того или иного препарата для нас могут служить данные, полученные из реальной клинической практики или в результате проведения непрямого сравнительного исследования.

В 2012 г опубликованы результаты непрямого сравнения ПОАК, выполненного Lip G.Y. et al. (Lip G.Y. et al., 2012). Согласно полученным результатам дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/сутки статистически значимо снижал риск инсульта и системной эмболии на 26% по сравнению с ривароксабаном. Массивные кровотечения значимо реже возникали при приеме апиксабана в сравнении с дабигатраном 150 мг 2 раза/сутки (на 26%) и ривароксабаном (на 34%), а дабигатран в дозировке 110 мг 2 раза/сутки статистически значимо превосходил ривароксабан (на 23%) по этому показателю. Однако в данном исследовании не представлены результаты сравнения с эдоксабаном, который был одобрен к применению FDA только в 2015 г. Кроме того, результаты непрямого сравнения представлены для всей популяции пациентов, участвовавших в исследованиях, и не рассматривают отдельно результаты в субгруппах, в частности при сниженной функции почек.

Нами впервые было выполнено непрямое сравнение ПОАК у пациентов с ХБП. В нашем исследовании ни один из препаратов не показал статистически значимых преимуществ в отношении профилактики инсульта и системных

эмболий. Для пациентов с КлКр ≥ 50 мл/мин апиксабан и дабигатран 110 мг 2 раза/сутки значимо реже вызывали массивные кровотечения, чем ривароксабан, что согласуется с данными Lip G.Y. и соавторов для общей популяции пациентов с ФП. В группе с КлКр <50 мл/мин в отношении риска кровотечений апиксабан значимо превосходил ривароксабан и дабигатран в обеих дозировках, но не эдоксабан.

Полученные результаты непрямого сравнения подтверждаются данными из реальной клинической практики. Исследование ARISTOPHANES, основанное на анализе базы данных страховых компаний, включавшее более 400 тыс пациентов, является одним из крупнейших исследований реальной клинической практики применения ПОАК, в котором отдельно представлена подгруппа пациентов с ХБП (Lip G.Y.H. et al., 2018). Согласно результатам субгруппового анализа ни один из ПОАК не имел статистически значимых преимуществ в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с дисфункцией почек. Однако в отношении снижения риска массивных кровотечений апиксабан значимо превосходил дабигатран (на 26%) и ривароксабан (на 39%), а дабигантан значимо превосходил ривароксабан (на 20%) по этому показателю. Однако и в этом исследовании не проводилось сравнения с эдоксабаном в виду того, что сбор данных проводился в период с 2013 по 2015 гг.

В другом крупном исследовании страховой базы данных, включавшем 34 569 пациентов с ФП, прямые сравнения ПОАК продемонстрировали для апиксабана (ОР 0,61, 95% ДИ 0,51–0,73) и дабигатрана (ОР 0,67, 95% ДИ 0,50–0,90) преимущество в снижении риска крупных кровотечений по сравнению с ривароксабаном в общей популяции пациентов с ФП, которое сохранялось и по мере снижения СКФ вплоть до 15 мл/мин/1,73 м^2, при этом дабигатран был связан с более высоким риском инсульта, чем апиксабан (ОР 1,65, 95% ДИ 1.11–2.46) (Yao X. et al., 2020). Сравнения в группе с эдоксабаном также не проводились.

При исследовании базы данных Medicare с 2011 по 2017 гг, включавшей более 22 тыс пациентов с ФП и ХБП с 3-5 стадии, которым для профилактики ТЭО были назначены ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) или АВК

(варфарин). Статистически значимое снижение риска как ТЭО (ОР 0,70, 95% ДИ 0,51-0,96), так и крупных кровотечений (ОР 0,47, 95% ДИ 0,37-0,59) наблюдалось только у пациентов, принимавших апиксабан (Wetmore J.B. et al., 2020).

Таким образом, непрямое сравнение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП и ХБП (КлКр < 50 мл/мин) показало, что апиксабан сопоставим по безопасности с эдоксабаном, но имеет более благоприятный профиль в сравнении с дабигатраном и ривароксабаном. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ХБП, в особенности для получения более детальных сведений относительно эдоксабана.

В последнее время все большее значение уделяется не только оценке клинической эффективности и безопасности препаратов, но и их влиянию на качество жизни и приверженность пациентов. На данные показатели могут оказывать влияние самые разные факторы, начиная от индивидуальных особенностей пациентов и течения заболевания, заканчивая доступностью медицинской помощи и особенностями назначенной терапии (Adherence to long-term therapies: evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html. дата обращения: 25.01.2021).

Оценка показателей качества жизни и приверженности к терапии проводится с помощью различных шкал и опросников, которые можно разделить на общие, обеспечивающие широкий охват компонентов КЖ и использующиеся при различных заболеваниях, и специальные, направлены на оценку КЖ у людей с определенной патологией, так как являются наиболее чувствительными при конкретном заболевании, учитывая специфические для него компоненты. Однако для многих заболеваний специфические опросники не разработаны, а общие не всегда позволяют учесть особенности, характерные для определенной патологии. Поэтому внедрение в исследовательскую практику инструментов, позволяющих оценивать КЖ пациентов с определенным заболеванием или получающих специфическое лечение, представляется перспективной задачей.

Нами впервые в РФ были выполнены перевод на русский язык

англоязычного опросника DASS, оценивающего удовлетворенность пациентов приемом АК, адаптация и валидация его русскоязычной версии. Русскоязычная версия опросника продемонстрировала хорошие психометрические показатели. Коэффициент альфа Кронбаха составил 0,88, что свидетельствует о высокой внутренней согласованности отдельных элементов шкалы. Данный показатель также был сопоставим с результатом, полученным в оригинальной англоязычной версии и предшествующих адаптациях на другие языки. Коэффициент внутриклассовой корреляции составил 0,75, что также является хорошим результатом, сопоставимым с полученными в аналогичных исследованиях (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Исследования культурной адаптации и валидации шкалы DASS

Исследование	Язык	Коэффициент альфа Кронбаха	Коэффициент внутриклассовой корреляции
Samsa G. et al., 2004	Английский (валидация)	0,88	0,8
Gafou A. et al., 2007	Греческий	0,88	-
Pelegrino F.M. et al., 2012	Бразильский португальский	0,79	0,8
Yildirim J.G., Temel A.B., 2014	Турецкий	0,91	0,98
Riva N. et al., 2019	Мальтийский	0,8	0,73
AlAmmari M. et al., 2020	Арабский	0,88	-

При оценке конструктивной валидности была обнаружена значимая положительная корреляция между общей оценкой по шкале DASS и ее подшкалами. Общий балл и балл отдельных подшкал русскоязычной версии

DASS продемонстрировал значимые отрицательные корреляции с подшкалами опросника SF-36 физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье. Подобные результаты были продемонстрированы в работах Samsa G. et al. и Pelegrino F.M. et al. (Samsa G. et al., 2004; Pelegrino F.M. et al., 2012). Таким образом, пациенты с более низким качеством жизни были в меньшей степени удовлетворены назначенной антикоагулянтной терапией.

При выполнении корреляционного анализа с различными переменными значимая отрицательная взаимосвязь была выявлена только для показателя СКФ. То есть, чем меньше СКФ, тем выше балл по шкале DASS и, соответственно, ниже удовлетворенность антикоагулянтной терапией. В других аналогичных исследованиях была обнаружена статистически значимая корреляция с мужским полом (Samsa G. et al., Riva N. et al., AlAmmari M. et al.). В нескольких работах также было выявлено увеличение удовлетворенности антикоагулянтной терапией с возрастом (Samsa G. et al., Pelegrino F.M. et al., AlAmmari M. et al.), однако в турецком исследовании для лиц старше 60 лет напротив была характерна меньшая удовлетворенность приемом АК (Yildiz E., 2017). В нашем исследовании взаимосвязи общего балла по шкале DASS с возрастом выявлено не было, возможно потому, что большая часть пациентов были пожилого возраста (62%).

Взаимосвязь удовлетворенности приемом АК с функцией почек была показана в достаточно крупном проспективном исследовании, проведенном в Испании, с участием 1 309 пациентов (Suárez Fernández C. et al., 2018). Хотя ХБП и является независимым фактором риска инсульта при ФП, изучению удовлетворенности антикоагулянтной терапией у таких пациентов не уделяется должного внимания. В то же время удовлетворенность лечением имеет большое значение, поскольку она связана с показателями приверженности к терапии и качеством жизни пациентов (Suárez Fernández C. et al., 2018). Поэтому особенно важно добиваться приверженности к приему АК у пациентов с высоким риском ТЭО.

В нашем исследовании приверженность к антикоагулянтной терапии в группе с ХБП была незначительно ниже, чем у пациентов без сопутствующей почечной патологии. Подобные результаты могут быть связаны с развитием нежелательных лекарственных реакций проявляющихся в виде небольших клинически значимых кровотечений, усугубляющихся наличием почечной патологии. Анализ нежелательных явлений при терапии антикоагулянтами не являлся целью данной работы, однако за время исследования двое пациентов из группы с ХБП сообщали о развитии геморрагических осложнений в виде гематурии и ректального кровотечения, которые были обусловлены наличием сопутствующих заболеваний.

Ряд исследований, проведенных в разных странах в последние несколько лет, демонстрирует низкую приверженность к приему АК у пациентов с ФП, которая еще больше уменьшается со временем, несмотря на возрастающую тенденцию к назначению антикоагулянтной терапии и следование клиническим рекомендациям со стороны врачей (Manzoor B.S. et al., 2017; Lowres N. et al., 2019; Banerjee A. et al., 2020).

Нам не удалось установить статистически значимых корреляций приверженности с такими факторами как, пол, возраст, длительность прима АК, риск инсульта или кровотечения, что, вероятнее всего, связано с небольшой выборкой в нашем исследовании. В метаанализе Salmasi S. et al. (Salmasi S. et al., 2020) была показана взаимосвязь приверженности с возрастом, однако данные о предикторах высокой или низкой приверженности разнятся и во многом зависят от индивидуальных особенностей пациентов, включаемых в исследования (Pandya E.Y. et al., 2017; Lowres N. et al., 2019). Вероятно, более целесообразно изучать зависимость приверженности от приема конкретных препаратов.

Приверженность к приему ПОАК была выше, нежели к варфарину по данным некоторых исследований (Manzoor B.S. et al., 2017; Banerjee A. et al., 2020; Kozieł M. et al., 2020; Kim H. et al., 2020; Simonyi G. et al., 2020). Другие исследования демонстрируют большую приверженность к приему ПОАК у пациентов в молодом возрасте, так как для них может быть затруднителен

регулярный контроль МНО, в то время как пожилые пациенты чаще были более привержены к приему варфарина, вероятно, из-за финансовых соображений (Pandya E.Y. et al., 2017). Метаанализ Ozaki A.F. и соавт. не выявил статистически значимых различий в приверженности между ПОАК и АВК (Ozaki A.F. et al., 2020).

Изучение приверженности можно проводить двумя основными способами: с использованием данных о назначении препарата (по количеству полученных от врача рецептов и выданных в аптеке упаковок, подсчет количества оставшихся таблеток в упаковке) или с помощью опросников для самооценки приверженности пациента. Первый метод считается более объективным, однако его использование сопряжено с определенными сложностями в реалиях нашей страны, кроме того факт приобретения препарата в аптеке не является гарантией регулярного и своевременного приема лекарства, поэтому для нашего исследования мы выбрали определение самооценки приверженности с помощью опросника Мориски-Грин.

В нашем исследовании приверженность к приему ПОАК (апиксабан, ривароксабан) была сопоставима с варфарином. Также отсутствовали значимые различия в оценках качества жизни и удовлетворенности антикоагулянтной терапией в выборе в целом. При анализе данных показателей в зависимости от функции почек не было выявлено преимуществ для какого-либо из антикоагулянтов в отношении приверженности и удовлетворенности терапией, а в отношении КЖ пациенты, принимавшие варфарин, имели статистически значимо более низкие баллы по шкале SF-36 за психический компонент в подгруппе с ХБП.

Согласно результатам исследования, проведенного в США, в котором аналогичным образом оценивалась приверженность и удовлетворенность антикоагулянтной терапией, наименьший средний балл по шкале Мориски регистрировался в группе дабигатрана (соответствует меньшей приверженности), наибольший средний балл по шкале DASS наблюдался в группах варфарина и апиксабана (соответствует меньшей удовлетворенности) (Stephenson J.J. et al.,

2018). В исследовании существенно различалось число пациентов, получающих тот или иной препарат (от 10 человек в группе апиксабана до 271 человека в группе варфарина), проведение субгруппового анализа в зависимости от сопутствующей патологии не являлось целью данной работы.

Нами не было выявлено каких-либо других исследований, оценивающих приверженность и удовлетворенность антикоагулянтной терапией у пациентов с ФП и ХБП, хотя подобные работы представляются весьма актуальными, учитывая то, что почечная дисфункция ассоциируется с более низкими показателями удовлетворенности (Suárez Fernández C. et al., 2018) и приверженности к приему антикоагулянтов (Banerjee A. et al., 2020), а низкая приверженность, в свою очередь, увеличивает риск ТЭО (Salmasi S. et al., 2020), который еще больше повышается за счет наличия ХБП (Goto S. et al., 2019).

В отсутствии крупных проспективных исследований подобного рода представляется целесообразным в клинической практике руководствоваться сведениями об эффективности и безопасности антикоагулянтов, полученных в РКИ. Существенным фактором, снижающим приверженность пациентов к лечению, является страх развития кровотечения, следовательно, в качестве антикоагулянта для терапии пациентов с ФП и сопутствующей ХБП предпочтительно назначать препараты, прием которых ассоциируется со снижением риска кровотечений без потери преимуществ в эффективности.

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 ≥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±8,3 и 58,0 [50,0; 73,3] соответственно в группе с ХБП, 50,4±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.

6) 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК	Антагонисты витамина К
АК	Антикоагулянт
АСК	Ацетилсалициловая кислота
ДИ	Доверительный интервал
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ИИ	Ишемический инсульт
КЖ	Качество жизни
КлКр	Клиренс креатинина
МНО	Международное нормализованное отношение
ОР	Относительный риск
ПОАК	Прямые оральные антикоагулянты
РКИ	Рандомизированные контролируемые исследования
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СО	Систематическая ошибка
ТЭО	Тромбоэмболические осложнения
ФП	Фибрилляция предсердий
ХБП	Хроническая болезнь почек
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CHA2DS2-VASc	Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, and Sex (female)
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
EORP-AF	The EURObservational Research Programme in Atrial Fibrillation
FDA	Food and Drug Administration
GARFIELD-AF	The Global Anticoagulant Registry in the Field-Atrial Fibrillation
GBD	Global Burden of Disease
HAS-BLED	Hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each)
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
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова Е.И. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. / Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., [и соавт.] // Атеротромбоз. – 2015. – №1. – С. 16-23.
2. Гайсенок О.В. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. / Гайсенок О.В., Леонов А.С. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12. – №4. – С. 376—379.
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. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий [Электронный ресурс]. // М.: Клинические Рекомендации ВНОА, 2017. – Режим доступа: https://vnoa.ru/literature/ (дата обращения 30.05.2020).
5. Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – №2. – С. 179-183.
6. Егшатян Л.В. Кальцифицирующая уремическая артериолопатия (кальцифилаксия). Обзор литературы и собственное наблюдение. / Егшатян Л.В., Рожинская Л.Я. // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 478-485.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской

Федерации. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=23acf583-14f0-4792-a9cf-8d518805082d&t= (дата обращения: 15.06.2020).

8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=34376c3b-44ab-4a82-86ee-41a71184e0c5&t= (дата обращения: 15.06.2020).
9. Кобалава Ж.Д. Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени. / Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Вацик М. В. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – №11. – С.4175.
10. Кобалава Ж.Д. Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек. / Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А., Вацик-Городецкая М.В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17. – №1. – С.62-72.
11. Кобалава Ж.Д. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. / Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевальде С.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.8. – №112. – С.7-37
12. Колбин А.С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). / Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. // Вестник аритмологии. – 2018. – №92. – С. 42-48.
13. Кореннова О.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. / Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. // Трудный пациент. – 2015. – Т.13. – №4. – С. 8—10.
14. Лукьянов М. М. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом

«фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра кардиоваскулярных заболеваний - РЕКВАЗА). / Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 4. – С. 366-376.

15. Марцевич С. Ю. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. / Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., [и соавт.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14. – №1. – С. 35–40
16. Марцевич С.Ю. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). / Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. [и соавт.]. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15. – №6. – С.864-872.
17. Мелехов А. В. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. / Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Никитин И. Г., [и соавт.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017. – Т.16. – №1. – С.73–80
18. ОСТ 42-511-99 Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации. – М.: Министерство здравоохранения российской федерации, 1998.
19. 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.
20. 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.

21. Реброва О.Ю. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. / Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – №1. – С.9-17.
22. 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. – Т.16. – №5. – С.686-692.
23. Сердечная Е.В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача. / Сердечная Е.В., Юрьева С.В. // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – №12. – С. 36—41.
24. Сычев Д.А. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. / Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – Т.2. – С.59-66
25. Тучков А.А. Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярска. / Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15. – №1. – С.43-48.
26. Хохлова Ю.А. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. / Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудоладова Ю.И. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. – №3. – С. 24—30.
27. Alonso A. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. / Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., [et al.]. // Circulation. – 2011. – Vol.123. - №25. –

P.2946-2953

28. Alshehri A.M. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. // J Family Community Med. – 2019. – Vol.26. – №2. – P.92-97.
29. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Электронный ресурс]. // World Health Organization. – Режим доступа: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html (дата обращения: 25.01.2021)
30. AlAmmari M. Validation and Psychometric Properties of the Arabic Version of the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS). / AlAmmari M., Sultana K., AlHarbi SN. [et al.]. // Front Pharmacol. – 2020. – Vol.11.- 587489.
31. Amin A. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. / Amin A., Keshishian A., Trocio J., [et al.]. // Curr Med Res Opin. – 2017. – Vol.33. – №9. – P.1595-1604.
32. Antza C. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: A network meta-analysis. / Antza C., Doundoulakis I., Akrivos E. [et al.] // Scand Cardiovasc J. – 2019. – Vol.53. – №2. – P.48-54.
33. Arnson Y. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. / Arnson Y., Hoshen M., Berliner-Sendrey A., [et al]. // Cardiology. – 2020. – Vol.145. – №3. – P.178-186.
34. Bai Y. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia. / Bai Y., Wang Y.L., Shantsila A., Lip G.Y.H. // Chest. – 2017. – Vol.152. – 4. – P.810-820.
35. Baker W.L. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. / Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. // J Manag Care Pharm. – 2009. – Vol.15. – №3. – P.244-252.
36. Banerjee A. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. / Banerjee A., Benedetto V., Gichuru P., [et

al.] // Heart. – 2020. – Vol.106. – №2. – P.119-126.

37. Bansal N. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. / Bansal N., Xie D., Tao K. [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol.11. – P.1189–1196.
38. Bansal N. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. / Bansal N., Xie D., Sha D. [et al.]. // J Am Soc Nephrol. – 2018. – Vol.29. – №12. – P.2859-2869.
39. Bassand J.P. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. / Bassand J.P., Apenteng P.N., Atar D., [et al.]. // Future Cardiol. – 2021. – Vol.17. – №1. – P.19-38.
40. Beaton D.E. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of selfreport measures. / Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F., Ferraz M.B. // Spine. – 2000. – Vol.25. – №24. – P.3186-3191.
41. Benjamin E.J. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. / Benjamin E.J., Muntner P, Alonso A, [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol.139. – №10:e56-e528
42. Benjamin E.J. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. / Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., [et al.]. // Circulation. – 1998. – № 98. – P.946–952.
43. Björck F. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. / Björck F., Renlund H., Lip G.Y., [et al.]. // JAMA Cardiol. – 2016. – Vol.1. – №2. – P.172-180.
44. Bohula E.A. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. / Bohula E.A., Giugliano R.P., Ruff C.T. [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol.134. – P.24-36.
45. Boriani G. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. / Boriani G., Proietti M., Laroche C. [et al.]. // EP Europace. – 2018. – V. 20. – № 5. – P. 747–757

46. Borne R.T. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. / Borne R.T., O'Donnell C., Turakhia M.P., [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2017. – Vol.17. – №1. – P.236.
47. Borre E.D. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. / Borre E.D., Goode A., Raitz G. [et al.] // Thromb Haemost. – 2018. – Vol.118. – №12. – P.2171–2187.
48. Brandenburg V.M. Calcific uraemic arteriolopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. / Brandenburg V.M., Kramann R., Rothe H. [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2017. – Vol.32. – P.126–32
49. Brazier J.E. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. / Brazier J.E., Harper R., Jones N.M.B. [et al.]. // BMJ. – 1992. – Vol.305. – P.160-164
50. Brown J.D. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data. / Brown J.D., Shewale A.R., Talbert J.C. // J Manag Care Spec Pharm. – 2017. – Vol.23. – №9. – P.958-967.
51. Bucher H.C. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. / Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. [et al.]. // J Clin Epidemiol. – 1997. – Vol.50. – №6. – P.683–691.
52. Camm A.J., Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. / Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. [et al.] // Europace. – 2010. – Vol.12. – P.1360–1420.
53. Chan E.W. Effect of suboptimal anticoagulation treatment with antiplatelet therapy and warfarin on clinical outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A population-wide cohort study. / Chan E.W., Lau W.C., Siu C.W., [et al.] // Heart Rhythm. – 2016. – Vol.13. – №8. – P.1581-1588.
54. Collings S.L. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: A cohort study using primary care data in Germany. / Collings S.L.,

Lefèvre C., Johnson M.E., [et al.]. // PLoS One. – 2017. – Vol.12. – №10:e0185642.

55. Connolly S.J. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol.361. – P.1139–1151.
56. De Caterina R. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: APREFER in AF Registry substudy. / De Caterina R., Brüggenjürgen B., Darius H. [et al.]. // Arch Cardiovasc Dis. – 2018. – Vol.111. – №2. – P.74-84.
57. Derebail V.K. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. / Derebail V.K., Rheault M.N., Kerlin B.A. // Kidney Int. – 2020. – Vol.97. – №4. – P.664-675.
58. Deshpande C.G. Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants/ Deshpande C.G., Kogut S., Laforge R., Willey C. // . Curr Med Res Opin. – 2018. – Vol.34. – №7. – P.1285-1292.
59. Ding W.Y. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. / Ding W.Y., Gupta D., Wong C.F., Lip G.Y.H. Cardiovasc Res. – 2020. – cvaa258.
60. Eikelboom J.W. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation. An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. / Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol.123. – P.2363-2372.
61. Emdin C.A. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. / Emdin C.A., Wong C.X., Hsiao A.J., [et al.]. // BMJ. – 2016. – №532:h7013
62. Fauchier L. Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA2DS2-VASc Risk Factor Be Anticoagulated? / Fauchier L., Clementy N.,

Bisson A. [et al.] // Stroke. – 2016. – Vol.47. – №7. – P.1831-1836.

63. Fox K.A.A. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. / Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. [et al.] // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P.2387–2394
64. Gafou A. Instruments for measuring anticoagulation-related quality of life: modification, and preliminary validation. / Gafou A, Maragos K, Bellia M. [et al.]. // Haema. – 2007. – Vol.10. – №2–3. – P.129–141.
65. Gallagher A.M. Risks of Stroke and Mortality Associated With Suboptimal Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients. / Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M. [et al.] // Thromb Haemost. – 2011. – Vol.106. – №5. – P.968-977
66. Gäckler A. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. / Gäckler A., Rohn H., Lisman T., [et al.]. // PLoS One. – 2019. – Vol.14. – №2:e0212237.
67. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. // Lancet. – 2020. – Vol.395. – №10225. – P.709-733.
68. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. / Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. // Lancet. – 2020. – Vol.396. – №10258. – P.1204-1222.
69. Giugliano R.P. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol.369. – №22. – P.2093-2104.
70. Golive A. The Population-Based Long-Term Impact of Anticoagulant and Antiplatelet Therapies in Low-Risk Patients With Atrial Fibrillation. / Golive A., May H.T., Bair T.L.,[et al.]. // Am J Cardiol. – 2017. – Vol.120. – №1. – P.75-82.
71. Goto S. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD - AF Registry. / Goto S., Angchaisuksiri P., Bassand J.P. [et al]. // J

Am Heart Assoc. – 2019. – Vol.8. – №3:e010510.

72. Granger C.B. ARISTOTLE Committees and Investiga-tors. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. [et al.]. // N Engl J Med. –2011. – Vol.365. – P.981–992.
73. Guideline for good clinical practice E6(R2). Committee for Human Medicinal Products. – EMA/CHMP/ICH/135/1995, 2016. – P.68
74. Gupta K. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population. / Gupta K., Trocio J., Keshishian A., [et al.]. // BMC Cardiovasc Disord. – 2019. – Vol.19. – №1. – P.142.
75. Hariharan S. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. / Hariharan S., Madabushi R. // J Clin Pharmacol. – 2012. – Vol.52. – P.119–125.
76. Heine G.H. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. The Use of Non-Vitamin K-Dependent Anticoagulants and Vitamin K Antagonists. / Heine G.H., Brandenburg V., Schirmer St.H. // Dtsch Arztebl Int. – 2018. – Vol.115. – P.287–94
77. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). / Hindricks G., Potpara T, Dagres N, [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol.42. – №5. – P.373-498.
78. Hohnloser S.H. Changes in oral anticoagulation therapy over one year in 51,000 atrial fibrillation patients at risk for stroke: a practice-derived study. / Hohnloser S.H., Basic E., Nabauer M. // Thromb Haemost. – 2019. – Vol.119. – P.882–893
79. Hohnloser S.H. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. / Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol.33. – P.2821–2830
80. Hurtado-Navarro I. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and Outcomes. A Real-World Study With

Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. / Hurtado-Navarro I., García-Sempere A., Rodríguez-Bernal C., [et al.] // Front Pharmacol. – 2018. – Vol.9. – P.1353.

81. Jin H. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Relation to Different Renal Function Levels: A Network Meta-Analysis. / Jin H., Zhu K., Wang L. [et al.] // Cardiovasc Ther. – 2020. – Vol. 2020. – 2683740.
82. Kamel H. Cardioembolic Stroke / Kamel H., Healey J.S. //Circ Res. – 2017. – Vol.120. – №3. – P.514-526.
83. Kim H. A prospective survey of the persistence of warfarin or NOAC in nonvalvular atrial fibrillation: a COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF). / Kim H., Lee Y.S., Kim T.H., [et al.]. // Korean J Intern Med. – 2020. – Vol.35. – №1. – P.99-108.
84. Kimachi M. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Preventing Stroke and Systemic Embolic Events Among Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease. / Kimachi M., Furukawa T.A., Kimachi K. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol.11. – №11. – CD011373.
85. Kirchhof P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developedin collaboration with EACTS. / Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol.37. – P. 2893–2962.
86. Kotalczyk A. Stroke prevention strategies in high-risk patients with atrial fibrillation. / Kotalczyk A., Mazurek M., Kalarus Z., [et al.]. // Nat Rev Cardiol. – 2021. – Vol.18. – №4. – P.:276-290.
87. Kozieł M. Persistence with Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Report from the GLORIA-AF Phase III 1-Year Follow-up. / Kozieł M., Mazurek M., Teutsch C., [et al.]. // J Clin Med. – 2020. – Vol.9 – №6. – P.1969.
88. Kuno T. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. / Kuno T., Takagi H., Ando T. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol.75. – №3. – P.273-285.
89. Lan D.H. Female Sex as a Risk Factor for Ischemic Stroke and Systemic

Embolism in Chinese Patients With Atrial Fibrillation: A Report From the China-AF Study. / Lan D.H., Jiang C, Du X. [et al]. // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol.7. – №19:e009391.

90. Lane D.A. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. / Lane D.A., Lip G.Y.H. // Eur Heart J Suppl. – 2020. – Vol.22(Suppl O):O14-O27.
91. Lau Y.C. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. / Lau Y.C., Proietti M., Guiducci E. [et al]. // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol.68. – №13. – P.1452-1464.
92. Laugesen E.K. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. vitamin-K antagonists in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A nationwide cohort study. / Laugesen E.K., Staerk L., Carlson N., [et al.]. // Thromb J. – 2019. – Vol.17. – №1. – P.21
93. Lee K.N. Comparison of Renal Function Estimation Formulae for Dosing Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. / Lee K.N., Choi J.I., Kim Y.G. [et al.] // J. Clin. Med. – 2019. – Vol.8. – P. 2034
94. Li Y.G. Stroke prevention in atrial fibrillation: State of the art. / Li Y.G., Lip G.Y.H. // Int J Cardiol. – 2019. – Vol.287. – P.201-209.
95. Lip G.Y.H. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. / Lip G.Y.H., Keshishian A., Li X., [et al.]. // Stroke. – 2018. – Vol.49. – №12. – P.2933-2944.
96. Lip G.Y. H. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. / Lip G.Y., Larsen T.B., Skjøth F., Rasmussen L.H. // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol.60. – №8. – P.738-746.
97. Lippi G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. / Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. // Int J Stroke. – 2021. – Vol. 16. – №2. – P.217-221.
98. Liu C. Long-Term Persistence with Newly-Initiated Warfarin or Non-VKA Oral Anticoagulant (NOAC) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Insights

from the Prospective China-AF Registry. / Liu C., Du X., Jiang C., [et al.]. // Med Sci Monit. – 2019. – Vol.25. – P.2649-2657.

99. López-López J.A. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. / López-López J.A., Sterne J.A.C., Thom H.H.Z. [et al.] // BMJ. – 2017. – Vol.359. – P.5058.
100. Magnocavallo M. Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy. / Magnocavallo M., Bellasi A., Mariani M.V., [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol.10. – №1. – P. 83.
101. Makani A. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. / Makani A., Saba S., Jain S.K., [et al.] // Am J Cardiol. – 2020. – Vol.125. – №2. – P.210-214.
102. Manzoor B.S. Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation. / Manzoor B.S., Lee T.A., Sharp L.K., [et al.]. // Pharmacotherapy. – 2017. – Vol.37. – №10. – P.1221-1230.
103. Marzona I. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. / Marzona I., Proietti M., Farcomeni A., [et al.]. // Int J Cardiol. – 2018. – Vol.269. – P.182-191.
104. Matusik P.T. Chronic Kidney Disease and Its Impact on a Prothrombotic State in Patients with Atrial Fibrillation. / Matusik P.T., Heleniak Z., Papuga-Szela E., [et al.]. // J Clin Med. – 2020. – Vol.9. – №8. – P.2476;
105. Maura G. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. / Maura G., Billionnet C., Alla F., [et al.]. // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol.38. – №1. – P.6-18.
106. McHorney C.A. Adherence to non-vitamin-K-antagonist Oral Anticoagulant Medications Based on the Pharmacy Quality Alliance Measure. / McHorney C.A.,

Crivera C., Laliberté F. [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2015. – Vol.31. – №12. – P.2167-2173.

107. Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. / Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. [et al.]. // PLoS Med. – 2009. – Vol. 6. – №7:e1000097.
108. Molnar A.O. The risk of major hemorrhage with CKD. / Molnar A.O. Bota S.E. Garg A.X. [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol.27. – P.2825–2832.
109. Morisky D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. / Morisky D.E., Green L.W., Levineet D.M. // Med Care. – 1986. – Vol.24. №1. – P.67-74.
110. Mueller T. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Scotland: Applying a coherent framework to drug utilisation studies. / Mueller T., Alvarez-Madrazo S., Robertson C., Bennie M. // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2017. – Vol.26. – №11. – P.1378-1386.
111. Nielsen P.B. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? / Nielsen P.B., Skjøth F., Overvad T.F.,[et al.]. //. Circulation. – 2018. – Vol.137. – №8. – P.832-840.
112. Ntaios G. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., [et al.]. // Stroke. – 2017. – Vol.48. – №9. – P.2494-2503.
113. O'Brien E.C. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). / O'Brien E.C., Simon D.N., Allen L.A. [et al.] // Am Heart J. – 2014. – Vol.168. – №4. – P.487-494
114. Olesen J.B. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. / Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., [et al]. // N Engl J Med. – 2012. – Vol.367. – №7. – P.625-635.
115. Olsson S.B. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. / 103.

Olsson S.B., Halperin J.L. // Semin Vasc Med. – 2005. – Vol.5. – №3. – P.285-92.

116. Ozaki A.F. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Ozaki A.F., Choi A.S., Le Q.T., [et al.]. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2020. – Vol.13. – №3:e005969.
117. Pandya E.Y. Factors Affecting Patients' Perception On, and Adherence To, Anticoagulant Therapy: Anticipating the Role of Direct Oral Anticoagulants. / Pandya E.Y., Bajorek B. // Patient. – 2017. – Vol.10. – №2. – P.163-185.
118. Patel M.R. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation./ Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol.365. – P.883–891
119. Pelegrino F.M. Cross-cultural adaptation and psychometric properties of the Brazilian-Portuguese version of the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale. / Pelegrino F.M., Dantas R.A., Corbi I.S., [et al.]. // J Clin Nurs. – 2012. – Vol.21. – №17-18. – P.2509-2517.
120. Petersen P. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. / Petersen P., Boysen G., Godfredsen J. [et al.] // Lancet. –1989. – Vol.1. – №8631. – P.175-179.
121. Pham P.N. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? / Pham P.N., Brown J.D. // BMC Cardiovasc Disord. – 2019. – Vol.19. – №1. – P.64.
122. PotparaT.S. How are patientswith atrialfibrillation approached and informed about their risk profile and available therapiesin Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. / PotparaT.S., Pison L., Larsen T.B. [et al.]. // Europace. – 2015. – Vol.17. – №3. – P.468–472
123. Potpara T.S. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. / Potpara T.S., Ferro C.J., Lip G.Y.H. // Nat Rev Nephrol. – 2018. – Vol.14. – №5. – P.337-351.

124. Raparelli V. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. / Raparelli V., Proietti M., Cangemi R. // Thromb Haemost. – 2017. – Vol.117. – P. 209–218
125. Ravera M. Systematic DOACs oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: the nephrologist's perspective. / Ravera M., Bussalino E., Fusaro M., [et al.]. // J Nephrol. – 2020. – Vol.33. – №3. – P.483-495.
126. Riva N. Validation and psychometric properties of the Maltese version of the Duke Anticoagulation Satisfaction Scale (DASS). / Riva N, Borg Xuereb C., Ageno W. [et al.]. // Psychol Res Behav Manag. – 2019. – Vol.12. – P.741-752.
127. Rohla M. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention oF thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). / Rohla M., Weiss T.W., Pecen L., [et al.] //. BMJ Open. – 2019. – Vol.9. – №3:e022478.
128. Ruigómez A. Discontinuation of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study using primary care data from The Health Improvement Network in the UK. / Ruigómez A., Vora P., Balabanova Y., [et al.]. // BMJ Open. – 2019. – Vol.9. – №10:e031342.
129. Salmasi S. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. / Salmasi S., Loewen P.S., Tandun R., [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol.10. – №4:e034778.
130. Shore S. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. / Shore S., Carey E.P., Turakhia M.P., [et al.] // Am Heart J. – 2014. – Vol.167. – №6. – P.810-817.
131. Simons L.A. Medium- to long-term persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Australian experience. / Simons L.A., Ortiz M., Freedman B., [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2017. – Vol.33. – №7. – P.1337-1341.

132. Simonyi G. Real-world adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation. / Simonyi G., Paksy A., Várnai R., Medvegy M. // Orv Hetil. – 2020. – Vol.161. – №20. – P.839-845.
133. Song F. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study. // Song F., Xiong T., Parekh-Bhurke S. [et al.]. // BMJ. – 2011. – Vol.343:d4909.
134. Souza A.C. Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. / Souza A.C., Alexandre N.M.C., Guirardello E.B. // Epidemiol Serv Saude. – 2017. – Vol.26. – №3. – P.649-659.
135. Stanifer J.W. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. / Stanifer J.W., Pokorney S.D., Chertow G.M., [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol.141. – №17. – P.1384-1392.
136. Steffel J. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. / Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol.39. – P.1330-1393.
137. Stephenson J.J. Comparison of claims vs patient-reported adherence measures and associated outcomes among patients with nonvalvular atrial fibrillation using oral anticoagulant therapy. / Stephenson J.J., Shinde M.U., Kwong W.J., [et al.] // Patient Prefer Adherence. – 2018. – Vol.12. – P. 105-117.
138. Suárez Fernández C. Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. / Suárez Fernández, Castilla-Guerra L, Cantero Hinojosa J., [et al.] Patient Prefer Adherence. – 2018. – Vol.12. – P.267-274.
139. Tapoi L. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. / Tapoi L., Ureche C., Sascau R., [et al.] // J Nephrol. – 2019. – Vol. 32. – №6. – P.909-917.
140. Vinereanu D. Patient Perception of Anticoagulant Treatment for Stroke Prevention (RE-SONANCE Study). / Vinereanu D., Napalkov D., Bergler-Klein J. [et al.]. //Open Heart. – 2020. – Vol.7. – №1:e001202.
141. Virani S.S. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the

American Heart Association. / Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol.143. – №8. – P.e254-e743.

142. Westerman S. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. / Westerman S., Wenger N. // Curr Cardiol Rev. – 2019. – Vol.15. – №2. – P.136–144.
143. Wetmore J.B. Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Medicare Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. / Wetmore J.B., Roetker N.S., Yan H., [et al.] // Stroke. – 2020. – Vol.51. – 8. – P.2364-2373.
144. Willey V. Treatment and persistence with oral anticoagulants among newly diagnosed patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective observational study in a US commercially insured and Medicare Advantage population. / Willey V., Franchino-Elder J., Fu A.C., [et al.]. // BMJ Open. – 2018. – Vol.8. – №6:e020676.
145. Wilson L.E. Clinical outcomes and treatment patterns among Medicare patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) and chronic kidney disease. / Wilson L.E., Luo X, Li X, [et al]. // PLoS One. – 2019. – Vol.14. – №11:e0225052.
146. Wolf P.A. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. / Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B.// Arch Int Med. – 1987. – Vol.147. – №9. – P.1561–1564.
147. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. / Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. // Stroke. – 1991. – Vol.22. – P.983–988.
148. Wu V.C. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. / Wu V.C., Wu M., Aboyans V. [et al]. // Heart. – 2020. – Vol.106. – №7. – P.534-540.
149. Yao X. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation. / Yao X., Inselman J.W., Ross J.S., [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2020. – Vol.13. – №10:e006515.
150. Yildirim J.G. The validity and reliability of Turkish version of the Duke anticoagulation satisfaction scale. / Yildirim J.G., Temel A.B. // Turk Gogus Kalp

Dama. – 2014. – Vol.22. – №4. – P.761-772.

151. Yildiz E. The satisfaction levels of patients using anticoagulants. / Yildiz E., Dayapoglu N. // Int J Caring Sci. – 2017. – Vol.10. – №1. – P.568–574.
152. Zhang C. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. / Zhang C., Gu Z.C., Ding Z., [et al.] // Thromb Res. – 2019. – Vol. 174. – P.16-23.
153. Zielinski G.D. Persistence of oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. / Zielinski G.D., van Rein N., Teichert M., [et al.]. // Res Pract Thromb Haemost. – 2019. – Vol.4. – №1. – P.141-153.
154. Zoni-Berisso M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. / Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. // Clin Epidemiol. – 2014. – Vol. 6. – P. 213-220.
155. Zulkifly H. Epidemiology of atrial fibrillation. / Zulkifly H., Lip G.Y.H., Lane D.A. // Int J Clin Pract. – 2018. – Vol.72. – 3:e13070.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Индивидуальная регистрационная карта пациента

(фармакоэпидемиологическое исследование)

1. ФИО: №_____
2. Возраст: _____ лет 3. Пол: М □Ж 4. Койко/дни_____□
5. Диагноз:
   Основной_____
   Осложнения_____
   Сопутствующий_____
6. Оценка риска ТЭО по шкале CHA2DS2VASc:_____
7. Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED:_____
8. Данные лабораторно-инструментальных исследований.

ОАК: Тромбоциты_____

Коагулограмма

Параметры	Динамика по датам				
ПТВ					
АЧТВ					
Фибриноген					
МНО					

11.Лекарственная терапия, проводимая в стационаре.

№	МНН ТН	Ср/сут. Доза	Сп. Введения	Длит. Терапии	НПР

10. Рекомендации при выписке:

№	МНН/ТН	Ср/сут. Доза

Приложение 2

Индивидуальная регистрационная карта пациента

(проспективное исследование)

1. ФИО: №_____
2. Возраст: _____ лет 3. Пол: М □Ж
5. Диагноз:
   Основной_____
   Осложнения_____
   Сопутствующий_____
6. Оценка риска ТЭО по шкале CHA2DS2VASc:_____
7. Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED:_____
8. Данные лабораторно-инструментальных исследований.

Параметры	1-й день	14-й день
Тромбоциты		
ПТВ		
АЧТВ		
Фибриноген		
МНО		
Креатинин		
СКФ		

11.Оценка качества жизни, удовлетворенности терапией и приверженности

Шкала	1-й день	14-й день	Референсный визит
SF-36 физ/псих			
DASS			
Мориски – Грин			

10. Антикоагулянтная терапия

Вафарин □

Дабигатран 110 мг 2 р/д □ 150 мг 2 р/д □

Ривароксабан 20 мг 1 р/д □ 15 мг 1 р/д □

Апиксабан 5 мг 2 р/д □ 2,5 мг 2 р/д □

11. Длительность терапии:_____

Приложение 3

Опросник оценки качества жизни SF-36 (русскоязычная версия)

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее сего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное..... 1
Очень хорошее 2
Хорошее..... 3
Посредственное..... 4
Плохое..... 5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад 1
Несколько лучше, чем год назад 2
Примерно так же, как год назад..... 3
Несколько хуже, чем год назад..... 4
Гораздо хуже, чем год назад 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	**Да, значительно ограничивает**	**Да, немного ограничивает**	**Нет, совсем не ограничивает**
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	**Нет**
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	**Нет**
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало..... 1

Немного 2
Умеренно 3
Сильно 4
Очень сильно..... 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)…..... 1
Очень слабую 2
Слабую.....3
Умеренную 4
Сильную..... 5
Очень сильную 6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала 1
Немного 2
Умеренно 3
Сильно 4
Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	**Большую часть времени**	**Часто**	**Иногда**	**Редко**	**Ни разу**
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

Все время 1
Большую часть времени 2
Иногда.....3
Редко 4
Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	**В основном верно**	**Не знаю**	**В основном не верно**	**Определенно неверно**
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение 4

Шкала удовлетворенности антикоагулянтной терапией DASS (русскоязычная версия)

Мы хотели бы узнать Ваше мнение о том, как антикоагулянтная терапия, т. е. лечение с помощью лекарств (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), предупреждающих образование тромбов, влияет на Вас, а также, каково Ваше отношение к ней. Если информация к Вам не относится, укажите «вовсе нет»

Варианты ответов:

а) вовсе нет	г) средне	ж) очень сильно
б) немного	д) значительно	
в) отчасти	е) сильно	

1. Когда Вы принимаете антикоагулянты, у Вас чаще могут развиваться такие побочные эффекты как кровотечение или образование гематом, в результате чего Вам приходиться ограничивать* свою активность.

*Ограничивать - означает, что Вы в меньшем объеме занимаетесь каким-либо видом деятельности или прекращаете заниматься этим видом деятельности совсем.

1а. Ограничивает ли вероятность развития кровотечения или появления гематом Вашу физическую активность (работу по дому, работу в саду, занятие танцами, спортом или какими-либо другими делами)?

1б. Ограничивает ли вероятность развития кровотечения или появления гематом Вашу возможность путешествовать?

1в. Ограничивает ли вероятность развития кровотечения или появления гематом Вашу возможность получить необходимую медицинскую помощь (например, посетить стоматолога, мануального терапевта или другого доктора)?

1г. Ограничивает ли вероятность развития кровотечения или появления гематом Вашу профессиональную деятельность?

1д. В целом влияет ли вероятность развития кровотечения или появления гематом на Вашу повседневную жизнь?

2. Лечение антикоагулянтами может потребовать от Вас изменение некоторых привычек.

2а. Ограничивает ли Вас лечение антикоагулянтами в выборе продуктов питания?

2б. Ограничивает ли Вас лечение антикоагулянтами в употреблении алкогольных напитков?

2в. Ограничивает ли лечение антикоагулянтами прием безрецептурных препаратов (например, аспирина, ибупрофена, витаминов)?

2г. Влияет ли лечение антикоагулянтами на вашу повседневную жизнь?

3. При лечении антикоагулянтами необходимо выполнять определенные действия, некоторые - каждый день, а некоторые – реже.

Действия, которые нужно выполнять ежедневно: помнить о приеме лекарства в определенное время; принимать правильные дозы лекарства; не принимать алкоголь; соблюдать умеренную диету; избегать действий, которые могут привести к развитию кровотечения или появлению гематом и др.

Действия, которые нужно выполнять время от времени: посещать врача, чтобы проверить состояние крови; обращаться в клинику в случае кровотечения или других сопутствующих состояний.

3а. Сложны ли для Вас действия, которые нужно выполнять ежедневно при лечении антикоагулянтами?

3б. Сложны ли для Вас действия, которые нужно выполнять время от времени при лечении антикоагулянтами?

Рассматривая антикоагулянтную терапию в целом (т.е. действия, которые Вы выполняете каждый день, и время от времени) ответьте на следующие вопросы.

3в. Сложно ли для Вас лечение антикоагулянтами?

3г. Затратные ли по времени действия, необходимые при лечении антикоагулянтами?

3д. Сильно ли Вас раздражает лечение антикоагулянтами?

3е. Тягостно ли для Вас лечение антикоагулянтами?

3ж. Обременительно ли для Вас лечение антикоагулянтами?

3з. Хорошо ли Вы справляетесь с лечением антикоагулянтами?

4. В последнем блоке у Вас спрашивают о том, что Вы знаете об антикоагулянтной терапии и как к ней относитесь.

4а. Хорошо ли Вы понимаете причину, по которой необходим прием антикоагулянтов?

4б. Чувствуете ли Вы себя защищенным, принимая антикоагулянты?

4в. Обеспокоены ли Вы вероятностью развития кровотечения и появления гематом?

4г. Повлияло ли лечение антикоагулянтами положительно на Вашу жизнь?

4д. Повлияло ли лечение антикоагулянтами негативно на Вашу жизнь?

4ж. Удовлетворены ли Вы лечением антикоагулянтами?

4з. В сравнении с другим лечением, которое вы когда-либо получали, сложно ли для Вас лечение антикоагулянтами?

4и. Готовы ли Вы порекомендовать такой вид лечения антикоагулянтами другим людям с таким же заболеванием как у Вас?

Приложение 5

Шкала приверженности Мориски-Грин

Ответьте, пожалуйста, на вопросы, выбрав один из предложенных вариантов — ДА/НЕТ

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?

ДА НЕТ

2. Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

ДА НЕТ

3. не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствует себя плохо?

ДА НЕТ

4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

ДА НЕТ

Примечание: ответ "Да" оценивается в 0 баллов, а ответ "Нет" - в 1 балл.
Интерпретация результатов:
4 балла – пациент комплаентный (приверженный лечению)
3 балла - пациент недостаточно комплаентен и находится в группе риска по развитию неприверженности
2 балла и менее – пациент некомплаентен.