

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Соколов Алексей Владимирович

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

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор О.В. Решетько

Саратов- 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ (ОБЗОР).....	12
1.1. Современные представления об антитромботической терапии фибрилляции предсердий.....	12
1.2. Роль регистров в изучении фармакоэпидемиологии ФП.....	18
1.2.1.Общая характеристика зарубежных и российских регистров.....	20
1.3. Фармакогенетика и фармакокинетика оральных антикоагулянтов.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3.1. Анализ фармакотерапии фибрилляции предсердий в реальной клинической практике по данным регистров пациентов с ФП.....	46
3.1.1. Клинико-демографические характеристики больных, включенных в регистры.....	46
3.1.2. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российский регистрах.....	54
3.2. Фармакоэпидемиология антитромботических лекарственных препаратов, применяемых для лечения фибрилляции предсердий.....	62
3.2.1. Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование.....	62
3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий.....	68
3.3. Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов, применяемых для терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре.....	74

3.4. Особенности потребления антитромботических препаратов при фибрилляции предсердий с использованием методологии ATC/DDD анализа.....	81
3.5. Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий медикаментозному лечению.....	88
3.5.1. Факторы, влияющие на приверженность терапии.....	95
3.6. Изучение фармакогенетики и фармакокинетики ривароксабана в условиях реальной клинической практики.....	97
ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ – КАК ОДНА ИЗ ПРОБЛЕМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	105
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ (ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ).....	124
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

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

Степень разработанности проблемы

Важное значение в изучении эффективности и безопасности фармакотерапии в реальной клинической практике имеет проведение фармакоэпидемиологических исследований и создание регистров больных ФП

[Lapeyre-Mestre M. et al., 2013, Montastruc J.L. et al., 2019, Sommet A et al., 2019]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» доказательной медицины [Stanley K., 2007, Wang D. et al., 2006, Harris M. et al., 2015]. Однако регистры дают более полную картину применения лекарственных препаратов (ЛП) в реальной клинической практике за счет длительного наблюдательного характера исследования и сплошного включения пациентов, позволяют регистрировать проводимую фармакотерапию на разных этапах оказания медицинской помощи, а также оценить ее эффективность и безопасность [Gitt A.K et al., 2010, Бойцов С.А. и соавт., 2013, Марцевич С.Ю. и соавт., 2016, 2021]. Изучение потребления ЛП позволяет получать долгосрочные данные, сравнивать альтернативные методы лечения, выявлять и корректировать наиболее проблемные точки в предписании ЛП, а также проводить сопоставление данных, полученных из разных лечебно-профилактически учреждений, регионов, стран в разные периоды времени [WHO. Applications of the ATC/DDD methodology, 2019, Nantongo H et al., 2022, Hollingworth S. et al., 2021, Зиганшина Л.Е. и соавт., 2004]. Данные о фармакокинетике (ФК) прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) подробно изучены в ряде исследований на здоровых добровольцах [Stangier J. et al., 2007, Zhao X. et al., 2009, Frost C. et al., 2013, Roberti R. et al., 2021]. Однако подобные сведения у больных с ФП на данный момент ограничены. Данные о фармакогенетике ПОАК у пациентов с ФП также не достаточны [Paré G. et al., 2013, Dimatteo C. et al., 2016, Крюков А.В. и соавт., 2018, Сычѐв Д.А. и соавт., 2020]. Внедрение в клиническую практику ПОАК сопровождается повышением приверженности антитромботической терапии, предлагаемой в современных клинических рекомендациях, у больных с впервые выявленной ФП, однако на амбулаторном этапе приверженность терапии ПОАК остается не высокой [Camm, A.J. et al., 2017, Apenteng P.N. et al., 2018 Yao X. et al., 2016, Chao T.F. et al., 2022]. В РФ вопрос о приверженности ПОАК в повседневной клинической практике изучен недостаточно.

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано значение проведения фармакоэпидемиологического анализа для оптимизации фармакотерапии больных ФП. Выявлены основные несоответствия реальной клинической практики фармакотерапии ФП клиническим рекомендациям по лечению данной патологии. Анализ объемов потребления антитромботических препаратов позволил изучить динамику назначения данных препаратов за 8 лет. Полученные данные фармакоэпидемиологического анализа лечения ХСН могут позволить улучшить качество лечения ФП у коморбидных пациентов путем коррекции терапии ХСН и повышения уровня ее соответствия

клиническим рекомендациям. Полученные данные позволили разработать клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии ФП с целью повышения качества проводимой лекарственной терапии. Полученные данные о приверженности больных назначенной антикоагулянтной терапии необходимы для выработки оптимальной тактики лечения пациентов с ФП, направленной на повышение уровня осведомленности пациентов о необходимости регулярного приема ОАК для профилактики развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Исследование влияния полиморфизма гена *ABCB1* и генов, кодирующих изоферменты цитохрома *P-450*, на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана при ФП является перспективным с точки зрения разработки метода прогнозирования лекарственного ответа пациентов, предупреждения развития нежелательных реакций, а также оценки риска межлекарственного взаимодействия. Созданы предпосылки к созданию регионального регистра больных ФП в Саратовской области.

Методология и методы исследования

Данная научная работа основывалась на проведении фармакоэпидемиологического, фармакогенетического анализов, а также на исследовании приверженности пациентов с ФП назначенной антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе терапии. Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила проведения научных исследований.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме (С.А. Бойцова, А.Ю. Суворова, С.Ю. Марцевича, Д.А. Сычева, Christopher B. Granger, Bernhard J. Gersh, Robby Nieuwlaat, Paulus Kirchhof, Benjamin A. Steinberg и др), клинические рекомендации диагностике и лечению ФП РКО, ВНОА и АССХ 2012г. и 2017г., национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фармакотерапия ФП в реальной клинической практике по данным международных и российских регистров существенно отличается от клинических рекомендаций.
2. В период с 2011 г. по 2018 г. частота назначения ПОАК пациентам с ФП в стационаре достоверно увеличилась ($p < 0,05$), однако в целом частота назначения ОАК сохранилась на уровне 50%. На стационарном этапе лечения и в выписных рекомендациях недостаточно соблюдаются клинические рекомендации по лечению ФП.
3. Число пациентов с ФП среди больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) имело тенденцию к увеличению в период с 2009 по 2015 гг. Фармакотерапия ХСН в специализированных кардиологических стационарах не в полной мере соответствует клиническим рекомендациям.
4. Объемы потребления ОАК, используемых для лечения ФП, значительно выросли в период с 2011 г. по 2018 г. за счет увеличения объемов потребления ПОАК. При этом показатели объемов потребления антиагрегантов остаются на высоком уровне.
5. На амбулаторном этапе лечения пациенты с ФП недостаточно привержены назначенной антикоагулянтной терапии. На снижение приверженности терапии ПОАК влияют стоимость данных препаратов, непонимание пациентами их значения в терапии ФП и отсутствие ощутимого эффекта от их приема.
6. Полиморфизм гена *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T* оказывает влияние на остаточную равновесную концентрацию ривароксабана у пациентов с ФП, что требует коррекции дозы ЛП и оценки риска межлекарственного взаимодействия для повышения безопасности и эффективности терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за

счет формирования однородности выборки участников, применения адекватных параметрических и непараметрических методов биostatистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными.

По результатам исследования опубликовано 14 работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатенте) зарегистрирована база данных, содержащая информацию о клинических характеристиках и фармакотерапии пациентов с ФП ("База данных пациентов с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в специализированных стационарах Саратовской области", №2022621945, дата регистрации 05.08.2022). Материалы исследования были представлены на 76-ой, 77-ой студенческой межрегиональной научно-практической конференции «Молодые ученые — здравоохранению» (Саратов, 2015, 2016), 73-ей, 74-ой, 75-ой открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2015, 2016, 2017), «Аспирантские чтения -2017. Исследования молодых ученых 21 века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технического развития страны» (Самара, 2017), XXIII, XXIV, XXV, XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016, 2017, 2018, 2019), Российском конгрессе по клинической фармакогеномике (Москва, 2022), 14-м Конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (Стокгольм, 2019).

Личный вклад автора

Автором выполнялись: планирование исследования; отбор пациентов для участия в исследовании согласно критериям включения и не включения; взятие информированного согласия у пациентов на участие в исследовании; анализ первичной документации, заполнение индивидуальных регистрационных карт; координирование пациентов для своевременного взятия образцов крови и

проведения лабораторных исследований; анализ полученных данных – результатов фармакогенетического и фармакокинетического тестов; установление телефонного контакта с пациентами, заполнение опросников; статистическая обработка и обобщение результатов.

Структура и объем работы

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

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ (ОБЗОР)

1.1. Современные представления об антитромботической терапии фибрилляции предсердий

В 2001 и 2006 гг. Европейским обществом кардиологов (ЕОК), Американской Ассоциацией сердца и Американской Коллегией кардиологов были опубликованы рекомендации по диагностике и лечению ФП [Fuster V. et al., 2006]. В 2009 г. Всероссийским научным обществом специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) были опубликованы «Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ФП» [Бокерия Л.А. и соавт., 2010]. В данных рекомендациях выбор тактики антитромботической терапии главным образом основывается на оценке риска развития ТЭО по шкале CHADS₂ [Gage V.F. et al., 2001]. При наличии 2 и более баллов по шкале CHADS₂, согласно данным рекомендациям, больным показана терапия АВК с целевым МНО 2,0-3,0 (Класс I уровень доказанности A). При среднем риске ТЭО (1 балл по шкале CHADS₂) показана терапия АВК с достижением целевого МНО 2,0-3,0 или аспирином в дозе 81-325 мг в сут. (класс IIa уровень доказанности A), при отсутствии факторов риска развития инсульта (0 баллов по шкале CHADS₂) рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 81-325 мг в сут (класс I уровень доказанности A).

В 2010 г. была опубликована новая версия ЕОК, а в конце 2010, начале 2011 гг.- дополнения к версии рекомендаций Американской Ассоциации сердца и Американской Коллегией кардиологов [Camm A.J. et al., 2010, Wann L.S. et al., 2011]

В 2011 г. вышло дополнение к рекомендациям ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП [Сулимов В.А. и соавт., 2011]. В рекомендациях 2011 г. на основании результатов крупных РКИ ВАФТА [Mant J. et al., 2007] и ACTIVE

ветвь «W» [Connolly S. et al., 2006], доказавших превосходство АВК в снижении риска инсульта, системных эмболий, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти над моно- или комбинированной терапией антиагрегантами, преимущественными препаратами для профилактики инсульта при ФП были приняты АВК из группы производных кумарина (варфарин, аценокумарол). В данных рекомендациях впервые появляется указание на дополнительное использование шкалы CHADS₂DS₂-VASc [Lip G.Y. et al., 2010], использование которой рекомендуется при числе баллов по шкале CHADS₂ 0 или 1 (класс I уровень доказанности A). При количестве баллов по шкале CHADS₂DS₂-VASc \geq 2 больным ФП показана терапия АВК (класс I уровень доказанности A). При наличии 1 балла по шкале CHADS₂DS₂-VASc пациентам рекомендуется прием ОАК (класс I уровень доказанности A) или АСК в дозе 75-325 мг (класс I уровень доказанности B). При отсутствии факторов риска развития инсульта (число баллов по шкале CHADS₂DS₂-VASc=0) пациентам рекомендован прием АСК в дозе 75-325 мг в сут. или отсутствие антитромботической терапии (класс I уровень доказанности B). В рекомендациях 2011 г. впервые появляется указание на возможность применения ПОАК дабигатрана этексилата в качестве альтернативы АВК у больных с высоким риском ТЭО (Класс I уровень доказанности B).

В течение последних десяти лет антикоагулянтная терапия при ФП кардинально изменилась за счет появления ПОАК [Steffel J. et al., 2018]. Целью разработки ПОАК был поиск антикоагулянтов, к которым была бы высокая приверженность пациентов и которые обеспечивали бы высокую эффективность и безопасность терапии за счет назначения в фиксированных дозах и отсутствия необходимости лабораторного контроля системы гемостаза. С 2009 по 2011 гг. были опубликованы результаты крупных РКИ по применению ПОАК RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF [Connolly S.J. et al., 2009, Granger C.V. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011], доказавших не меньшую эффективность ПОАК по сравнению в АВК варфарином при лучшем профиле безопасности и удобстве применения.

Дабигатран — прямой ингибитор тромбина, являющийся первым из ПОАК, зарегистрированных на фармацевтическом рынке. Дабигатран препятствует образованию тромбов за счет конкурентной ингибиции как свободного, так и связанного тромбина и, как следствие, нарушения превращения фибриногена в фибрин. Кроме этого дабигатран ингибирует индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. В клиническом исследовании RE-LY проводилось изучение эффективности и безопасности дабигатрана у 18113 пациентов с ФП [Connolly S.J. et al., 2009]. Все больные были рандомизированы в группы приема дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза/сут.) или варфарина, средний срок наблюдения составил 2 года. Первичная конечная точка (инсульт или системная тромбоэмболия) регистрировалась с частотой 1,69% в год при лечении варфарином, 1,53% в год — дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. и 1,11% в год — дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза/сут. Снижение риска ТЭО при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. отмечалось на 10% ($p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности), а при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. — на 35% ($p < 0,001$ для гипотезы преимущества дабигатрана) в сравнении с варфарином. Частота клинически значимых больших кровотечений составила 3,36% в год в группе варфарина, 2,71% — дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. (снижение риска на 20%, $p = 0,003$) и 3,11% — дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. (снижение риска на 7%, $p = 0,32$). Суммарная частота инсульта, системной тромбоэмболии, эмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или большого кровотечения оказалась 7,64% в год при лечении варфарином, 7,09% в год — дабигатраном 110 мг 2 раза/сут. и 6,91% в год — дабигатраном 150 мг 2 раза/сут [Connolly S.J. et al., 2009, Сулимов В.А. и соавт., 2013].

Ривароксабан — пероральный прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора.

В двойном слепом исследовании ROCKET-AF 14264 пациентов с ФП были рандомизированы в группы приема ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз/сут. (или 15 мг 1 раз/сут. при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) или варфарина (МНО 2,0-3,0). Период наблюдения в среднем 2 года [Patel M.R. et al., 2011]. Основной

показатель эффективности (инсульт плюс системная тромбоэмболия) составил 2,2% в год у пациентов, принимающих варфарин и 1,7% в год — на фоне терапии ривароксабаном (снижение риска на 12% в сравнении с варфарином, $p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности). Частота больших кровотечений была 3,4% в год в группе варфарина против 3,6% в группе ривароксабана ($p = 0,58$). При терапии ривароксабаном отмечалось значительно меньше внутричерепных, но больше желудочно-кишечных кровотечений. Носовые кровотечения и гематурия значительно чаще встречались у лечившихся ривароксабаном. Частота развития инфаркта миокарда составила 1,12% в год при приеме варфарина против 0,91% в год — ривароксабана (различия незначимы). Общего клинического превосходства перед варфарином по сумме всех неблагоприятных исходов, как и дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. в исследовании RE-LY, ривароксабан не получил [Patel M.R. et al., 2011, Сулимов В.А. и соавт., 2013].

Апиксабан — прямой обратимый селективный ингибитор как свободного, так и связанного Ха фактора, вызывающий помимо этого опосредованную ингибицию агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибиции активности Ха фактора свертывания крови апиксабан предотвращает образование тромбов.

В двойном слепом исследовании ARISTOTLE 18201 пациентов с ФП были рандомизированы в группы приема апиксабана в дозе 5 мг 2 раза/сут. (доза 2,5 мг 2 раза/сут. назначалась при наличии двух нижеперечисленных критериев из трех: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и менее, креатинин плазмы 133 мкмоль/л и более) или варфарина (МНО 2,0-3,0). Наблюдение в среднем составило в течение 1,8 года. Частота основных исходов (инсульт или системная тромбоэмболия) составляла 1,6% в год в группе варфарина против 1,27% в год в группе апиксабана (снижение риска на 21% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности, $p = 0,01$ - для гипотезы о терапевтическом преимуществе). Частота больших кровотечений составила 3,09% в год на фоне лечения варфарином и 2,13% — апиксабаном [снижение относительного риска (ОР) на 31% в сравнении с варфарином; $p < 0,001$] со статистически значимым

снижением внутрисердечных ($p < 0,001$) кровотечений при приеме исследуемого ПОАК. Суммарная частота инсульта, системных тромбоэмболий и больших кровотечений была 4,11% в год в группе приема варфарина против 3,17% при приеме апиксабана ($p < 0,001$), а общая смертность — 3,94% против 3,52%, соответственно ($p = 0,047$). Инфаркт миокарда регистрировался с частотой 0,61% в год у пациентов, получавших варфарин против 0,53% в год у пациентов, получавших апиксабан [Granger C.V. et al., 2011, Сулимов В.А. и соавт., 2013].

Таким образом, исследования RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE показали, что ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан), по крайней мере, не менее эффективны в предупреждении ишемического инсульта и системных эмболий, чем варфарин, но безопаснее его, потому что сопровождаются достоверно меньшим количеством жизнеопасных кровотечений, включающих геморрагический инсульт (дабигатран 150 мг 2 раза/сут. и дабигатран 110 мг 2 раза/сут., $p < 0,001$; ривароксабан, $p = 0,024$; апиксабан, $p < 0,001$) и внутрисердечные кровотечения (дабигатран 150 мг 2 раза/сут. и дабигатран 2 раза/сут., $p < 0,001$; ривароксабан, $p = 0,02$; апиксабан, $p < 0,01$). В то же время уменьшение риска развития ишемического инсульта по сравнению с варфарином, то есть большую эффективность, показал только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. Частота его развития в год составляла на фоне приема варфарина 1,2%, а при применении дабигатрана в указанной дозировке — 0,92% ($p = 0,03$) [Connolly S.J. et al., 2009]. Использование ривароксабана и апиксабана достоверно не снижало частоту ишемического инсульта по сравнению с варфарином (ривароксабан — 1,34% в год, варфарин — 1,42% в год, $p = 0,58$; апиксабан — 0,97% в год, варфарин — 1,05% в год, $p = 0,42$) [Granger C.V. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011]. У значительной части больных ФП профилактика ТЭО остается неоптимальной, с чем связан высокий риск развития ишемического инсульта у данной категории пациентов. Это обусловлено как узким терапевтическим диапазоном и высоким риском межлекарственного взаимодействия при использовании антагонистов витамина К (АВК), так и индивидуальной вариабельностью гипокоагуляционного эффекта ПОАК в сочетании с низкой приверженностью к их применению в реальной

клинической практике [Ревешвили А.Ш. и соавт., 2017, Camm A.J. et al., 2017, Huisman M.V., 2017].

Полученные в РКИ данные об эффективности и безопасности ПОАК легли в основу международных и российских рекомендаций по лечению ФП. В 2012 г. было опубликовано дополнение к рекомендациям ЕОК [Camm A.J. et al., 2012]. После выхода данных рекомендаций в РФ были опубликованы рекомендации РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП 2012 г. [Сулимов В.А. и соавт., 2013]. В 2013 г. Европейской Ассоциацией нарушений ритма сердца были выпущены Практические Рекомендации по применению новых пероральных антикоагулянтов [Heidbuchel H. et al., 2013]. В последствии данные Практические Рекомендации неоднократно обновлялись и дополнялись [Heidbuchel H. et al., 2015, 2017, 2019, Steffel J. et al., 2018]. В 2016 г. увидела свет новая версия рекомендаций ЕОК по диагностике и лечению ФП [Kirchhof P. et al., 2016]. В 2017 г. в нашей стране были выпущены клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП 2017 г. [Ревешвили А.Ш. и соавт., 2017]. В данных рекомендациях изменился подход к назначению антикоагулянтной терапии в соответствии с оценкой риска развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Согласно клиническим рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП 2017 г., назначение ОАК должно рассматриваться у мужчин с риском 1 балл и у женщин с риском 2 балла по CHA₂DS₂-VASc с учетом предполагаемого снижения риска инсульта, риска кровотечения и предпочтений пациента, так как женский пол не представляет собой самостоятельного фактора, увеличивающего риск инсульта в отсутствие других факторов риска (класс II A уровень доказанности B) [Ревешвили А.Ш. и соавт., 2017]. ОАК, согласно данным рекомендациям, показаны мужчинам с 2 баллами и женщинам с 3 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс I уровень доказанности A). В предыдущей редакции рекомендаций РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. пациентам с низким риском ТЭО (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), а также женщинам с изолированной ФП моложе 65 лет при отсутствии иных факторов риска антитромботическая терапия не рекомендовалась (класс I уровень

доказанности В); терапия ОАК была рекомендована женщинам с ФП и 1 дополнительным фактором риска (2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс I уровень доказанности А). Оральная антикоагулянтная терапия, согласно рекомендациям 2012 г., также должна была быть рассмотрена у мужчин с ФП и числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 2 (класс I уровень доказанности А). Подход к оценке риска и пользы назначения ОАК в зависимости от вероятности развития кровотечения по шкале HAS-BLED в целом остался прежним- высокий риск кровотечения (число баллов по шкале HAS-BLED \geq 3) не приводит к отмене антикоагулянтной терапии и поэтому более целесообразным представляется своевременное выявление факторов, повышающих риск кровотечения, и их корректировка. В рекомендациях 2012 г. допускалось применение антиагрегантов в случае отказа пациента принимать ОАК (класс II А уровень доказанности В). В современных рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2017г. монотерапия антиагрегантными препаратами не рекомендована для профилактики инсульта при ФП (класс III уровень доказанности А), а комбинированная терапия ПОАК+антиагреганты повышает риск кровотечения и не может быть использована у больных ФП (Класс III уровень доказанности В).

В 2020 г. рабочей группой по диагностике и лечению пациентов с ФП ЕОК, совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии и Европейской ассоциацией сердечного ритма опубликованы современные рекомендации по диагностике и лечению ФП [Hindricks G. et al., 2021].

В настоящее время в РФ актуальными являются клинические рекомендации по лечению фибрилляции и трепетания предсердий 2020 г. [Аракелян М. Г. и соавт., 2021].

1.2 Роль регистров в изучении фармакоэпидемиологии ФП

Основная цель доказательной медицины – разработка руководства для принятия решений в терапевтической практике на основе клинических рекомендаций, для создания которых «золотым стандартом» являются

рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [Флетчер Р. и соавт., 1998, Stanley K. et al., 2007]. В ряде крупных РКИ ПОАК, такие, как прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора свертывания крови аписабан и ривароксабан, доказали не меньшую эффективность, а в ряде случаев превосходство над варфарином в профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП при лучшем профиле безопасности и удобстве применения [Connolly S.J. et al., 2009, Granger C.V. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011]. Терапия блокаторами Ха фактора более безопасно, по сравнению с варфарином, по данным обзора 13 РКИ, включавших более 67000 пациентов [Bruins Slot K.M. et al., 2018]. По данным крупного ретроспективного исследования, основанного на анализе применения всех трех ПОАК у большой популяции пациентов в реальной клинической практике, приверженность терапии ПОАК составляет менее 50% что значительно увеличивает частоту развития инсульта у пациентов с высоким риском ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) [Yao X. et al., 2016]. Кроме того, в РФ вопрос о применении ОАК в повседневной клинической практике при лечении больных ФП изучен недостаточно.

Наиболее значимой проблемой большинства РКИ является то, что группы пациентов в них, создаваемые в ходе рандомизации, сходны друг с другом по клиническим характеристикам, но не отражают реальную популяцию пациентов с данной патологией. При включении пациентов в РКИ всегда имеет место ряд строгих критериев включения и не включения. Так, например, когорта больных ФП, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания в недостаточной степени представлена в РКИ. Еще одним недостатком РКИ являются ограниченные сроки наблюдения. Особенно важной данная проблема представляется в случае антикоагулянтов, которые у пациентов с неклапанной ФП применяются для профилактики ТЭО и требует длительного наблюдения. Насущной является проблема экстраполяции полученных в ходе РКИ данных на реальную клиническую практику, для решения которой в последнее время все большую популярность набирают медицинские регистры [Решетько О.В. и соавт., 2019]. Регистр пациентов – это организованная система, которая использует

наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных и которая служит predetermined научной, клинической или организационно-методической цели [Gliklich R.E. et al., 2014]. Таким образом, регистр можно охарактеризовать как проспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование.

В проспективных регистрах включение пациентов является сплошным, что позволяет оценить коморбидность, лечение и исходы в реальной популяции пациентов с данной патологией. Сравнивая данные регистра и РКИ, можно оценить, насколько репрезентативной по клиническим характеристикам пациентов является отобранная группа пациентов в последних. Однако отсутствие рандомизации на группы терапии ограничивает доказательную силу регистров в отношении эффективности и безопасности лечения и требует тщательно подобранных статистических методов интерпретации результатов. Таким образом, с помощью регистра можно только оценить, возможен ли перенос данных, полученных в РКИ на реальную популяцию пациентов. Стоит отметить, что отсутствие РКИ для ряда препаратов в определенной клинической ситуации искусственно снижает их уровень доказанности в клинических рекомендациях [Решетько О.В. и соавт., 2019]. Так, в европейских и отечественных рекомендациях данные РКИ обладают высоким уровнем доказательности (А и В), в то время как результаты регистров относятся к низкому уровню доказательности – уровню С [Марцевич С.Ю. и соавт., 2016]. Данное обстоятельство может повлиять на принятие врачом решения в конкретной клинической ситуации. Наблюдательные исследования (изучение «реальной клинической практики») полезны для описания того, как ПОАК используются в повседневной клинической практике, но, как правило, не могут быть использованы для сравнения эффектов лечения тем или иным ПОАК [Fanaroff A.C. et al., 2018].

1.2.1 Общая характеристика зарубежных и российских регистров

В течение последних 20 лет был организован ряд крупных международных

многоцентровых регистров по изучению антитромботической терапии больных с ФП. Однако вследствие динамического изменения подходов к профилактике ишемического инсульта, выхода на рынок ПОАК и различия в дизайне проводимых регистров, целесообразно проводить их анализ по группам [Решетько О.В. и соавт., 2019]

Первая группа регистров больных ФП, включение пациентов в которые началось до внедрения в клиническую практику ПОАК, имели схожие критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет и подтвержденный диагноз ФП по данным ЭКГ на момент включения или в предшествующие 12 месяцев. Набор пациентов осуществлялся в амбулаторных медицинских учреждениях и специализированных кардиологических стационарах. Одним из самых ранних регистров по изучению ФП стал проспективный многоцентровой наблюдательный регистр Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Целью данного регистра было описание терапии ФП в странах-членах Европейского кардиологического общества и сравнение реальной клинической практики лечения больных ФП с актуальным на тот момент времени клиническим руководством. Включение пациентов осуществлялось с сентября 2003 г. по июль 2004 г. [Nieuwlaat R. et al., 2005].

Еще одним регистром по изучению антитромботической терапии при ФП до выхода на рынок ПОАК был проспективный многоцентровой наблюдательный регистр The in Atrial Fibrillation NETwork (AFNET), целью которого было изучение сердечно-сосудистых факторов риска и особенностей антитромботической терапии у пациентов с ФП, направленной на профилактику развития ишемического инсульта, на разных этапах оказания медицинской помощи населению. Отличительной чертой регистра AFNET являлась оценка терапии, направленной на профилактику инсульта у больных ФП, на этапе, предшествующем включению пациентов в регистр [Nabauer M. et al., 2007, Naeusler K.G. et al., 2015]. Сроки набора пациентов с февраля 2004 г. по март 2006г.

Целью проспективного многоцентрового регистра German Outpatient

Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation (ATRIUM) было описание реальной клинической практики фармакотерапии ФП на амбулаторном этапе в Германии. Анализ лечения больных ФП в специализированных кардиологических стационарах в рамках данного регистра не проводился. Включение пациентов осуществлялось с 2009 г. по 2012 г. [Kirchhof P. et al., 2014].

Вторая группа включает ряд регистров, осуществлявших набор пациентов с ФП в ранний период регистрации данных препаратов, и посвященных оценке антитромботической терапии у больных с впервые выявленной неклапанной ФП [Решетько О.В. и соавт., 2019]. Включение пациентов в регистр The Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) началось до выхода ПОАК (фаза 1). Целью регистра было исследование характеристик пациентов, влияющих на выбор антитромботической терапии у больных с неклапанной ФП и получение данных об исходах антитромботической терапии в реальной клинической практике. Включение пациентов в регистр проводилось с мая 2011 г. по январь 2013г. [Huisman M.V. et al., 2016]. Во второй фазе GLORIA-AF анализировалась реальная клиническая практика профилактики ишемического инсульта у больных ФП после выхода на рынок ПОАК [Mazurek M. et al., 2017]. Набор пациентов осуществлялся с ноября 2011 г. по декабрь 2014 г. Критерии включения в обеих фазах регистра были схожи: впервые диагностированная неклапанная ФП в течение не более 3 месяцев до включения в исследование и риск развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 1. Критериями не включения являлись механические клапаны сердца, пороки сердца, требующие хирургического лечения, прием ПОАК или варфарина в течение предшествующих 60 дней.

Похожий дизайн исследования в раннюю эпоху внедрения ПОАК в клиническую практику терапии больных ФП имели регистры ORBIT-AF и GARFIELD-AF.

Регистр ORBIT-AF включал два отдельных проспективных наблюдательных мультицентровых регистра: ORBIT-AF I и ORBIT-AF II. Целью регистра амбулаторных пациентов Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial

Fibrillation I (ORBIT-AF I) было изучение особенностей терапии ФП в реальной клинической практике и изучение причин недостаточного назначения антикоагулянтов у пациентов с показаниями к их назначению. Пациенты включались в регистр в период с июня 2010 г. по август 2011 г. По данным регистра была проведена оценка влияния риска развития инсульта и геморрагических осложнений на прием ПОАК. Стоит отметить, что дизайн ORBIT-AF I в отличие от GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF II не подразумевал ограничения по давности выявления ФП. В регистр не включались пациенты с ФП, вызванной обратимой причиной (например, послеоперационной ФП), а также больные, у которых предполагаемая продолжительность жизни была менее 6 месяцев [Piccini J.P. et al., 2011, Cullen, M.W., et al., 2013]. С февраля 2013 по январь 2016 год в США была организована вторая часть регистра ORBIT-AF II, которая была сфокусирована на оценке применения ОАК у пациентов с впервые выявленной ФП, диагностированной в течение 6 месяцев до включения в исследование, или переходом на ПОАК в течение предыдущих 3 месяцев [Steinberg B.A. et al., 2014].

Международный проспективный регистр The Global Anticoagulant Registry in the FIELD - Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) был организован с целью оценки антикоагулянтной терапии и ее исходов у пациентов с неклапанной ФП и одним дополнительным фактором риска развития ишемического инсульта. Регистр включал в себя 6 когорт, первая из которых была ретроспективной (n=10614), а остальные пять проспективными (n=50000). В ретроспективную когорту включали пациентов с ФП, диагностированной в течение 6-24 до включения в исследование. Включение пациентов проводилось с декабря 2010 г. по июль 2016г. [Kakkar A.K. et al., 2012].

В третью группу можно отдельно выделить два проспективных многоцентровых регистра больных ФП, организованных в ранний период внедрения ПОАК в клиническую практику и включавших пациентов со всеми формами ФП. Отметим, что в обоих регистрах включение пациентов производилось как на амбулаторном этапе лечения, так и в условиях стационара.

Общими критериями включения были возраст пациентов старше 18 лет и зарегистрированная ФП по данным ЭКГ в течение предшествующих дате включения пациентов 12-ти месяцев [Решетько О.В. и соавт., 2019]

Целью проспективного наблюдательного многоцентрового регистра The EURO observational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) была оценка клинических характеристик пациентов с ФП и определение основных факторов, влияющих на назначение ОАК в реальной клинической практике. Всего за период с октября 2013 г. по сентябрь 2016 г. было включено 11096 больных ФП [Boriani G. et al., 2018].

The PREFER in AF registry (Prevention of thromboembolic events –European Registry in Atrial Fibrillation) – проспективный наблюдательный регистр, построенный на одномоментном сборе информации о больных ФП на момент включения в регистр и наблюдении за пациентами в течение последующего года. Целью регистра являлось описание клинических характеристик пациентов с ФП и их терапии, направленной на профилактику ТЭО и, в частности, ишемического инсульта. Всего с января 2012 г. по январь 2013 г. в регистр было включено 7243 больных ФП [Kirchhof P. et al., 2014].

В России на данный момент времени число регистров по изучению антитромботической терапии при ФП ограничено. В ряде городов Российской Федерации (Рязань, Москва, Курск, Ярославль, Тула) был организован амбулаторно-поликлинический Регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Проблеме изучения профилактики ишемического инсульта у больных ФП посвящен регистр ПРОФИЛЬ. Кроме этого был организован региональный регистр больных ФП в Омске. В двух регистрах по изучению больных с ИМ и ишемическим инсультом была освещена проблема недостаточного назначения ОАК больным с ФП [Решетько О.В. и соавт., 2019]

РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА-КЛИНИКА (Москва) имели схожие критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше, наличие у пациента диагнозов ФП, АГ, ИБС, ХСН (в различных комбинациях в регистрах РЕКВАЗА Курск и Рязань и сочетание всех четырех в РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Отличием

данных регистров было то, что в регистре РЕКВАЗА включение пациентов осуществлялось в поликлинических учреждениях здравоохранения, в Курском регистре включение пациентов в регистр осуществлялось в отделениях терапии, кардиологии, неотложной кардиологии, неврологии, эндокринологии больницы скорой медицинской помощи (БСМП), а в Московском регистре РЕКВАЗА анализ проводился как на амбулаторном этапе, так и на этапе стационарного лечения.

Целью регистра РЕКВАЗА было изучение структуры факторов риска, сопутствующей патологии у больных ФП, а также оценка качества диагностики и лечения ФП в реальной практике. Включение пациентов в регистр продолжалось с марта 2012 г. по февраль 2013 г. Всего в регистр было включено 3690 пациентов [Лукьянов М.М. и соавт., 2014]. В регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА оценивалась частота назначения ОАК, а также преобладание больных ФП антикоагулянтной терапии. В регистр с 01.04.2013 по 31.12.2014 г. было включено 3696 пациентов. Отличительной чертой регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА является оценка медикаментозной терапии на амбулаторном этапе до поступления в стационар и после выписки из стационара (в среднем через $24,1 \pm 5,9$ мес. наблюдения), в ходе чего также оценивалась приверженность пациентов к терапии [Степина Е.В. и соавт., 2017]. В РЕКВАЗА г. Курск была проведена оценка лечения больных ФП, а также частота повторных госпитализаций и исходы на этапе после выписки из стационара. Включение пациентов в регистр осуществлялось с июня 2013 по май 2014 г. [Михин В.П. и соавт., 2017].

Описание характеристик больных ФП с точки зрения клинического течения болезни в сравнении с больными, не страдающими ФП, было одной из задач, поставленных в рамках регистра ПРОФИЛЬ. В данный регистр включались все больные, обратившиеся в отдел профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ с целью консультации. Включение пациентов осуществлялось с начала января 2012 г. по конец марта 2013 г. За указанный период времени в регистр был включен 671 пациент [Марцевич С.Ю. и соавт., 2014].

Организаторами регионального регистра больных ФП г. Омска была поставлена цель дать клиническую характеристику больным ФП и оценить

реальную клиническую практику назначения антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта и системных ТЭО. В регистр включались больные ФП, госпитализированные по неотложной помощи в терапевтическое отделение бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница №11» в течение 2013 г [Кореннова О.Ю. и соавт., 2015].

Целью регистра Рекваза-Ярославль было изучение клинических форм ФП, структуры кардиоваскулярных факторов риска и сопутствующей патологии у больных ФП, мониторинг осложнений и смертности при ФП, а также оценка качества диагностики и лечения данного нарушения ритма в реальной амбулаторно-поликлинической практике. Объектом исследования являлись амбулаторные карты пациентов, проживающих в районе обслуживания одной из поликлиник г. Ярославля. Сроки включения в исследование с 01 января по 31 декабря 2013 г. Мониторинг заболеваемости и смертности этих пациентов в течение 12 мес. осуществлялся при помощи контактов с больными, их родственниками и лечащими врачами [Якусевич В.В. и соавт., 2015].

Проблемы антитромботической терапии ФП были также рассмотрены в Люберецком исследовании смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС). В исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз острого ИМ [Марцевич С.Ю. и соавт., 2012].

Ретроспективно-проспективный регистр ЛИС-2 был направлен на создание «портрета» пациента с мозговым инсультом (МИ). В регистр включались пациенты с подтвержденным клиническим диагнозом МИ (по ишемическому или геморрагическому типу) или ТИА, госпитализированные в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. Ретроспективная часть была построена на анализе медицинской документации пациентов. Проспективная часть исследования предусматривала установление жизненного статуса пациентов не ранее, чем через 1 год после выписки из стационара [Марцевич, С.Ю. и соавт., 2015].

1.3 Фармакогенетика и фармакокинетика оральных антикоагулянтов

В течение долгих лет основным препаратом для лечения и профилактики ишемического инсульта на фоне ФП являлся варфарин – ОАК из группы препаратов кумаринового ряда. Варфарин блокирует в печени субъединицу 1 витамин К эпоксидредуктазного комплекса (*VKORC1*), что тормозит процесс восстановления витамина К и приводит к угнетению образования витамин К-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX, X [Ufer M., 2015, Donohue M.M. et al., 2011]. Варфарин представляет собой смесь стереоизомеров- R-варфарина и более активного S-варфарина, главным образом обуславливающего антикоагулянтный эффект. Биодоступность варфарина высокая, при этом прием пищи на нее не влияет. Варфарин на 97% связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация (*C max*) в плазме крови достигается через 4 ч. после приема внутрь. Период полувыведения ($T_{1/2}$) варфарина 40 часов (24-33 часа у S-энантиомера и 35-58 часов у R-энантиомера) [Ufer M., 2015].

Метаболизм варфарина осуществляется в печени с участием изофермента цитохрома P-450 *CYP2C9*, ответственного за метаболизм преимущественно S-стереоизомера варфарина, с образованием неактивных метаболитов. В метаболизме R-варфарина принимают участие также изоферменты цитохрома P-450 *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19* и др. [Wadelius M. et al., 2005, Lindh J.D. et al., 2009]. Установлено, что у пациентов с полиморфизмом гена *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* требуется снижение дозы варфарина с целью получения надлежащего антикоагулянтного эффекта и поддержания целевых значений МНО. У гомозигот **2*2* и **3*3* доза варфарина была на 36% и 78,1% соответственно ниже, чем у гомозигот **1*1*. Помимо этого полиморфизм *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* влияет на фармакокинетику варфарина, увеличивая время, необходимое на достижение равновесной концентрации ЛП в крови [Lindh J.D. et al., 2009]. Варфарин является субстратом эффлюксного транспортного гликопротеина Р (*ABCB1*, кодируется геном *MDR1*). Элиминация метаболитов происходит через почки.

Многие исследователи рассматривали ген *VKORC1* в качестве наиболее

важного гена в фармакогенетике варфарина. Мета-анализ 19 исследований по изучению влияния полиморфизма гена *VKORC1* на режим дозирования варфарина, который включил 4621 пациента, показал, что наличие С-аллеля в гене *rs9934438*, А-аллеля в *rs7294* и G аллеля в *rs9923231* было ассоциировано с потребностью в увеличении дозы варфарина [Yang L. et al., 2010].

Существует еще один цитохром *CYP4F2*, который участвует в метаболизме витамина К и при нормальном функционировании снижает уровень синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови в печени. В настоящее время имеются данные, что полиморфизм гена цитохрома *CYP4F2*3* ассоциируется с более высоким уровнем витамина К1 в печени, что требует увеличения суточной дозы варфарина на 1-2,5 мг в сут. с целью достижения необходимого антикоагулянтного эффекта [Caldwell M.D. et al., 2008, Scott S.A. et al., 2010].

Дабигатран - прямой ингибитор тромбина, утвержденный для профилактики ишемического инсульта у больных с неклапанной ФП. Биодоступность дабигатрана низкая и составляет 3-7%, он на 35% связывается с белками плазмы крови [Blech S. et al., 2008, Ufer M., 2010]. Максимальная плазменная концентрация (C max) достигается через 1-3 ч после приема, при этом прием вместе с пищей замедляет достижения пиковой концентрации препарата. T_{1/2} у здоровых людей составляет 12-17 ч. [Ufer M., 2010, Paré G. et al., 2013].

Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое, подвергаясь гидролизу печеночной эстеразой CES1 плазмы крови, превращается в активный метаболит дабигатран [Ganetsky M. et al., 2011, Merali Z. et al., 2014, Ishiguro N. et al., 2014]. Система цитохрома Р-450 играет незначительную роль в общем клиренсе дабигатрана, как следствие низкий риск межлекарственного взаимодействия дабигатрана с другими лекарственными препаратами на уровне системы цитохрома Р-450. Дабигатран в терапевтических дозах не способен индуцировать или ингибировать цитохром Р-450 [Blech S. et al., 2008, Ufer M., 2010]. Транспортёр для дабигатрана является гликопротеин Р, кодируемый геном *ABCB1*, при этом отсутствуют литературные данные об индукции или ингибировании дабигатраном гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р. Более

80% дабигатрана выводится почками в неизменном виде, преимущественно путем гломерулярной фильтрации [Gong I.Y. et al., 2013]. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 50 мл/мин) отмечается увеличение концентрации дабигатрана в плазме крови в 2,3 раза по сравнению с пациентами с клиренсом креатинина >80 мл/мин. У больных с серьезным нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) площадь под кривой концентрация-время (AUC) при приеме дабигатрана увеличивается в 6 раз, а $T_{1/2}$ удваивается и достигает 28 ч.

Несмотря на то, что дабигатран как и другие ПОАК принимается в фиксированной дозе, существуют индивидуальные различия в плазменной концентрации препарата, которые могут достигать 30%. Исследование 1694 пациентов европейской расы, получавших терапию дабигатраном, в РКИ RELY показало, что полиморфизм *rs2244613* в гене, кодирующем эстеразу CES1 ассоциировался со снижением плазменной концентрации дабигатрана у данных пациентов и меньшим риском развития любых кровотечений. Имеются литературные данные, подтверждающие ассоциацию полиморфизма гена *ABCB1 rs4148738 A>G* с достоверным повышением плазменной концентрации дабигатрана [Paré G. et al., 2013, Sychev D.A. et al., 2018]. Одновременное применение дабигатрана с ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения или кларитромицина) приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови [Paré G. et al., 2013].

Данные систематического обзора, основанного на анализе данных 13 клинических испытаний, включивших 3144 пациента демонстрируют, что пиковая концентрация (C_{max}) дабигатрана у носителей аллеля *ABCB1 rs1045642 CC* была ниже, чем у носителей аллеля *TT*. У носителей аллеля *ABCB1 rs2032582 GG* C_{max} дабигатрана была ниже, чем у носителей аллеля *A/T*. У носителей аллеля *rs1045642 CC* площадь под кривой концентрация-время (AUC) была меньше, чем у носителей аллеля *TT*. При этом в данном мета-анализе не было выявлено влияния полиморфизма гена *ABCB1 rs4148738* на фармакокинетику дабигатрана

[Xie Q. et al., 2018]. Таким образом, оба гена *ABCB1* и ген *CES1* кодируют белки, влияющие на фармакокинетику дабигатрана и влияющие на вариабельность его концентрации в плазме крови. Все выше перечисленное свидетельствует о необходимости индивидуализированного подбора дозы дабигатрана у конкретного пациента с ФП.

Ингибиторы Ха фактора свертывания крови аписабан и ривароксабан утверждены Европейской ассоциацией кардиологов в качестве антикоагулянтных препаратов для профилактики венозных ТЭО у пациентов, подвергающихся операции по замене тазобедренного или коленного суставов, для лечения и профилактики повторного тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики развития ишемического (кардиоэмболического) инсульта у больных с неклапанной формой ФП [Connolly S.J. et al., 2009, Granger C.V. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011].

Ривароксабан – прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови, играющего ключевую роль в каскаде коагуляции. Фактор Ха напрямую способствует превращению протромбина в тромбин через протромбиназный комплекс, что приводит к образованию фибринового сгустка и активации тромбоцитов тромбином. Ривароксабан быстро всасывается в кровь, обладает высокой биодоступностью, достигающей 80% и более с достижением максимальной плазменной концентрации в течение 2-4 ч. после приема [Bertoletti L. et al., 2017, Stampfuss J. et al., 2013]. Биодоступность ривароксабана в дозе 10 мг не зависит от приема пищи, в то время как биодоступность при приеме в дозе 20 мг возрастает на фоне приема пищи [Gong I.Y. et al., 2013]. Степень связывания ривароксабана с белками плазмы крови человека, главным образом сывороточным альбумином, достигает 92-95%, и данный процесс является конкурентным [Harder S., 2014]. Кажущийся объем распределения ривароксабана (V_d) составляет около 50 л; $T_{1/2}$ данного препарата составляет 5-9 ч. у здоровых молодых людей и возрастает до 11-13 ч. у пожилых. Ривароксабан имеет два пути элиминации из организма: 36% приходится на долю экскреции почками в неизменном виде (из них 30% подвергается активной почечной секреции, остальные 6% приходятся на

гломерулярную фильтрацию), остальные 2/3 дозы подвергаются метаболической трансформация в печени с участием цитохрома Р-450 *CYP3A4/5*, *CYP2J2*, а также путем гидролиза с последующим выделением неактивных метаболитов почками или с желчью [Gong I.Y. et al., 2013, Chin P.K., 2016, Tran H. et al., 2014, Becker R. et al., 2010]. Ривароксабан в плазме крови не образует активных метаболитов.

В исследовании Сычёва Д.А, с соавторами, посвященном изучению влияния активности *CYP3A* на концентрацию ривароксабана в сыворотке крови у российских пациентов с ТГВ нижних конечностей было установлено отсутствие связи между функцией почек и концентрацией ривароксабана, что согласуется с данными клинических испытаний, допускающих неограниченное применение ривароксабана у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации > 30 мл / мин [Sychev D.A et al., 2018].

Транспортной системой для ривароксабана является система гликопротеина Р и белок устойчивости к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP подсемейство генов *ABCG2*), при этом гликопротеин Р влияет как на всасывание, так и на элиминацию ривароксабана. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ривароксабан является только субстратом цитохрома *CYP3A4*, гликопротеина Р и BCRP и даже в дозе, в 100 раз превышающей терапевтическую, не показал способности к их индукции или ингибированию [Cormac T O'connor. et al., 2017, Gnoth M.J. et al., 2011]. Ривароксабан можно назначать одновременно с субстратами и умеренными ингибиторами цитохрома *CYP3A4* и гликопротина Р, однако совместное применение сильных ингибиторов *CYP3A4*, гликопротеина Р и BCRP, таких как антимикотиков из группы азолов (за исключением флуконазола) и ингибиторов ВИЧ-протеазы с ривароксабаном, может замедлить клиренс и элиминацию последнего, что приведет к кумуляции данного препарата в плазме крови и повысит риск развития геморрагических осложнений [Muesk W. et al., 2013]. В ряде публикаций было показано, что ривароксабан мало взаимодействует с субстратом гликопротеина Р дигоксином, субстратом *CYP3A4* и гликопротеина Р аторвастатином [Huang S.M. et al., 2007, Kubitza D. et al., 2006, Holtzman C.W. et al., 2006, Kubitza D. et al., 2012].

В настоящее время исследования фармакогенетики ривароксабана являются весьма ограниченными, однако перспективными являются исследования полиморфизма генов *ABCB1* и генов системы цитохромов P-450 с целью выяснения причин вариабельности фармакокинетики ривароксабана.

Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг включительно. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3-4 ч. после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата. Связывание с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Кажущийся объем распределения ривароксабана (V_d) составляет около 21 л, что свидетельствует о низком уровне распределения в ткани организма. $T_{1/2}$ апиксабана у здоровых людей составляет 8-15 ч. [Bertoletti L. et al., 2017].

Апиксабан имеет несколько путей метаболизма и экскреции из организма: метаболизм с участием системы цитохрома P-450, преимущественно *CYP3A4*, в меньшей степени *CYP1A2*, *2C8*, *2C9*, *2C19*, *2J2* с последующим выделением большей части метаболитов с желчью, через кишечник, а также секреция почками в неизменном виде [Tran H. et al., 2014, Harder S. 2014, Cormac T O'connor. et al., 2017]. Апиксабан не образует активных метаболитов в плазме крови. Почечная экскреция апиксабана составляет около 27% от общего клиренса препарата. В III фазе клинических испытаний проводилась оценка влияния пожилого возраста пациентов, низкого веса и сниженной функции почек на концентрацию и длительность циркуляции апиксабана в плазме крови. Результаты исследований показали, что пожилой возраст пациентов в сочетании с нарушением элиминирующей функции почек ассоциировались с повышенным риском геморрагических осложнений [Chang M. et al., 2016]. В III фазе исследования ARISTOTLE применялась сниженная доза апиксабана (2,5 мг дважды в сутки) у пациентов, отвечающих следующим критериям: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина крови ≥ 133 ммоль/л, в то время как остальные пациенты принимали апиксабан в дозе 5 мг дважды в день. Модель экспозиции апиксабана в

плазме крови показала, что клиренс апиксабана у больных с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) на 40% ниже, чем у людей с неизменной функцией почек. Сниженный клиренс апиксабана приводил к 70% увеличению площади под кривой концентрация-время (AUC) у данной когорты пациентов [Leil T.A. et al., 2010].

Апиксабан является субстратом гликопротеина P и белка устойчивости к раку молочной железы. Исследование полиморфизма *rs4148783* в гене *ABCB1* показало его связь с достижением пиковой концентрации апиксабана [Dimatteo C. et al., 2016]. Данные фармакогенетических исследований апиксабана свидетельствуют о неспособности данного препарата влиять на активность цитохрома P-450 [Wang L. et al., 2010], однако исследования межлекарственного взаимодействия демонстрируют, что применение апиксабана совместно с мощным ингибитором цитохрома P-450 кетоконазолом и умеренным ингибитором дилтиаземом приводило к увеличению площади под кривой AUC апиксабана на 99% и 40% соответственно [Frost C.E. et al., 2015]. Транспортной системой для апиксабана является система гликопротеина P и BCRP.

Несмотря на изученные данные о фармакокинетике ПОАК, фиксированный режим их дозирования, имеются многочисленные данные исследований, показавших вариабельность их плазменной концентрации в реальной клинической практике, в т.ч. среди больных ФП по сравнению с данными РКИ [Chaussade E. et al., 2018, Testa S. et al., 2016, Gulilat M. et al., 2017]. В 2017 году исследование когорты из 44 японских пациентов, получавших лечение по поводу неклапанной ФП показало достоверное увеличение соотношения остаточной концентрации к дозе апиксабана у пациентов с генотипами *CYP3A5*1/*3* или **3/*3* (*rs776746*) и *ABCG2 421A > A* (*rs2231142*) по сравнению с генотипами *CYP3A5*1/*1* и *ABCG2 421C > C* соответственно; генотипы *1236C > T* (*rs1128503*), *2677G > T* (*rs2032582*) и *3435C > T* (*rs1045642*) гена *ABCB1* не влияли на это соотношение [Ueshima S. et al., 2017]. В исследовании, посвященном влиянию полиморфизма генов *ABCB1* и *CYP3A5* на фармакокинетику апиксабана у пациентов с ФП и острым инсультом, не было выявлено значительного влияния полиморфизма генов *ABCB1 rs1045642*

и *rs4148738*, а также *CYP3A5 rs776746* на фармакокинетику аписабана [Kryukov A.V. et al., 2018].

Фармакодинамические эффекты ПОАК, в частности ингибиторов Ха фактора свертывания крови аписабана и ривароксабана напрямую коррелируют с их плазменной концентрацией. Поскольку ФП зачастую ассоциируется с такими состояниями, как АГ, ХСН, ИБС, ожирение, СД, ХБП, у данных пациентов остро возникает проблема высокого риска межлекарственного взаимодействия. Назначение препаратов ингибиторов гликопротеина Р, индукторов и ингибиторов соответствующих фракций цитохрома Р-450, а также препаратов, способных вытеснить ПОАК из связи с белками плазмы крови, потенциально может привести к изменению концентрации ПОАК в плазме крови и, соответственно, усилению их фармакодинамических эффектов, что повышает риск развития геморрагических осложнений и требует индивидуального подбора дозы в конкретной клинической ситуации.

Система цитохромов Р-450, главным образом *CYP3A4/3A5* и транспортная система гликопротеина Р играют существенную роль в метаболизме данных препаратов, что влияет на плазменную концентрацию ПОАК и достижение надлежащего уровня антикоагуляции у больных ФП.

Изоферменты *CYP3A4*, *CYP3A5* кодируются соответствующими генами *CYP3A4*, *CYP3A5*, следовательно полиморфизм данных генов может оказывать влияние на активность данных изоферментов. Имеются литературные данные, что у пациентов с генотипом GG по полиморфному маркеру *6986A>G* гена *CYP3A5*, экспрессируется неактивная форма данного изофермента [Пономаренко Т.М. и соавт., 2012]. Большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами по мутантному аллелю *G CYP3A5 (6986 A>G)*. Наличие даже одного аллеля А в указанном полиморфизме повышает активность изофермента [Quaranta S. et al., 2006].

Обзор литературных данных другого изофермента системы цитохромов Р-450 показал, что аллель *CYP3A4*22* снижает активность *CYP3A4* в печени, что приводит к замедлению метаболизма субстратов данного изофермента, их

накоплению в плазме крови и пролонгированию эффекта [Wang D. et al., 2011].

P-гликопротеин- АТФ-связывающий транспортер, кодируемый геном *ABCB1*, осуществляющий энергозависимый транспорт субстратов через клеточную мембрану и ограничивающий проникновение ксенобиотиков через биологические мембраны. Экспрессия *ABCB1* на апикальной мембране энтероцитов ограничивает абсорбцию, а его локализация на мембране гепатоцитов и клетках почечных канальцев усиливает билиарную и почечную экскрецию. У пациентов, принимающих ривароксабан, экспрессия гена *ABCB1* на мембране эпителия почечных канальцев особенно важна, учитывая, что более трети дозы выводится в неизменном виде с мочой.

Ген *ABCB1* локализуется в 7 хромосоме и состоит из 29 экзонов. Ген *ABCB1(MDR1)*, кодирующий P-гликопротеин, обладает высокой степенью полиморфизма. На данный момент в литературе имеются данные более чем о 60 единичных нуклеотидных заменах в данном гене, большинство из которых обычно локализованы в цитоплазматическом пространстве и могут влиять на субстратную специфичность гликопротеина P, как правило, снижая скорость элиминации субстрата [Ambudkar S.V. et al., 2003, Kroetz D.L. et al., 2003].

Полиморфизм *3435C>T* гена *ABCB1* представляет собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении *3435*. Генотип *TT* данного полиморфизма приводит к снижению экспрессии гена *ABCB1* и уменьшению содержания P-гликопротеина, в результате происходит замедление выведения его субстратов и повышение их концентрации в плазме крови [Hoffmeyer S. et al., 2000, Hitzl M. et al., 2003, Drescher S. et al., 2002, Siegsmund M. et al., 2002, Marzolini P. et al., 2004]. Подобные данные получены в отношении дигоксина, плазменная концентрация которого почти на 40% выше у лиц с генотипом *3435 TT* по сравнению с генотипом *3435 CC* [Hoffmeyer S. et al., 2000]. В связи с риском развития дигоксинной интоксикации у пациентов с *ABCB1 3435 TT* Сычёвым Д.А. с соавт. было предложено начинать лечение дигоксином с половины терапевтической дозы [Сычёв Д.А. и соавт., 2006].

В исследовании, посвященном изучению влияния единичного

нуклеотидного полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана *in vitro*, было показано, что полиморфизм *3435C>T* гена *ABCB1* не оказывал значительного влияния на внутриклеточное накопление ривароксабана по сравнению с диким генотипом [Sennesael A.L. et al., 2018]. Сычёв Д.А. с соавт. в исследовании, посвященном влиянию полиморфизма генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *ABCB1* на фармакокинетику ривароксабана у пациентов, подвергающихся тотальному эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов, изучили гаплотипы *ABCB1 rs1045642 — CYP3A4 rs35599367* и *ABCB1. rs4148738 — CYP3A4 rs35599367*. Достоверных различий в минимальных равновесных концентрациях ривароксабана между мутантными гаплотипами и дикими гаплотипами выявлено не было [Sychev D. et al., 2019].

В другом исследовании Сычёва Д.А. с соавт., посвященном оценке риска межлекарственного взаимодействия между ривароксабаном и БМКК у пациентов с неклапанной ФП старше 80 лет, были получены данные о том, что в группе пациентов, принимающих ривароксабан совместно с ингибитором *CYP3A4* и гликопротеина Р верапамиллом, показатели ПВ, минимальной равновесной концентрации (*C min, ss*) и частота развития клинически значимых небольших кровотечений были достоверно выше по сравнению с группой пациентов, принимавших ривароксабан+ амлодипин, и контрольной группой, принимавших изолированно ривароксабан [Sychev D. et al., 2020].

В исследовании, посвященном изучению влияния полиморфизма гена *ABCB1* и назначения ингибитора *ABCB1* и *CYP3A4* кларитромицина на индивидуальную вариабельность плазменной концентрации дабигатрана и ривароксабана у здоровых людей, было доказано, что полиморфизм гена *ABCB1* достоверно не влиял на фармакокинетику обоих ПОАК. Однако одновременное применение кларитромицина приводило более чем к двукратному повышению плазменной концентрации обоих ПОАК вне зависимости от генотипа [Gouin-Thibault I. et al., 2017].

Исследование влияния полиморфизма генов *ABCB1* и *CYP3A5* на фармакокинетику апиксабана у больных с неклапанной ФП и острым инсультом

продемонстрировало, что полиморфизм гена *ABCB1* (*rs1045642* и *rs4148738*) и *CYP3A5* (*rs776746*) не влияет на фармакокинетику аписабана. Фармакокинетика аписабана в группах пациентов с разными генотипами достоверно не различались, и было выявлено отсутствие статистически значимой корреляции между фармакокинетическими параметрами аписабана и метаболической активностью изоферментов *CYP3A* [Kryukov A.V. et al., 2018].

Интересные выводы относительно противоречивости данных о влиянии полиморфизма гена, кодирующего гликопротеин Р на плазменную концентрацию различных субстратов были сделаны китайскими исследователями. Авторы сделали вывод, что у людей со сниженной работой гликопротеина Р «компенсаторно» активируется микросомальное окисление в печени с участием системы цитохромов Р-450 [Zuo X.C. et al., 2014].

При приеме ривароксабана, как и других ПОАК, отсутствует необходимость лабораторного контроля системы гемостаза [Baglin T. et al., 2014]. Однако зачастую некоторые показатели коагулограммы используются в повседневной клинической практике с целью оценки эффективности и безопасности терапии ПОАК. Среди рутинных тестов для оценки действия ривароксабана наиболее чувствительным является протромбиновое время (ПВ) [Cuker A. et al., 2014]. Однако при том, что отмечается линейная зависимость между ПВ и концентрацией ривароксабана (ривароксабан пролонгирует его), данный показатель не позволяет оценить уровень антикоагуляции в целом. Изменение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) менее чувствительно, чем ПВ [Barrett Y.C. et al., 2010]. Хромогенный метод определения анти-Ха активности чувствителен и специфичен для оценки антикоагулянтного действия ривароксабана [Samama M.M. et al., 2012]. Однако этот метод определяет исключительно активность анти-Ха, но не учитывает изменение общего гемостатического потенциала крови под воздействием ингибитора Ха фактора свертывания крови. Именно поэтому анализ ПВ был выбран в качестве основного в данном исследовании для оценки эффективности и безопасности применения ривароксабана.

Дальнейшее исследование полиморфизма гена *ABCB1* и генов *CYP3A4/3A5* является перспективным с точки зрения его влияния на вариабельность минимальной равновесной концентрации ПОАК и разработки метода прогнозирования лекарственного ответа пациента на основании фармакогенетического тестирования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

Объектом первого сплошного ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования были медицинские карты стационарных больных (форма 003/у) с диагнозом «Фибрилляция предсердий» (код по МКБ-10 – I48), последовательно поступивших в кардиологическое отделение одной из больниц г. Саратова с января 2011 г. по декабрь 2012 г. и с

января 2016 г. по декабрь 2017 г. Было проанализировано 211 историй болезней стационарных больных ФП, находившихся на лечении в 2011-2012 гг. и 227 историй болезней пациентов, находившихся на лечении в 2016-2017 гг. Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз неклапанной ФП (код по МКБ-10: I48.0, I48.1, I48.2) ишемического генеза. Критерии исключения: кардиомиопатии не ишемического генеза (I42- I43 по МКБ-10), тиреотоксикоз (E05 по МКБ-10), врожденные пороки сердца (I34- I36 по МКБ-10), ревматические поражения сердца (I01, I05-I09 по МКБ-10), острый коронарный синдром (ОКС) (I20-I24 по МКБ-10), эндокардит (I33 по МКБ-10), миокардит (I40-I41 по МКБ-10), перикардит (I30-I32 по МКБ-10), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (I26 по МКБ-10), выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие протеза сердечного клапана (Z95.2-Z95.4 по МКБ-10).

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

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

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

На каждый случай во всех проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демографические (пол, возраст) характеристики пациентов, данные анамнеза, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, основной диагноз и сопутствующая патология, проводившееся лечение, рекомендации при выписке. Частоту применения ЛП оценивали по основным фармакологическим группам. В работе использована общепринятая шкала оценки значимости рекомендаций, предусматривающая классы рекомендаций (I, IIА, IIВ, III) и уровни доказательности положений (А,В,С). ЛП кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагнозы – МКБ 10.

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

доз (DU 90%- анализ).

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

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

Всего в исследование было включено 86 пациентов с ФП. Критерии включения в исследование: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз неклапанной ФП (код по МКБ-Х: I48.0, I48.1, I48.2), регулярный прием ривароксабана в дозе 20 мг в сутки в течение не менее 5 дней на момент забора крови, подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: кардиомиопатии не ишемического генеза (I42- I43 по МКБ-10), тиреотоксикоз (E05 по МКБ-10), врожденные пороки сердца (I34- I36 по МКБ-10), ревматические поражения сердца (I01, I05-I09 по

МКБ-10), ОКС (I20-I24 по МКБ-10), эндокардит (I33 по МКБ-10), миокардит (I40-I41 по МКБ-10), перикардит (I30-I32 по МКБ-10), ТЭЛА (I26 по МКБ-10), выраженные структурные изменения клапанов сердца по данным ЭХОКГ, наличие протеза сердечного клапана (Z95.2-Z95.4 по МКБ-10), одновременный прием ЛП ингибиторов *CYP3A4* и гликопротеина Р (кетоконазола, амиодарона, верапамила, дилтиазема, тикагрелора, кларитромицина) и индукторов *CYP3A4* и гликопротеина Р (рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина), клиренс креатинина <15 мл/мин, выраженные поражения печени

У каждого пациента, включенного в исследование, был произведен забор 6 мл цельной крови из локтевой вены в пробирку с К2-ЭДТА для фармакогенетического тестирования. Забор плазмы крови с помощью аппарата VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирку с гепарином натрия проводился для оценки минимальной равновесной концентрации ривароксабана в плазме крови перед приемом очередной дозы ривароксабана на 5-6 день от начала терапии. Образцы крови до анализа замораживались при температуре -70 градусов Цельсия. Параллельно с этим у пациентов проводился забор крови для определения ПВ, которое осуществлялось лабораторией медицинской организации, где находился на лечении пациент.

Генотипирование проводилось в НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью наборов ЗАО "Синтол" (Москва, Российская Федерация). Носительство генов *CYP3A5*3* и *ABCB1* (C3435T) определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с использованием наборов "SNP-Screen" ЗАО "Синтол" (Москва, Российская Федерация). Программа, включала предварительную денатурацию при 95°C, которая длилась 3 минуты, затем 40 циклов по 15 секунд денатурации при 95°C, затем отжиг при 60°C в течение 40 секунд. Носительство генов *ABCB1* (rs4148738) и *CYP3A4*22* определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) с использованием коммерческих наборов "TaqMan®SNP Genotyping Assays" фирмы Applied Biosystems (Фостер Сити,

Калифорния, США) и "Q5® HF DNA Polymerase" фирмы New England Biolabs (Ипсвич, Массачусетс, США). Программа включала предварительную денатурацию при 95°C, которая длилась 2 минуты, затем 39 циклов по 15 секунд денатурации при 95°C, затем отжиг при 56°C в течение 1 минуты. Полиморфизмы генотипов определяли с помощью Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Определение концентрации ривароксабана проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС). Agilent 1200 HPLC - система состоит из 4-канального насоса, дегазатора подвижной фазы и термостата хроматографических колонок. Хроматографическое разделение проводили с использованием колонки Agilent Extend-C18 (2,1*100 мм, 3,5 мкм) при температуре 40°C. Подвижная фаза: Раствор "А" (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты были разбавлены унифицированной водой до 1 л) и раствор "В" (50 мл 0,1 М раствора ацетата аммония и 5 мл муравьиной кислоты были разбавлены ацетонитрилом до 1 л). Хроматографическое разделение проводили в режиме изократического элюирования при соотношении компонентов "А": "В" = 70:30. Скорость потока хроматографической подвижной фазы составляла 0,3 мл/мин. Объем образца составлял 10 мкл. Анализ проводился в течение 7 минут. Использовали масс-спектрометр Agilent Triple Quad LC/MS 6410 (тройной квадрупольный тип) с ионизацией электрораспылением в режиме положительной ионизации. Детекция масс-спектров ривароксабана проводилась в режиме мониторинга множественных реакций. Давление газа в распылителе составляло 35 фунтов на квадратный дюйм. Объемная скорость потока сухого газа составляла 11 л/мин, температура десольватации - 350°C. Значение напряжения фрагментации составляло 135 В, напряжение коллизионной ячейки - 25 В. Подготовку образцов проводили методом преципитации белков плазмы. Образцы плазмы крови размораживали при комнатной температуре. Затем 100 мкл плазмы помещали в пробирки Эппендорф, добавляли 250 мкл метанола и 0,1% хлористого водорода 9:1, перемешивали вортексом, оставляли в покое на 10 мин и еще раз

перемешивали. Затем полученные образцы центрифугировали при 9000 RCF в течение 10 мин. Надосадочную жидкость переносили в хроматографические пробирки и помещали в автосамплер. Методика была проверена в диапазоне концентраций 5-1000 нг/мл. Значения прецизионности и точности в пределах прогона и между прогонами не превышали 15% CV (нижний предел количественных значений был ниже 20% CV). Образцы были стабильны после цикла замораживания-размораживания и месяца хранения.

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

Полученные данные обрабатывались с помощью программ Excel и Statistica 13.3 для Windows 10. Частоту применения лекарственных препаратов оценивали по основным фармакологическим группам. Лекарственные препараты кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical). Для описания количественных признаков применялась описательная статистика. Вычислялись средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения, ошибка репрезентативности. Для оценки достоверности различий использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Пирсона, тест ранговой корреляции Спирмена, критерий Крускала- Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни) методы статистического анализа. Для контроля групповой вероятности ошибки использовался метод Бонферони. Различия считались достоверными при $p < 0.05$. При проведении фармакоэпидемиологических исследований, как и при исследовании приверженности пациентов с ФП назначенной в стационаре антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения, мощность выборок была достаточной. Частоты аллелей полиморфизмов оценивались в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга с помощью тестов хи-квадрат [Rodriguez S. et al., 2009]. Анализ влияния сочетания генотипов на величину ПВ проводился при помощи онлайн-инструмента SNPstats [snpstats.net]. При анализе факторов, влияющих на уровень ПВ, проводился многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

3.1.1 Клинико-демографические характеристики больных, включенных в регистры

Клинико-демографические данные больных, включенных в регистры, до внедрения в клиническую практику ПОАК представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП в регистрах до выхода ПОАК (% от общего количества больных)

Показатель	Название регистра			
	Euro Heart Survey (n=5333)	AFNET (n=9545)	ATRIUM (n=3163)	GLORIA-AF I фаза (n=1063)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, лет	69±10	67±13	71,9±9,2	70
Женщины	41,1	39,1	42,1	45,7
Мужчины	58,9	60,9	57,9	54,3
Тип ФП				
Впервые выявленная	18,3	10,9	0	0
Пароксизмальная	28,4	31,1	28,4	62,6
Персистирующая	21,9	20,2	27	33,8
Постоянная	28,9	35,1	43,3	3,7
Не установленная	2,5	2,7	1,2	0
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт	5,6	5,8	10	10,3

ТИА	5,1	2,8	10	-
ИМ	14,5	-	-	9,3
Системные тромбоэмболии	12,3	-	-	-
Сопутствующие заболевания				
ИБС	32,7	25,4	34,5	24,1
АГ	63,8	69,3	83,6	74,8
ХСН	33,6	34	41,7	24,1
СД 2 тип	18,1	21,7	35,1	22,6
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
CHADS ₂ (средний балл)	-	3,7±1,0	2,2±1,3	2,0±1,0
CHADS ₂ DS ₂ -VASc (средний балл)	-	-	3,8±1,7	3,0±1,0

Демографические данные больных ФП, включенных в регистры Euro Heart Survey, AFNET, ATRIUM и GLORIA-AFI фаза до внедрения в клиническую практику ПОАК значительно не различались (таблица 1). Во всех регистрах пациенты с постоянной ФП были значительно старше пациентов с остальными формами ФП.

Риск развития ТЭО у больных ФП в регистре AFNET оценивался по шкале CHADS₂, в ATRIUM и GLORIA-AF по шкалам CHADS₂ и CHADS₂DS₂-VASc (таблица 1). В регистре Euro Heart Survey оценка риска развития инсульта по данным шкалам не проводилась. Средний балл по шкале CHADS₂ был выше в регистре AFNET по сравнению с ATRIUM и GLORIA-AF. Напротив, средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc был выше в регистре ATRIUM, чем в GLORIA-AF [Решетько О.В. и соавт., 2019].

Клинико-anamнестические данные пациентов, включенных в регистры после внедрения в клиническую практику ПОАК, представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 - Клинико-anamнестические данные пациентов с впервые выявленной ФП в регистрах после выхода ПОАК (% от общего количества больных)

Показатель	Название регистра			
	GARFIELD-AF (n=51270)	ORBIT-AF I (n=10132)	ORBIT-AF II (n=11602)	GLORIA-AF II фаза (n=15092)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, лет	69,7	73,5	70,3	71
Женщины	44,2	42,4	41,6	45,5
Мужчины	55,8	57,6	58,4	54,5
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт/ТИА	11,4	15,1	10,8	14,2
ИМ	-	-	-	10,6
Сопутствующие заболевания				
ИБС	19,4	36	26,6	20,3
АГ	76,3	83	79,6	74,6
ХСН	20	32,5	21	24,2
NYHA I ФК	19,2	31,9	33,2	-
NYHA II ФК	48,5	45,9	48,4	-
NYHA III ФК	27,8	20,2	17,3	-
NYHA IV ФК	4,5	2	1,1	-
СД 2 тип	22,1	29,4	26,2	23,1
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
CHADS ₂ DS ₂ -VASC _c =0	2,8	2,2	4,1	2,2
CHADS ₂ DS ₂ -VASC _c =1	12,2	7	10,9	11,7
CHADS ₂ DS ₂ -VASC _c ≥2	85	90,8	85	86,1
HAS-BLED<3	88,8	75,7	85	79

HAS-BLED \geq 3	11,3	24,3	15	9,1
-------------------	------	------	----	-----

Во всех регистрах риск развития ТЭО оценивался по шкале CHADS₂DS₂-VASc, риск развития гемorragических осложнений по шкале HAS-BLED. Анализ показал, что больше всего больных ФП с высоким риском ТЭО (CHADS₂DS₂-VASc \geq 2) было в регистре ORBIT-AF I. Кроме этого больные в регистре ORBIT-AF I значительно чаще имели высокий риск кровотечений (HAS-BLED $>$ 3).

Таблица 3 - Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП в регистрах после выхода ПОАК (% от общего количества больных)

Показатель	Название регистра	
	EORP-AF (n=11096)	PREFER in AF (n=7243)
Демографические данные пациентов		
Средний возраст, лет	69,17 \pm 11,42	71,5 \pm 11
Женщины	40,7	39,9
Мужчины	59,3	60,1
Тип ФП		
Впервые выявленная	15,6	-
Пароксизмальная	25,7	30
Персистирующая	19,1	24
Длительно персистирующая	4,3	7,2
Постоянная	33,5	38,8
Не установленная	1,7	-
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе		
Ишемический инсульт/ТИА/ Системная эмболия	20,8	15,5
ИМ	12,1	10,7
Сопутствующие заболевания		

ИБС	29,3	23,4
АГ	62,1	72
ХСН	39,5	21,3
III-IVФК по NYHA	35,9	-
СД 2 тип	23	22,4
Риск ТЭО и геморрагических осложнений		
CHADS ₂ DS ₂ -VASc (средний балл)	3,14±1,77	3,4±1,8
CHADS ₂ DS ₂ -VASc=0	-	4,4
CHADS ₂ DS ₂ -VASc=1	-	9,2
CHADS ₂ DS ₂ -VASc≥2	-	77,3
HAS-BLED (средний балл)	1,56±1,07	2,0

Средний риск по шкале CHADS₂DS₂-VASc в обоих регистрах был приблизительно одинаковым и составил более 3. В обоих регистрах высокий риск развития ТЭО был значительно чаще ассоциирован с постоянной формой ФП.

Таблица 4 - Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП, включенных в отечественные регистры (% от общего количества больных)

Показатель	Название регистра					
	РЕКВАЗА (n=530)	РЕКВАЗА- КЛИНИКА (n=285)	РЕКВАЗА- Курск (n=502)	РЕКВАЗА- Ярославль (n=215)	Профиль (n=99)	Омск (n=474)
Демографические данные пациентов						
Средний возраст, лет	72,3±10	73,9±10	70,9±10,3	73,9±11,1	69±10	73±6,2
Женщины	67	47,4	54,2	63,3	47,5	60,3
Мужчины	33	52,6	45,8	36,7	52,5	39,7
Тип ФП						
Впервые выявленная	0	-	-	4,2	0	1,7

Пароксизмальная	26,4	51,6	8,6	26	56,6	17,9
Персистирующая	24,7	-	33,9	4,2	43,4	28,9
Постоянная	43,2	-	48,8	65,6		51,5
Не установленная	5,7	-	-	0	0	0
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе						
Ишемический инсульт	14,9	21,7	28,7	21,9	9,1	9,7
ТИА			-	3,3	1	
ИМ	20,2	58,9	30,3	-	-	20,9
ТЭЛА	-	-	-	2,3	-	-
Кровотечения	2,1	-	-	-	-	3,8
Сопутствующие заболевания						
ИБС	97,2	100	88	91,2	36,4	94,1
АГ	98,3	100	-	96,7	75,7	97
ХСН	96,8	100	90,2	91,6	30,3	
СД 2 тип	21,1	25,6	-	-	22,2	12
ФП+ИБС+АГ+ХСН	93,2	100	79,3	-	-	-
Риск ТЭО и геморрагических осложнений						
CHADS ₂ DS ₂ -VAsC (средний балл)	4,62±1,6	5,14±1,5	3,8±1,7	-	3,4±1,8	-
HAS-BLED (средний балл)	2,99±1,1	1,59±0,79	-	-	-	-
HAS-BLED<3	69,2	-	-	-	-	90,8
HAS-BLED≥3	30,8	-	-	-	-	9,2

Средний возраст больных ФП во всех отечественных регистрах соответствовал данным Европейских регистров [Nieuwlaat R. et al., 2005, Nabauer M. et al., 2009, Haessler K.G. et al., 2015, Kirchhof P. et al., 2014, Huisman M.V. et al., 2016, Mazurek M. et al., 2017, Piccini J.P. et al., 2011, Cullen M.W. et al., 2013, Steinberg B.A. et al., 2014, Kakkar A.K. et al., 2012, Boriani G. et al., 2018, Kirchhof P. et al., 2014] (таблица 4). Стоит отметить, что в отличие от данных крупных

международных многоцентровых регистров [Nieuwlaat R. et al., 2005, Nabauer M. et al., 2009, Haeusler K.G. et al., 2015, Kirchhof P. et al., 2014, Huisman M.V. et al., 2016, Mazurek M. et al., 2017, Piccini J.P. et al., 2011, Cullen M.W. et al., 2013, Steinberg B.A. et al., 2014, Kakkar A.K. et al., 2012, Boriani G. et al., 2018, Kirchhof P. et al., 2014], доля лиц женского пола в отечественных регистрах РЕКВАЗА-Рязань, Курск, Ярославль и региональном Омском регистре была значительно выше. Частота регистрации больных ФП женского пола в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ соответствовала демографическим данным Европейских регистров, где доля лиц женского пола составляла менее 50% всех пациентов с ФП [Nieuwlaat R. et al., 2005, Nabauer M. et al., 2009, Haeusler K.G., et al. 2015, Kirchhof P. et al., 2014, Huisman M.V. et al., 2016, Mazurek M. et al., 2017, Piccini J.P. et al., 2011, Cullen M.W. et al., 2013, Steinberg B.A. et al., 2014, Kakkar A.K. et al., 2012, Boriani G. et al., 2018, Kirchhof P. et al., 2014]. Частота встречаемости постоянной ФП была максимальной в РЕКВАЗА Ярославль и Омском региональном регистре и почти в два раза превышала частоту встречаемости постоянной формы ФП в Европейских регистрах [Nieuwlaat R. et al., 2005, Haeusler K.G. et al., 2015, Kirchhof P. et al., 2014, Huisman M.V. et al., 2016, Boriani G. et al., 2018, Kirchhof P. et al., 2014]. В регистре ПРОФИЛЬ не было дифференцировки на персистирующую и постоянную формы ФП, так как не всегда было возможно провести четкую границу между ними в силу одномоментности проводимого исследования [Марцевич С.Ю. и соавт., 2014]. Стоит отметить очень высокий уровень кардиальной коморбидности у пациентов, включенных в отечественные регистры. Так, частота ФП ишемической этиологии в Российских регистрах составляет более 95%, в то время как в Европейских регистрах ИБС регистрируется лишь у трети больных ФП. Сочетание ФП и ХСН по данным отечественных регистров имеет место более чем у 90% больных, что в три раза выше аналогичного показателя в международных регистрах [Nieuwlaat R. et al., 2005, Nabauer M. et al., 2009, Haeusler K.G. et al., 2015, Kirchhof P. et al., 2014, Huisman M.V. et al., 2016, Mazurek M. et al., 2017, Piccini J.P. et al., 2011, Cullen M.W. et al., 2013, Steinberg B.A. et al., 2014, Kakkar A.K. et al., 2012, Boriani

G. et al., 2018, Kirchhof P. et al., 2014]. Самой распространенной кардиальной коморбидностью у больных ФП в России так же является АГ, которая имеет место практически у каждого больного ФП. К данным, полученным в международных мультицентровых регистрах, близок регистр ПРОФИЛЬ, частота регистрации ИБС, ХСН и АГ в котором составила 36,4%, 30,3% и 75,7% соответственно [Марцевич С.Ю. и соавт., 2014]. Данные РЕКВАЗА-КЛИНИКА, РЕКВАЗА-Курск, РЕКВАЗА-Ярославль свидетельствуют о том, что практически у трети больных ФП в анамнезе имеются данные о перенесенном инсульте и ТИА [Степина Е.В. и соавт., 2017, Михин В.П. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Решетько О.В. и соавт., 2019]. Частота регистрации инсульта и ТИА в анамнезе у больных ФП в ПРОФИЛЬ, РЕКВАЗА-Рязань и Омском региональном регистре не превышала 15%, что соответствует данным о частоте регистрации ТЭО в анамнезе в международных регистрах. При оценке риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc в регистрах РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-КЛИНИКА, РЕКВАЗА-Курск, ПРОФИЛЬ было выявлено, что практически у всех больных ФП, включенных в регистры, имелись показания к назначению ОАК [Лукиянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Михин В.П. и соавт., 2017, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014].

В регистр ЛИС-2 было включено 960 пациентов с мозговым инсультом (МИ), у 26,8% больных в анамнезе была ФП. У 74,2% больных ФП регистрировалась постоянная форма, у 19,0% – пароксизмальная, у 1,2% – персистирующая форма ФП; у 5,6% больных форма нарушения ритма не была известна. Больничная летальность составила 21,6%, в группе умерших ФП регистрировалась у 40,6% пациентов, что в два раза превышало частоту ФП у пациентов, выписанных из стационара.

Большинство пациентов, включенных в российскую популяцию регистра Gloria AF, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний: 93,6% пациентов имели артериальную гипертензию, 37,4% — ишемическую болезнь сердца, 14,4% имели инфаркт миокарда в анамнезе. 19,3% пациентов имели диагноз сахарного диабета, 56,4% — диагноз хронической сердечной недостаточности, 8,7% пациентов имели в анамнезе инсульт. Оценка риска

инсульта показала, что среднее количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 3,2 балла, при этом 14,4% пациентов имели риск 1 балл, 85,6% пациентов - два и более балла, данный профиль риска сопоставим с данными полученными в общей популяции регистра Gloria AF, а также близки к данным регистра Garfield [Kakkar A.K. et al., 2012, Шляхто Е.В. и соавт., 2017, Решетько О.В. и соавт., 2019].

3.1.2 Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российский регистрах

Частота назначения антитромботических ЛП при ФП по данным регистров до внедрения в клиническую практику ПОАК представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Проводимая антитромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHADS₂DS₂-VASc (% от общего количества больных)

Назначаемые ЛП	Название регистра				
	ATRIUM (n=3163)			GLORIA-AF I фаза (n=713)	
	0 (n=68)	1 (n=208)	2 и более (n=2881)	1 (n=184)	2 и более (n=529)
Антиагреганты	39,7	27,8	22,4	44,5	56,9
АВК	38,2	63,5	75,4	19	20,8
Отсутствие антитромботической терапии	22,1	8,7	2,2	36,4	22,3

Показания к назначению ОАК (по крайней мере один риск развития инсульта) в регистре Euro Heart Survey имело место у 86% больных ФП, из них 67% получали ОАК.

В регистре GLORIA-AF I фаза все пациенты имели показания к назначению

ОАК. При анализе структуры антитромботической терапии в данном регистре использовались данные только Китайской когорты (n=713), которые показали, что лишь 20,3% больных ФП получали ОАК.

На момент включения пациентов в регистр AFNET показания к назначению ОАК (CHADS₂≥2) имели 84,5% больных ФП с инсультом в анамнезе и 29,7% больных ФП без инсульта в анамнезе. В данной группе больных с высоким риском развития ТЭО антикоагулянты получали 70,5% больных с инсультом в анамнезе (81,4% больных получали АВК, 5,2% гепарин, 13,4% получали комбинированную терапию антикоагулянтами и антиагрегантами) и 61,7% больных ФП без инсульта в анамнезе. На момент включения в регистр ATRIUM 97,7% больных имели показания к назначению ОАК (у 6,3% были противопоказания), из них 74,6% больных получали ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами).

На момент повторного наблюдения в регистре AFNET показания к назначению ОАК (CHADS₂≥2) имели 85,4% больных ФП с инсультом в анамнезе и 35,4% больных ФП без инсульта в анамнезе, при этом антикоагулянты в соответствии с показаниями получали 76,4% больных ФП с инсультом в анамнезе (95,3% больных получали АВК, 4,6% гепарин, 10,4% получали совместно антикоагулянты с антиагрегантами) и 69,2% больных ФП без инсульта в анамнезе. Через год в регистре ATRIUM 97,8% больных ФП имели показания к назначению ОАК, из них 70,4% больных получали ОАК изолированно или в сочетании с антиагрегантами.

В регистре AFNET в группе больных, имевших показания к назначению ОАК, на момент включения в исследование и на момент повторного наблюдения 7,6% и 15,9% больных ФП с данными о перенесенном инсульте в анамнезе соответственно получали терапию антиагрегантами. В регистре GLORIA-AF 53,7% больных с умеренным и высоким риском ишемического инсульта получали терапию антиагрегантами.

В регистре Euro Heart Survey 7% больных, имевших показания к назначению ОАК, не получали какой-либо антитромботической терапии. Процент не назначения антитромботической терапии при наличии показаний к ОАК в

регистре GLORIA-AF составил 26%. На момент включения пациентов в регистр ATRIUM 2,6% больных с умеренным и высоким риском развития ишемического инсульта не получали антитромботическую терапию. На момент включения в регистр AFNET у 12% больных ФП с инсультом в анамнезе и 7,7% без инсульта в анамнезе отсутствовало назначение антитромботической терапии. На момент повторного наблюдения 3,6% больных в ATRIUM не получали антитромботическую терапию при наличии показаний к ее назначению; в регистре AFNET данный показатель составил 17,8% в группе больных ФП с перенесенным инсультом и 10,7% у больных ФП без инсульта в анамнезе.

В группе пациентов с низким риском ишемического инсульта в регистрах Euro Heart Survey и GLORIA-AF 49% и 20,3% больных ФП соответственно получали ОАК. В регистре ATRIUM данный показатель на момент включения и через год наблюдения составил 38,2% и 33,3% соответственно.

При анализе данных регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF было выявлено, что в среднем за 4 года частота назначения ОАК значительно увеличилась преимущественно за счет прогрессивного увеличения частоты назначения ПОАК: в GLORIA-AF с 1,9% до 47,6%.; в GARFIELD-AF с 3% до 43%, в ORBIT-AF с 2% до 71%, Обратная тенденция отмечалась в отношении антиагрегантов, частота назначения которых снизилась почти в два раза во всех сравниваемых регистрах за тот же промежуток времени. В силу невысокого процента регистрации впервые выявленной ФП в регистре ORBIT-AF I данная когорта пациентов не была включена в анализ антитромботической терапии в регистрах пациентов с впервые выявленной ФП. В ходе проведенного анализа было выявлено, что около половины больных ФП с CHADS₂DS₂-VAsC=0 получали ОАК: 46,1% в GLORIA-AF и 47% в GARFIELD-AF. Выше всего данный показатель был в регистре ORBIT-AF II, по данным которого 57% с низким риском ишемического инсульта получали ОАК. При анализе антитромботической терапии в группе пациентов с высоким риском ТЭО (CHADS₂DS₂-VAsC \geq 2) по данным регистров GLORIA-AF и GARFIELD-AF было выявлено, что ОАК получали 82,2% и 69% больных ФП соответственно; в регистре ORBIT-AF количество

пациентов, получающих ОАК по показаниям, было значительно выше и достигало 87% [Решетько О.В. и соавт., 2019].

В регистрах EORP-AF и PREFER in AF большинство пациентов получали терапию ОАК (таблица 6).

Таблица 6 - Структура назначения антитромботической терапии (n,% от общего количества больных)

Назначаемые ЛП	Название регистра	
	EORP-AF (n=11096)	PREFER in AF (n=7243)
АВК	49,8	76,2
ПОАК	34,6	6,1
ОАК+антиагреганты	12,3	9,9
Антиагреганты	7,7	11,2
Отсутствие антитромботической терапии	6,4	6,5

Данные регистра PREFER in AF свидетельствуют о том, что две трети больных ФП, получавших варфарин, имели контролируемые значения МНО в терапевтическом диапазоне. По данным EORP-AF варфарин значительно чаще назначался больным с постоянной ФП.

Около 62% пациентов с низким риском развития ишемического инсульта (CHADS₂DS₂-VASc=0) получали терапию ОАК в обоих регистрах. В группе пациентов с умеренным риском развития инсульта (CHADS₂DS₂-VASc=1) ОАК значительно чаще назначались в регистре EORP-AF по сравнению с PREFER in AF (80,9% и 70,1% соответственно). Частота назначения ОАК пациентам с высоким риском ТЭО (CHADS₂DS₂-VASc≥2) была несколько выше в регистре PREFER in AF по сравнению с EORP-AF- 85,6% и около 80% соответственно.

Приведенный анализ антитромботической терапии по данным международных многоцентровых регистров демонстрирует, что процент

назначения ОАК по показаниям значительно вырос после внедрения в клиническую практику ПОАК. Однако данные, полученные из регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF, ORBIT-AF, EORP-AF и PREFER in AF свидетельствуют о недостаточном использовании ОАК у пациентов с высоким риском развития инсульта, при этом около половины больных ФП с получают ОАК при отсутствии факторов риска развития ишемического инсульта. Кроме этого, анализ регистров показывает, что несмотря на данные РКИ о не меньшей эффективности ПОАК по сравнению с варфарином, ПОАК чаще применяются у более молодых пациентов с более низким риском развития инсульта и меньшей кардиальной коморбидностью, в то время как больные ФП с перенесенным ишемическим инсультом в анамнезе, диабетом и ХСН чаще получают варфарин.

По данным регистра FANTASIA, в котором обобщены данные 530 больных ФП, около 32% пациентов получают ПОАК off-label (в превышающих рекомендованные или меньше рекомендованных дозах) [Ruiz Ortiz M., et al., 2018]. По данным одноцентрового регистра, включающего 2272 больных ФП, которым были назначены ПОАК, субоптимальные (ниже рекомендованных) дозы назначались 23% пациентов, при этом не было выявлено отличий в частоте развития ТЭО и кровотечений в группах пациентов, получавших рекомендованные и субоптимальные дозы ПОАК. Выделен ряд факторов, например, возраст и клиренс креатинина, ассоциированные с назначением субоптимальных доз ПОАК [Sato T. et al., 2018].

При анализе данных регистра ORBIT-AF II обнаружено, что значительное число больных ФП (примерно 1 из 8) в США получают ПОАК в отличных от рекомендованных дозах, что ассоциируется с повышенным риском геморрагических осложнений или ТЭО [Steinberg B.A. et al., 2014, Решетько О.В. и соавт., 2019].

В таблице 7 приведены данные антитромботической терапии пациентов с ФП по данным Российских регистров.

Таблица 7 - Структура анти тромботической терапии больных ФП на момент включения в отечественные регистры (% от общего количества больных)

Назначаемые ЛП	Название регистра				
	РЕКВАЗА (n=530)	РЕКВАЗА- КЛИНИКА (n=285)	РЕКВАЗА- Курск (n=502)	Профиль (n=99)	Омск (n=474)
ОАК	4,2	40,4	6,6	49	4,3
АВК	3,6	27,4	-	29	4,3
ПОАК	0,6	13	-	20	0
Антиагреганты	62,3	44,2	39,8	37	82,9
Отсутствие анти тромботической терапии	33,8	15,4	-	-	-

При анализе анти тромботической терапии на момент включения в регистры было выявлено, что выше всего частота назначения ОАК была в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ (таблица 7), в то время как данные остальных регистров свидетельствуют о довольно низком проценте назначения ОАК при наличии показаний к их применению. Стоит отметить отсутствие ПОАК в структуре назначений ОАК в Омском региональном регистре больных ФП. В регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и РЕКВАЗА-Курск в силу анализа терапии больных ФП, находившихся на лечении в стационаре, дополнительно была проанализирована анти тромботическая терапия пациентов на момент выписки из стационара на амбулаторный этап и на амбулаторном этапе после выписки из стационара. Частота назначения ОАК по показаниям на обоих этапах наблюдения была значительно выше в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА и составляла 88,1% и 82% соответственно. Данные регистра РЕКВАЗА-Курск свидетельствуют о тенденции к назначению антиагрегантов вместо антикоагулянтов у больных ФП с высоким риском развития инсульта как при выписке на амбулаторный этап (77% и 17% соответственно), так и через два года после выписки из стационара (61% и

22,4% соответственно).

В рамках регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА проводилась оценка антитромботической терапии у больных с МИ в анамнезе и без него. Подобный подход к оценке антитромботической терапии был и в регистре AFNET. На момент включения в регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА частота назначения ОАК составила 49% в группе больных с инсультом в анамнезе и 37,9% без него. Полученные результаты значительно ниже аналогичных, полученных в регистре AFNET, по данным которого 70,5% больных с инсультом в анамнезе и 61,7% без него получали терапию ОАК. Обратная тенденция наблюдалась на момент повторного наблюдения за пациентами. Так, в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА, в среднем через два года наблюдения, частота назначения ОАК возросла до 83,7% в группе пациентов с МИ а анамнезе и 80% в группе пациентов без него, что значительно выше, чем в регистре AFNET (76,4% и 69,2% соответственно). В обоих регистрах приблизительно 17% больных с МИ в анамнезе не получали ОАК на момент повторного наблюдения.

Как было сказано выше, проблема недостаточного назначения антикоагулянтов при ФП была поднята и в регистрах пациентов с острым ИМ (ЛИС) и МИ (ЛИС-2). Данные регистра ЛИС свидетельствуют о том, что ни один из 7,8% больных ФП с перенесенным ИМ не получал терапию антикоагулянтами. При анализе терапии до референсного МИ в регистре ЛИС-2 было установлено, что лишь 5,7% пациентов в данной группе получали антиагреганты, а ОАК получали менее 1% пациентов с ФП и высоким риском развития инсульта [Марцевич С.Ю. и соавт., 2012, 2015, Решетько О.В. и соавт., 2019].

Согласно имеющимся в регистре Gloria AF данным о российской популяции, 88,36% пациентов получали ОАК для профилактики инсульта, что примерно соответствует доле пациентов российской популяции исследования, у которых были зарегистрированы факторы риска развития инсульта. 11,14% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту и только 0,5% не получали какую-либо антитромботическую терапию [Шляхто Е.В. и соавт., 2017]. Авторы публикации отметили, что согласно данным регистра РЕКВАЗА, собранным в

марте-мае 2012 г, частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП в реальной клинической практике Рязанской области составила 4,4% [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. По их мнению, отличия данных РЕКВАЗА и данных GLORIA AF в отношении частоты назначения ОАК могут быть объяснены региональными различиями подходов к профилактике инсульта у пациентов с ФП, временем сбора данных, спецификой исследовательских центров, принимавших участие в различных регистрах, а также различиями критериев отбора пациентов в исследования [Шляхто Е.В. и соавт., 2017].

По данным небольшого одноцентрового регистра РОК-ФП-2013 частота применения ОАК в группе исследования составила 46,5% (варфарин – 22,4%, ПОАК – 20,7%), антиагрегантов – 60,3%. Причинами неназначения ОАК были противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состоявшегося кровотечения) – 5,2%; неспособность пациента соблюдать рекомендации и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать ПОАК – 25,8%; предпочтение врача, основанное на отказе или предпочтении пациента – 22,4%. Назначение ОАК у пациентов с постоянной формой ФП регистрировалось значительно чаще, чем при пароксизмальной форме ФП [Гайсенюк О.В. и соавт., 2016].

Проведенный анализ ряда крупных регистров пациентов с ФП показал, что имеются общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП и выявил несоответствие практики антикоагулянтной терапии ФП в реальной клинической практике современным рекомендациям по лечению данной патологии, в том числе, выявлены региональные различия тактики антитромботической терапии ФП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития регистров больных ФП, в том числе в России. Причем, несмотря на то, что российские центры принимали и принимают участие в крупных международных регистрах [Шляхто Е.В. и соавт., 2017, European Society of Cardiology, 2020], полностью территория страны не охватывается, поэтому проведение региональных регистров не утрачивает своей актуальности. Регистры ФП позволяют проводить детальный фармакоэпидемиологический анализ терапии

ФП в реальной клинической практике, выявлять существующие проблемы ее фармакотерапии, на основании чего разрабатывать подходы к ее оптимизации.

3.2 Фармакоэпидемиология антитромботических лекарственных препаратов, применяемых для лечения фибрилляции предсердий

3.2.1 Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование

Средний возраст пациентов в 2018 г. был достоверно выше по сравнению с 2011-2012 гг. ($p < 0,05$) и в целом самым высоким за весь период наблюдения (таблица 8). В 2016-2017 гг. было достоверно больше пациентов старше 75 лет, чем в 2011-2012 гг. За 7 лет отмечалась тенденция к достоверному увеличению числа больных ФП женского пола с 39,8% в 2011-2012 гг. до 57,3% в 2018 г. ($p < 0,05$), что может быть связано с ростом выживаемости пациентов с ФП женского пола за указанный период наблюдения.

Таблица 8 - Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП (% от общего количества больных)

Параметр	2011-2012 гг. (n=211)	2016-2017 гг. (n=227)	2018 г. (n=103)
Демографические данные пациентов			
Средний возраст, лет	63,6±0,63*	65,5±0,63	65,73±0,76*
Возраст ≥75 лет	12,3*	19,4*	14,6
Возраст 65-74 года	28,9*	37,9	41,7*
Мужчины	60,2*	44,9*	42,7*
Женщины	39,8*	55,1*	57,3*
Течение ФП			
Бессимптомное	13,3	9,7	17,5

Симптомное	86,7	90,3	82,5
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе			
Ишемический инсульт	9*	12,8*	16,5*
ТИА	0,5	2,2	4,8
ТЭЛА	1,4	4,4	1
Кровотечения	0,5*	5,7*	1,9
ИМ	27,5	22,9	20,4
Сопутствующие заболевания			
АГ	91	86,3#	93,2#
ИБС	100	100	100
ХСН	91,5	88,5#	96,1#
II ФК по NYHA	9,5	8,8	9,1
III ФК по NYHA	56,9*	72,7*#	83,8*#
IV ФК по NYHA	23,7*	12,8*	7,1*
СД 2 тип	11,4*	19,4*	21,3*
Ожирение	80,1*	62,5*	66,1*
Форма ФП			
Впервые выявленная	6,6*	2,2*#	8,7#
Пароксизмальная	4,7	7,5	6,8
Персистирующая	42,3*	36,1#	16,5*#
Постоянная	46,4	54,2	44,7

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

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

Длительность «аритмического» анамнеза у больных ФП в 2011-2012 гг. составила $4,81 \pm 0,3$ лет, в 2016-2017 гг. в среднем $7,56 \pm 0,51$ лет ($p < 0,05$), в 2018г. - $6,87 \pm 0,48$ лет. Бессимптомное течения ФП было зарегистрировано у 13,3% больных в 2011-2012 гг., 9,7% в 2016-2017 гг. Самый высокий процент больных ФП с бессимптомным течением заболевания был зарегистрирован в 2018г. - 17,5% ($p \geq 0,05$). Данный факт может негативно сказываться на обращаемости пациентов

за медицинской помощью и, как следствие, несвоевременном назначении им надлежащей терапии, направленной на профилактику развития ТЭО.

Частота и виды диагностических мероприятий, проводимых у больных ФП в обследованном стационаре, согласуются с минимальным планом обследования больных ФП, обозначенным в рекомендациях РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП.

Анализ ТЭО в анамнезе показал, что у 9,5% пациентов в 2011-2012 гг. ранее были зарегистрированы ишемический инсульт или ТИА. В 2016-2017 гг. частота регистрации данных осложнений в анамнезе у больных ФП была достоверно выше и составила 15% ($p < 0,05$). В 2018г. данные о наличии ишемического инсульта и ТИА в анамнезе имелись у 21,3% больных ФП ($p < 0,05$ по сравнению с 2011-2012 гг.). В 2016-2017 гг. у больных ФП была самая высокая частота регистрации ТЭЛА в анамнезе- 4,4%. Данные о перенесенном ИМ в анамнезе имелись у 27,5% в 2011-2012 гг., 22,9% в 2016-2017 гг. и 20,4% в 2018 г. ($p \geq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о возросшей выживаемости больных ФП с ишемическим инсультом и ТИА за анализируемый промежуток времени, а также более качественной терапии, направленной на профилактику развития инфаркта миокарда у больных ФП.

Самая высокая частота регистрации геморрагических осложнений в анамнезе была в 2016-2017 гг.- 5,7%, что достоверно выше по сравнению с данными 2011-2012 гг., где кровотечения в анамнезе были зарегистрированы лишь у 0,5% больных ФП ($p < 0,05$), что может быть связано с лучшим качеством сбора анамнестических данных у пациентов с ФП. В 2018г. данный показатель не превышал 2%.

У больных ФП был выявлен высокий уровень кардиальной коморбидности- более 90% пациентов на всех этапах наблюдения страдали ИБС, АГ или ХСН. При анализе сопутствующей кардиологической патологии было выявлено достоверное увеличение числа больных ФП с АГ в 2018 г. по сравнению с 2016-2017 гг.- 93,2% и 86,3% соответственно ($p < 0,05$). В 2018 г. достоверно чаще по сравнению с 2016-2017 гг. в структуре диагноза фигурировала ХСН- 96,1% и 88,5% соответственно

($p < 0,05$), при этом в 2018 г. по сравнению с предыдущими годами наблюдения было достоверно больше пациентов с ХСН III ФК по NYHA ($p < 0,05$), число пациентов с IV ФК по NYHA в 2016-2017 гг. и 2018 г. было достоверно ниже по сравнению с 2011-2012 гг. ($p < 0,05$). Клинически выраженная ХСН (II-IVФК по NYHA) достоверно чаще ассоциировалась с постоянной, чем с пароксизмальной ФП во всех группах пациентов ($p < 0,05$). Стоит отметить, что показатели частоты регистрации АГ и ХСН в 2018 г. были самыми высокими за весь период наблюдения. Частота регистрации сахарного диабета 2 типа среди больных ФП в 2016-2017 гг. и 2018 г. была достоверно выше в сравнении с показателем 2011-2012 гг.- 19,4%, 21,3% и 11,4% соответственно ($p < 0,05$). В 2011-2012 гг. было 80,1% больных ФП с абдоминальным ожирением, что достоверно выше аналогичного показателя у больных ФП в 2016-2017 гг.- 62,5% и 2018г.- 66,1% ($p < 0,05$). Данные о возрастающем уровне кардиальной коморбидности могут быть связаны с увеличением возраста больных ФП за указанный промежуток времени. Повышение уровня кардиальной коморбидности утяжеляют течение ФП и ухудшают прогноз в отношении риска развития ишемического инсульта.

В 2011-2012 гг. у 6,7% пациентов была зарегистрирована впервые возникшая ФП, у 4,7% пароксизмальная, 42,2% персистирующая, 46,4% постоянная форма ФП. В 2016-2017 гг. частота регистрации впервые возникшей формы ФП была достоверно ниже- 2,2% ($p < 0,05$). В 2018 г. достоверно чаще регистрировались впервые возникшая и персистирующая формы ФП в сравнении с 2016-2017 гг.- 8,7% и 16,5% соответственно ($p < 0,05$). При этом частота регистрации персистирующей ФП в 2018г. была почти в 2,5 раза ниже, чем в 2011-2012 гг. ($p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о недостаточном уровне выявления ФП на ранних стадиях, когда еще возможно решение вопроса о проведении кардиоверсии, что увеличивает риск развития ТЭО.

При анализе риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (таблица 9) было выявлено, что практически у всех больных на всех этапах наблюдения имелись показания к назначению ОАК. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc в 2018 г. составил $5,36 \pm 0,15$, что достоверно выше по сравнению с 2011-2012 гг.- $4,23 \pm 0,11$

и 2016-2017 гг. - $4,45 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

Таблица 9 - Стратификация риска у больных ФП по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (% от общего количества больных)

Стратификация риска по шкалам	2011-2012 гг. (n=211)	2016-2017 гг. (n=227)	2018 г. (n=103)
Шкала оценки риска ишемического инсульта CHA₂DS₂-VASc			
CHADS ₂ DS ₂ -VASc=0	0	1,8	0
CHADS ₂ DS ₂ -VASc=1	2,4	3,5#	0#
CHADS ₂ DS ₂ -VASc \geq 2	97,6	94,7#	100#
CHA ₂ DS ₂ -VASc, средний балл	$4,23 \pm 0,11^*$	$4,45 \pm 0,12^{\#}$	$5,36 \pm 0,15^{*\#}$
Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED			
HAS-BLED<3	95,3*	89,4*	88,3*
HAS-BLED \geq 3	4,7*	10,6*	11,7*
HAS-BLED, средний балл	$1,17 \pm 0,05^*$	$1,31 \pm 0,06^{\#}$	$1,73 \pm 0,065^{*\#}$

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

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

В 2011-2012 гг. не было пациентов с низким риском развития инсульта (CHA₂DS₂-VASc=0). Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ 2017 г., назначение ОАК должно быть рассмотрено у всех мужчин с ФП и риском 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc и женщин с ФП и 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (класс IIa уровень B). Терапия ОАК показана всем мужчинам с ФП и количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc \geq 2 и женщинам с ФП и CHA₂DS₂-VASc \geq 3 (класс I уровень A) [Ревишвили А.Ш. и соавт., 2017]. В поведенном исследовании в популяции пациентов не было мужчин с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc менее 2 и женщин с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc менее 3, таким образом, все пациенты относились к группе высокого риска развития инсульта, и показания к назначению ОАК при анализе по новым рекомендациям не изменились [Решетько О.В. и соавт., 2020].

У 2,4% больных ФП в 2011-2012 гг. и 3,5% в 2016-2017 гг. был 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc. В 2018 г. у всех больных ФП было более 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p < 0,05$ по сравнению с 2016-2017 гг.).

При анализе риска развития гемorragических осложнений по шкале HAS-BLED (таблица 9) более чем у 10% в 2016-2017 гг. и 2018 г. регистрировался высокий риск развития кровотечения (HAS-BLED > 3), что достоверно выше по сравнению с группой 2011-2012 гг., где менее, чем у 5% больных ФП риск развития кровотечения был оценен как высокий ($p < 0,05$). Отметим, что высокий риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED, согласно клиническим рекомендациям, является поводом для оценки врачом пользы-риска от назначения антитромботической терапии в каждой конкретной клинической ситуации и сам по себе не должен служить поводом для отказа от назначения антикоагулянтов.

Таким образом, анализ полученных выше данных свидетельствует о том, что за 7 лет произошли существенные изменения в популяции больных ФП в Саратовской области: увеличился средний возраст больных ФП, что возможно связано с увеличением продолжительности их жизни. Среди больных ФП стали преобладать лица женского пола, что можно объяснить большей продолжительностью жизни женщин и лучшей выживаемостью больных ФП женского пола. Улучшилась выживаемость больных ФП с перенесенными ишемическими событиями в анамнезе, что может быть обусловлено улучшением качества их лечения, реабилитации и образа жизни в целом. Существенно улучшилось качество диагностики и выросла частота регистрации сопутствующих заболеваний. Все эти факторы в сумме привели к значительному увеличению риска развития ТЭО у пациентов с данным нарушением ритма сердца.

3.2.2 Фармакоэпидемиологический анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий

Анализ антитромботической терапии ФП проводился на трех этапах: на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации в стационар, на этапе стационарного лечения, а также на этапе рекомендаций при выписке пациентов на амбулаторный этап в соответствии с риском развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Полученные данные проверялись на соответствие актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП в соответствующий промежуток времени.

Таблица 10 - Проводимая антитромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (% от общего количества больных)

Назначаемые ЛП	CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)					
	CHA ₂ DS ₂ -VASc=0 (N=4)	CHA ₂ DS ₂ -VASc=1 (N=13)		CHA ₂ DS ₂ -VASc≥2 (N=421)		
	2016-2017 (n=4)	2011- 2012 (n=5)	2016- 2017 (n=8)	2011- 2012 (n=206)	2016- 2017 (n=215)	2018 (n=103)
Амбулаторный этап до поступления в стационар						
Любая антитромботическая терапия	75	60	62,5	57,2*	74,9*	71,8%*
Антиагреганты	75	60	50	54,8	50,7#	39,8#
АСК	50	60	37,5	53,9*	32,6*#	22,3*#
Клопидогрел	0	0	0	0	0,9#	6,8#
АСК+клопидогрел	25	0	12,5	0,9*	17,2*	10,7*
ОАК	0	0	12,5	0*	20*	25,2*
АВК (варфарин)	0	0	0	0*	9,3*	5,8*
Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)	0	0	12,5	0	7,4*	10,7*
Пероральный ингибитор фактора X _a (ривароксабан)	0	0	0	0	2,8*	8,7*
Пероральный ингибитор фактора X _a (апиксабан)	0	0	0	0	0,5	0
Антиагреганты+ОАК	0	0	0	2,4	4,2	6,8
Госпитальный этап						
Любая антитромботическая терапия	100	100	100	100*	95,8*	99,1*#
Антиагреганты	100	60	87,5	84,5*	56,7*#	35*#

АСК	0	60	25	77,7*	10,2*	10,7*
Клопидогрел	0	0	0	0	0,9	0
АСК+клопидогрел	75	0	62,5	6,8*	43,7*#	24,3*#
Тикагрелор	0	0	0	0	0,5	0
АСК+тикагрелор	25	0	0	0	1,4	0
ОАК	0	20	12,5	0,9*	28,4*#	47,6*#
АВК (варфарин)	0	20	0	0,9*	6*	4,8
Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)	0	0	12,5	0*	19,1*	20,4*
Пероральный ингибитор фактора X _a (ривароксабан)	0	0	0	0*	3,2*#	20,4*#
Пероральный ингибитор фактора X _a (апиксабан)	0	0	0	0	0	1,9
Антиагреганты+ОАК	0	20	0	14,6	10,7	16,5
Выписка на амбулаторный этап						
Любая антитромботическая терапия	100	100	100	97,1	99,1	98
Антиагреганты	100	60	87,5	82,5*	52,1*#	27,1*#
АСК	25	60	25	78,6*	9,8*	8,7*
Клопидогрел	0	0	0	0	0,5	2,9
АСК+клопидогрел	50	0	62,5	3,9*	40,9*#	15,5*#
АСК+тикагрелор	25	0	0	0	1,4	0
ОАК	0	0	12,5	1,9*	37,7*#	50,5#
АВК (варфарин)	0	0	0	1,9*	7*	3,9
Прямой ингибитор тромбина (дабигатран)	0	0	12,5	0*	23,2*	21,3*
Прямой ингибитор фактора X _a (ривароксабан)	0	0	0	0*	7,4*#	23,3*#
Прямой ингибитор фактора X _a (апиксабан)	0	0	0	0	0	1,9
Антиагреганты+ОАК	0	40	0	12,6	10,2#	20,4#

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

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

На амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации в стационар (таблица 10), в 2016-2017 гг. 75% пациентов с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc=0, что соответствует низкому риску развития инсульта, принимали антиагрегантные препараты (АСК или комбинацию АСК+клопидогрел), что не соответствует клиническим рекомендациям, но может быть объяснено высокой кардиальной коморбидностью, в частности, высокой распространенностью ИБС. У 40 % пациентов в 2011-2012 гг. и 37,5% пациентов в

2016-2017 гг. с умеренным риском развития ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=1$) отсутствовала антитромботическая терапия ($p \geq 0,05$), ОАК в соответствии с рекомендациями принимали лишь 12,5% больных в 2016-2017 гг. В 2011-2012 гг. пациенты с 1 баллом по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ОАК не принимали, что не соответствует рекомендациям ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению ФП 2011 г., согласно которым пациентам с 1 баллом по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ рекомендован прием ОАК (Класс I уровень доказанности A). Однако стоит отметить, что согласно тем же рекомендациям у данных пациентов могла применяться АСК (Класс I уровень доказанности B). Частота приема АСК в данной группе больных ФП составила 60%. В группе высокого риска развития инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) 97,6% пациентов в 2011-2012 гг., 75,8% пациентов в 2016-2017 гг. и 68% пациентов в 2018 г. не принимали ОАК ($p < 0,05$), что не соответствует рекомендациям. При этом в 2011-2012 гг. прием ОАК (варфарина) происходил только в комбинации с антиагрегантами, что противоречит рекомендациям. В 2016-2017 гг. 4,2% больных ФП принимали одновременно ОАК и антиагреганты- 2 человека (0,9%) принимали одновременно АСК и варфарин, 7 человек (3,3%) принимали ПОАК совместно с АСК. В 2018 г. комбинированно ОАК и антиагреганты принимали 6,8% пациентов- 1 пациент (1%) принимал АСК совместно с варфарином, 6 больных ФП (5,8%) принимали ПОАК одновременно с АСК ($p \geq 0,05$). Совместное применение ОАК и антиагрегантов противоречит рекомендациям и повышает риск развития геморрагических осложнений. Более чем у 50% пациентов в группе высокого риска развития инсульта в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. имело место применение антиагрегантов ($p \geq 0,05$). В 2018г. частота применения антиагрегантов в данной группе пациентов достоверно снизилась по сравнению с 2016-2017 гг. и составила 39,8% ($p < 0,05$). В 2018 г. по сравнению с 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. достоверно снизилась частота применения монотерапии АСК- 22,3%, 32,6% и 53,9% соответственно ($p < 0,05$). Частота применения двойной антиагрегантной терапии в 2016-2017 гг. и 2018 г. была достоверно выше по сравнению с 2011-2012 гг.- 17,2%, 10,7% и 0,9% соответственно ($p < 0,05$). В 2018 г. частота применения антиагрегантов

достоверно снизилась по сравнению с 2016-2017 гг.- 39,8% и 50,7% соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о возрастающей частоте приема ОАК больными ФП на амбулаторном этапе преимущественно за счет увеличения частоты применения ПОАК, которые являются более удобными с точки зрения дозирования и не требуют рутинного контроля МНО. Однако в целом частота применения ОАК при наличии показаний к их приему на амбулаторном этапе остается на низком уровне, что указывает на несоответствие терапии ФП современным клиническим рекомендациям.

На этапе госпитализации в стационар всем пациентам с низким риском ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=0$) в 2016-2017 гг. назначалась терапия антиагрегантами, что противоречит рекомендациям (таблица 10). Всем пациентам с 1 баллом по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. в стационаре была назначена антитромботическая терапия, при этом ОАК изолированно в соответствии с рекомендациями были назначены лишь 20% пациентов в 2011-2012 гг. и 12,5% в 2016-2017 гг. ($p \geq 0,05$). Частота назначения двойной антиагрегантной терапии в 2016-2017 гг. составила 62,5%, в 2011-2012 гг. пациентам с 1 баллом по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ двойная антиагрегантная терапия не назначалась ($p < 0,05$). У 20% пациентов в 2011-2012 гг. имело назначение комбинации АВК варфарина и антиагрегантов, что противоречит рекомендациям. Стоит отметить, что у пациентов, получавших при госпитализации в 2011-2012 гг. варфарин (как изолированно, так и в сочетании с антиагрегантами), целевое МНО при выписке достигнуто не было. Назначение ОАК в группе высокого риска развития инсульта ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) имело место лишь у 15% пациентов в 2011-2012 гг. и трети больных в 2016-2017 гг. ($p < 0,05$). Частота изолированного применения ОАК достоверно увеличилась в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. преимущественно за счет возрастания частоты применения ПОАК (дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) ($p < 0,05$). В 2018 г. почти 50% больных ФП в стационаре были назначены изолированно ПОАК, что достоверное выше соответствующего показателя в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. ($p < 0,05$), но не соответствует современным клиническим рекомендациям. согласно которым всем

пациентам данной группы риска развития инсульта показана терапия ОАК (класс I, уровень доказанности A). В 2011-2012 гг., 2016-2017 гг. и 2018 г. 14,6%, 10,7% и 16,5% больных ФП в стационаре была назначена комбинация ОАК+антиагреганты, что не соответствует рекомендациям. Частота применения антиагрегантной терапии в 2018 г. по сравнению с 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. достоверно снизилась ($p < 0,05$), однако осталась на высоком уровне (таблица 10). МНО в терапевтическом диапазоне находилось лишь у трети больных, получавших варфарин в 2016-2017 гг.; в 2011-2012 гг. и 2018 г. целевое МНО при выписке у пациентов, получавших АВК, достигнуто не было. Анализ фармакотерапии ФП на этапе стационарного лечения показал закономерный рост частоты назначения ОАК больным ФП с высоким риском развития ишемического инсульта, достигшей почти 50% к 2018 г. При этом на низком уровне остается частота назначения ОАК пациентам с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, что не соответствует рекомендациям. Частота изолированного назначения антиагрегантов больным ФП в стационаре за указанный промежуток времени снизилась более чем в 3 раза, однако отмечался почти двукратный рост в назначении совместно ОАК и антиагрегантов, что повышает риск развития геморрагических осложнений и противоречит клиническим рекомендациям.

При выписке на амбулаторный этап в 2011-2012 гг. и в 2016-2017 гг. сохранилась тенденция к назначению антиагрегантной терапии у больных с низким и умеренным риском развития инсульта (таблица 10). Всем больным ФП с низким риском развития инсульта в 2016-2017 гг. в рекомендациях при выписке было указано назначение антиагрегантов, что не соответствует рекомендациям. В группе пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc в 2011-2012 гг. 60% пациентов был назначен прием АСК, что допускалось в действительных на тот момент клинических рекомендациях (Класс I уровень B). У 40% пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc в рекомендациях при выписке на амбулаторный этап было указано совместное применение антиагрегантов и ОАК, что противоречит рекомендациям. Лишь у 12,5% пациентов в 2017-2017 гг. с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc при выписке на амбулаторный этап была назначена

терапия ОАК в соответствии с клиническими рекомендациями. В 2016-2017 гг. сохранилась тенденция к назначению двойной антиагрегантной терапии больным ФП с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc- 62,5% (p<0,05 по сравнению с 2011-2012 гг.). В группе больных ФП с числом баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 2 и более у 86,5% в 2011-2012 гг., 52,1% в 2016-2017 гг. и 29,1% в 2018 г. (p<0,05) в рекомендациях при выписке отсутствовало назначение ОАК, что не соответствует клиническим рекомендациям. При этом почти во всех случаях пациентам в 2011-2012 гг. был рекомендован совместный прием варфарина и АСК, в 2016-2017 гг. частота совместного назначения ОАК и антиагрегантов составила 10,2%, в 2018 г. данный показатель был в 2 раза выше- 20,4% (p<0,05 по сравнению с 2016-2017гг) [Решетько О.В. и соавт., 2020].

Проведенный анализ показал, что на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации в специализированное кардиологическое отделение, лишь четверть пациентов с высоким риском развития ишемического инсульта в 2018 г. принимали ОАК в соответствии с клиническими рекомендациями, что было самым высоким показателем за весь период наблюдения. В стационаре и в рекомендациях при выписке частота назначений ОАК в соответствии с показаниями выросла до 50% в 2018 г. Анализ фармакотерапии ФП в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. выявил совершенно недостаточный уровень назначения ОАК пациентам с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc. Частота назначения антиагрегантов за период наблюдения существенно снизилась, однако при этом был отмечен почти двукратный рост одновременного назначения ОАК и антиагрегантов, что повышает риск развития геморрагических осложнений. Подводя итог, можно сделать вывод, что антитромботическая терапия, направленная на профилактику ТЭО при ФП, в реальной клинической практике остается не полностью соответствующей существующим клиническим рекомендациям.

3.3 Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов, применяемых для терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре

Данные фармакоэпидемиологического исследования ФП показали высокую распространенность клинически выраженной ХСН среди больных ФП. Наличие у пациента ХСН тесно связано с ФП и может быть как причиной, так и следствием развития данного нарушения ритма сердца. Приверженность врачей клиническим рекомендациям по лечению ХСН способствует лучшей выживаемости больных, в том числе с сопутствующей ФП, однако в повседневной клинической практике фармакотерапия ХСН зачастую является далекой от оптимальной. В связи с этим на следующем этапе исследования был проведен фармакоэпидемиологический анализ терапии ХСН в специализированном кардиологическом отделении с целью оценки ее соответствия клиническим рекомендациям и определения основных путей ее оптимизации.

Демографические характеристики пациентов и данные анамнеза представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Демографические характеристики и данные анамнеза больных (% от общего количества больных)

Показатель	2009-2010 гг. (n=52)	2014-2015 гг. (n=95)
Возраст (M±m), лет	62,6±1,3	62,5 ±1,1
Мужчины	63,5	63,0
Женщины	36,5	37,0
2 ФК по NYHA	26,9	23,2
3 ФК по NYHA	59,6	67,4
4 ФК по NYHA	13,5	9,4
Данные анамнеза (% от общего количества больных)		
ИБС	100	100

АГ 2 стадии риск 3	1,9	3,2
АГ 3 стадии риск 4	77*	82,1*
ИМ	80,8*	73,7*
ЭКО**	82,7*	74,7*
1 степень	42,3*	25,3*
2 степень	38,6*	43,6*
3 степень	1,9	6,3
СД 2 тип	17,3	20
Нарушения ритма (% от общего количества больных)		
ФП	26,9*	41*
Желудочковые экстрасистолы	23,1*	68,5*

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2009-2010 г. и 2014-2015 гг
Сокращение: ** ЭКО- экзогенно-конституциональное ожирение.

Демографические данные больных ХСН, госпитализированных в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг., достоверно не отличались ($p \geq 0,05$) [Решетько О.В. и соавт., 2018].

У всех больных ФП в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг. ХСН была ишемического генеза. В 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. достоверно чаще регистрировалась АГ высокой стадии и риска- 82,1% и 77% соответственно ($p < 0,05$). У 80,8% пациентов в 2009-2010 гг. и у 73,7% в 2014-2015 гг. в имелись данные о перенесенном ИМ в анамнезе ($p < 0,05$). Частота распространенности абдоминального ожирения у больных ХСН достоверно снизилась с 82,7% в 2009-2010 гг. до 74,7% в 2014-2015 гг. В 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. достоверно увеличилось число выявленных значимых нарушений ритма у пациентов с ХСН ($p < 0,05$). В 2014-2015 гг. ФП была зарегистрирована у 41% больных ХСН, что достоверно выше по сравнению с группой больных ХСН, госпитализированных в 2009-2010 гг., среди которых у 26,9% имелась ФП ($p < 0,05$). В 2014-2015 гг. почти в 2,5 раза чаще по сравнению с 2009-2010 гг. у больных ХСН

регистрировались желудочковые экстрасистолы по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ ($p < 0,05$). Таким образом, выявлена высокая частота распространенности ФП в популяции больных с ХСН, что неблагоприятно влияет на прогноз течения заболевания у данных пациентов [Решетько О.В. и соавт., 2018].

Среднее количество препаратов, предписываемых 1 пациенту, в 2009-2010 гг. составило $5,55 \pm 0,1$, в 2014-2015 гг. – $5,95 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Частота назначения групп ЛП пациентам со сниженной ФВ ЛЖ (% от общего количества больных)

Категория ЛП (класс и уровень доказанности по рекомендациям 4 пересмотра)	При поступлении		При стабилизации состояния пациента (3-6 день)		Рекомендации при выписке	
	2009- 2010гг. (n=52)	2014- 2015гг. (n=95)	2009- 2010гг. (n=52)	2014- 2015гг. (n=95)	2009- 2010гг. (n=52)	2014- 2015гг. (n=95)
ЛП, применяемые у всех больных						
иАПФ (I A)	86,5*	77,9*	88,5*	77,9*	88,5*	77,9*
АРА (II A A)	5,8*	13,7*	11,5	13,7	11,5	13,7
β -АБ (I A)	94,2	93,7	96,1	92,6	96,1	93,7
Ивабрадин (II A C)	0	1,1	0	1,1	0	2,1
АМКР (I A)	57,7*	67,4*	65,4*	68,4*	71,1	70,5
ЛП, применяемые в особых клинических ситуациях						
Диуретики (I C)	28,8*	49,5*	26,9*	46,3*	30,8*	48,4*
Сердечные гликозиды (при ФП- I C, при синусовом ритме- II A B)	11,5	7,4	11,5	10,5	13,5	11,6

ПНЖК** (II A B)	0	0	0	0	0	0
Гепарин или НМГ** (II A A)	25*	17,9*	17,3	13,7	7,7	4,2
ОАК (при ФП- I A)	0	3,2	0	6,3	1,9*	8,4*
ЛП, не влияющие на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях						
Антиаритмики III класса (II B B)	13,5*	6,3*	11,5	7,4	11,5	7,4
БМКК** из группы дигидропиридино в (II B B)	9,6	8,4	11,5	9,5	13,5	12,6
Статины (II B A)	75*	88,4*	86,5	88,4	94,2	91,6
АСК (II B B)	98,1	94,7	100*	93,7*	94,2	93,7
Нитраты (II B B)	73,1*	47,4*	78,8*	47,4*	78,8*	52,6*
Клопидогрел	15,4*	27,4*	15,4*	31,6*	19,2*	36,8*
Агонисты II- имидазолиновых рецепторов	0	2,1	0	5,3	0	7,4

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг.;
Сокращение. ** β -АБ- β -адреноблокаторы, ПНЖК- полиненасыщенные жирные кислоты, НМГ- низкомолекулярный гепарин, БМКК- блокатор медленных кальциевых каналов, АСК- ацетилсалициловая кислота

В данной работе анализ ЛП, применяемых у больных ХСН, для удобства проводился по классификации, предложенной рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН четвертого пересмотра.

При анализе структуры врачебных назначений в группе ЛП, применяемых у всех больных ХСН было выявлено, что в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. на всех этапах наблюдения достоверно снизилась частота назначения иАПФ ($p < 0,05$). Частота назначения АРА при поступлении в стационар достоверно

возросла с 5,8% в 2009-2010 гг. до 13,7% в 2014-2015 гг. ($p < 0,05$) (таблица 12). На остальных этапах наблюдения частота назначения АРА в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг. была примерно одинаковой ($p \geq 0,05$). При поступлении в стационар 7,7% больных в 2009-2010 гг. 8,4% в 2014-2015 гг. не были назначены иАПФ/АРА. В 2014-2015 гг. подобная картина наблюдалась также на момент стабилизации состояния пациента и в рекомендациях при выписке, что существенно противоречит клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН. В 2009-2010 гг. на 3-6 день госпитализации и при выписке иАПФ/АРА были назначены всем больным ХСН в соответствии с рекомендациями. Частота назначения АМКР достоверно увеличилась: при поступлении с 57,7% в 2009-2010 гг. до 67,4% в 2014-2015 гг.; на момент достижения компенсации в состоянии больных ХСН АМКР в стационаре были назначены 65,4% в 2009-2010 гг. и 68,4% в 2014-2015 гг. ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о серьезном нарушении клинических рекомендаций, а именно о не назначении препаратов первой линии фармакотерапии ХСН, улучшающих жизненный прогноз у данных пациентов, примерно 8% пациентов при поступлении. Кроме этого недостаточной является частота назначения АМКР, направленных на лечение вторичного гиперальдостеронизма при ХСН.

В структуре назначений ЛП, применяемых в особых клинических ситуациях при ХСН, было выявлено достоверное увеличение частоты назначения диуретиков в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. на всех этапах наблюдения ($p < 0,05$). Несмотря на наличие широкой доказательной базы в отношении успешного применения сердечных гликозидов у больных ХСН как при синусовом ритме, так и при наличии ФП, а также увеличение числа больных ХСН с ФП в 2014-2015 гг. отмечалось некоторое снижение частоты назначения дигоксина в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. ($p \geq 0,05$). В 2014-2015 гг. врачи обследованного стационара достоверно чаще стали назначать ОАК, что может быть объяснено возрастанием числа больных ХСН с ФП и внедрением в клиническую практику ПОАК ($p < 0,05$).

В группе ЛП, не доказавших влияние на прогноз при ХСН, улучшающих симптоматику в определенных клинических ситуациях, в частоте назначения нитратов, которые согласно рекомендациям могут негативно влиять на прогноз больных ХСН и снижать эффективность иАПФ, отмечалось достоверное снижение в 2014-2015 гг. на всех этапах анализа фармакотерапии ($p < 0,05$). Частота назначения АСК за весь период наблюдения существенно не изменилась, лишь на момент стабилизации состояния пациентов в 2014-2015 гг. было выявлено достоверное снижение данного показателя до 93,7% по сравнению с 2009-2010 гг., когда всем пациентам назначалась АСК ($p < 0,05$). При этом на всех этапах наблюдения было выявлено достоверное увеличение частоты назначения клопидогрела, который фигурировал почти в трети врачебных назначений в 2014-2015 гг. ($p < 0,05$). С целью фармакотерапии АГ, в т.ч. для купирования гипертонических кризов у больных ХСН в 2014-2015 гг. в стационаре и в рекомендациях при выписке достоверно чаще назначался агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин ($p < 0,05$) [Решетько О.В. и соавт., 2018].

Таблица 13 - Структура комбинированной терапии ХСН у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ(%)

Основные комбинации групп ЛП	При поступлении		При стабилизации состояния пациента (3-6 день)		Рекомендации при выписке	
	2009-2010гг. (n=52)	2014-2015гг. (n=95)	2009-2010гг. (n=52)	2014-2015гг. (n=95)	2009-2010гг. (n=52)	2014-2015гг. (n=95)
иАПФ+β-АБ	26,9*	18,9*	21,1*	16,8*	23,1*	15,8*
иАПФ+β-АБ +диуретик	13,5*	6,3*	9,6	6,3	1,9	6,3
иАПФ+ β-АБ+	42,3*	22,1*	38,5*	25,3*	32,7*	24,2*

АМКР						
иАПФ+ β-АБ+ АМКР+диуретик	11,5*	25,2*	15,4*	24,2*	27	26,3
АРА+β-АБ	0	1,1	0	1,1	0	1,1
АРА+ β-АБ+ диуретик	0	2,1	0	2,1	0	3,2
АРА+ β-АБ +АМКР	5,7	3,2	5,7	3,2	5,7	4,2

Примечание. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2009-2010 гг. и 2014-2015 гг.

Учитывая высокой кардиальной коморбидности у больных ХСН, был также проведен анализ комбинированной терапии. В 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. на всех этапах анализа фармакотерапии достоверно снизилась частота назначения комбинации иАПФ+БАБ ($p < 0,05$) так же снизилась и частота назначения трех нейрогормональных модуляторов иАПФ+β-АБ+антагонист альдостерона, представляющих собой одну из основных комбинаций в терапии ХСН ($p < 0,05$) (таблица 13). Данный факт может быть объяснен более частым назначением усиленной дегитратационной терапии у больных ХСН в 2014-2015 гг. Частота назначения комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. достоверно увеличилась при поступлении и на этапе стабилизации состояния пациентов ($p < 0,05$). Назначение спиронолактона, согласно клиническим рекомендациям 4 пересмотра, является важным дополнением к терапии тиазидными и петлевыми диуретиками на этапе достижения компенсации в состоянии больных ХСН 2-4 ФК по NYHA. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что 9,6% пациентов в 2009-2010 гг. и 8,4% в 2014-2015 гг. на момент стабилизации состояния пациентов назначалась комбинированная терапия, включающая диуретики без одновременного назначения АМКР.

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ лечения ХСН в

стационаре продемонстрировал возрастающий уровень ассоциации ХСН с ФП. Несвоевременная и ненадлежащая фармакотерапия ХСН может приводить к перегрузке предсердий объемом крови и хронической активации нейрогуморальных систем. Как показал анализ комбинированной фармакотерапии ХСН, лишь у половины пациентов в стационаре было назначено лечение, включающее три нейрогуморальных модулятора- иАПФ/АРА, β -АБ и АМКР. Указанные недостатки в фармакотерапии ХСН могут ухудшать жизненный прогноз у больных ХСН и ФП, а также быть причиной более широкого распространения ФП в популяции больных ХСН.

3.4 Особенности потребления антитромботических препаратов при фибрилляции предсердий с использованием методологии АТС/DDD анализа

Данные об объемах потребления антитромботических препаратов в амбулаторных условиях, выраженные как NDDD на 1000 больных ФП в день в 2011-2018 гг. представлены на Рисунке 1. Анализ NDDD/1000 больных ФП в день на амбулаторном этапе выявил, что основные объемы потребления приходились на антиагрегантные препараты, главным образом на ацетилсалициловую кислоту, уровень потребления которой в 2011-2017 гг. превышал 500 NDDD/1000 больных ФП в день. В 2018 г. данный показатель составил 407,77 NDDD/1000 больных ФП в день, что на 27,1% ниже по сравнению с 2012 г. (Рисунок 1). В 2011 г. клопидогрел на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации, больным ФП не назначался. В 2016 г. объемы потребления клопидогрела выросли почти в 12 раз по сравнению с 2012 г. – с 13,51 NDDD/1000 больных ФП в день до 178,86 NDDD/1000 больных ФП в день. В 2017 г. потребление клопидогрела выросло на 5,5% по сравнению с 2016 г. до 188,68 NDDD/1000 больных ФП в день и было максимальным за весь период наблюдения [Соколов А.В. и соавт., 2021]. В 2018 г. отмечалось некоторое снижение потребления клопидогрела до 174,76 NDDD/1000 больных ФП в день, однако в целом данный показатель остался на

высоком уровне (Рисунок 1).

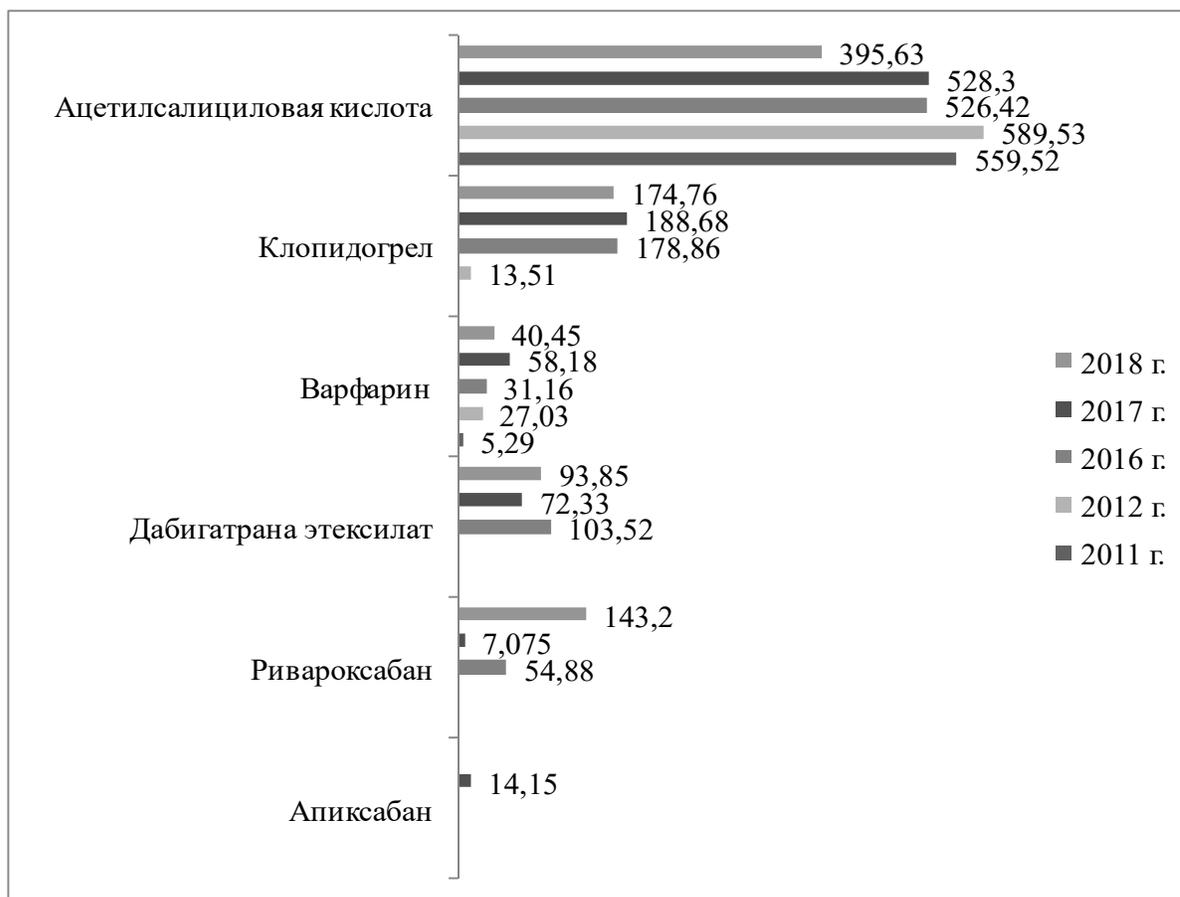


Рисунок 1 - Объемы потребления анти тромботических препаратов в амбулаторных условиях (NDDD/1000 больных ФП в день 2011-2018 гг.)

В течение 2012-2016 гг. потребление варфарина увеличивалось, достигнув максимума в 2017 г.-58,18 NDDD/1000 больных ФП в день (выросло в 11 раз по сравнению с показателем 2011 г., когда потребление варфарина было минимальным- 5,29 NDDD/1000 больных ФП в день). В 2018 г. объемы потребления варфарина снизились на треть по сравнению с 2017 г. и составили 40,45 NDDD/1000 больных ФП в день (Рисунок 1). Дабигатрана этексилат занимал лидирующую позицию в объемах потребления в 2016 г.- 103,52 NDDD/1000 больных ФП в день. Минимальные объемы потребления дабигатрана этексилата были зарегистрированы в 2017 г.- 72,33 NDDD/1000 больных ФП в день, что на

30% ниже показателя 2016 г., в дальнейшем к 2018 г. был отмечен рост потребления дабигатрана этексилата до 93,85 NDDD/1000 больных ФП в день, в итоге снижение данного показателя составило 9% по сравнению с 2016 г. (Рисунок 1). В 2017 г. были зарегистрированы минимальные объемы потребления ривароксабана-7,075 NDDD/1000 больных ФП в день, что в 7,7 раз ниже показателя 2016 г.-54,88 NDDD/1000 больных ФП в день. В 2018 г. потребление данного ПОАК значительно выросло до 143,2 NDDD/1000 больных ФП в день, и ривароксабан стал наиболее часто потребляемым ПОАК при ФП на амбулаторном этапе терапии. Наименьшие объемы потребления были у апиксабана, которые лишь в 2017 г. составили 14,15 NDDD/1000 больных ФП в день. В остальных группах наблюдения на амбулаторном этапе апиксабан больными ФП не использовался (Рисунок 1).

В 2011 г. и 2012 гг. в сегмент DU 90% вошла только ацетилсалициловая кислота- 99,02%. и 93,08% соответственно. В 2016 г. в группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD антитромботических препаратов вошли ацетилсалициловая кислота 58,55%, клопидогрел 20,12% и дабигатран 11,65%. В 2017 г. в DU 90% вошли также ацетилсалициловая кислота- 60,27%, клопидогрел 22,02% и дабигатран 8,44%. В 2018 г. в сегмент DU 90% вошли ацетилсалициловая кислота- 46,66%, клопидогрел 20,61%, ривароксабан 16,89% и дабигатран 11,07%.

Также был проведен анализ объемов потребления ОАК в амбулаторных условиях, рассчитанный как NDDD/100 больных ФП в год в 2011-2018 гг. (Рисунок 2). В 2011 г. объемы потребления ОАК составили 193,12 NDDD/100 больных ФП в год, в 2012 г. данный показатель вырос более чем в 5 раз до 986,49 NDDD/100 больных ФП в год. Все объемы потребления ОАК в 2011-2012 гг. приходились на варфарин. К 2016 г. объемы потребления ОАК выросли в 7 раз по сравнению с 2012 г. до 6919,17 NDDD/100 больных ФП в год, из них 5781,64 NDDD/100 больных ФП в год приходилось на ПОАК. В 2017 г. отмечалось снижение объемов потребления ОАК на 20% до 5538,13 NDDD/100 больных ФП в год, при этом объемы потребления варфарина были почти в 2 раза выше, чем в

2016 г.- 2123,43 NDDD/100 больных ФП в год [Соколов А.В. и соавт., 2021]. Объемы потребления ПОАК в 2017 г. составляли 3414,7 NDDD/100 больных ФП в год, что почти в 2 раза ниже аналогичного показателя в 2016 г. К 2018 г. был отмечен почти двукратный рост объемов потребления ОАК и ПОАК- 10129,05 и 8652,51 NDDD/100 больных ФП в год. соответственно (Рисунок 2).

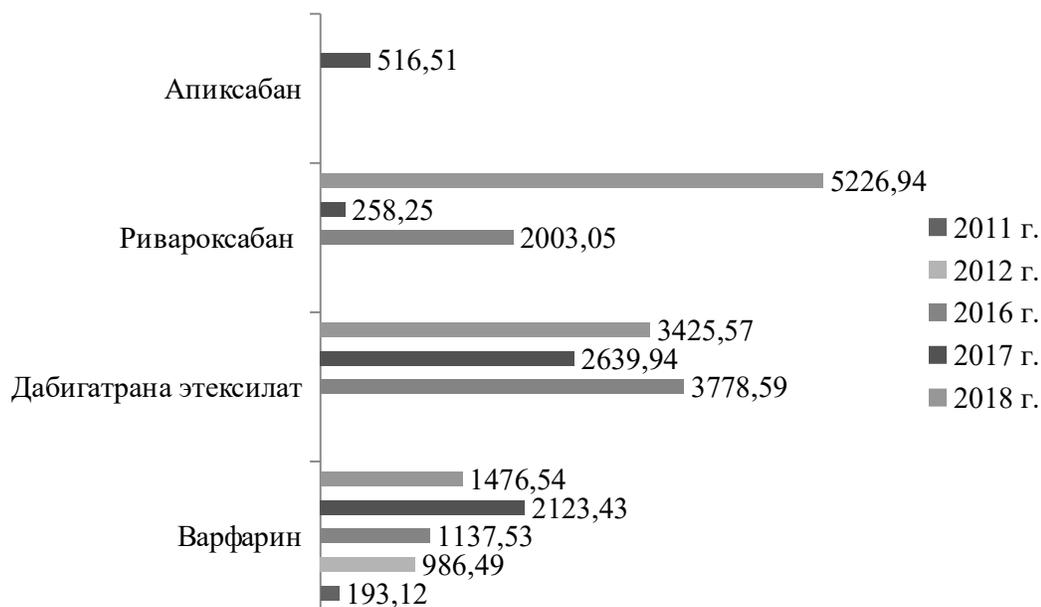


Рисунок 2 - Объемы потребления антикоагулянтных препаратов в амбулаторных условиях NDDD/100 больных ФП в год 2011-2018 гг.

Таким образом, анализ объемов потребления антитромботических препаратов на амбулаторном этапе выявил, что объемы потребления ОАК значительно возросли с 2011 по 2018 гг. преимущественно за счет увеличения объемов потребления ПОАК. Так в 2011 объемы потребления ОАК составляли 5,29 NDDD/1000 больных ФП в день, и все они приходились на АСК варфарин, в 2018 объемы потребления ОАК выросли до 277,51 NDDD/1000 больных ФП в день, из них 237,06 NDDD/1000 больных ФП в день – ПОАК. Однако при этом объемы потребления антиагрегантов остались на высоком уровне и в 2018 г. составляли 582,53 NDDD/1000 больных ФП в день. При анализе объемов потребления ОАК на амбулаторном этапе, выраженных в NDDD/100 больных ФП

в год было выявлено, что в 2011 г. объемы потребления ОАК составили 193,12 NDDD/100 больных ФП в год и все они были представлены варфарином, к 2018 г. объемы потребления ОАК выросли почти в 5 раз и составили 10129,05 NDDD/100 больных ФП в год и были представлены преимущественно ПОАК- 8652,51 NDDD/100 больных ФП в год.

Отметим, что ацетилсалициловая кислота вошла в группу препаратов, составляющих 90% всех потребляемых NDDD антитромботических препаратов при ФП на амбулаторном этапе- 99,02%. в 2011 г., 93,08% в 2012 г., 58,55% в 2016 г., 60,27% в 2017 г. и 46,66% в 2018г.

Объемы потребления антитромботических препаратов в стационаре, выраженные в NDDD на 100 койко-дней в 2011-2018 гг. представлены на рисунке 3. Среди антитромботических ЛП наибольшие объемы потребления на всех этапах наблюдения пришлось на антиагрегантные препараты. Лидером потребления стала ацетилсалициловая кислота, максимальный объем потребления которой пришелся на 2011-2012 гг.- 96,41 NDDD/100 койко-дней. В 2016-2017 гг. потребление ацетилсалициловой кислоты снизилось на 11,7% и составило 85,17 NDDD/100 койко-дней в 2016-2017 гг. В 2018 г. объемы потребления ацетилсалициловой кислоты в стационаре составили 52,56 NDDD/100 койко-дней, в итоге почти двукратное снижение по сравнению с 2011-2012 гг. (Рисунок 3). В 2011-2012 гг. потребление клопидогрела было на уровне 3,85 NDDD/100 койко-дней. В 2016 -2017 гг. данный показатель вырос более чем в 12 раз до 48,93 NDDD/100 койко-дней и был максимальным за весь период наблюдения. К 2018 г. потребление клопидогрела снизилось на 56,5% до 27,66 NDDD/100 койко-дней (Рисунок 3). В 2016-2017 гг. и 2018 г. объемы потребления эноксапарина в стационаре были значительно выше по сравнению с 2011-2012 гг.- 9,504, 10,45 и 0,89 NDDD/100 койко-дней соответственно. Потребление надропарина в 2018 гг. было на 82,2% выше, чем 2011-2012 гг.- 9,84 и 1,75 NDDD/100 койко-дней соответственно [Соколов А.В. и соавт., 2021]. В 2016-2017 гг. надропарин в стационарах при лечении больных ФП не использовался (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Объемы потребления анти тромботических препаратов в стационаре NDDD/100 койко-дней 2011-2018 гг.

В 2011-2012гг. объемы потребления варфарина были невысокими- 2,39 NDDD/100 койко-дней, при этом в 2011-2012 г. были зарегистрированы самые высокие объемы потребления впервые назначенного в стационаре варфарина - 4,81 NDDD/100 койко-дней. В 2016-2017 гг. потребление варфарина в стационаре выросло на 60,2% выше по сравнению с 2011-2012 гг. до 3,83 NDDD/100 койко-дней. В дальнейшем рост объемов потребления варфарина составил 83,5% по сравнению с 2016-2017 гг. и достиг своего максимума в 2018 г.- 7,03 NDDD/100 койко-дней (Рисунок 3).

За пятилетний период наблюдения значительно выросли объемы потребления ПОАК, наивысший уровень у дабигатрана - 20,86 и 27,68 NDDD/100 койко-дней в 2016-2017 гг. и 2018 г. соответственно, из них на впервые

назначенные случаи назначения дабигатрана пришлось 10,13 и 14,66 NDDD/100 койко-дней соответственно. Второе место по темпам роста потребления среди ПОАК у ривароксабана, объемы потребления которого выросли до 6,21 и 25,97 NDDD/100 койко-дней в 2016-2017 гг. и 2018 г. соответственно. Объемы потребления ривароксабана, приходившиеся на впервые назначенный больным ФП ривароксабан в стационаре, в 2016-2017 гг. составили 4,63 NDDD/100 койко-дней. В 2018 г. данный показатель был на 66%-13,63 NDDD/100 койко-дней. Объемы потребления ингибитора Ха фактора свертывания апиксабана остались на невысоком уровне и составили 1,59 NDDD/100 койко-дней в 2018 г., из которых на впервые назначенный в стационаре апиксабан пришлось 1,024 NDDD/100 койко-дней. В 2011-2012 гг. ПОАК еще не вошли в клиническую практику терапии ФП.

В 2011-2012 гг. в группу, составляющую 90% всех потребляемых NDDD антитромботических препаратов при ФП в стационаре, в 2011-2012 гг. вошли ацетилсалициловая кислота- 87,33% и варфарин 6,37%.

В 2016-2017 гг. в DU 90% вошли ацетилсалициловая кислота- 48,26%, варфарин 27,72%, дабигатран 11,82%, эноксапарин 5,38%.

В 2018 г. в DU 90% вошли ацетилсалициловая кислота- 33,17%, надропарин 17,47%, варфарин 17,45%, гепарин 16,39% и ривароксабан 6,59%.

Анализ объемов потребления антитромботических препаратов в стационаре показал значительный рост объемов потребления ОАК, в частности рост объемов потребления ПОАК при одновременном сокращении объемов потребления АВК варфарина. В 2011-2012 гг. объемы потребления ОАК составляли 7,03 NDDD/100 койко-дней и все они были представлены варфарином. В 2018 г. данный показатель составил 57,64 NDDD/100 койко-дней, из которых лишь 2,4 NDDD/100 койко-дней приходились на варфарин. При этом дополнительный анализ объемов потребления, которые пришлось на впервые назначенные в стационаре ОАК, показал снижением данного показателя для варфарина с 4,81 NDDD/100 койко-дней в 2011-2012 гг. до 0,34 NDDD/100 койко-дней в 2018 г. Объемы потребления впервые назначенных в стационаре ПОАК при этом в 2018 г. составили 29,32 NDDD/100 койко-дней [Соколов А.В. и соавт., 2021].

DU 90% анализ показал, что ацетилсалициловая кислота вошла в группу препаратов, составляющих 90% всех потребляемых NDDD антитромботических препаратов при ФП в стационаре: в 2011-2012 гг.- 87,33%, в 2016-2017 гг.-48,26%, в 2018 г.- 33,17%.

Таким образом, представленный DDD и DU 90% анализ показал значительный рост объемов потребления ОАК с 2011 г. по 2018 г. как на амбулаторном этапе, так и на этапе стационарного лечения больных ФП преимущественно за счет увеличения объемов потребления ПОАК, что объясняется более широким внедрением их в реальную клиническую практику. При это объемы потребления антиагрегантов при ФП остались на высоком уровне.

3.5 Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий медикаментозному лечению

В исследование было включено 165 больных ФП, находившихся на лечении в специализированном кардиологическом отделении или получавших амбулаторное лечение у врача-кардиолога в специализированном кардиологическом диспансере. На момент включения в исследование- день 0 всем больным ФП были назначены ОАК, в том числе ривароксабан 112 (67,9%), апиксабан 38 (23%), дабигатрана этексилат 10 (6,1%), варфарин 5 (3%).

На амбулаторном этапе у врача-кардиолога через 3, 6 и 12 мес. наблюдения наблюдались 62,8%, 63,4% и 67,3% больных ФП соответственно. В течение 3 мес. наблюдения 5,3% больных ФП вызывали бригаду скорой медицинской помощи (БСМП), из них у 3,9% причиной вызова являлось нарушение ритма сердца или возникновение приступов учащенного сердцебиения. Повторных госпитализаций за 3 мес. наблюдения зарегистрировано не было. За 6 мес. наблюдения БСМП вызывали 8,4% опрошенных больных ФП, из них в 4,9% случаев причина вызова была связана с обострением ФП, в 2 случаях (1,4%) потребовалась госпитализация больных ФП в специализированные кардиологические стационары. В течение года наблюдения 11,4% опрошенных пациентов с ФП

сообщили, что вызывали БСМП, из них 3% обратились за помощью в связи с нарушением ритма сердца, 1 больной ФП (0,7%) был госпитализирован в отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения в связи с развитием ТИА. Ишемических инсультов и ИМ в течение года наблюдения среди опрошенных больных ФП зарегистрировано не было.

Через 3 мес. телефонный контакт был установлен с 151 пациентом (91,5%) (таблица 14). 14 человек (8,5%) выбыли из наблюдения, в их числе 6%, которым в рекомендациях при выписке из стационара или в рекомендациях врача-кардиолога в ходе амбулаторного приема в специализированном кардиологическом диспансере был назначен ривароксабан, 1,3% апиксабан, 0,7% дабигатрана этексилат и 1,3% варфарин. Через 3 мес. наблюдения 16,6% больных ФП заменили прием ОАК на антиагреганты, из них 10% ранее был назначен ривароксабан, 4,6% апиксабан и 2% дабигатрана этексилат. В ходе телефонного контакта через 3 мес. было установлено, что 2% пациентов, которым в стационаре был назначен ривароксабан, отказались от его приема в пользу ранее принимаемого варфарина. Отказ от приема ОАК был зарегистрирован у 16% больных ФП, в их числе 5,3% больных ФП, которым был рекомендован прием ривароксабана, 4%- апиксабан и 1,3% дабигатрана этексилат (таблица 14) [Соколов А.В. и соавт., 2021].

Таблица 14 - Динамика терапии ФП через 3, 6 и 12 мес. наблюдения (% от общего количества опрошенных больных ФП)

	3 мес (N=151)	6 мес (N=143)	12 мес (N=132)
Потерян контакт	14 (9,3%)	8 (5,6%)	11 (8,3%)
Ривароксабан	9 (6%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)
Апиксабан	2 (1,3%)	0	0
Дабигатрана этексилат	1 (0,7%)	0	0
Антиагреганты	0	2 (1,4%)	3 (2,3%)

Отсутствие приема ОАК	0	5 (3,5%)	6 (4,5%)
Варфарин	2 (1,3%)	0	0
Переход с одного ПОАК на другой	0	2 (1,4%)	4 (3,1%)
Дабигатрана этексилат→ривароксабан	0	1 (0,7%)	1 (0,8%)
апиксабан→ривароксабан	0	1 (0,7%)	2 (1,5%)
апиксабан→дабигатрана этексилат	0	0	1 (0,8%)
Переход с ОАК на антиагреганты	25 (16,6%)	12 (8,4%)	7 (5,3%)
ривароксабан→антиагреганты	15 (10%)	7 (4,9%)	2 (1,5%)
апиксабан→антиагреганты	7 (4,6%)	4 (2,8%)	3 (2,3%)
Дабигатрана этексилат→антиагреганты	3 (2%)	1 (0,7%)	1 (0,8%)
Варфарин→антиагреганты	0	0	1 (0,8%)
Переход с ПОАК на варфарин	3 (2%)	0	0
ривароксабан→варфарин	3 (2%)	0	0
апиксабан→варфарин	0	0	0
Дабигатрана этексилат→варфарин	0	0	0
Переход с варфарина на ПОАК	0	0	2 (1,5%)
варфарин→ривароксабан	0	0	1 (0,8%)
варфарин→дабигатрана этексилат	0	0	1 (0,8%)
Отказ от приема ОАК	16 (10,6%)	6 (4,2%)	0
Отказ от приема ривароксабана	8 (5,3%)	1 (0,7%)	0
Отказ от приема апиксабана	6 (4%)	4 (2,8%)	0

Отказ от приема дабигатрана этексилата	2 (1,3%)	1 (0,7%)	0
Возобновили прием ривароксабана после отмены	0	0	1 (0,8%)

Таким образом, анализ показал, что продолжили прием ривароксабана через 3 мес. наблюдения 51% больных ФП, апиксабана- 15,2%, дабигатрана этексилата- 2,6%, варфарина 4% (таблица 15).

Таблица 15 - Динамика приверженности ОАК в зависимости от терапии (% от общего количества опрошенных больных ФП)

ОАК	3 мес (N=151)	6 мес (N=143)	12 мес (N=132)
Ривароксабан	77 (50,9%)	68 (47,5%)	64 (48,5%)
Апиксабан	23 (15,2%)	14 (9,8%)	8 (6,1%)
Дабигатрана этексилат	4 (2,6%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)
Варфарин	3 (1,9%)	3 (2,1%)	2 (1,5%)

При оценке приверженности по шкале Мориски-Грина приверженными к терапии (набравшими 4 балла) стали только 43,1% больных; 24,5% больных, набравшие 3 балла, были признаны недостаточно приверженными и находились в группе риска по развитию не приверженности. Среди опрошенных 32,4% пациентов, набравшие 2 балла и менее, являлись не приверженными к назначенной терапии. Средний балл по шкале Мориски-Грина через 3 мес. наблюдения составил $2,607 \pm 1,68$ (таблица 16).

Таблица 16 - Данные оценки приверженности терапии ОАК по шкале Мориски-Грина (% от общего количества больных ФП)

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

В ходе телефонного контакта через 6 мес. наблюдения контакт был установлен с 143 больным ФП (86,7%), 8 пациентов (4,8%) выбыли из наблюдения, в их числе 0,7% больных ФП принимавшие ривароксабан, 1,4% антиагреганты и 3,5% не принимавшие антитромботические препараты (таблица 14). Через 6 мес. 1,4% больных ФП в связи с нежеланием принимать антикоагулянтные препараты 2 раза в сутки заменили прием дабигатрана этексилата и апиксабана на ривароксабан. Замену приема ОАК на антиагрегантные препараты осуществили 8,4% опрошенных больных ФП, в т.ч. 4,9% ранее принимавшие ривароксабан, 2,8% апиксабан и 0,7% дабигатрана этексилат. Отказались от приема ОАК 4,2% больных ФП, в т.ч. 0,7% принимавшие ривароксабан, 2,8% апиксабан и 0,7% дабигатрана этексилат (таблица 14). В итоге через 6 мес. наблюдения ривароксабан принимали 48,9% больных ФП, апиксабан- 9,8%, дабигатрана этексилат- 0,7%, варфарина 4,2% (таблица 15). Оценка приверженности по шкале Мориски-Грина выявила достоверное снижение числа больных ФП, приверженных к терапии ОАК - 30,8% ($p < 0,05$) и достоверное увеличение числа не приверженных 44,7% ($p < 0,05$). Недостаточно приверженных было 24,5% ($p \geq 0,05$), Средний балл по шкале Мориски-Грина составил 2,129±0,202 (таблица 16).

Через 12 мес. наблюдения контакт был установлен с 132 больными ФП (80%), 11 пациентов (6,7%) выбыли из наблюдения, включая 1,5% больных ФП

принимавших ривароксабан, 2,3% принимавших антиагреганты и 4,5% отказавшихся от приема любых антитромботических препаратов (таблица 14). В ходе телефонного контакта через 12 мес. 3,1% респондентов сообщили, что заменили прием одного ПОАК на другой, в т.ч. 0,8% перешли с приема дабигатрана этексилата на ривароксабан, 1,5% перешли с приема аписабана на ривароксабан. Во всех случаях причиной замены препарата являлось нежелание пациентов принимать препараты 2 раза в сутки. Замену приема ОАК на антиагреганты произвели 5,3% опрошенных, в их числе 1,5% больных ФП, ранее принимавшие ривароксабан, 2,3% аписабан, 0,8% дабигатрана этексилат и 0,8% варфарин. Трое пациентов (2,3%) после амбулаторного приема врача-кардиолога или врача терапевта-участкового возобновили прием ПОАК: 2 пациента (1,5%) перешли с приема варфарина на дабигатрана этексилат и ривароксабан; 1 пациент (0,8%) возобновил приема ривароксабана после самостоятельной отмены (таблица 14). Таким образом, в ходе анализа было установлено, что через 12 мес. продолжали принимать ривароксабан 53% больных ФП, аписабан- 6,1%, варфарин 2,3%, дабигатрана этексилат 1,5%. Дабигатрана этексилата больных ФП через 12 мес. наблюдения не было (таблица 15). При анализе приверженности терапии ОАК по шкале Мориски-Грина распределение пациентов осталось приблизительно тем же, что и через 6 мес. наблюдения- 31,8% пациентов были приверженными терапии, 22% недостаточно приверженными, 46,2% больных ФП были признаны неприверженными терапии. Средний балл по шкале Мориски-Грина составил $2,103 \pm 0,224$. Все различия по сравнению с данными через 6 мес. наблюдения не достоверны ($p \geq 0,05$) (таблица 3).

Таким образом, было выявлено закономерное снижение частоты приема ОАК, в т.ч. ПОАК больными ФП в течение 12 мес. наблюдения после выписки из стационара или консультации врачом-кардиологом в специализированном кардиологическом диспансере. Стоит отметить, что наиболее значимое снижение частоты применения ПОАК пациентами было отмечено за первые 3 мес. наблюдения- с 97% в рекомендациях при выписке в историях болезней и амбулаторных картах пациентов до 68,8% ($p < 0,05$). На амбулаторном этапе

больными ФП чаще использовался ривароксабан, который через 3 мес. наблюдения принимали 51% больных ФП. Более 16% больных ФП через 3 мес. наблюдения заменили прием ОАК на антиагреганты. Через 6 мес. наблюдения частота приема антиагрегантов достоверно увеличилась до 24,5% ($p < 0,05$) и продолжила свой рост, в результате чего через 12 мес. наблюдения почти треть больных ФП, которым при выписке были назначены ОАК, принимали антиагреганты. Через 3 мес. частота приема варфарина составила 4%, что выше частоты назначения варфарина врачами-кардиологами в стационаре и специализированном кардиологическом диспансере. Этот факт можно объяснить тем, что пациенты, ранее принимавшие варфарин, продолжили его прием, несмотря на рекомендации специалистов, в связи с меньшей стоимостью АВК по сравнению с ПОАК. Однако полученные результаты могут свидетельствовать о недостаточной просветительской работе со стороны врачей-кардиологов и преимуществах ПОАК в плане безопасности их применения, удобства дозирования и лучшей предсказуемости эффекта от терапии. Через 12 мес. наблюдения частота применения варфарина снизилась почти в 2 раза, что может быть связано с трудностью рутинного контроля коагулограммы (МНО) на фоне приема варфарина, в связи с чем пациенты переходили или на приема ПОАК по рекомендации врачей-кардиологов, или самостоятельно заменяли прием варфарина на антиагреганты. При том, что более 62% больных ФП в течение года наблюдались амбулаторно врачами-кардиологами, частота перевода больных ФП, не принимавших антитромботическую терапию или принимавших антиагреганты, на прием ОАК, была на низком уровне и не превышала 2%. Анализ приверженности больных ФП к назначенной в стационаре или кардиологическом диспансере терапии показал, что полностью приверженными терапии ОАК (набравшими 4 балла по шкале Мориски-Грина) уже спустя 3 мес. наблюдения были лишь 43,1% больных ФП, через 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение данного показателя до 30,8% ($p < 0,05$). Через год наблюдения данный показатель практически не изменился и полностью приверженными терапии ОАК были признаны лишь треть больных ФП. Одновременно с этим закономерно

выросло число больных ФП, не приверженных терапии [Соколов А.В. и соавт., 2021]. Все эти факты свидетельствуют о ненадлежащем уровне просветительской работы среди амбулаторных пациентов с ФП со стороны врачей-кардиологов и участковых терапевтов, что приводит к непониманию роли применения ОАК в профилактике тромбоэмболических осложнений у данной группы пациентов

3.5.1 Факторы, влияющие на приверженность терапии

В ходе телефонного контакта при интервьюировании больных ФП через 3, 6 и 12 мес. им дополнительно предлагалось дать ответ на вопрос о причинах, приведших к снижению приверженности назначенной врачом антикоагулянтной терапии. Среднее число ответов пациентов составило $4 \pm 0,98$. Результаты опроса представлены на Рисунке 4.

Через 3 мес. наблюдения среди причин, повлиявших на снижение приверженности к терапии, наиболее часто назывались высокая стоимость ОАК- 21,9%, непонимание значения приема ОАК в терапии ФП-17,4% и отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК- 10,3% (Рисунок 4).

В ходе опроса через 6 мес. среди причин снижения приверженности терапии высокая стоимость ОАК составила 21,5%, 15,8%- непонимание значения ОАК в лечении ФП, 12% составили другие причины, 10,7%- отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК (Рисунок 4).

В ходе телефонного контакта через 12 мес. наблюдения наиболее частыми причинами снижения приверженности к терапии назначенными ОАК были высокая стоимость ОАК- 22,7% и непонимание значения применения ОАК при лечении ФП- 15,6%. Среди причин снижения приверженности через 12 мес. равное количество ответов набрали схема приема ОАК два раза в сутки, отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК, а также большое количество одновременно назначенных ЛП -9,1% (Рисунок 4).

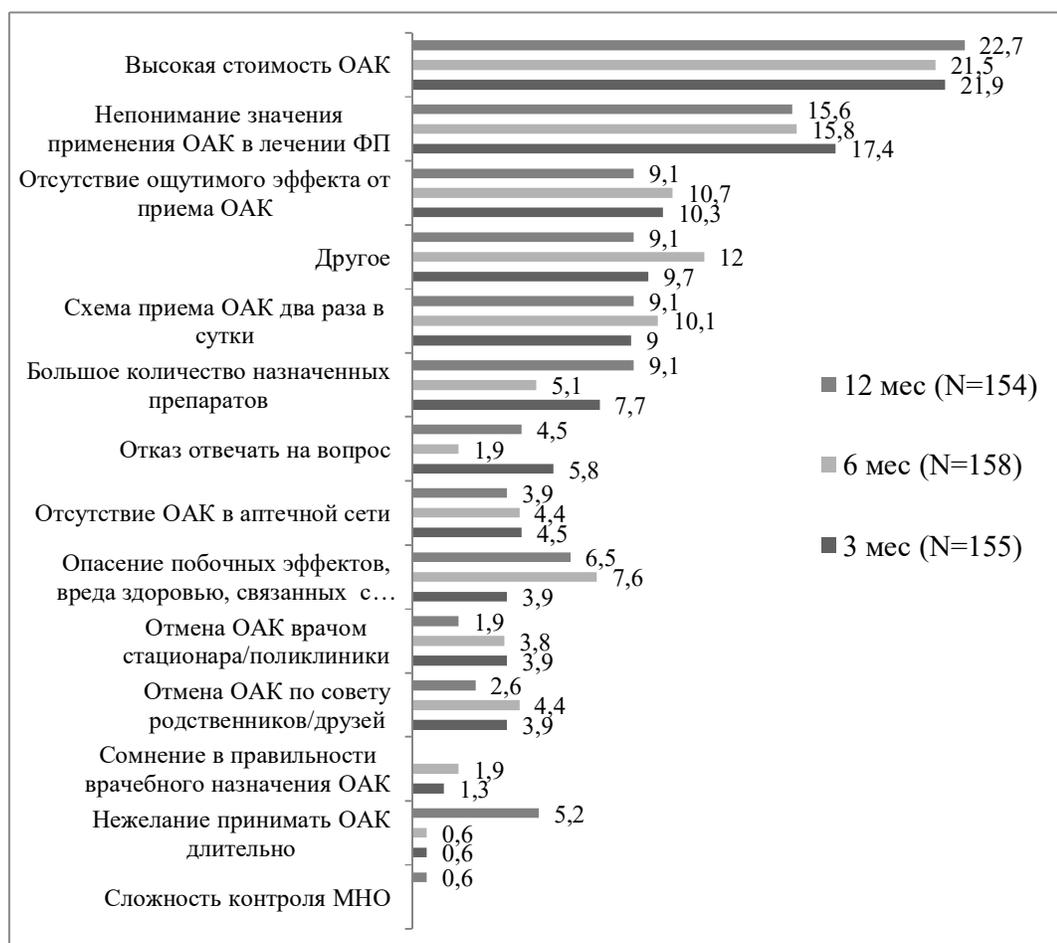


Рисунок 4 - Ответы пациентов на вопросы о причинах пропуска, замены или прекращения приема ОАК через 3, 6 и 12 мес. наблюдения (% от общего количества ответов)

Анализ показал, что наиболее частой причиной отказа от приема ОАК, которая встречалась более чем в 20% ответов пациентов на всех этапах интервьюирования, была стоимость данных препаратов. Данный факт может свидетельствовать о недостаточном уровне льготного обеспечения пациентов антикоагулянтами в поликлиниках по месту жительства на амбулаторном этапе терапии. Стоит отметить, что зачастую обеспечение больных ФП льготными антикоагулянтными препаратами начинается только после перенесенных острых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсульт, ТИА, ИМ и др. Второй по частоте встречаемости причиной являлось непонимание значения приема ОАК

при ФП, которая фигурировала более чем в 15% ответов на всех этапах опроса пациентов. Данная причина снижения приверженности к терапии ОАК может быть связана с ненадлежащим уровнем просветительской работы со стороны врачей-кардиологов и врачей-терапевтов о роли назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики ишемического инсульта как наиболее грозного осложнения ФП. Это может быть следствием незнания врачами клинических рекомендаций по лечению ФП и ненадлежащего уровня следования данным рекомендациям в реальной клинической практике. Еще одной причиной может являться отсутствие у врачей достаточного количества времени для проведения беседы с пациентами. С этим же можно связать и третью по распространенности причину отказа больных ФП от приема ОАК, которую назвали около 10% респондентов- отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК. Это может быть связано с ненадлежащим уровнем организации профилактической работы со стороны врачей-кардиологов и врачей-терапевтов и недостаточным уровнем разъяснения патофизиологических механизмов, возникающих при ФП, таких как нарушение внутрисердечной гемодинамики и формирование тромбов в ушке левого предсердия [Соколов А.В. и соавт., 2021]. Все вышеперечисленное приводит к непониманию пациентами того, что ТЭО при ФП необходимо вовремя профилактировать путем своевременного начала приема ОАК.

3.6 Изучение фармакогенетики и фармакокинетики ривароксабана в условиях реальной клинической практики

В исследование было включено 86 пациентов с ФП (42 мужчины- 48,8% и 44 женщины - 51,2%), средний возраст пациентов составил $67,24 \pm 1,01$ лет.

Распределение генотипов и аллелей изученных полиморфизмов у больных ФП представлены в таблице 17. Значимых отличий от распределения Харди-Вайнберга не выявлено.

Таблица 17 - Распределение генотипов по полиморфизму генов *ABCB1* (*rs1045642*) *C>T*; *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T*; *CYP3A5* (*rs776746*) *A>G*, *CYP3A4*22* (*rs35599367*) *C>T* у больных ФП (N=86)

Генотипы и аллели	Число пациентов	Частота	Равновесие Харди-Вайнберга	Значимость отличий от распределения по Харди-Вайнбергу
			χ^2	p
<i>ABCB1</i> (<i>rs1045642</i>) <i>C>T</i>				
<i>CC</i>	18	0,209	1,2263	0,5
<i>CT</i>	37	0,43		
<i>TT</i>	31	0,361		
<i>ABCB1</i> (<i>rs4148738</i>) <i>C>T</i>				
<i>CC</i>	22	0,256	2.1659	0,12
<i>CT</i>	36	0,419		
<i>TT</i>	28	0,325		
<i>CYP3A5</i> (<i>rs776746</i>) <i>A>G</i>				
<i>CC</i>	80	0,930	5,6102	0,12
<i>CT</i>	5	0,058		
<i>TT</i>	1	0,012		
<i>CYP3A4*22</i> (<i>rs35599367</i>) <i>C>T</i>				
<i>GG</i>	77	0,895	1.951	0,25
<i>AG</i>	8	0,093		
<i>AA</i>	1	0,012		

Далее был проведен многофакторный дисперсионный анализ зависимости уровня ПВ от пола, возраста и генотипа пациентов с ФП, который показал, что ни один из изученных факторов существенно не влияет на значение ПВ (таблица 18).

Таблица 18 - Зависимость величины ПВ от клинических характеристик и генотипов пациентов с ФП

	Коэффициент корреляции Спирмена (rs)	P
Пол	-1,51918	0,134342
Возраст	-0,04921	0,960928
<i>ABCB1 (rs1045642) C>T</i>	1,34633	0,183620
<i>CYP3A4*22 (rs35599367) C>T</i>	-0,17348	0,862901
<i>ABCB1 (rs4148738) C>T</i>	-0,46957	0,640488
<i>CYP3A5 (rs776746) A>G</i>	-0,07122	0,943477

Полученные данные об остаточных равновесных концентрациях ривароксабана в зависимости от полиморфизма генов *ABCB1 (rs1045642) C>T*; *ABCB1 (rs4148738) C>T*; *CYP3A5 (rs776746) A>G*, *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T* представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Остаточные равновесные концентрации ривароксабана в зависимости от полиморфизма генов *ABCB1 (rs1045642) C>T*; *ABCB1 (rs4148738) C>T*; *CYP3A5 (rs776746) A>G*, *CYP3A4*22(rs35599367) C>T*

Ген	Генотип	Медиана, ng/ml	X min, ng/ml	X max, ng/ml	R (X max-X min)	p
<i>ABCB1 rs1045642</i>	<i>CC (n=18)</i>	62,5	20,7	209,4	189	0,55
	<i>CT (n=42)</i>	64	19,2	313	293,8	
	<i>TT (n=31)</i>	52,2	0	364	-	
<i>ABCB1 rs4148738</i>	<i>CC (n=22)</i>	42,3	0	235,2	-	0,159
	<i>CT (n=36)</i>	66,2	19,2	364	344,8	
	<i>TT (n=28)</i>	68	20,7	313	292,3	
	<i>CC (n=80)</i>	57,6	0	364	-	

<i>CYP3A4</i> <i>rs35599367</i>	<i>CT</i> (n=5)	96,35	74,8	106,3		0,108
	<i>TT</i> (n=1)	82	-	-	-	-
<i>CYP3A5</i> <i>rs776746</i>	<i>GG</i> (n=77)	58,6	0	364	-	0,272
	<i>AG</i> (n=8)	117,35	85	313	228	
	<i>AA</i> (n=1)	66,2	-	-	-	-

Анализ зависимости остаточной равновесной концентрации ривароксабана от полиморфизма генотипа *ABCB1* (*rs1045642*) *C>T* не выявил достоверных различий ($p=0.695$) (Рисунок 5).

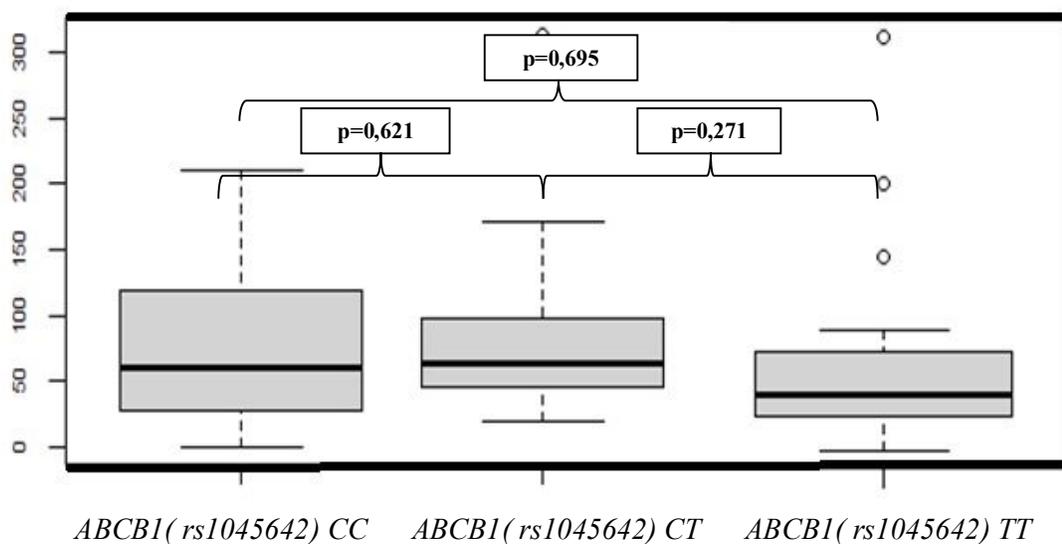
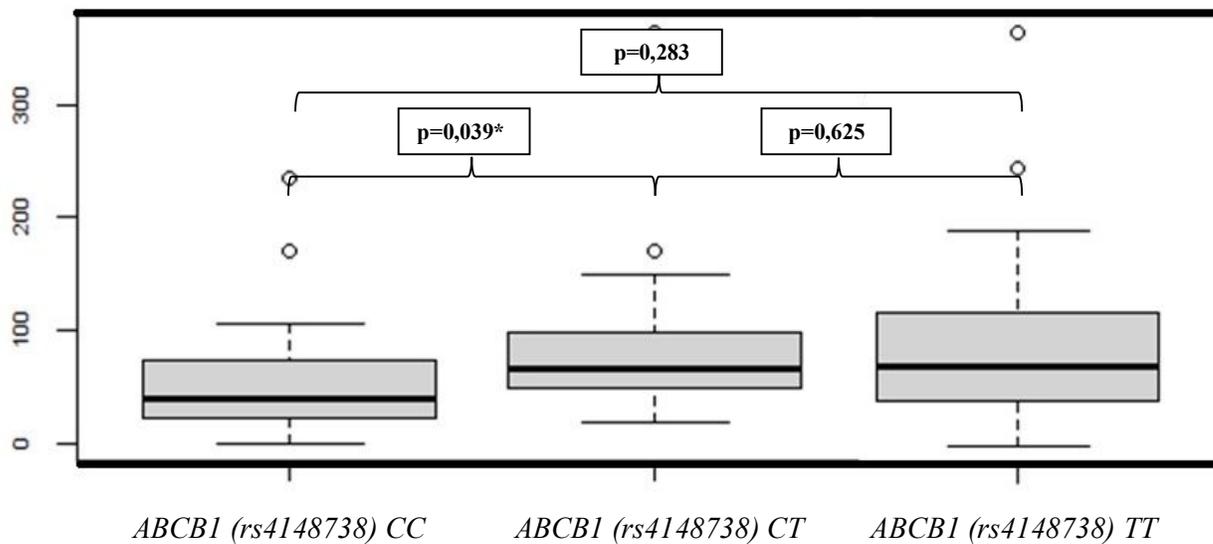


Рисунок 5 - Остаточная равновесная концентрация ривароксабана (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена *ABCB1* (*rs1045642*) *C>T*

При анализе зависимости остаточной равновесной концентрации ривароксабана от полиморфизма гена *ABCB1* (*rs4148738*) *C>T* было установлено, что у пациентов с генотипом *ABCB1 rs4148738 CT* остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови была значительно выше, чем у пациентов с генотипом *ABCB1 rs4148738 CC* ($p=0,039$). В группах сравнения *ABCB1 rs4148738 CC- ABCB1 rs4148738 TT* и *ABCB1 rs4148738 CT- ABCB1 rs4148738 TT* различия в остаточной равновесной концентрации ривароксабана не были значимыми ($p=0,283$ и $p=0,625$, соответственно). Важно отметить, что пациенты с генотипом

ABCB1 rs4148738 CC имели более низкую остаточную равновесную концентрацию ривароксабана, чем все остальные группы сравнения (Рисунок 6).



Примечание: *-различия достоверны ($p < 0,05$)

Рисунок 6 - Остаточная равновесная концентрация ривароксабана (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена *ABCB1 (rs4148738) C>T*

В группе пациентов с генотипом *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T* сравнивались только две группы генотипов *CYP3A4 rs35599367 CT* и *CYP3A4 rs35599367 CC*, поскольку только 1 пациент имел генотип *CYP3A4 rs35599367 TT*. Достоверных различий в остаточной равновесной концентрации ривароксабана обнаружено не было ($p=0,108$) (Рисунок 7).

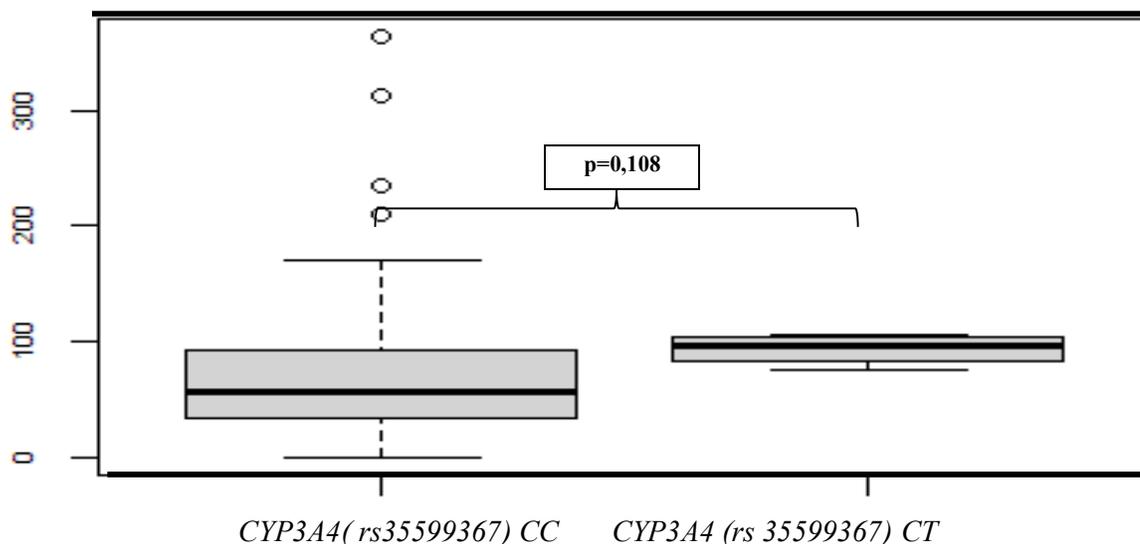


Рисунок 7 - Остаточная равновесная концентрация ривароксабана (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T*

В группе пациентов с генотипом *CYP3A5 (rs776746) A>G* также сравнивались только две группы *CYP3A5 rs776746 GG* и *CYP3A5 rs776746 AG*, поскольку только один пациент с генотипом *CYP3A5 rs776746 AA* получал ривароксабан. Достоверных различий в величине остаточной равновесной концентрации ривароксабана выявлено не было ($p=0,272$) (Рисунок 8).

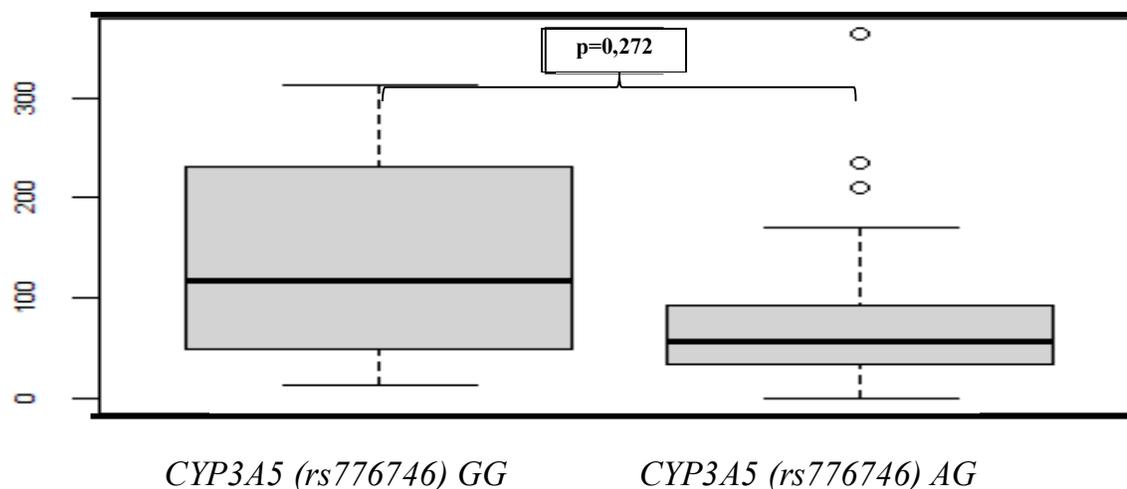


Рисунок 8 - Минимальная равновесная концентрация ривароксабана (нг/мл) в зависимости от полиморфизма гена *CYP3A5 (rs776746) A>G*

Далее был проведен анализ зависимости величины ПВ от комбинации генотипов (N=83). Группа пациентов со сниженным ПВ (N=3) была исключена из анализа в связи с малым количеством случаев. В анализ были включены наиболее частые комбинации генотипов и их наиболее значимые ассоциации с риском геморрагических осложнений, оцениваемым как повышенные значения ПВ. Анализ не выявил достоверной ассоциации комбинации генотипов с повышенным ПВ (таблица 20).

Таблица 20 - Анализ частоты встречаемости комбинации генотипов в популяции и зависимости ПВ от комбинации генотипов (N=83)

Комбинация генотипов	Общая частота комбинации генотипов в популяции	OR (95% CI)	p
<i>ABCB1 rs1045642- CYP3A4 rs3559936- ABCB1 rs4148738- CYP3A5 rs776746</i>			
<i>C-C-T-G</i>	0,391	1,00	-
<i>T-C-C-G</i>	0,3901	0,92 (0,44-1,90)	0,82
<i>T-C-T-G</i>	0,1031	0,49 (0,14-1,66)	0,26
<i>T-T-C-G</i>	0,0322	0,55 (0,10-2,92)	0,49
<i>T-C-C-A</i>	0,0278	-	-
<i>C-C-T-A</i>	0,017	-	-
<i>T-C-T-A</i>	0,0154	-	-
<i>C-C-C-G</i>	0,0134	-	-

Проведенный анализ зависимости величины ПВ от комбинации генотипов не установил значимой роли сочетаний аллелей нескольких полиморфных маркеров в повышении риска развития геморрагических осложнений при приеме ривароксабана. Вполне возможно, что отсутствие закономерности действительно имеет место: сочетание разных аллелей изученных полиморфных вариантов не

является значимым фактором риска развития неблагоприятных побочных реакций ($p \geq 0,05$).

Таким образом, проведенный анализ еще раз доказывает, что анализ коагулограммы, в частности ПВ, не может быть использован для достоверной оценки риска развития тромбоза и кровотечений у больных ФП, принимающих ПОАК, и перспективным является проведение фармакогенетического тестирования с целью оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у данных пациентов.

ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ – КАК ОДНА ИЗ ПРОБЛЕМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Распространенность ФП стремительно возрастает в последние годы [Bjorck S., 2013, Krijthe B.P. et al., 2013, Naderi S. et al., 2014, Haim M. et al., 2015, Schnabel R.V. et al., 2015, Guo Y. et al., 2015, Conen D. 2018, Bertaglia E. et al., 2019, Vinter N. et al., 2020, Росстат, 2012, 2017, 2021]. В практику антикоагулянтной терапии в последнее время вошли ПОАК, которые по данным ряда РКИ не менее эффективны, чем варфарин в профилактике ТЭО и обладают лучшим профилем безопасности и удобством применения [Connolly, S.J. et al., 2009, Granger C.B. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011]. На основании анализа данных международных и российских регистров больных ФП были выявлены существенные отличия реальной клинической практики назначения антитромботической терапии при ФП от современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению данного нарушения сердца. Было выявлено недостаточное назначение антикоагулянтов больным с высоким риском развития инсульта, при этом был отмечен высокий процент назначения антитромботической терапии больным с низким риском развития ТЭО. Данные многоцентровых проспективных международных регистров свидетельствуют об увеличении приверженности назначению антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, в том числе с впервые диагностированной формой за счет внедрения в широкую клиническую практику ПОАК [Haeusler K.G. et al., 2015, Kirchhof P. et al., 2014, Huisman M.V. et al., 2016, Mazurek M. et al., 2017, Cullen M.W. et al., 2013, Steinberg V.A. et al., 2014, Boriani G. et al., 2018, Kirchhof P. et al., 2014]. В России сложно отследить подобную тенденцию в силу небольшой продолжительности сбора данных о реальной клинической практике фармакотерапии ФП. Для решения данной проблемы необходимо развивать и расширять спектр регистров пациентов с ФП, проводить анализ региональных особенностей терапии ФП на разных этапах оказания медицинской помощи (поликлинический этап, районные больницы,

специализированные кардиологические стационары), а также собирать долгосрочные данные о приверженности пациентов с ФП назначенной антикоагулянтной терапии. В совокупности полученные данные позволят выяснить причину несоответствия реальной практики назначения антитромботической терапии данным РКИ и современным клиническим рекомендациям. Данные о высокой частоте назначения ПОАК в дозах, отличающихся от РКИ и клинических рекомендаций, делает перспективным изучение влияния фармакокинетических особенностей ПОАК в зависимости от клинико-демографических особенностей больных ФП. С целью выбора оптимального ОАК необходимо учитывать индивидуальные клинические особенности пациентов, включая оценку факторов риска инсульта и кровотечений, наличие заболеваний периферических артерий, хронической болезни почек, поражения клапанов сердца, сопутствующую терапию и т.д. [Steffel J. et al., 2018, Diener H.C. et al., 2017]. В качестве инструмента как для клинического аудита антикоагулянтной терапии, так и для повышения приверженности врачей клиническим рекомендациям при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП, предлагается использовать системы поддержки принятия решений [Чернов А.А. и соавт., 2018].

Анализ большинства международных и российских регистров выявил общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП, такие как ассоциация высокого риска развития инсульта с постоянной формой ФП, высокий уровень кардиальной коморбидности у больных ФП. При этом, по данным ряда отечественных регистров, уровень кардиальной коморбидности у больных ФП в России значительно выше, чем в западных странах, что может быть объяснено особенностями дизайна российских регистров, в которые изначально включались коморбидные пациенты с сочетанием трех-четырех кардиологических диагнозов. Тот факт, что данные о перенесенных ТЭО в анамнезе имеют место почти у трети больных, включенных в российские регистры, в сравнении с вдвое меньшим показателем в европейских регистрах, указывает на недостаточный уровень выявления ФП на амбулаторном этапе

диагностики в России и вытекающую из этого несвоевременную начатую антикоагулянтную терапию, направлению на профилактику развития ишемического инсульта и ТЭО [Решетько О.В. и соавт., 2019].

Согласно регистру GLORIA-AF Phase II, существуют различия антитромботической терапии на межрегиональном (регионы Европа, Азия, Северная Америка, Латинская Америка, Африка/ Ближний Восток) и региональном (например, между странами региона Азия, в который авторы регистра включили Россию (404 пациента)) [Mazurek M. et al., 2017]. В Российской Федерации существуют различия между регионами по показателям заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Бойцов С.А. и соавт., 2014, Погосова Н.В. и соавт, 2015], которые могут быть обусловлены разницей в социально-экономическом статусе регионов, что влияет на уровень организации медицинской лечебно-профилактической помощи населению.

Проведенный анализ ряда крупных регистров пациентов с ФП показал, что имеются общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП и выявил несоответствие практики антикоагулянтной терапии ФП в реальной клинической практике современным рекомендациям по лечению данной патологии, в том числе, выявлены региональные различия тактики антитромботической терапии ФП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития регистров больных ФП, в том числе в России. Причем, несмотря на то, что российские центры принимали и принимают участие в крупных международных регистрах полностью территория страны не охватывается, поэтому проведение региональных регистров не утрачивает своей актуальности [Решетько О.В. и соавт., 2019]. Регистры ФП позволят проводить детальный фармакоэпидемиологический анализ терапии ФП в реальной клинической практике, выявлять существующие проблемы ее фармакотерапии, на основании чего разрабатывать подходы к ее оптимизации [Gitt A.K. et al., 2010, Бойцов С.А., 2013, Марцевич С.Ю. и соавт., 2021].

Анализ данных проведенных фармакоэпидемиологических исследований показал, что средний возраст пациентов, госпитализированных в выбранный

стационар г. Саратова в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг., был ниже среднего возраста пациентов, включенных в Российские регистры [Лукьянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015, Решетько О.В. и соавт., 2020]. Полученные данные о большей частоте встречаемости ФП среди женщин в 2016-2017 гг. сопоставимы с данными российских регистров о приблизительно равном распределении мужчин и женщин с превалированием в ряде регистров женщин, что может быть связано с недостаточной обращаемостью мужчин за медицинской помощью, а также большей продолжительностью жизни женщин в Российской Федерации [Лукьянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015, Решетько О.В. и соавт., 2020]. Увеличение длительности «аритмического анамнеза» у больных ФП в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. может быть объяснено увеличением продолжительности жизни больных ФП в Саратовской области и повышением частоты повторных госпитализаций в кардиологические стационары [Решетько О.В. и соавт., 2020]. Полученные в ходе исследования анамнестические данные о частоте ТЭО у больных ФП в целом соответствуют данным об ишемических событиях в анамнезе у пациентов с ФП, включенных в российские регистры [Лукьянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015]. Увеличение частоты регистрации ишемического инсульта у больных ФП, госпитализированных в 2016-2017 гг. по сравнению с 2011-2012 гг. можно объяснить лучшей выживаемостью данных пациентов и увеличением продолжительности их жизни за данный промежуток времени. Достоверно большим числом пациентов старше 75 лет, госпитализированных в 2016-2017 гг., и высоким уровнем кардиальной коморбидности у пациентов с постоянной формой ФП можно объяснить достоверно более высокую частоту регистрации клинически выраженной ХСН у данной группы пациентов [Решетько О.В. и соавт., 2020]. В целом данные о высоком уровне коморбидности больных ФП в данном исследовании коррелирует с данными российских регистров.

Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП, неотъемлемой частью терапии данного нарушения ритма сердца является профилактика развития ишемического инсульта. Выбор тактики антитромботической терапии основывается на оценке риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED [Бокерия Л.А. и соавт., 2010]. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc у больных ФП в данном исследовании был сопоставимо высок с данными крупных российских регистров [Лукьянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015]. Как следствие, как и в российских регистрах, практически у всех больных ФП в данном исследовании имелись показания к назначению ОАК [Лукьянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015]. Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП, антитромботическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП выбирается по тем же критериям, что и у больных с постоянной ФП (класс ПА уровень А) [Сулимов В.А и соавт., 2013].

Анализ антитромботической терапии в группах пациентов с различным риском развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc выявил существенные противоречия клиническим рекомендациям. Отсутствие назначения ОАК в группе пациентов с умеренным риском развития ишемического инсульта в 2011-2012 гг. и низкий процент их применения в 2016-2017 гг. противоречит рекомендациям, согласно которым при отсутствии противопоказаний у пациентов с умеренным риском развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc должно быть рассмотрено назначение ОАК [Сулимов В.А и соавт., 2013]. Лишь 12,4% в 2011-2012 гг. и 24,2% в 2016-2017 гг. принимали ОАК в соответствии с рекомендациями (Класс I уровень А) [Сулимов В.А и соавт., 2013].

Согласно рекомендациям РКО, совместное назначение ОАК с антиагрегантными препаратами при ФП повышает риск развития геморрагических осложнений и его необходимо избегать в отсутствие других

показаний для назначения антитромбоцитарной терапии (Класс III уровень B) [Сулимов В.А и соавт., 2013]. В проведенном исследовании было отмечено назначение антиагрегантов всем пациентам, получавшим ОАК в 2011-2012 гг. Были выявлены несоответствия клиническим рекомендациям при анализе терапии пациентов с низким риском развития инсульта на этапе стационарного лечения. В стационаре частота применения ОАК у больных с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc как в 2011-2012 гг., так и 2016-2017 гг. оставалась на низком уровне и не превышала 20%.

По результатам данного исследования частота назначения ОАК больным с высоким риском развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc на этапе госпитализации была значительно ниже частоты назначения ОАК в группе пациентов с аналогичным риском ТЭО, включенных в российские регистры [Лукьянов М.М. и соавт., 2014, Степина Е.В. и соавт., 2017, Якусевич В.В. и соавт., 2015, Марцевич С.Ю. и соавт., 2014, Кореннова О.Ю. и соавт., 2015].

При оценке результатов данного исследования в сравнении с фармакоэпидемиологическим анализом ЛП, используемых для лечения ФП в реальной клинической практике в кардиологических стационарах г. Саратова в 2000-2001 гг. и 2008-2009 г, опубликованным Грайфер И.В. [Грайфер И.В. и соавт., 2012, 2013], обнаружено, что частота назначения ОАК по показаниям за 10 лет сохранилась примерно на том же уровне и составляет менее 50%. Частота назначения АВК снизилась в среднем на 10% и главным образом в реальной клинической практике применяются ПОАК. В целом за последние 10 лет в Саратовской области сохраняется низкий уровень назначения ОАК при наличии показаний к их применению [Решетько О.В. и соавт., 2020].

Несмотря на наличие большого объема данных РКИ, показавших эффективность нейрогуморальных модуляторов (иАПФ, БРА, АМКР) в плане повышения качества жизни и улучшения прогноза у больных ХСН, в реальной клинической практике наблюдалось отставание практического здравоохранения в реализации клинических рекомендаций по лечению больных с ХСН [Агеев Ф.Т. и соавт., 2004]. Полное следование клиническим рекомендациям не всегда бывает

возможным по целому ряду причин, среди которых ведущее место занимает незнание врачами клинических рекомендаций и неумение их использовать. Такая ситуация приводит к необходимости оценки лечебных мероприятий в реальной практике [Марцевич С.Ю., 2010]. Данный факт повлиял на то, что авторы клинических рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) особое внимание уделили практической направленности, важной для реальной клинической практики кардиологов, терапевтов и врачей общей практики [Мареев В. Ю. и соавт., 2013].

Согласно рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ, начиная со II ФК, целесообразно применение тройной нейрогормональной терапии «блокатор РААС+ β -АБ +АМКР» [Мареев В. Ю. и соавт., 2013]. Доказано, что у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ тройная комбинация, включающая иАПФ/БРА+ β АБ+АМКР, достоверно улучшает прогноз и снижает частоту повторных госпитализаций. При отсутствии противопоказаний, данная комбинация должна применяться у всех пациентов с клинически выраженной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Анализ полученных в ходе данного исследования данных показал, что больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в 2014-2015 гг. достоверно чаще назначались диуретики и АМКР ($p < 0,05$), что привело к тому, что комбинация иАПФ+ β -АБ+АМКР уступала место комбинации иАПФ+ β -АБ+АМКР+диуретик ($p < 0,05$). В Рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ отмечено, что нитраты могут негативно влиять на прогноз больных ХСН и затруднять применение иАПФ, т. е. снижать эффективность последних [Мареев В. Ю. и соавт., 2013]. Данные рекомендации, безусловно, нашли понимание среди практикующих врачей обследованного стационара, что отразилось в достоверном снижении частоты назначения нитратов больным ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. ($p < 0,05$), однако в целом частота их использования осталась на высоком уровне [Решетько О.В. и соавт., 2018].

Достоверное увеличение частоты назначения ОАК в 2014-2015 гг. по сравнению с 2009-2010 гг. связано с достоверным увеличением частоты регистрации ФП среди пациентов с ХСН и является оправданным с точки зрения

профилактики развития ишемического инсульта, улучшения прогноза и снижения риска повторных госпитализаций. Однако, несмотря на это ОАК в 2014-2015 гг., были назначены примерно 1/5 пациентов с ХСН с сопутствующей ФП, что существенно ниже аналогичных данных, полученных в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА (88%) [Степина Е.В. и соавт., 2017] и РИФ-ХСН (64% во всей популяции больных в исследовании) [Терещенко С.Н., 2016]. На данный момент длительная антикоагулянтная терапия остается единственной доказанной возможностью влияния на прогноз в данной популяции больных [Hart R. et al., 2007, Ferreira J. et al, 2013, Connolly S.J. et al., 2011]. Однако, стоит отметить, что данное исследование имело некоторые ограничения, и прицельно ситуация с ОАК не анализировалась, в частности, не учитывалась и не анализировалась частота наличия противопоказаний к их применению [Решетько О.В. и соавт., 2018].

Подводя итогу, можно сказать, фармакотерапия ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в обследованном стационаре в 2009-2010 гг. и в 2014-2015 гг. в основном соответствовала клиническим рекомендациям соответствующих лет [Мареев В. Ю. и соавт., 2010, 2013] и, в целом, была сопоставимой с данными европейских и российских регистров [Maggioni A.P. et al., 2013, Jankowska E.A. et al., 2014, Ситникова М.Ю. и соавт., 2015, 2018, Chioncel O. et al., 2017]. В то же время, нельзя не отметить, что данное исследование проводилось в крупном кардиологическом стационаре, что могло отразиться на уровне приверженности врачей клиническим рекомендациям. Например, по данным исследования Шаваровой Е.К. и соавт., 2016, частота назначений основных групп препаратов, применяемых для лечения ХСН в стационаре, существенно отличалась от частоты их назначения на амбулаторном этапе, при этом было отмечено, что назначения врачей стационара были ближе к клиническим рекомендациям (частота назначений препаратов основных групп была сопоставимой с нашим исследованием, кроме вдвое меньшей частоты назначения АМКР) [Решетько О.В. и соавт., 2018]. Результаты многоцентрового регистра больных ХСН в сочетании с ФП (РИФ-ХСН) (набор пациентов в исследование осуществлялся как в амбулаторном звене, так и в стационарах) показали недостаточный уровень

использования рекомендованной терапии ХСН [Терещенко С. Н. и соавт., 2016]. По данным амбулаторного регистра РЕКВАЗА в амбулаторной практике частота назначения иАПФ/БРА, БАБ и их комбинации при ХСН в сочетании с АГ, ИБС, перенесенным ИМ была совершенно недостаточной даже при наличии двух и более обязательных показаний к их применению, и не соответствовала клиническим рекомендациям, а приверженными терапии были признаны лишь каждый третий пациент [Бойцов С.А. и соавт., 2014].

С выходом рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ (четвёртый пересмотр) появились более четкие алгоритмы назначения комбинированной терапии у пациентов с различными функциональными классами по NYHA и у пациентов с ХСН в особых клинических ситуациях. В рекомендациях имеется тенденция к уменьшению использования ЛС, не доказавших влияние на прогноз при ХСН (антиаритмики III класса, статины, нитраты, БМКК) [Мареев В. Ю. и соавт., 2013], что вошло в реальную практику применения препаратов врачами обследованного стационара.

Проведенный анализ объемов потребления антитромботических препаратов показал значительный рост потребления ОАК на амбулаторном этапе лечения в период с 2011 г. по 2018 г. преимущественно за счет увеличения объемов потребления ПОАК, что с наибольшей долей вероятности может быть объяснено выходом на фармацевтический рынок ПОАК и изменениями в клинических рекомендациях за тот же промежуток времени. Высокий уровень потребления антиагрегантов при ФП в 2011-2012 гг. может быть обусловлен тем, что согласно рекомендациям ВНОА и ВНОК 2009 г. терапия АСК допускалась у больных ФП с умеренным риском ТЭО (1 балл по CHADS₂) (класс II A уровень доказанности A), а также при отсутствии факторов риска развития инсульта (0 баллов по шкале CHADS₂) (класс I уровень доказанности A) [Бокерия Л.А. и соавт., 2010]. С 2009 по 2011 гг. были опубликованы результаты крупных РКИ по применению ПОАК RE-LY, ARISTOTLE и ROCKET-AF [Granger C.B. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011, Guelker, J.E. et al., 2019], доказавших не меньшую эффективность ПОАК по сравнению в АВК варфарином при лучшем профиле безопасности и удобстве

применения, что нашло отражение в новых клинических рекомендациях РКО, ВНОА и АССХ 2012 г. В рекомендациях 2012 г. расширилась доказательная база применения ОАК, в т.ч. ПОАК при ФП, однако допускалось применение антиагрегантов в случае отказа пациента принимать ОАК (класс II A уровень доказанности B) [Сулимов В.А. и соавт., 2013]. Данные изменения в клинических рекомендациях по фармакотерапии ФП нашли отражение в увеличении объемов потребления варфарина в реальной клинической практике в 2012 г., однако по данным проведенного исследования ПОАК в 2012 г. на амбулаторном этапе лечения больными ФП не использовались, так как не были на тот момент времени широко внедрены в клиническую практику. При этом объемы потребления антиагрегантов в 2012 г. были выше по сравнению с 2011 г. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2017 г. монотерапия антиагрегантными препаратами была исключена для профилактики инсульта при ФП при любом риске развития инсульта (класс III уровень доказанности A) [Ревешвили А.Ш. и соавт., 2017]. Согласно новым рекомендациям, назначение ОАК должно рассматриваться у мужчин с 1 баллом и у женщин с 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc и абсолютно показано мужчинам с 2 баллами и женщинам с 3 баллами по CHA₂DS₂-VASc (класс I уровень доказанности A) [Ревешвили А.Ш. и соавт., 2017]. С выходом в свет данных рекомендаций соотносится и существенный рост объемов потребления ПОАК больными ФП на амбулаторном этапе лечения за 8 лет. Так в 2011 объемы потребления ОАК составляли 5,29 NDDD/1000 больных ФП в день, и все они приходились на АВК варфарин, в 2018 объемы потребления ОАК выросли почти в 50 раз до 277,51 NDDD/1000 больных ФП в день, из них 237,06 NDDD/1000 больных ФП в день приходилось на ПОАК. Однако при этом объемы потребления антиагрегантов остались на высоком уровне и в 2018 г. составляли 582,53 NDDD/1000 больных ФП в день. Стоит отметить высокий уровень потребления клопидогрела больными ФП в 2016-2018 гг., который не входит в клинические рекомендации по лечению ФП [Соколов А.В. и соавт., 2021].

Полученные данные о динамике потребления антитромботических

препаратов при ФП соотносятся с данными исследования Jan-Erik Guelker с соавт., посвященного изучению тенденций в назначении ОАК и частоты развития ишемического инсульта у больных ФП на амбулаторном этапе лечения в Германии. Согласно данному исследованию, наблюдалось двукратное увеличение объемов потребления ОАК больными ФП в период с 2005 по 2014 гг. с 271,328 NDDD до 557,281 NDDD [Guelker J.E. et al., 2019]. Согласно данным другого исследования Sepúlveda R. с соавт., посвященного анализу потребления ОАК в 2008-2015 гг. объемы потребления ОАК выросли на 88,9% за указанный период времени с 6,3 NDDD/1000 больных ФП/день до 11,8 NDDD/1000 больных ФП/день [Sepúlveda R.L. et al., 2015]. Анализ структуры NDDD показал, что 0,6 NDDD/1000 больных ФП/день в 2015 г. приходилось на варфарин, 2,7 NDDD на дабигатран, 1,3 NDDD на ривароксабан и 0,6 NDDD на апиксабан. По данным проведенного исследования лидирующую позицию по объемам потребления среди ПОАК также занимал дабигатрана этексилат, а минимальные объемы потребления приходились на апиксабан.

Представленный анализ приверженности продемонстрировал значительное снижение приверженности пациентов с ФП приему ОАК и, главным образом, ПОАК в течение 12 мес. после выписки из стационара или назначения данных препаратов врачами-кардиологами в специализированном кардиологическом диспансере. Стоит отметить, что наиболее значимое снижение частоты применения ПОАК пациентами отмечалось в первые 3 мес. наблюдения, в течение которых практически каждый третий пациент отказался от приема антикоагулянтов ($p < 0,05$). На амбулаторном этапе больные ФП чаще принимали ривароксабан, который через 3 мес. наблюдения принимали около половины больных ФП. Более 16% больных ФП через 3 мес. наблюдения заменили прием ОАК на антиагреганты. Через 6 мес. наблюдения частота приема антиагрегантов достоверно увеличилась до 24,5% ($p < 0,05$) и продолжила свой рост, в результате чего через 12 мес. наблюдения почти треть больных ФП, которым при выписке были назначены ОАК, принимали антиагреганты. Через 3 мес. частота приема варфарина составила 4%, что выше частоты назначения варфарина врачами-

кардиологами в стационаре и специализированном кардиологическом диспансере. Этот факт можно объяснить тем, что пациенты, ранее принимавшие варфарин, продолжили его прием, несмотря на рекомендации специалистов, в связи с меньшей стоимостью варфарина по сравнению с ПОАК. Полученные результаты могут свидетельствовать о недостаточной просветительской работе со стороны врачей-кардиологов о преимуществах ПОАК в плане их безопасности, удобства дозирования и лучшей предсказуемости эффекта от терапии. Через 12 мес. наблюдения частота применения варфарина снизилась почти в 2 раза, что может быть связано с трудностью рутинного контроля коагулограммы (МНО) на фоне приема варфарина, в связи с чем пациенты переходили или на приема ПОАК по рекомендации врачей-кардиологов, или самостоятельно заменяли прием варфарина на антиагреганты. При том, что более 62% больных ФП в течение года были на амбулаторном приеме у врача-кардиолога или терапевта, частота перевода больных ФП, не принимавших антитромботическую терапию или принимавших антиагреганты, на прием ОАК, была на низком уровне и не превышала 2%. По данным проведенного исследования полностью приверженными терапии ОАК (набравшими 4 балла по шкале Мориски-Грина) уже спустя 3 мес. наблюдения были лишь 43,1% больных ФП, через 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение данного показателя до 30,8% ($p < 0,05$), который сохранился примерно на том же уровне и через 12 мес. наблюдения, в результате чего полностью приверженными терапии ОАК через год после назначения данных препаратов были признаны лишь треть больных ФП. Одновременно с этим закономерно выросло число не приверженных терапии ОАК больных ФП. Все эти факты свидетельствуют о ненадлежащем уровне просветительской работы со стороны врачей-кардиологов и участковых терапевтов среди пациентов с ФП на амбулаторном этапе терапии, что приводит к непониманию роли применения ОАК в профилактике развития ишемического инсульта, а также о низком уровне коррекции терапии, вероятнее всего, в связи с отсутствием у врачей данных о приверженности больных назначенной терапии.

Наиболее частой причиной отказа от приема ОАК, которая встречалась

более чем в 20% ответов пациентов на всех этапах анализа, была стоимость данных препаратов. Данный факт может свидетельствовать о недостаточном уровне льготного обеспечения пациентов антикоагулянтными препаратами в поликлиниках по месту жительства на амбулаторном этапе лечения. Стоит отметить, что зачастую обеспечение больных ФП льготными антикоагулянтными препаратами начинается только после перенесенных острых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемический инсульт, ТИА, ИМ и др. Второй по частоте встречаемости причиной являлось непонимание значения приема ОАК при ФП, которая фигурировала более чем в 15% ответов на всех этапах опроса пациентов. Данная причина снижения приверженности терапии ОАК может быть связана с ненадлежащим уровнем просветительской работы со стороны врачей-кардиологов и врачей-терапевтов о роли назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики ишемического инсульта как наиболее грозного осложнения ФП. Это может быть следствием незнания врачами клинических рекомендаций по лечению ФП и ненадлежащего уровня следования данным рекомендациям в реальной клинической практике. Еще одной причиной может являться отсутствие у врачей достаточного количества времени для проведения беседы с пациентами. С этим же можно связать и третью по распространенности причину отказа больных ФП от приема ОАК, которую назвали около 10% респондентов - отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК. Это может быть связано с ненадлежащим уровнем организации профилактической работы со стороны врачей-кардиологов и врачей-терапевтов и недостаточным уровнем разъяснения патофизиологических механизмов, возникающих при ФП, таких как нарушение внутрисердечной гемодинамики и формирование тромбов в ушке левого предсердия. Все вышеперечисленное приводит к непониманию пациентами того, что ТЭО при ФП необходимо вовремя профилактировать путем своевременного начала приема ОАК [Соколов А.В. и соавт., 2021].

Полученные в ходе проведенного исследования данные о межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики ривароксабана у пациентов с ФП коррелируют с рядом научных исследований [Girgis I.G. et al.,

2014, Suzuki S. et al., 2018, Tanigawa T. et al., 2013].

Изучение влияния полиморфизма генов *ABCB1* и *CYP3A4/5* на фармакокинетику ривароксабана актуально в плане индивидуализации режима дозирования этого препарата [Ing Lorenzini K. Et al., 2016, Gouin-Thibault I. et al., 2017, Sychev D. et al., 2017].

В ходе проведенного исследования было обнаружено, что остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови пациентов с ФП с генотипом *ABCB1 (rs4148738) CT* была достоверно выше, чем у пациентов с генотипом *ABCB1 (rs4148738) CC* ($p=0,039$). Данный фактор может обуславливать повышенный риск развития геморрагических осложнений при приеме стандартной дозы ривароксабана, что требует коррекции дозы препарата у данных пациентов и анализа риска межлекарственного взаимодействия. В то же время достоверных различий в уровне ПВ в зависимости от полиморфизма гена *ABCB1 (rs4148738) C>T* обнаружено не было.

В литературе имеются многочисленные данные о том, что полиморфизм генов, кодирующих *CYP3A4* и *CYP3A5*, может влиять на активность данных ферментов [Wang L. et al., 2010, Ponomarenko T.M. et al., 2012, Wang D. et al., 2011]. Роль *CYP3A4* и *CYP3A5* в метаболизме ривароксабана до конца не определена [Nakagawa J., et al., 2021]. Аллель *CYP3A4*22* связан со снижением активности *CYP3A4* и, как следствие, замедленным метаболизмом его субстратов *in vivo* [Elens L. et al., 2013]. В ходе проведенного исследования не было выявлено существенных различий в величине остаточной равновесной концентрации ривароксабана в зависимости от полиморфизма генов *CYP3A5 (rs776746) A>G* и *CYP3A4*22 (rs35599367) C>T*.

Проведенный многофакторный дисперсионный анализ показал, что ни один из клинических факторов пациентов с ФП не оказывает существенного влияния на величину ПВ. Анализ наиболее частых комбинаций генов не установил значимой роли сочетаний аллелей нескольких полиморфных маркеров в повышении риска геморрагических осложнений при приеме ривароксабана. Вполне возможно, что отсутствие закономерности действительно имеет место: сочетание различных

аллелей изученных полиморфных вариантов не является значимым фактором риска развития побочных реакций.

Таким образом, проведенный анализ еще раз доказывает, что анализ коагулограммы, в частности ПВ, не может быть использован для достоверной оценки риска развития тромбоза и кровотечений у больных ФП, принимающих ПОАК [Barrett Y.C. et al., 2010, Samama M.M. et al., 2012, Cuker A, et al., 2014]. Перспективным является проведение фармакогенетического тестирования с целью оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у данных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. По данным российских регистров больных ФП выявлен низкий процент назначения ОАК больным с высоким риском развития инсульта, который не превышал 49%. По данным международных регистров отмечен высокий процент назначения антитромботической терапии больным с низким риском развития ТЭО, достигающий 62%.

2. Фармакотерапия ФП не в полной мере соответствует клиническим рекомендациям: в группе CHA₂DS₂-VASc=0 все пациенты в стационаре получали антиагреганты. В группе CHA₂DS₂-VASc=1 в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. отмечен высокий процент назначения антиагрегантной терапии- 60% и 87,5% соответственно. В группе CHA₂DS₂-VASc≥2 частота назначения ОАК к 2018 г. достоверно увеличилась до 47,6% (p<0,05 по сравнению с 2011-2012 гг), при этом у 60,8% пациентов на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации, 35,9% на этапе стационарного лечения и 29,1% в выписных рекомендациях отсутствовало назначение ОАК. Частота назначения ОАК совместно с антиагрегантами, повышающая риск развития геморрагических осложнений, к 2018 г. достигла 6,8% на амбулаторном этапе; 16,5% в стационаре; в выписных рекомендациях данный показатель составил 20,4% (p<0,05 по сравнению с 2016-2017 гг.).

3. В терапии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после выхода рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН четвертого пересмотра достоверно снизилась частота назначения иАПФ с 88,5% до 77,9% (p<0,05), при этом иАПФ и БРА не были назначены более 5% пациентов на всех этапах терапии, что противоречит клиническим рекомендациям. Частота назначения АМКР выросла с 57,7% до 68,4%, диуретиков с 26,9% до 46,3%, ОАК с 1,9% до 8,4%; достоверно увеличилась частота назначения комбинации иАПФ+БАБ+АМКР+диуретик с 11,5% до 25,2% (p<0,05). Потребление нитратов достоверно снизилось, однако осталось на высоком уровне и в выписных рекомендациях составляло 52,6% (p<0,05).

4. Значительно увеличились объемы потребления ОАК и ПОАК при ФП как на амбулаторном этапе с 5,29 NDDD/1000 больных ФП в день и 193,12 NDDD/100 больных ФП в год в 2011 г. до 277,51 NDDD/1000 больных ФП в день и 10129 NDDD/100 больных ФП в год (из которых в 2018 г. 237,06 NDDD/1000 больных ФП в день и 8652,51 NDDD/100 больных ФП в год приходились на ПОАК), так и на этапе стационарного лечения с 7,03 NDDD/100 койко-дней до 57,64 NDDD/100 койко-дней в 2018 г. При этом объемы потребления антиагрегантов остались на высоком уровне (582,53 NDDD/1000 больных ФП в день на амбулаторном этапе и 80,22 NDDD/100 койко-дней). Ацетилсалициловая кислота вошла в группу DU 90% во все периоды наблюдения как на амбулаторном этапе терапии, так и в стационаре.

5. В течение года наблюдения число больных ФП приверженных приему ОАК достоверно снизилось на 68,2% ($p < 0,05$). Наиболее частыми причинами снижения приверженности к терапии ОАК являлись высокая стоимость данных препаратов, непонимание пациентами значения приема ОАК при ФП и отсутствие ощутимого эффекта от приема ОАК.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать создание регионального регистра больных ФП с целью анализа и выявления несоответствий реальной клинической практики антитромботической терапии ФП в Саратовской области клиническим рекомендациям по лечению данного нарушения ритма сердца.

2. Рекомендовать врачам придерживаться современных клинических рекомендаций при назначении антикоагулянтной терапии ФП, направленной на профилактику ишемического инсульта и повысить уровень соблюдения врачами клинических рекомендаций при терапии ХСН, которая является одним из важнейших факторов риска неблагоприятного исхода и тяжелого течения ФП, что позволит оптимизировать фармакотерапию ФП и улучшить клинический прогноз у данных пациентов.

3. Рекомендовать проведение просветительской работы врачами-терапевтами и врачами-кардиологами на этапе стационарного лечения и на амбулаторном этапе лечения по повышению уровня осведомленности пациентов с ФП о значении ПОАК и необходимости их регулярного приема для надлежащей профилактики развития ишемического инсульта и ТЭО.

4. Рекомендовать проведение фармакогенетического тестирования больных ФП, включающее исследование влияния полиморфизма гена ABCB1 на величину остаточной равновесной концентрации ривароксабана с целью разработки метода прогнозирования лекарственного ответа пациента, предупреждения развития нежелательных явлений, а также оценки риска межлекарственного взаимодействия на фоне приема ривароксабана.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ (ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ
КАРТЫ)**

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Индивидуальная регистрационная карта для пациентов с ФП

А. Паспортные данные:

1. ФИО (инициалы) _____
2. Пол: М ¹ Ж ²
3. Возраст: _____ лет
5. Дата поступления в стационар _____
6. Дата выписки из стационара _____

Б. Антропометрические данные:

1. Рост (м) _____
2. Масса тела больного (кг): _____
3. ИМТ (кг/м²) _____

Есть ли у больного избыточная масса тела?

¹ Да ² Нет ³ Не известно

В. Данные анамнеза:

Давность аритмии (мес/лет) _____

Возраст возникновения (лет) _____

Частота эпизодов ФП в год _____

Длительность эпизодов ФП _____

Число госпитализаций по поводу ФП за последний год _____

Г. Сопутствующие заболевания:

1. Инсульт в анамнезе
2. ТИА в анамнезе
3. Системные тромбоэмболии (ТЭЛА) в анамнезе
4. Инфаркт миокарда в анамнезе

5. Кровотечения (с указанием локализации) в анамнезе
6. Ишемическая болезнь сердца
7. Гипертоническая болезнь (стадию, риск указать _____)
8. Хроническая сердечная недостаточность
Стадия _____ ФК _____
9. Хроническая болезнь почек
10. Сахарный диабет
11. Другое (указать) _____

Д. Клинические данные пациента:

1. *Форма фибрилляции предсердий:*

- ¹ Впервые выявленная
- ² Пароксизмальная
- ³ Персистирующая
- ⁴ Длительно-персистирующая
- ⁵ Постоянная

2. *Жалобы при поступлении*

- ¹ Ощущение сердцебиения
- ² Ощущение перебоев в работе сердца
- ³ Боль в груди
- ⁴ Одышка
- ⁵ Слабость
- ⁶ Головокружение
- ⁷ Отеки/пастозность голеностопных суставов
- ⁸ Одышка при нагрузке/увеличение времени восстановления после прекращения физической нагрузки
- ⁹ Не ощущает

3. Последний показатель АД (запись в истории болезни) _____ мм рт.ст.

Артериальная гипертензия _____ стадия _____ риск

Последний показатель ЧСС (запись из истории болезни) _____

Е. Данные инструментальных и лабораторных методов исследования:

ЭКГ

Показатель	Да	Нет	Нет записи
Фибрилляция предсердий			
Синусовый ритм			
Наджелудочковые экстрасистолы			
Желудочковые экстрасистолы			
СА-блокада			
АВ-блокада			
Другое (указать)			

4. Если в п.3 есть признаки ФП, указать тип ФП по срокам развития и длительности существования:

- Пароксизмальная

¹ <48 часов

² >48 часов

Указать точное время начала пароксизма, если
установлено _____

- Персистирующая
- Постоянная

5. Тип ФП по ЧСС:

1

2

3

Брадистолическая

Нормосистолическая

Тахисистолическая

ЭХОКГ

Фракция выброса ЛЖ _____ %

1

2

Сохраненная ФВ ЛЖ

Сниженная ФВ ЛЖ

Показатель	Да	Нет	Нет записи
Гипертрофия ЛЖ			
Гипертрофия ПЖ			
Увеличение полостей желудочков			
Увеличение полостей предсердий			
Недостаточность аортального клапана			
Стеноз аортального клапана			
Недостаточность митрального клапана			
Стеноз митрального клапана			
Наличие неорганизованного внутрисердечного тромба			

Показатели коагулограммы

Показатель	Результат
АЧТВ	
ПВ	
ПИ	
Время свертывания крови	
Фибриноген	
МНО	

Ж. Оценка риска развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂VASc :

Фактор риска	Баллы

Застойная СН или дисфункция ЛЖ	1
АГ	1
Возраст >75 лет	2
СД	1
Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	2
Атеросклеротические заболевания (ИМ в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклероз аорты)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Итого _____ баллов

Число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc по данным ИБ _____ баллов

3. Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED:

Фактор риска	Баллы
Гипертония (>160)	1
Нарушение функции печени и/или почек	1/1
Инсульт	1
Кровотечения (любые)	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Алкоголь	1
Аспирин, НПВП	1

Итого _____ баллов

Число баллов по шкале HAS-BLED по данным ИБ _____ баллов

И. Медикаментозная терапия:

1. Антиагреганты

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Аспирин			
Клопидогрел			
Тикагрелор			
Дипиридамол			
Пентоксифиллин			

2. Прямые антикоагулянты

Гепарин и его производные:

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Гепарин			
Фраксипарин			
Эноксапарин			
Надропарин			

Прямые ингибиторы тромбина:

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Дабигатран			

Селективные ингибиторы фактора Ха:

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Апиксабан			
Ривароксабан			

3. Непрямые антикоагулянты

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Фениндион			
Варфарин			
Аценокумарол			

4. Бета-АБ

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Бисопролол			
Пропранолол			
Метопролол			

Атенолол			
Небиволол			
Карведилол			

5. иАПФ

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Эналаприл			
Каптоприл			
Фозиноприл			
Периндоприл			
Лизиноприл			
Зофеноприл			

6. БРА

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Кандесартан			
Валсартан			
Лозартан			
Телмисартан			
Ирбесартан			

7. АМКР

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Спиронолактон			
Эплеренон			

8. Диуретики

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Гидрохлортиазид			
Индапамид			
Фуросемид			
Торасемид			

9. БМКК

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Верапамил			
Дилтиазем			
Нифедипин			
Амлодипин			

Лерканидипин			

10. Сердечные гликозиды

Препарат	Этап терапии		
	На амбулаторном этапе до госпитализации	При госпитализации в стационар	При выписке из стационара на амбулаторный этап
Дигоксин			

К. Данные о медикаментозной кардиоверсии (МКВ):

1

2

Проводилась

Не проводилась

1. Проводимая ранее кардиоверсия (из анамнеза)

Препарат	Доза	Срок от начала приступа	Результат кардиоверсии
Амиодарон			
Прокаинамид			
Пропафенон			
Другое			

2. Проводимая медикаментозная кардиоверсия в стационаре (настоящая госпитализация)

Препарат	Доза	Срок от начала приступа	Результат кардиоверсии
Амиодарон			
Прокаинамид			

Пропафенон			
Другое			

Л. Данные об электрической кардиоверсии (ЭКВ):

1

2

Проводилась

Не проводилась

Дата проведения _____

Результат кардиоверсии

1

2

Синусовый ритм
восстановлен

Синусовый ритм не
восстановлен

М. Критерии эффективности терапии:

1. Достижение оптимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных с постоянной формой ФП. (60-80 в покое, 90- при физической нагрузке)
2. Эффективность МКВ (восстановление и поддержание синусового ритма) у больных с пароксизмальной формой ФП.
3. Эффективность ЭКВ
4. Контроль МНО, ПВ, АЧТВ, CHA₂DS₂VASc, Has-Bled на фоне антикоагулянтной терапии

ПРИЛОЖЕНИЕ №2

Индивидуальная регистрационная карта для пациентов с ХСН

А. Паспортные данные :

1. ФИО (инициалы) _____

2. Пол: М ¹ Ж ²

3. Возраст: _____ лет

4. Дата поступления в стационар _____

5. Дата выписки из стационара _____

Б. Антропометрические данные:

1. Рост (м) _____

2. Масса тела больного (кг): _____

3. ИМТ (кг/м²) _____

Есть ли у больного избыточная масса тела?

_____ ¹ Да _____ ² Нет _____

В. Данные анамнеза:

1. Жалобы при поступлении в стационара

¹ Одышка при нагрузке/увеличение времени восстановления после прекращения физической нагрузки

² Ортопноэ

³ Пастозность голеностопных суставов/отеки

⁴ Ночные приступы сердечной астмы

⁵ Кашель

⁶ Сердцебиение/аритмия

⁷ Третий тон сердца

⁸ Хрипы в легких

⁹ Повышение венозного давления

¹⁰ Утомляемость

¹¹ Не указано

2. Было ли состояние больного стабильным в течение последнего года?

¹ Да ² Нет

3. Госпитализировался/обращался в поликлинику ли больной в течение последнего года?

¹ Да ² Нет

4. Если ответ на вопрос 7. да, то, пожалуйста, перечислите в порядке важности (1 является наиболее важным) способствующие факторы (возможно более одного):

СН	_____	1
Аритмия	_____	2
Острый коронарный синдром	_____	3
Неконтролируемая гипертония	_____	4
Инсульт/ПНМК	_____	5
Гипотония	_____	6
Малая эффективность терапии	_____	7
Лекарственные взаимодействия	_____	8

Рефрактерность к проводимому _____⁹
лечению.

Появление и прогрессирование _____¹⁰
признаков полиорганной
недостаточности, не корригируемой
с помощью амбулаторной терапии.

Г. Сопутствующие заболевания:

¹ ТИА в анамнезе

² Инсульт в анамнезе

³ Системные тромбоэмболии (ТЭЛА) в анамнезе

⁴ Инфаркт миокарда в анамнезе

⁵ Ишемическая болезнь сердца

⁶ Гипертоническая болезнь

⁷ Хроническая болезнь почек

⁸ Сахарный диабет

⁹ Фибрилляция предсердий

¹⁰ Другое (указать) _____

Д. Клинические данные пациента:

1. Последний показатель АД (запись в истории болезни):

Систолическое
1

Диастолическое
2

Не указано
3

2. Последний показатель ЧСС (запись в истории болезни):

ЧСС
1

Не указано
2

3. Степень тяжести сердечной недостаточности по классификации NYHA по данным последней оценки?

¹ NYHA I

² NYHA II

³ NYHA III

⁴ NYHA IV

Е. Результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики:

3. Дата проведения и результаты ЭКГ, рентгенограммы грудной клетки и эхокардиограммы:

ЭКГ

	Дата		Есть	Нет	Не известно	Нет записи
	< 12 мес	> 12 мес				
1. Синусовый ритм	1	2	3	4	5	6
2. Мерцательная аритмия	1	2	3	4	5	6
3. Желудочковые экстрасистолы	1	2	3	4	5	6
4. Наджелудочковые экстрасистолы	1	2	3	4	5	6
3. Признаки ИМ	1	2	3	4	5	6

Рентгенограмма грудной клетки

	Дата		Есть	Нет	Не известно	Нет записи
	< 12 мес	> 12 мес				
1. Признаки увеличения сердца	1	2	3	4	5	6

Эхокардиограмма

	Дата		Есть	Нет	Не известно	Нет записи
	< 12 мес	> 12 мес				
1. Увеличение ЛЖ	1	2	3	4	5	6
2. Нарушение сократимости ЛЖ	1	2	3	4	5	6
3. Недостаточность АоК	1	2	3	4	5	6
4. Недостаточность МК	1	2	3	4	5	6
5. Стеноз АоК	1	2	3	4	5	6
6. Стеноз МК	1	2	3	4	5	6

7. Другое _____
(укажите) _____

4. Зарегистрирована ли фракция выброса?

¹ Да ² Нет

Если да, то указать ФВ _____%

Ж. Медикаментозная терапия в стационаре:

I. Средства, применяемые у всех больных:

1. **иАПФ**

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Эналаприл			
Каптоприл			
Фозиноприл			
Периндоприл			
Лизиноприл			
Рамиприл			
Зофеноприл			

2. **АРА**

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Кандесартан			
Валсартан			
Лозартан			
Телмисартан			
Ирбесартан			

3. **Бета-АБ**

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Бисопролол			
Метопролол			
Карведилол			
Небиволол			

4. **Ивабрадин**

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Ивабрадин			

5. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР)

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Спиронолактон			
Эплеренон			

II. Средства, применяемые в определенных клинических ситуациях:

1. Диуретики

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Тиазидные/ Тиазидоподобные	Гидрохлортиазид		
	Индапамид		
Петлевые	Фуросемид		
	Торасемид		

2. Сердечные гликозиды

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Дигоксин			

3. Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Омакор			

4. Гепарин

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап

Гепарин			
Фраксипарин			
Эноксапарин			
Надропарин			

5. Оральные антикоагулянты

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Варфарин			
Апиксабан			
Дабигатран			
Ривароксабан			

III. Препараты, не влияющие на прогноз при ХСН, но улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях.

1. Антиаритмики III класса

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Амиодарон			
Соталол			

2. Блокаторы медленных кальциевых каналов

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Нифедипин			
Амлодипин			
Лерканидипин			
Верапамил			
Дилтиазем			

3. Статины

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Аторвастатин			
Розувастатин			
Симвастатин			

3. Антиагреганты

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Ацетилсалициловая кислота			
Клопидогрел			
Тикагрелор			

4. Цитопротекторы

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Триметазидин			

5. Нитраты

Препарат	При поступлении в стационар	На этапе стабилизации состояния пациента (3-6 день госпитализации)	При выписке на амбулаторный этап
Нитроглицерин			
Изосорбида динитрат			
Изосорбида моонитрат			

ПРИЛОЖЕНИЕ №3

Анкета для оценки приверженности пациентов с ФП и факторов, влияющих на приверженность. Критерии оценки результатов.

А. Паспортная часть:

1. ФИО (инициалы) _____

1. Пол ¹ М ² Ж

2. Возраст (полных лет) _____

3. Назначались ли Вам антикоагулянтные препараты?

¹ Да ² Нет

4. Если да, то дата назначения антикоагулянтной терапии « _____ » _____ 201_

5. Перенесенный МИ в период после выписки из стационара

¹ Да ² Нет

6. Наблюдались ли Вы у кардиолога (терапевта) в течение предшествующих 3 месяцев?

¹ Да ² Нет

Б. Оценка приверженности терапии:

**Данные о рекомендованных и фактически принимаемых
анти тромботических ЛП**

Рекомендованная анти тромботическая терапия при выписке из стационара	Фактический прием анти тромботической терапии
Варфарин	Варфарин
Дабинатран	Дабинатран
Апиксабан	Апиксабан
Ривароксабан	Ривароксабан
Нет	Ацетилсалициловая кислота
	Клопидогрел
	Тикагрелор
	Другое
	Нет

**Оценка приверженности пациентов с ФП медикаментозной терапии и ответы
пациентов о причинах прекращения приема ПОАК**

Вопрос	Да	Нет	Нет ответа
Часть 1. Ответы пациентов на вопросы теста Мориски-Грина*			
Забывали ли Вы когда-нибудь принять антикоагулянтный препарат?			
Пропускаете ли Вы прием антикоагулянтных препаратов, если чувствуете себя хорошо?			
Если Вы чувствуете себя плохо после приема антикоагулянтного препарата, пропускаете ли Вы следующий прием?			
Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема антикоагулянтных лекарственных средств (ЛС)?			
Часть 2. Ответы пациентов на вопросы о причинах пропуска или прекращения приема лекарственной терапии			
Схема приема препарата два раза в сутки			
Сложность контроля МНО			
Высокая стоимость препарата			
Отсутствие в аптечной сети			
Отсутствие в льготном перечне ЛС			

Нежелание принимать препарат длительно			
Отмена антикоагулянтного препарата по совету родственников/друзей			
Отмена антикоагулянтного препарата врачом стационара/поликлиники			
Большое количество назначенных препаратов			
Опасение побочных эффектов, вреда здоровью, связанных с приемом антикоагулянтного ЛС			
Сомнение в правильности врачебного назначения антикоагулянтного ЛС			
Отсутствие ощутимого эффекта от приема антикоагулянтного ЛС			
Непонимание значения применения антикоагулянтных препаратов в лечении ФП			
Другое			

*Согласно тесту Мориски - Грина, приверженными считались пациенты, набравшие

4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными лечению – 2 и менее балла.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Adderley, N. J. Risk of stroke and transient ischaemic attack in patients with a diagnosis of resolved atrial fibrillation: retrospective cohort studies [Электронный ресурс] / N. J. Adderley, K. Nirantharakumar, T. Marshall // *British Medical Journal*. – 2018. - № 361. – Режим доступа: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k1717.long> doi: 10.1136/bmj.k1717
2. Ambudkar, S.V. P-glycoprotein: from genomics to mechanism / S.V. Ambudkar, C. Kimchi-Sarfaty, Z.E. Sauna [et al.] // *Oncogene*. -2003. - №22(47). – P.7468–7485. DOI: 10.1038/sj.onc.1206948.
3. Apenteng, P. N. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD AF registry / P. N. Apenteng, H. Gao, F. D. Hobbs [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. - №8:e018905 doi:10.1136/bmjopen-2017-018905.
4. Ariyaratnam, J. P. Heart failure with preserved ejection fraction: An alternative paradigm to explain the clinical implications of atrial fibrillation / J. P. Ariyaratnam, A. D. Elliott, R. S. Mishima [et al.] // *Heart Rhythm O2*. – 2021. - № 2. – P. 771–783. doi: 10.1016/j.hroo.2021.09.015
5. Atrial Fibrillation III (AF III) Registry [Электронный ресурс] // European Society of Cardiology- [escardio.org](https://www.escardio.org). – Режим доступа: <https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/atrial-fibrillation-3-registry>
6. Barrett, Y.C. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay / Y.C. Barrett, Z. Wang, C. Frost, A. Shenker // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – №104. – P. 1263-1271. DOI: 10.1160/TH10-05-0328
7. Bawazeer, G. A. Interrupted versus uninterrupted anticoagulation therapy for catheter ablation in adults with arrhythmias [Электронный ресурс] / G. A. Bawazeer, H. A. Alkofide, A. A. Alsharafi [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2021. - №10. –

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013504.pub2/full>

8. Beasley N.B. Anticoagulant Options — Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran / N.B. Beasley, D. Pharm, F. Ellis [et al.] //The New England Journal of Medicine. - 2011. - №12. – P.1788-1790
9. Becker, R. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study / R. Becker, S.D. Berkowitz, G. Breithardt [et al.]: ROCKET AF Study Investigators1 // American Heart Journal. – 2010. - №159. – P.340–347 DOI: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
10. Becker, R. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study / R. Becker, S.D. Berkowitz, G. Breithardt [et al.]: ROCKET AF Study Investigators // American Heart Journal. – 2010. - №159. – P.340–347. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.11.025
11. Benjamin, E.J. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.] // Circulation. – 2018. - №137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
12. Bertaglia, E. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence / E. Bertaglia, B. Blank, C. Blomström-Lundqvist [et al.] // Europace. – 2019. - №21(10). – P. 1459–1467. doi: 10.1093/europace/euz172
13. Bertoletti, L. Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism / L. Bertoletti, E. Ollier, C. Duvillard [et al.] // Pharmacological Research. – 2017. - №118. – P.33–42. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.06.023

14. Bjorck, S. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study / S. Bjorck, B. Palaszewski, L. Friberg, L. Bergfeldt // *Stroke*. – 2013. - №44. – P. 3103–3108.
15. Blech, S. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans / S. Blech, T. Ebner, E. Ludwig-Schwellinger, [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2008. - №36. – P.386–399. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
16. 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 / G. Boriani, M. Proietti, C. Laroche [et al.] // *Europace*. – 2018. - №20(5).. – P.747-757 doi: 10.1093/europace/eux301.
17. Bruins Slot, K.M. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation [Электронный ресурс] / K. M. Bruins Slot , E. Berge // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. - №3. – Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008980.pub3/full> DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3
18. Caldwell, M.D. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose / M.D. Caldwell, T. Awad, J.A. Johnson [et al.] // *Blood*. – 2008. – №111. – P.106–112. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122010>.
19. Camm, A. J. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation / A. J. Camm, G. Accetta, G. Ambrosio [et al.] for the GARFIELD-AF Investigators // *Heart*. – 2017. - №103(4). – P. 307–314 doi: 10.1136/heartjnl-2016-309832.
20. Camm, A.J. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation / A.J. Camm, G.Y.H. Lip, R. De Caterina [et al.] // *European Heart Journal*. – 2012. - №31. – p.2369-2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.

21. Camm, A.J. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation / A.J. Camm, G. Accetta, G. Ambrosio for the GARFIELD-AF Investigators [et al.] / *Heart*. – 2017. - №103. – P.307-314. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309832.
22. 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 (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip [et al.] // *European Heart Journal* . – 2010. - №31(19). – P. 2369 - 2429.
23. Chang, M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban / M. Chang, Z. Yu, A. Shenker [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. - №56(5). – P.637-645. doi: 10.1002/jcph.633. Epub 2015 Dec 4.
24. Chao, T. Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary / T. Chao, B. Joung, Y. Takahashi [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. - №122(1). – P. 20–47. doi: 10.1055/s-0041-1739411
25. Chaussade, E. Real-life peak and trough dabigatran plasma measurements over time in hospitalized geriatric patients with atrial fibrillation / E. Chaussade, C. Bouilly, F. Labourée [et al.] // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. – 2018. - №22. – P.165-173. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0982-4>.
26. Chin, P.K. Long-term prescribing of new oral anticoagulants / P.K. Chin // *Australian Prescriber*. – 2016. - №39. - P.200– 204. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546465>
27. Chin, P.K. Long-term prescribing of new oral anticoagulants / P.K. Chin // *Australian Prescriber*. – 2016. - №39. - P.200– 204. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546465>
28. Chioncel, O. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P.M. Seferovic [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017Ю - №19. – P. 1574-1585. doi: 10.1002/ejhf.813.

29. CHMP assessment report for Xarelto. European Medicines Agency. 2008 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000944/WC500057122.
30. Chugh, S.S. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. - №129(8). – P. 837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
31. Conen, D. Epidemiology of Atrial Fibrillation / D. Conen // *European Heart Journal*. – 2018. - №39(16). – P. 1323-1324. doi: 10.1093/eurheartj/ehy171.
32. Connolly, S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial / S. Connolly, J. Pogue, R. Hart [et al.]: ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators // *Lancet*. – 2006. - №367. – P.1903–1912 DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4
33. Connolly, S.J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2009. - №361(12). – P.1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
34. Cowan, J. C. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation / J. C. Cowan, J. Wu, M. Hall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. - №39(32). – P. 2975-2983. doi: 10.1093/eurheartj/ehy411.
35. Cuker, A. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non – vitamin K antagonist oral anticoagulants / A. Cuker, D.M. Siegal, M.A. Crowther [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – № 64. – P. 1128-1139. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.065
36. Cullen, M.W. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry / M.W. Cullen, S. Kim, J.P. Piccini Sr, [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2013. - 6(4). – P.461-469. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.

37. De Blois, J. ESC guidelines adherence is associated with improved survival in patients from the Norwegian Heart Failure Registry / J. De Blois, M.W. Fagerland, M. Grundtvig // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2015. - №1. – P. 31–36 doi:10.1093/ehjcvp/pvu010
38. Diener, H.C. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2 / H.C. Diener, J. Aisenberg, J. Ansell [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. - №38(12). – P.860-868. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069
39. Diener, H.C. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1 / H.C. Diener, J. Aisenberg, J. Ansell [et al.] // *European Heart Journal* 2017. - №38(12). – P.852-859. doi: 10.1093/eurheartj/ehv643
40. Dimatteo, C. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability / C. Dimatteo, G. Andrea, G. Vecchione [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. - №145. – P.24-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.005>
41. Dimatteo, C. ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability / C. Dimatteo, G. Andrea, G. Vecchione [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2016. - №145. – P.24-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.07.005.11>
42. Donohue, M.M. Implications of pharmacogenetic testing for patients taking warfarin or clopidogrel / M.M. Donohue, D.L. Tirschwell // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2011. - №11(1). – P.52-60. doi: 10.1007/s11910-010-0157-8.
43. Drescher, S. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine / S. Drescher, E. Schaeffeler, M. Hitzl // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2002. - №53. – P.526-534. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01591.
44. Ebben, R. Adherence to guidelines and protocols in the prehospital and emergency care setting: a systematic review / R.H. Ebben, L.C. Vloet, M.H. Verhofstad [et al.] // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2013. - №21. – Article number: 9 doi: 10.1186/1757-7241-21-9.

45. Elens, L. CYP3A4*22: a promising newly identified variant of the CYP3A4 allele for personalizing pharmacotherapy / L. Elens, T. van Gelder, D.A. Hesselink [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2013. - №14(1). – P. 47-62. DOI: 10.2217/pgs.12.187
46. Fanaroff, A.C. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining ‘real-world data’ within the broader data universe / A.C. Fanaroff, J. Steffel, J.H. Alexander [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. - №39. – P.2932–2941. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy236>.
47. Frost, C.E. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor / C.E. Frost, W. Byon, Y. Song [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. - №79(5). – P.838-846. doi: 10.1111/bcp.12541
48. Fuster, V. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // V. Fuster, L.E. Rydén, D.S. Cannom [et al.] / *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. - №48(4). – P.854-906. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.009
49. Gadsbøll, K. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark / K. Gadsbøll, L. Staerk, E. L. Fosbøl [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. - №38(12). – P. 899-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehw658.
50. Gage, B.F. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B.F. Gage, A.D. Waterman, W. Shannon [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2001. - 285(22). – P.2864-70. DOI: 10.1001/jama.285.22.2864
51. Ganetsky, M. Dabigatran: Review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant / M. Ganetsky, K.M. Babu, S.D.

- Salhanick [et al.] // Journal of Medical Toxicology. - 2011. - №7. – P.281–287. DOI: 10.1007/s13181-011-0178-y
- 52.Girgis IG, Patel MR, Peters GR, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF / I.G. Girgis, M.R. Patel, G.R. Peters [et al.] // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2014. - №54(8). – P. 917-927. DOI: 10.1002/jcph.288
- 53.Gitt, A.K. The role of cardiac registries in evidence-based medicine / A.K. Gitt, H. Bueno, N. Danchin [et al.] // European Heart Journal. – 2010. - №31. – P. 525-529. doi:10.1093/eurheartj/ehp596.
- 54.Gliklich, R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Электронный ресурс] / R.E. Gliklich, N.A. Dreyer, M.B. Leavy // 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). – 2014. - №13(14). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945055>
- 55.Gnoth, M. J. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban / M. J. Gnoth, U. Buetehorn, U. Muenster [et al.] // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2011. - №338. – P. 372–380. DOI: 10.1124/jpet.111.180240
- 56.Gong, I.Y. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban / I.Y. Gong, R.B. Kim // Canadian Journal of Cardiology. – 2013. - №29. – P.24–33 <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>.
- 57.Gong, I.Y. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban / I.Y. Gong, R.B. Kim // Canadian Journal of Cardiology. – 2013. - №29. – P.24–33. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.04.002>.
- 58.Gouin-Thibault, I. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphism and interaction with clarithromycin / I. Gouin-Thibault, X. Delavenne, A. Blanchard [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2017. - №15. - P.273–283. doi: 10.1111/jth.13577.

59. Gouin-Thibault, I. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphism and interaction with clarithromycin / I. Gouin-Thibault, X. Delavenne, A. Blanchard [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2017. - №15. - P.273–283. doi: 10.1111/jth.13577
60. Graham, D.J. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation / D.J. Graham, M.E. Reichman, M. Wernecke [et al.] // *Circulation*. – 2015. - №131. – P.157–164. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061>.
61. Granger, C.B. For the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. - №365. – p. 981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039;
62. Guelker, J.E. Trends in atrial fibrillation and prescription of oral anticoagulants and embolic strokes in Germany / J.E. Guelker, A. Bufe, H. Klues [et al.] // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2019. - №20 (5). – P. 399–402. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.07.019>.
63. Gulilat, M. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care / M. Gulilat, A. Tang, S.E. Gryn [et al.] // *The Canadian Journal of Cardiology*. – 2017. - №33. – P.1036–1043. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.04.008>.
64. Guo, Y. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation / Y. Guo, Y. Tian, H. Wang [et al.] // *Chest*. – 2015. - №147. – P. 109–119. [PubMed: 24921459]
65. Haeusler, K.G. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany - results from the German AFNET registry / K.G. Haeusler, A. Gerth, T. Limbourg [et al.] // *BMC Neurology*. – 2015. - №5(15). – P.129. doi: 10.1186/s12883-015-0371-8.
66. Haim, M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / M. Haim, M. Hoshen, O. Reges [et al.] // *Journal of the*

- American Heart Association. – 2015. - №4. – P. 1-13.
doi.org/10.1161/JAHA.114.001486.
67. Harder, S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: Considerations for the treatment of venous thromboembolism / S. Harder // *Thrombosis Journal*. – 2014. - №12. - P.22. doi: 10.1186/1477-9560-12-22
68. Harris, M. Clinical Evidence Made Easy: The Basics of Evidence-Based Medicine / M. Harris, G. Taylor, D. Jackson // *Scottish Medical Journal*. – 2015. – 60(1). – p.58-58
<https://doi.org/10.1177/0036933014564917>
69. Healey, J.S. RE-LY Atrial Fibrillation Registry and Cohort Study Investigators. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study / J.S. Healey, J. Oldgren, M. Ezekowitz [et al.] // *Lancet*. – 2016. - №388. – P. 1161-1169. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30968-0.
70. Heidbuchel, H. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *European Heart Journal* - 2013. - №34. – P. 2094-2106.
71. Heidbuchel, H. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *Europace*. – 2013. - №15. – P. 625-651.
72. Heidbuchel, H. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *Europace*.. – 2015. - №17(10). – P. 1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. PMID: 26324838.
73. Heidbuchel, H. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *European Heart Journal*. - №38(27). – P. 2137-2149. doi: 10.1093/eurheartj/ehw058. PMID: 27282612; PMCID: PMC5837231.
74. Heidbuchel, H. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] //

- European Heart Journal. – 2017. - №38(27). – P. 2137-2149. doi: 10.1093/eurheartj/ehw058. PMID: 27282612; PMCID: PMC5837231.
75. Heidbuchel, H. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings [et al.] // *Europace*. – 2015. - №17(10). – P. 1467-1507. DOI: 10.1093/europace/euv309
76. 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. - №42(5). – P. 373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
77. Hitzl, M. The C3435T mutation in the human MDR 1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells / M. Hitzl, S. Drescher, H. Kuip // *Pharmacogenetics*. – 2001. - №11(4). – P.293-298. DOI: 10.1097/00008571-200106000-00003.
78. Hoffmeyer, S. Functional polymorphisms of the human multidrugresistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer, O. Burk, O. von Richter [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2000. - №97(7). – P.3473-3478. doi: 10.1073/pnas.050585397
79. Hollingworth, S. Measuring Medicine Use: Applying ATC/DDD Methodology to Real-World Data / S. Hollingworth, T. Kairuz // *Pharmacy*. – 2021. - №9. – P. 60. <https://doi.org/10.3390/pharmacy9010060>
80. Huisman, M.V. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort / M.V. Huisman, C.S. Ma, H.C. Diener, [et al.] // *Europace*. – 2016. - 18(9). – p.1308-1318. doi: 10.1093/europace/euw073

81. Huisman, M.V. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2 / M.V. Huisman, K.J. Rothman, M. Paquette [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 2017. - №69(7). – P.777-785. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.
82. Ing Lorenzini, K. Rivaroxaban-induced hemorrhage associated with ABCB1 genetic defect / K. Ing Lorenzini, Y. Daali, P. Fontana [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2016. - №7. – P. 494 DOI: 10.3389/fphar.2016.00494
83. Ishiguro, N. Impact of endogenous esterase activity on in vitro p-glycoprotein profiling of dabigatran etexilate in Caco-2 monolayers / N. Ishiguro, W. Kishimoto, A. Volz [et al.] // Drug Metabolism and Disposition. – 2014. - №42. – P.250–256. DOI: 10.1124/dmd.113.053561
84. Jankowska, E.A. Comparison of clinical profile and management of outpatients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction treated by general practitioners and cardiologists in contemporary Poland: The results from the DATA-HELP registry / E.A. Jankowska, E. Kalicinska, M. Drozd [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2014 - № 176(3). – P. 852–858. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.08.005
85. Kakkar, A.K. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) / A.K. Kakkar, I. Mueller, J.P. Bassand, [et al.] // American Heart Journal. – 2012. - 163(1). – P.13-19. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.011.
86. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // European Heart Journal. – 2016. - №37(38). – P.2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
87. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2017. - №7. – P. 7-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>.
88. Kirchhof, P. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the

- PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) / P. Kirchhof, B. Ammentorp, H. Darius [et al.] // *Europace*. – 2014. - 16(1). – p.6-14. doi: 10.1093/europace/eut263
89. Kirchhof, P. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry / P. Kirchhof, J. Schmalowsky, D. Pittrow, [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2014. - №37. – p.277–284.
90. Kotecha, D. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes / D. Kotecha, R. Chudasama, D.A. Lane [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. - №203. – P. 660-666. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
91. Krijthe, B. P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. - №34 (35). – P. 2746-2751. doi: 10.1093/eurheartj/eh280.
92. Kroetz, D.L. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene / D.L. Kroetz, C. Pauli-Magnus, L.M. Hodges [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2003. - 13(8). – P.481–494. DOI: 10.1097/00008571-200308000-00006
93. Kryukov, A.V. Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke / A.V. Kryukov, D.A. Sychev, D.A. Andreev [et al.] // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2018. - №11. – P.43–49. DOI: 10.2147/PGPM.S157111
94. Lapeyre-Mestre, M. Pharmacoepidemiology studies: what levels of evidence and how can they be reached? / M. Lapeyre-Mestre, C. Sapède, N. Moore [et al.] // *Therapie*. – 2013. - №68(4). – P. 241-252. doi: 10.2515/therapie/2013038.
95. Lee, L.H. DOACs - advances and limitations in real world / L.H. Lee // *Thrombosis Journal*. – 2016. - №14. – P.17. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0111-3>.
96. Leil, T.A. Quantification of Apixaban's Therapeutic Utility in Prevention of Venous Thromboembolism: Selection of Phase III Trial Dose / T.A. Leil, , Y. Feng, L. Zhang

- [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2010. - №88(3). – p.375-382. doi: 10.1038/clpt.2010.106.
97. Lindh, J.D. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis / J.D. Lindh, L. Holm, M.L. Andersson, A. Rane // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2009. - №65. – P.365–375. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0584-5>.
98. Lip, G.Y Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. – 2010. - №137. – P.263–272 DOI: 10.1378/chest.09-1584
99. Lloyd-Jones, D. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R. J. Adams, T. M. Brown [et al.] // *Circulation*. - 2010. - №121. – P. 46–215.
100. Maggioni, A.P. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry / A.P. Maggioni, S.D. Anker, U. Dahlström [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. - №15. – P. 1173–1184. DOI:10.1093/eurjhf/hft134
101. Maggioni, A.P. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A.P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2013. - №15(7). – p.808—817 doi:10.1093/eurjhf/hft050
102. Mant, J. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial / J. Mant, F.D. Hobbs, K. Fletcher [et al.] // *Lancet*. – 2007. - №370. – P.493–503. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1
103. Marzolini, P. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance / P. Marzolini, E. Paus, T. Buclin [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2004. - №75. – P. 13-33. DOI: 10.1016/j.clpt.2003.09.012.

104. Mazurek, M. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry / M. Mazurek, M.V. Huisman, K.J. Rothman, [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2017/ - 117(12). – P.2376-2388. doi: 10.1160/TH17-08-0555.
105. Merali, Z. The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect / Z. Merali, S. Ross, G. Paré // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2014. - №29. – P.143–151. <https://doi.org/10.1515/dmdi-2014-0009>.
106. Montastruc, J.L. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications / J.L. Montastruc, J. Benevent, F. Montastruc [et al.] // *Therapie*. – 2019. - №74(2). – P. 169-174. doi: 10.1016/j.therap.2018.08.001.
107. Mueck, W. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects / W. Mueck, D. Kubitzka, M. Becka // *The British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. - №6(3). - P. 455-466. doi: 10.1111/bcp.12075.
108. Nabauer, M. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management / M. Nabauer, A. Gerth, T. Limbourg [et al.] // *Europace*. – 2009. - №11. – P. 423-434. doi: 10.1093/europace/eun369.
109. Naderi, S. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations / S. Naderi, Y. Wang, A.L. Miller [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2014. - №127. - 158.e1–7. [PubMed: 24332722]
110. Nakagawa, J. Impact of gene polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and transporters on trough concentrations of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation / J. Nakagawa, T. Kinjo, M. Iizuka [et al.] // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2021. - №128(2). – P. 297-304. DOI: 10.1111/bcpt.13488
111. Nantongo, H. Application of the anatomical chemical system/defined daily doses: Challenges and way forward for resource-limited countries / H. Nantongo, V. Batwaala,

- V. Nambasa, J.K. Mukonzo // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2022. - №47(2). – P. 135-138. doi: 10.1111/jcpt.13479.
112. Nieuwlaat, R. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A.J. Camm [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – №26. – P. 2422–2434.
113. O'connor, C.T. The genetic basis of antiplatelet and anticoagulant therapy: A pharmacogenetic review of newer antiplatelets (clopidogrel, prasugrel and ticagrelor) and anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) / C.T. O'connor, T.J. Kiernan, B.P. Yan // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. - 2017. - №13(7). - P.725-739. doi: 10.1080/17425255.2017.1338274.
114. Papp, J. Changes in oral anticoagulation for elective cardioversion: results from a European cardioversion registry / J. Papp, E. Zima, R. Bover [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2017. - №3. – P. 147–150. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx003>.
115. Paré, G. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding / G. Paré, N. Eriksson, T. Lehr [et al.] // *Circulation*. – 2013. - №127. – P.1404–1412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233>.
116. Paré, G. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding / G. Paré, N. Eriksson, T. Lehr [et al.] // *Circulation*. – 2013. - №127. – P.1404–1412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233>.
117. Patel, M.R. For the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – №365. – p.883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
118. Piccini, J.P. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF / J.P. Piccini, E.S. Fraulo, J.E. Ansell, [et al.] // *American Heart Journal*. - 2011. - 162(4). – P.606-612.
119. Proietti, M. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF

- pilot and EHS-AF registries / M. Proietti, C. Laroche, R. Nieuwlaat [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2018. - №55. – P. 28-34. doi: 10.1016/j.ejim.2018.05.016.
120. Quaranta, S. Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms / S. Quaranta, D. Chevalier, D. Allorfe [et al.] // *Xenobiotica*. – 2006. - №36. – P.1191–2000. DOI: 10.1080/00498250600944300.
121. Roberti, R. Direct Oral Anticoagulants: From Randomized Clinical Trials to Real-World Clinical Practice [Электронный ресурс] / R. Roberti, L. F. Iannone, C. Palleria [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. - №12. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.684638/full> doi: 10.3389/fphar.2021.684638
122. Rodriguez, S. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies / S. Rodriguez, T.R. Gaunt, I.N. Day // *American Journal of Epidemiology*. – 2009. - №169(4). – P. 505-514. DOI: 10.1093/aje/kwn359
123. Ruiz Ortiz M. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry / M. Ruiz Ortiz, J. Muñoz, P. Raña Míguez [et al.] // *Europace*. – 2018. - №20(10). – P.1577-1583. doi: 10.1093/europace/eux316
124. Samama, M.M. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor / M.M. Samama, J.L. Martinoli, L. LeFlem [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – №103. – P. 815-825. DOI: 10.1160/TH09-03-0176
125. Samama, M.M. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls / M.M. Samama, G. Contant, T.E. Spiro [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – Vol. 107. – № 2. – P. 379-387. DOI: 10.1160/TH11-06-0391
126. Santhanakrishnan, R. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction / R. Santhanakrishnan, N. Wang, M.G. Larson [et al.] // *Circulation*. – 2016. - №133(5). – P. 484-492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.

127. Sato, T. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry / T. Sato, Y. Aizawa, K. Fuse [et al.] // *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*. – 2018. - №27(11). – P.3280-3288. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028
128. Sato, T. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry / T. Sato, Y. Aizawa, K. Fuse [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. - №27(11). – P. 3280—3288. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028.
129. Schmidt, M. 30-year nationwide trends in incidence of atrial fibrillation in Denmark and associated 5-year risk of heart failure, stroke, and death / M. Schmidt, S.P. Ulrichsen, L. Pedersen [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. - №225. – P. 30-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.071.
130. Schnabel, R.B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona [et al.] // *Lancet*. – 2015. - №386(9989). – P. 154-162
131. Scott, S.A. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups / S.A. Scott, R. Khasawneh, I. Peter [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2010. – №11. – P.781–91. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.49>.
132. Sennesael, A.L. Effect of ABCB1 genetic polymorphisms on the transport of rivaroxaban in HEK293 recombinant cell lines / A.L. Sennesael, N. Panin, C. Vancraeynest [et al.] // *Scientific Reports*. - 2018. - №12(1). - P.10514. doi: 10.1038/s41598-018-28622-4.
133. Sepúlveda, R.L. Utilisation study of oral anticoagulants (2008–2015) and bleeding due to anticoagulant treatment (2012–2015) / R.L. Sepúlveda, S. Anaya-Ordóñez, E.E. García [et al.] // *European Journal of Hospital Pharmacy*. – 2017. - №24 (Suppl. 1). – P. 122–123. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-000640.270>.
134. Siegsmond, M. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphisms with the susceptibility to tenal epithelial tumors / M. Siegsmond, U.

- Brinkmann, E. Schaffeler [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2002. - №13(7). – P.1847-1854. DOI: 10.1097/01.asn.0000019412.87412.bc
135. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.snpstats.net/snpstats/start.htm?q=snpstats/start.htm>
136. Sommet, A. Methods in pharmacoepidemiology / A. Sommet, A. Pariente // Therapie. – 2019. - №74(2). – P. 187-197. doi: 10.1016/j.therap.2018.11.015. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30819408.
137. Staerk, L. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // Circulation Research. – 2017. - №120(9). – P. 1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
138. Stampfuss, J. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban / J. Stampfuss, D. Kubitza, M. Becka, W. Mueck // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2013. -№51. – P.549–561. DOI: 10.5414/CP201812
139. Stangier, J. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects / J. Stangier, K. Rathgen, H. Stähle [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2007. - №64(3). – P. 292-303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x
140. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials / K. Stanley // Circulation. – 2007. - №115(13) – P. 1819–1822. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618603
141. Stanley, K. Evaluation of randomized controlled trials. Circulation / K. Stanley // Circulation. – 2007. - №115. – P.1819–1822 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618603
142. 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 / J. Steffel, P. Verhamme, T. S. Potpara [et al.] // European Heart Journal. - 2018. - №9(16). – P. 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
143. 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 / J.

- Steffel, P. Verhamme, T.S. Potpara [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. - №39(16). – P.1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
144. 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 / J. Steffel, P. Verhamme, T.S. Potpara [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. - №39(16). – P. 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.
145. Steinberg B.A. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry/ B.A. Steinberg, P. Shrader, L. Thomas [et al.] // *Journal of American Colledge of Cardiology*. – 2016. – №68. – H.2597–2604. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>
146. Steinberg, B.A. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: rationale and design of the ORBIT-AF II registry / B.A. Steinberg, R.G. Blanco, D. Ollis, [et al.] // *American Heart Journal* 2014. - 168(2). – p.160-167. doi: 10.1016/j.ahj.2014.04.005.
147. Suggested citation: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. – Oslo. - 2010. – 286p.
148. Suzuki, S. An analysis on distribution and inter-relationships of biomarkers under rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation (CVI ARO 1) / S. Suzuki, T. Yamashita, H. Kasai [et al.] // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2018. - №33(4). – P. 188-193. DOI: 10.1016/j.dmpk.2018.02.002
149. Sychev, D. Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation / D. Sychev, K. Mirzaev, M. Cherniaeva [et al.] // *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. – 2020. - №4. doi: 10.1515/dmpt-2020-0127.
150. Sychev, D. Effect of CYP3A4, CYP3A5, ABCB1 Gene Polymorphisms on Rivaroxaban Pharmacokinetics in Patients Undergoing Total Hip and Knee Replacement Surgery / D. Sychev, R. Minnigulov, P. Bochkov // *High Blood Pressure*

- & Cardiovascular Prevention. - 2019. - №26(5). - P.413-420. doi: 10.1007/s40292-019-00342-4.
151. Sychev, D.A. CYP3A Activity and Rivaroxaban Serum Concentrations in Russian Patients with Deep Vein Thrombosis / D.A. Sychev, A. Vardanyan, A. Rozhkov [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2018. - №22. – P.51–54. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0152
152. Sychev, D.A. The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty / D.A. Sychev, A.N. Levanov, T.V. Shelekhova [et al.] // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. - 2018. - №11. – P.127–137. DOI: 10.2147/PGPM.S169277
153. Tanigawa, T. Model-based dose selection for phase III rivaroxaban study in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation / T. Tanigawa, M. Kaneko, K. Hashizume [et al.] // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. – 2013. - №28(1). - P. 59-70. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-034
154. Testa, S. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics / S. Testa, A. Tripodi, C. Legnani [et al.] // Thrombosis Research. – 2016. - №137. – P.178–183. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.001>.
155. Tran, H. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management / H. Tran, J. Joseph, L. Young [et al.]: Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis // Journal of Internal Medicine. – 2014. - №44. – P.525–536. <https://doi.org/10.1111/imj.12448>.
156. Tran, H. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management / H. Tran, J. Joseph, L. Young [et al.]: Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis // Journal of Internal Medicine. – 2014. - №44. – P.525–536. <https://doi.org/10.1111/imj.12448>.

157. Tsai, C. Quality of Care for Acute Myocardial Infarction in 58 U.S. Emergency Departments / C. Tsai, D.J. Magid, A.F. Sullivan [et al.] // Academic Emergency Medicine. – 2010. - №17(9). – С.940–950. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00832.x
158. Ueshima, S. Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, R. Fujii [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2017. - №27. – P.329–336. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000294
159. Ufer, M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development / M. Ufer // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2010. - №103. – P.572–585. DOI: 10.1160/TH09-09-0659
160. Ufer, M. Comparative Pharmacokinetics of Vitamin K Antagonists / M. Ufer // Clinical Pharmacokinetics. – 2015. - №44. - 1227–1246 <https://doi.org/10.2165/00003088-200544120-00003>.
161. Vinter, N. Trends in excess mortality associated with atrial fibrillation over 45 years (Framingham Heart Study): community based cohort study [Электронный ресурс] / N. Vinter, Q. Huang, M. Fenger-Grøn [et al.] // British Medical Journal. – 2020. - №370. – Режим доступа: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2724> doi: 10.1136/bmj.m2724
162. Wadelius, M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges / M. Wadelius, M. Pirmohamed // The Pharmacogenomics Journal. – 2007. – №7. – P.99–111 <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500417>.
163. Wang, D. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs / D. Wang, Y. Guo, S.A. Wrighton [et al.] // The Pharmacogenomics Journal. – 2011. - №11(4). – P. 274-286. DOI: 10.1038/tpj.2010.28
164. Wang, D., Bakhai A. Clinical Trials - A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting / D. Wang, A. Bakhai // Clinical medicine. – 2006. - №6. – p.619-620
165. Wang, G. Hospital costs associated with atrial fibrillation for patients with ischemic stroke aged 18-64 years in the United States / G. Wang, H. Joo, X. Tong // Stroke. – 2015. - №46(5). – P. 1314-1320. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008563.

166. Wang, L. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies / L. Wang, D. Zhang, N. Raghavan [et al.] // *Drug Metabolism & Disposition*. – 2010. - №38(3). – P.448-458. doi: 10.1124/dmd.109.029694.
167. Wang, L. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies / L. Wang, D. Zhang, N. Raghavan [et al.] // *Drug Metabolism & Disposition*. – 2010. - №38(3). – P. 448-458. doi: 10.1124/dmd.109.029694.
168. Wann, L.S. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / L.S. Wann, A.B. Curtis, C.T. January [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2011. - №8(1). – P. 157-176. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.11.047. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21182985.
169. Wann, L.S. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / L.S. Wann, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. - №57(11). – P. 1330-1337. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.010. PMID: 21324629.
170. Weerts, J. The prognostic impact of mechanical atrial dysfunction and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction / J. Weerts, A. B. Aizpurua, M. Henkens [et al.] // *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. – 2022. - №23(1). – P. 74–84. doi: 10.1093/ehjci/jeab222 PMID: PMC8685598
171. WHO. Applications of the ATC/DDD methodology. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_application/en/
172. Xarelto® (rivaroxaban). *Prescribing information for XARELTO*. 2012 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf

173. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of product characteristics. Bayer Pharma. 2012 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto-Prescribing_Information-Nov-2012.pdf
174. Xie, Q. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis / Q. Xie, Q. Xiang, G. Mu [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2018. - №24 – P.3558–3565. DOI: 10.2174/1381612824666181018153641
175. Yang, L. Impact of VKORC1 gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement—a systematic review and meta analysis / L. Yang, W. Ge, F. Yu, H. Zhu // *Thrombosis Research*. – 2010. - №125. – P.159–166. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.10.017>.
176. Yao, X. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation / X. Yao, N.S. Abraham, G.C. Alexander [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. - №5(2). – p.73-74. doi: 10.1161/JAHA.115.003074
177. Zhang, J. Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics / J. Zhang, S.P. Johnsen, Y. Guo, G.Y.H. Lip // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2021. - №13(1). – P. 1-23. doi: 10.1016/j.ccep.2020.10.010. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33516388.
178. Zhao, X. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single/multiple doses of the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban in healthy Chinese subjects / X. Zhao, P. Sun, Y. Zhou, Y. Liu [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2009. - 68(1). – P.77-88. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03390.x.
179. Zulkifly, H. Epidemiology of atrial fibrillation [Электронный ресурс] / H. Zulkifly, G.Y.H. Lip, D.A. Lane // *International Journal of Clinical Practice*. – 2018. - №72(3). – Режим доступа: https://core.ac.uk/reader/185505691?utm_source=linkout
180. Аракелян, М. Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. - №26(7). – С. 45-94. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

181. Бойцов, С.А. Амбулаторно-поликлинический регистр сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9(1). – Р.4-14 DOI:<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-53-62>
182. Бойцов, С.А. Градиент смертности населения в возрасте 40–59 лет в субъектах Российской Федерации / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, В.В. Третьяков // Вестник РАМН. – 2014. – №7–8. – С.106–111.
183. Бойцов, С.А. Регистр сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №13(6). – Р. 44-50. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>
184. Бойцов, С.А. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12(1). – С.4-9
185. Бокерия, Л.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий/ Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, Р.Г. Оганов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – №59. – С.53-77.
186. Гайсенко, О.В. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования/ О.В. Гайсенко, А.С. Леонов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – №12(4). – Р.376-379. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>
187. Грайфер, И.В. Риск тромбоэмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, П.В. Долотовская [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – №8(5). – С. 675-680. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-5-675-680>

188. Грайфер, И.В. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, используемых при лечении фибрилляции предсердий в реальной клинической практике : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.06 / Ирина Вячеславовна Грайфер. – Волгоград, 2013. – 23 с.
189. Даниелян, М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения) : автореф. дис. канд. мед. наук :14.00.06 / М. О. Даниелян. – Москва, 2001. – 27с.
190. Демографический ежегодник России. 2017 / Е. М. Андреев [и др.]. – М.: Росстат, 2017. – 263 с.
191. Демографический ежегодник России.2012 / О.Д. Воробьева [и др.]. - М.: Росстат, 2012. – 535 с.
192. Демографический ежегодник России.2021 / Е. М. Андреев [и др.]. - М.: Росстат, 2021. – 256 с.
193. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ / В.А. Сулимов, В.П. Голицин, Е.П. Панченко [и др.]; под редакцией И.С. Явелова. - Москва, 2013. – 201 с.
194. Жиров, И. В. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий / И.В. Жиров, Н.В. Романова, С.Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. – 2015. - №3. – С. 91–96DOI:10.18565 / cardio. 2015.3.91–96.
195. Зиганшина, Л.Е. АТС/DDD - классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина, Д.Р. Магсумова, А.А. Курылев [и др.] // Качественная Клиническая Практика. – 2004. - №1. – С. 28-33.
196. Козиолова, Н. А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н. А. Козиолова, Ю. Н. Никонова, Я. Э. Шилова [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2013. - №14 (1). – С. 14-21. DOI:10.18087 / rhfj. 2013.1.1806.

197. Кореннова, О.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра / О.Ю. Кореннова, С.Н. Мальцев, А.В. Петренко [и др.] // Трудный пациент. – 2015. - №13(4). – С.8-11.
198. Лукьянов, М.М. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Мареев [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. - №17(6). – С. 816-824. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-05.
199. Лукьянов, М.М. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-anamнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, А.Н. Козминский, С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. - №13(2). – С.207-212. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212
200. 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) / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. - №10(4). – С.366-377. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377>
201. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. - №14(7). – С.379-472 doi:10.18087/rhfj.2013.7.1860

202. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. - №11(1). – С. 1–62
203. Марцевич, С.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха / С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, В.П. Воронина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. - №6(1). – С.73-76
204. Марцевич, С.Ю. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре/ Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – №8(5). – Р.681–684. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-684>
205. Марцевич, С.Ю. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже / С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, Ю.В. Лукина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. - №6(2). – С. 145-148.
206. Марцевич, С.Ю. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. - №20(2). – С. 27-86. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2786>
207. Марцевич, С.Ю. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. - №13(2). – С.35-39. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39>
208. Марцевич, С.Ю. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. - №12(5). – С. 567-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573

209. Марцевич, С.Ю. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, А.Ю. Суворов [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – №11(1). – С.18-24. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24>
210. Михин, В.П. Структура госпитализации и анти- тромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-КУРСК) / Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. // Архивъ внутренней медицины. – 2017 - №7(3). – С.217-223. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223>
211. Погосова, Н.В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? / Н.В. Погосова, Р.Г. Оганов, С.В. Суворов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. - №14(2)ю – С. 4-12. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-4-12
212. Пономаренко, Т.М. Система цитохрома Р450 в легких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств / Т.М. Пономаренко, Д.А. Сычев, А.О. Чикало, [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. - №1(4). – С. 25–28.
213. Ревешвили, А.Ш. Клинические рекомендации: Диагностика и лечение фибрилляции предсердий [Электронный ресурс] / А.Ш. Ревешвили. – Электрон.текстовые дан. – Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf> ,свободный.
214. Решетько, О.В. Анализ анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах / Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. // Качественная клиническая практика. — 2019. — №1. — С.83—96. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10066.
215. Решетько, О.В. Динамика анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в стационаре в 2011-2012 гг. и 2016-2017 гг. (фармакоэпидемиологический анализ) / Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман

- Н.В., Агапов В.В. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. - №16(5). – С.686-692. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-10
216. Решетько, О.В. Сравнительный анализ фармакотерапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка в стационаре в 2009-2010 и 2014-2015 гг. / Решетько О.В., Соколов А.В., Рыкалина Е.Б., Фурман Н.В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018. - №14(1). – С.21-26. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-21-26
217. Ситникова, М. Ю. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN HOspital Heart Failure Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью / М. Ю. Ситникова, Е. А. Лясникова, А. В. Юрченко [и др.] // Кардиология. – 2018 - №58. – С. 9–19
218. Ситникова, М.Ю. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации / М.Ю. Ситникова, Е.А. Лясникова, А.В. Юрченко [и др.] // Кардиология. - 2015. - №10. – с.5-13 doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.10.5-13>
219. Соколов, А.В. Анализ объемов потребления антитромботических препаратов, применяемых для фармакотерапии фибрилляции предсердий в Саратовской области / Соколов А.В., Решетько О.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. - №14 (4). – С.462–467. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.090.
220. Соколов, А.В. Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения / Соколов А.В., Липатова Т.Е., Решетько О.В. // Качественная Клиническая Практика. – 2021. - №3. – С.50-56. DOI:10.37489/2588-0519-2021-3-50-56
221. Степина, Е.В. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА / Е.В. Степина, М.М. Лукьянов, М.А. Бичурина [др.] // Рациональная

- Фармакотерапия в Кардиологии.. – 2017. - №13(2) – С.146-154.
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-33-38>
222. Сулимов, В. А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий
Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г. [Электронный ресурс] / В.А. Сулимов, С.П. Голицын, Е.П. Панченко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2011. - №4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-fibrillyatsii-predserdiy-rekomendatsii-vnok-i-vnoa-2011-g> (дата обращения: 14.04.2022).
223. Сулимов, В.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов / В.А. Сулимов, Д.А. Напалков, А.А. Соколова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2013.- №9(4).-С. 433-438
224. Терещенко, С.Н. Первый Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Н.В. Романова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. - №11(6). – С. 577-581. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581>
225. Терещенко, С.Н. Российский регистр больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): клинко-демографические характеристики выборки на момент включев регистр / С.Н. Терещенко, Н.В. Романова, И.В. Жиров [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2016. - №17(6). – с.418–426 doi: 10.18087/RHFJ.2016.6.2276
226. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. - М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
227. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. - №8. – С. 7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>.
228. Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И. В. Фомин; под ред. Ф.Т. Агеева.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 7–77.

229. Чернов, А.А. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара / А.А. Чернов, Е.Б. Клейменова, Д.А. Сычев [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. - №14(4). – С.501-508. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508 DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508
230. Шаварова, Е.К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика / Е.К. Шаварова, Л.А. Бабаева, С.С. Падарьян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. - №12(6). – С.631-637 doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637>
231. Шаварова, Е.К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика [Электронный ресурс] / Е.К. Шарова, Л.А. Бабаева, С.С. Падарьян [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. - №6. – Режим доступа: https://www.rpcardio.com/jour/article/view/1363?locale=ru_RU
232. Шляхто, Е.В. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра Gloria AF / Е.В. Шляхто, А.В. Ежов, С.А. Зенин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №9 (149). – С.21–27. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-21-27>
233. Якусевич, В.В. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль / В.В. Якусевич, Е.М. Позднякова, В.В. Якусевич [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2015. - №11(2). – С.149-152 <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152>