

Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий

Юлия Петровна Скирденко*, Николай Анатольевич Николаев

Омский государственный медицинский университет. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

Цель. Оценить эффективность использования алгоритма выбора антикоагулянта в профилактике осложнений фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В наблюдательном проспективном когортном исследовании 98 больных ФП при первичном обследовании определяли: уровень приверженности к лечению (по опроснику «КОП-25» оценивали приверженность к лекарственной терапии, модификации образа жизни, медицинскому сопровождению), риск пищевых взаимодействий (по опроснику, фиксирующему индивидуальные особенности рациона, влияющие на активность варфарина) и наличие мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*, т.е. данные, необходимые врачу-исследователю для определения подходящего антикоагулянта согласно алгоритму. Назначение терапии проводилось лечащим врачом. При повторном обследовании через 24 нед оценивали осложнения (геморрагические и тромбоземболические). Примененные статистические методы включали процедуры параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. За время наблюдения геморрагические осложнения были выявлены у 31,6% пациентов, а их количество оказалось сопоставимым у лиц, принимающих антиагреганты и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) ($\chi^2=1,44$; $p<0,49$, Pearson), и значительно большим у лиц, принимающих варфарин (как в сравнении с ПОАК: $\chi^2=25,08$; $p<0,000$, Pearson; так и с антиагрегантами: $\chi^2=34,32$; $p<0,000$, Pearson). Тромбоземболические осложнения были зарегистрированы у 8,16% больных, а их количество при приеме ПОАК оказалось выше, чем при приеме варфарина ($\chi^2=7,03$; $p<0,03$, Pearson). Пациенты, которые должны были по алгоритму принимать ПОАК, но в исследовании принимали варфарин, имели значительно большее количество тромбоземболических осложнений, при сопоставимом количестве геморрагических осложнений. Пациенты, которые могли по алгоритму принимать варфарин, но в исследовании принимали ПОАК, имели значительно большее количество тромбоземболических осложнений, при сопоставимом количестве геморрагических.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют потенциальную возможность сокращения осложнений, прежде всего, тромбоземболических, при подборе антикоагулянта с использованием алгоритма и уменьшения осложнений терапии, в первую очередь, варфарина, за счет исходного назначения ПОАК. Предложенный подход, заключающийся в использовании количественной оценки приверженности к лечению, и лишь при необходимости дополняемый оценкой пищевых предпочтений и/или фармакогенетического исследования, способствует оптимизации лечебного процесса.

Ключевые слова: приверженность, антикоагулянты, алгоритм, фибрилляция предсердий, варфарин, прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Алгоритм выбора антикоагулянта для больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):199-205. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-16

Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation

Omsk State Medical University

Yulia P. Skirdenko*, Nikolai A. Nikolaev. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of the anticoagulant choice algorithm in the prevention of complications of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Patients with AF ($n=98$) were included into observational prospective study. The level of adherence to treatment, risk of food interactions and presence of *CYP2C9* and *VKORC1* genes mutations were determined at the initial examination. These indicators were necessary to specify an eligible anticoagulant according to the evaluated algorithm. Therapy was prescribed by the attending physician. Hemorrhagic and thromboembolic complications were assessed at the next examination after 24 weeks.

Results. Hemorrhagic complications were observed in 31.6% of patients during the follow-up. Their number was comparable in individuals taking antiplatelet agents and direct oral anticoagulants (DOACs) ($\chi^2=1.44$; $p<0.49$, Pearson) and significantly more in individuals taking warfarin (as compared to DOACs: $\chi^2=25.08$; $p<0.000$, Pearson; and antiplatelet agents: $\chi^2=34.32$; $p<0.000$, Pearson). Thromboembolic complications were reported in 8.16% of patients. Their number was more in patients taking DOACs than warfarin ($\chi^2=7.03$; $p<0.03$, Pearson). Patients who had to take DOACs according to the algorithm, but in the study took warfarin, demonstrated significantly greater number of thromboembolic complications, with a comparable number of hemorrhagic complications. Patients who could take warfarin according to the algorithm, but in the study took DOACs, had significantly greater number of thromboembolic complications, with a comparable number of hemorrhagic complications.

Conclusion. The results of the study demonstrated the potential for reduction in complications, especially thromboembolic, in the choice of anticoagulant using the algorithm; and reduction in complications of therapy, primarily with warfarin, due to the initial prescription of DOACs. The proposed approach, which consists in using the quantitative assessment of adherence to treatment, and only if necessary supplemented by the assessment of food preferences and/or pharmacogenetic studies, contributes to the treatment optimization.

Keywords: adherence, anticoagulants, algorithm, atrial fibrillation, warfarin, direct oral anticoagulants.

For citation: Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A. Algorithm for the Choice of Anticoagulant for Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):199-205. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-16

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): julija-loseva1@yandex.ru

Received/Поступила: 29.07.2019

Accepted/Принята в печать: 16.08.2019

Среди целевых показателей национального проекта «Здравоохранение» одним из важнейших является снижение смертности от болезней системы кровообращения, в структуре которой к ведущим причинам относится мозговой инсульт, более чем в 20% спровоцированный фибрилляцией предсердий. Рекомендации российских и зарубежных кардиологических сообществ [1-5] постулируют необходимость назначения антикоагулянтов больным фибрилляцией предсердий (ФП), имеющим высокий риск развития инсульта и системной эмболии. Вместе с тем результаты крупных международных регистров [6-8] свидетельствуют о том, что в среднем частота назначения антикоагулянтов составляет 50-60%, тогда как в 25-30% случаев назначаются антиагреганты, а от 6% до 20% пациентов остаются без антитромботической терапии. Частота назначения антикоагулянтов в России и за рубежом схожи, так, по данным регистра ORBIT-AF [9] предпочтение врача (47,7%), отказ или предпочтение пациента (21,1%) и эпизод состоявшегося кровотечения (20,2%) были основными причинами отсутствия антикоагулянтов в лечении.

Действующие рекомендации по ведению больных с ФП поддерживают приоритетный выбор прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [1-4], тогда как применение варфарина рекомендовано при хорошем контроле международного нормализованного отношения у пациентов, которые уже получают данный препарат. Для оценки вероятности достижения оптимальной антикоагуляции при терапии антагонистами витамина К до начала их приема была разработана шкала SAMe-TT₂R₂, которая, однако, не учитывает пси-

хосоциальные особенности пациента [10]. Тем не менее, в настоящее время, варфарин остается наиболее применяемым антикоагулянтом в России, что в первую очередь объяснимо меньшими по сравнению с ПОАК затратами на его применение со стороны пациента [11].

Экономическое обоснование более широкого использования ПОАК является немаловажной задачей будущих исследований [12], поскольку количество российских пациентов, нуждающихся в терапии антикоагулянтами, составляет около 1,2 млн человек [13]. К тому же ПОАК входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов 2019 г., и могут быть предоставлены пациенту по решению врачебной комиссии на льготных условиях. Пока не существует утвержденных алгоритмов индивидуализированного выбора антикоагулянта для конкретного больного, равно как и эффективных методов управления приверженностью пациента. Кроме того, не разработаны меры социальной поддержки пациентов, прием варфарина которыми невозможен из-за их индивидуальных особенностей. Учитывая имеющиеся данные доказательной медицины и социальные реалии в настоящее время целесообразно обсуждать дифференцированный подход к выбору антикоагулянта, который зависит от целого комплекса клинических факторов [14].

В 2018 г. нами было выполнено исследование [15], данные которого позволили структурировать последовательность действий, и разработать на их основе алгоритм выбора антикоагулянта у больных ФП (рис. 1).

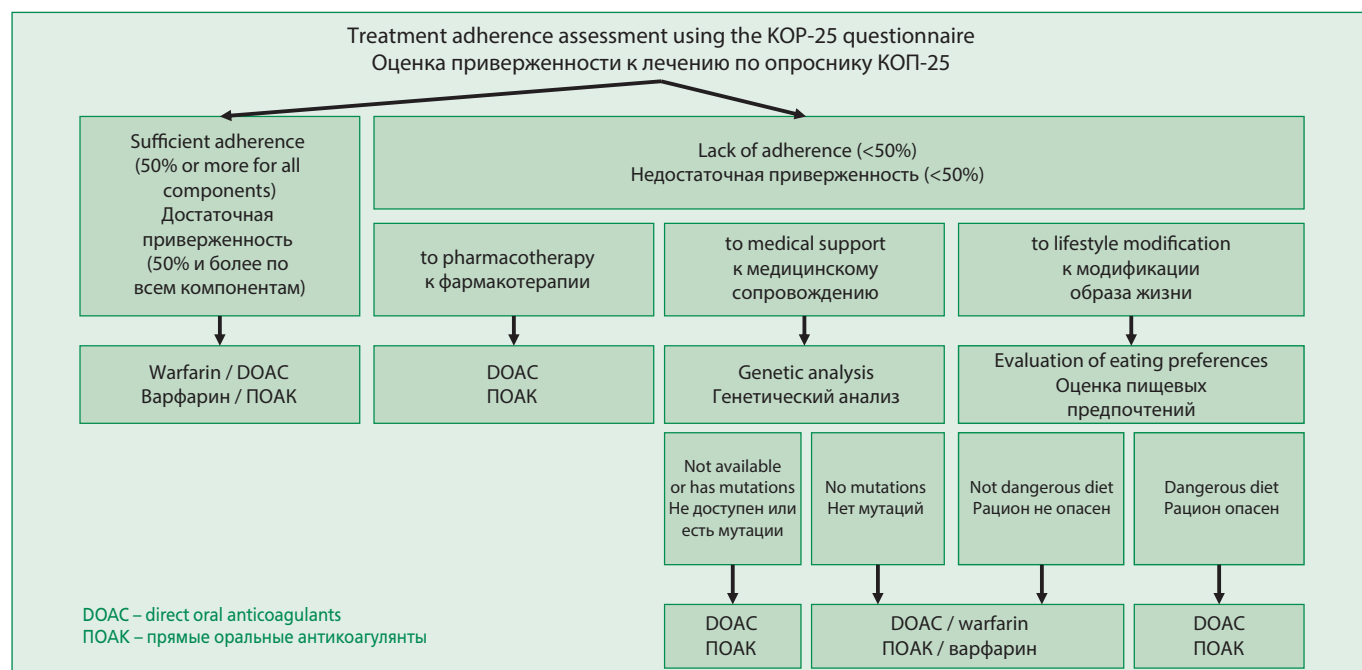


Figure 1. Algorithm for the choice of anticoagulant in patients with atrial fibrillation

Рисунок 1. Алгоритм выбора антикоагулянта у больных фибрилляцией предсердий

Для выбора антикоагулянта следует количественно оценить приверженность к лечению, и при достаточной приверженности к лечению по всем контролируемым параметрам (приверженность к лекарственной терапии, к медицинскому сопровождению, к модификации образа жизни) больному ФП может быть назначен любой антикоагулянт (варфарин, либо ПОАК). Больным ФП с недостаточной приверженностью к лекарственной терапии необходимо воздержаться от применения варфарина. Сложилось мнение, что назначение ПОАК при недостаточной приверженности к лекарственной терапии (учитывая короткий период полувыведения препаратов) должно повышать риск неэффективности терапии. Однако выявленное ранее повышение частоты развития тромбоемболических осложнений (ТЭО) у принимающих варфарин респондентов с низкой приверженностью к лекарственной терапии при отсутствии такой связи у респондентов, принимавших ПОАК, обосновывает решение в пользу отказа от варфарина у всех лиц, демонстрирующих недостаточную приверженность к лекарственной терапии в пользу приема ПОАК [16].

Больным ФП с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению следует предпочесть ПОАК, или перед назначением варфарина убедиться в отсутствии клинически значимых мутаций генов, обеспечивающих его активность (*CYP2C9*, *VKORC1*).

У больных ФП с недостаточной приверженностью к модификации образа жизни следует воздержаться от назначения варфарина или дополнительно оценить пищевые предпочтения. При выявлении в рационе значительного употребления продуктов, потенциально взаимодействующих с варфарином, таким больным следует назначать ПОАК.

Разработанный алгоритм основан на выявленных рисках терапии антикоагулянтами в ранее проведенных исследованиях. Поскольку в условиях реальной клинической практики (РКП) в Российской Федерации сплошное назначение ПОАК как препаратов первой линии на данный момент не представляется возможным, последовательный поиск факторов риска терапии и основанный на этом выбор антикоагулянта (в том числе и варфарина) может минимизировать риски и повысить эффективность антикоагулянтной терапии у больных ФП.

Цель исследования: оценить эффективность использования алгоритма выбора антикоагулянта в профилактике тромбоемболических и геморрагических осложнений у больных фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

На клинических базах Омского государственного медицинского университета выполнено наблюдательное проспективное когортное исследование, объектом

которого стали 98 больных ФП, предметом – факторы риска и предикторы эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии больных ФП. Выборка сформирована из 1036 пациентов, госпитализированных по поводу ФП в отделения кардиологического профиля в 2018 г. Критерии включения: возраст от 18 лет; наличие добровольного информированного согласия; установленный методами инструментальной диагностики диагноз ФП; высокий риск ТЭО (≥ 2 баллов у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$), свободное владение русским языком.

В исследование не включали лиц с умеренно выраженным и тяжелым митральным стенозом и/или протезированными клапанами, с тиреотоксикозом, перенесших инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес до включения в исследование, а также имеющих противопоказания к применению либо непереносимость препаратов, изучаемых в исследовании.

Всего в исследование включено 98 респондентов (45 мужчин в возрасте $64,3 \pm 10,01$ лет и 53 женщины в возрасте $66,3 \pm 8,18$ лет). Размер выборки рассчитывали по R. Lehr при доверительной вероятности 95% [17].

Всех участников исследования исходно обследовали в условиях кардиологического стационара, и повторно не ранее чем через 24 нед – в амбулаторном режиме. При первичном обследовании определяли: уровень приверженности, уровень риска пищевых взаимодействий и наличие мутаций генов *CYP2C9* и *VKORC1*, необходимых для определения подходящего антикоагулянта согласно алгоритму.

Приверженность к лечению рассчитывали по рекомендованному Российским научным медицинским обществом терапевтов опроснику количественной оценки приверженности «КОП-25» [18]. Оценивали показатели: приверженность к лекарственной терапии, приверженность к модификации образа жизни и приверженность к медицинскому сопровождению. Приверженность в интервале 50-100% интерпретировали как достаточную, менее 50% – как недостаточную.

Потенциально значимые пищевые предпочтения изучали с использованием опросника, выявляющего индивидуальные особенности рациона, влияющие на активность варфарина [19]. В опроснике учитывались объем и кратность употребления пищевых продуктов, повышающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы и, напротив, способствующих ее снижению (ананас, виноград, грейпфрут, клюква, лук, льняное масло, папайя, петрушка, сельдерей, чай зеленый, черника, чеснок, анис, гвоздика, имбирь, куркума, перец красный, арника, гинкго, донник, дягель, каштан конский, клевер, пассифлора, пустырник, ромашка, солодка, шалфей, алкоголь, бамия, бобы, горох, ка-

пуста, кофе, майонез, маргарин, огурцы, одуванчик, печень, петрушка, ревень, салат листовой, свекла, сельдерей, слива, соя, спаржа, томаты, тыква, цикорий, шпинат, барбарис, женьшень, зверобой, люцерна, подорожник). Как фактор риска терапии варфарином расценивали 120 и более набранных баллов.

Медико-генетическое исследование проводили с использованием тест-системы для выявления полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ Литех). Определяли носительство полиморфных аллелей *Arg144Cys*, *CYP2C9*2* и *lie359Leu*, *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*; а также *C+1173T*, *G+3673A*, *G3730A* гена *VKORC1*. Наличие полиморфных аллелей расценивали как фактор риска. Исследование материала выполняли на базе ЦНИЛ Омского государственного медицинского университета.

Оптимальный (согласно алгоритму) антикоагулянт определял исследователь, но назначение терапии (в том числе, антикоагулянтной) проводилось лечащим врачом в рутинном режиме.

При повторном обследовании фиксировали геморрагические и тромбоземболические осложнения, их характер, а также изменения терапии, произошедшие за период исследования. Геморрагические осложнения классифицировали как «большие», «клинически значимые» и «малые» в соответствии с критериями, принятыми в регистре больных с ФП GARFIELD [20].

Значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Примененные статистические методы включали процедуры параметрической (Student's *t*-test) и непараметрической (Mann-Whitney, Pearson, Wald-Wolfowitz, Kolmogorov-Smirnov) статистики. Во всех случаях предпочтение отдавали наиболее чувствительному критерию. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программах пакетах Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, имели высокий риск ТЭО (критерий включения) и низкий риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (однако этот параметр не являлся критерием отбора). У 5,1% респондентов зарегистрирована впервые выявленная форма ФП, у 39,8% – пароксизмальная, у 34,7% – персистирующая, у 20,4% – постоянная. Тяжесть симптомов EHRA распределилась следующим образом: EHRA I «Симптомов нет» – 10,2%, EHRA II «Легкие симптомы» – 37,8%, EHRA III «Выраженные симптомы» – 48,9%, EHRA IV – «Инвалидизирующие симптомы» – 3,1%.

Подвыборки респондентов, принимающих варфарин и ПОАК, оказались сопоставимы по полу, возрасту, частоте встречаемости стенокардии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Однако у респондентов, принимающих варфарин, чаще регистрировались ожирение и сахарный диабет, реже – постинфарктный кардиосклероз (табл. 1).

Из 98 респондентов 32 принимали антиагреганты, 40 – варфарин, 26 – ПОАК. Согласно алгоритму могли принимать варфарин 66 человек, должны были принимать ПОАК 32 человека. Следует отметить, что в условиях РКП не все пациенты получали антитромботическую терапию, адекватную современным доказательным подходам. Несмотря на то, что не рекомендуется использование антиагрегантов или их комбинации для профилактики ТЭО при ФП при отсутствии специальных показаний [1], в РКП они продолжают назначаться, что подтверждается и международными регистрами.

На контрольном визите ряд пациентов сменили терапию (самостоятельно или по назначению врача). Спектр модификации антитромботической терапии в исследовании представлен в табл. 2.

За время наблюдения геморрагические осложнения выявлены у 31 респондента, что составило 31,6%

Table 1. Clinical characteristics of study participants

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования

Параметр	Варфарин (n=40)	ПОАК (n=26)	Статистический анализ
Пол: Мужчины, n (%)	20 (50)	11 (42,3)	$\chi^2=3,15$; $p<0,2$; Pearson
Женщины, n (%)	20 (50)	14 (57,7)	$\chi^2=2,31$; $p<0,3$; Pearson
Возраст, лет	63,9 \pm 9,1 лет	66,9 \pm 7,7 лет	$p=0,51$; Wald-Wolfowitz
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	6 (15)	6 (23,1)	$\chi^2=6,39$; $p<0,04$; Pearson
Стенокардия, n (%)	28 (70)	19 (73,1)	$\chi^2=0,29$; $p<0,86$; Pearson
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (87,5)	23 (88,5)	$\chi^2=0,025$; $p<0,98$; Pearson
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	40 (100)	26 (100)	$\chi^2=0$; $p<1,0$; Pearson
Сахарный диабет, n (%)	11 (27,5)	5 (19,2)	$\chi^2=8,07$; $p<0,01$; Pearson
Ожирение, n (%)	26 (65)	12 (46,2)	$\chi^2=17,21$; $p<0,000$; Pearson
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты			

Table 2. Modification of antithrombotic therapy of respondents during the study period

Таблица 2. Модификация анти тромботической терапии респондентов в период исследования

Анти тромботическая терапия	Первый визит	Повторный визит	Статистический анализ
Отсутствует, n (%)	0	7 (7,1)	$\chi^2=15,9; p<0,000$, Pearson
Антиагреганты, n (%)	32 (32,7)	35 (35,7)	$\chi^2=0,6; p<0,75$, Pearson
Варфарин, n (%)	40 (40,8)	43 (43,9)	$\chi^2=0,5; p<0,78$, Pearson
ПОАК, n (%)	26 (26,5)	13 (13,3)	$\chi^2=29,5; p<0,000$, Pearson

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Table 3. Complications in patients taking warfarin

Таблица 3. Осложнения у пациентов, принимающих варфарин

Осложнения	В РКП: варфарин	В РКП: варфарин	Статистический анализ
	По алгоритму: варфарин (n=26)	По алгоритму: ПОАК (n=14)	
Геморрагические, n (%)	11 (42,3)	7 (50)	$\chi^2=2,7; p<0,26$, Pearson
Тромбозэмболические, n (%)	0 (0)	3 (11,5)	$\chi^2=25,9; p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Table 4. Complications in patients taking direct oral anticoagulants

Таблица 4. Осложнения у пациентов, принимающих ПОАК

Осложнения	В РКП: ПОАК	В РКП: ПОАК	Статистический анализ
	По алгоритму: ПОАК (n=9)	По алгоритму: варфарин (n=17)	
Геморрагические, n (%)	2 (22,2)	5 (29,4)	$\chi^2=3,9; p<0,14$, Pearson
Тромбозэмболические, n (%)	2 (22,2)	2 (11,8)	$\chi^2=20,6; p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

выборки. Все кровотечения относились к категории «малые». 19,3% геморрагий произошли на фоне приема антиагрегантов (6 человек, или 18,8% лиц, принимающих антиагреганты), 58,1% – на фоне приема варфарина (18 человек, или 45% лиц, принимающих варфарин), 22,6% – на фоне приема ПОАК (7 человек, или 26,9% лиц, принимающих ПОАК). Количество развившихся кровотечений оказалось сопоставимо у лиц принимающих антиагреганты и ПОАК ($\chi^2=1,44; p<0,49$, Pearson), и значительно большее у лиц, принимающих варфарин (как в сравнении с ПОАК: $\chi^2=25,08; p<0,000$, Pearson; так и с антиагрегантами: $\chi^2=34,32; p<0,000$, Pearson).

ТЭО зарегистрированы у 8 респондентов, что составило 8,16% выборки, 2 из которых оказались летальными (1 – на фоне ПОАК, 1 – на фоне варфарина). На фоне приема антиагрегантов произошли 12,5% тромбозэмболий (1 человек или 3,1% лиц, принимающих антиагреганты), 37,5% – на фоне приема варфарина (3 человека или 7,5% лиц, принимающих варфарин), 50% – на фоне приема ПОАК (4 человека или 15,4% лиц, принимающих ПОАК). Количество ТЭО на ПОАК оказалось выше, чем на варфарине ($\chi^2=7,03; p<0,03$, Pearson). Показатели ТЭО, вероятно, объясняются как размером выборки и длительностью наблюдения, так и произвольным назначением

в РКП антиагрегантов пациентам меньшего риска ТЭО.

При сравнении исходов в группе лиц, принимавших варфарин, оказалось, что пациенты, которые должны по алгоритму принимать ПОАК, имели значимо большее количество ТЭО при сопоставимом количестве геморрагических осложнений (табл. 3)

Анализ осложнений в группе лиц, принимавших ПОАК, показал, что пациенты, которые могли по алгоритму принимать варфарин, имели значимо большее количество тромбозэмболических осложнений при сопоставимом количестве геморрагических (табл. 4).

Распределение назначенных в РКП препаратов и осложнения их приема в группе лиц, которым по алгоритму было возможно назначение варфарина, представлено в табл. 5. Сравнительный анализ с группой пациентов, принимающих антиагреганты, не проводили в виду нецелесообразности их приема согласно клиническим рекомендациям.

Анализ исходов у респондентов, которым согласно алгоритму необходим прием ПОАК, показал, что прием варфарина в этой группе значимо повышает количество как тромбозэмболических, так и геморрагических осложнений (табл. 6).

Отметим, что удобство использования алгоритма в условиях РКП подтверждается его простотой и нетрудоемкостью: так, только одна оценка привержен-

Table 5. Outcomes of therapy in real practice in patients for whom warfarin can be prescribed by the algorithm
Таблица 5. Исходы терапии в РКП у лиц, которым по алгоритму возможно назначение варфарина (n=66)

Осложнения	Антиагреганты (n=23)	Варфарин (n=26)	ПОАК (n=17)	Статистический анализ
Геморрагические, n (%)	3 (13,04)	11 (42,3)	5 (29,4)	$\chi^2=12,7$; $p<0,002$, Pearson
Тромбоэмболические, n (%)	1 (4,3)	0 (0)	2 (11,8)	$\chi^2=26,6$; $p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

Table 6. Outcomes of therapy in real practice in patients who, according to the algorithm, need direct oral anticoagulants
Таблица 6. Исходы терапии в РКП у лиц, которым по алгоритму необходимо назначение ПОАК (n=32)

Осложнения	Антиагреганты (n=9)	Варфарин (n=14)	ПОАК (n=9)	Статистический анализ
Геморрагические, n (%)	3 (30)	7 (50)	2 (22,2)	$\chi^2=78,3$; $p<0,000$, Pearson
Тромбоэмболические, n (%)	0 (0)	4 (28,6)	1 (11,1)	$\chi^2=62,1$; $p<0,000$, Pearson

РКП – реальная клиническая практика, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ности позволила осуществить выбор антикоагулянта у 89 респондентов (90,8%), и лишь 6 пациентам (6,1%) дополнительно потребовалось изучение особенностей питания, а в таком дорогостоящем исследовании, как фармакогенетическое, нуждались три респондента (3,1%).

Обсуждение

Прежде всего, вызывает тревогу выявленный в исследовании результат спонтанной смены антикоагулянтной терапии у больных, которым при первом визите лечащим врачом был назначен ПОАК – половина пациентов к 24 нед исследования отказались от их приема, при этом основными мотивами стали затраты на лечение и случаи «малых» кровотечений. Это еще раз подчеркивает важность адекватного выбора антикоагулянта на старте терапии.

Полученные в исследовании данные о количестве геморрагических осложнений антитромботической терапии несколько выше большинства литературных, что объясняется сплошным учетом всех, в том числе, и клинически малозначимых кровотечений (десневые, небильные носовые и т.д.), которые выявляли и учитывали целенаправленно, так как, несмотря на то, что, согласно клиническим рекомендациям, такие кровотечения, не должны приводить к отмене (или замене) антикоагулянта, в РКП их наличие часто приводит к коррекции терапии либо врачом, либо самим пациентом. Данные кровотечения не опасны для жизни больного, но значительно снижали приверженность к терапии.

Результаты исследования демонстрируют реальную возможность при использовании алгоритма подбора антикоагулянта сократить, прежде всего, ТЭО. Указанный эффект принципиально важен, поскольку в структуре летальных и инвалидизирующих осложнений антикоагулянтной терапии у больных ФП преобладают именно ТЭО.

Оказалось, что прием ПОАК в группе пациентов, которым согласно алгоритму было возможно назначение варфарина, уменьшал геморрагические осложнения, однако повышал ТЭО. Прием варфарина в группе пациентов, которым был показан ПОАК, значительно повышал количество как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Эти данные свидетельствуют о потенциальной способности к уменьшению осложнений терапии, прежде всего, варфарином, за счет исходного назначения ПОАК согласно алгоритму.

Первый сравнительный анализ способа выбора антикоагулянта, представленный в настоящем исследовании, показал различия в исходах терапии, подобранной рутинно в РКП и по алгоритму (суррогатно выделенные пациенты с совпавшей терапией в РКП и по алгоритму), прежде всего в меньшем количестве развития ТЭО. Оказалось, что варфарин более опасен в отношении развития геморрагических осложнений, однако следует учитывать, что все они относились к «малым» кровотечениям. В то же время обоснованный выбор лиц, которым необходим прием только ПОАК, и лиц, которым можно принимать варфарин, позволил уменьшить частоту ТЭО. Таким образом, представленные результаты продемонстрировали возможность улучшения прогноза больных ФП за счет использования такого клинически простого инструмента, как алгоритм выбора антикоагулянта на основе оценки приверженности, при необходимости дополняемого оценкой рациона и генетического статуса.

Ограничениями исследования авторы считают небольшой объем выборки, обусловивший недостаточную мощность статистического анализа (невозможность использования многофакторного дисперсионного анализа типа ANOVA/MANOVA), кратковременный период наблюдения, а также исключение возможности вмешательства исследователя в назначение и коррекцию антикоагулянтной терапии.

Заключение

Предложенный подход, основанный на использовании количественной оценки приверженности к лечению, и в качестве первичного скринингового метода оценки рисков терапии антикоагулянтами у больных ФП, и лишь при необходимости дополняемый методами оценки пищевых предпочтений и фармакогенетического исследования, оптимизирует лечебный процесс, в первую очередь – за счет минимизации рисков жизнеугрожающих и летальных осложнений. Внедрение такого подхода в РКП требует расширения исследований для оптимизации как клинической, так и экономической эффективности терапии. При этом су-

ществует потребность в масштабных, интервенционных исследованиях, посвященных сравнительной оценке рутинного подхода к выбору антикоагулянта и использование алгоритма, учитывающего особенности приверженности, пищевых предпочтений и генетических особенностей.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian Clinical Recommendations (2017) [cited by Jul 07, 2019]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские клинические рекомендации (2017) [цитировано 10.07.2019]. Доступно на: https://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf].
2. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
3. Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B., et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014;30(10):1114-30. DOI:10.1016/j.cjca.2014.08.001.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
6. Sorensen R., Gislason G., Torp-Pedersen Ch., et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open.* 2013;3:e002758. DOI:10.1136/bmjopen-2013-002758.
7. Boriani G., Proietti M., Lip G.Y.H., et al. 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. *Europace.* 2018;20(5):747-57. DOI:10.1093/europace/eux30.
8. Lip G., Bassand J.P., Fitzmaurice D., et al. Inappropriate utilization of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: the global anticoagulant registry in the field (GARFIELD) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13):670.
9. O'Brien E.C., Simon D.N., Allen L.A., et al. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168(4):487-94. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.002.
10. Lip G.Y., Haguenoer K., Saint-Etienne C., et al. Relationship of the SAMeTT(2)R(2) score to poor quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest.* 2014;146:719-26. DOI:10.1378/chest.13-2976.
11. Albert N.M. Use of novel anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. *Heart Lung.* 2014;43:48-59. DOI:10.1016/j.hrtlng.2013.10.014.
12. Bockeria O.L., Kopalani T.I. Can we abandon warfarin? *Annals of Arrhythmology.* 2016;13(2):87-95 (In Russ.) [Бокерия О.Л., Копалиани Т.И. Откажемся ли мы от варфарина? *Анналы Аритмологии.* 2016;13(2):87-95]. DOI:10.15275/annaritm.2016.2.4.
13. Rudakova A.V. Analysis of the influence of thromboembolic complications prevention with oral anticoagulants on budget in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):267-71 (In Russ.) [Рудакова А.В. Анализ влияния на бюджет профилактики тромбоэмболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015;11(3):267-71]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-267-271.
14. Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V. Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):465-70 (In Russ.) [Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Клиническое значение новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(4):465-70]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470.
15. Skirdenko J.P., Nikolayev N.A. New Approaches to Individualized Choice of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):58-64 (In Russ.) [Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(1):58-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64.
16. Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A. Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(2):64-9 (In Russ.) [Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;(2):64-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-2-64-69.
17. Lehr R. Sixteen s squared over d squared: a relation for crudesample size estimates. *Statistics in Medicine.* 1992;11:1099-102.
18. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Drapkina O.M., et al. The first Russian consensus on the quantitative-assessment of the adherence to treatment. *Therapy.* 2018; 5:11-32 (In Russ.) [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М., и др. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению (одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов - Москва, 22-24 ноября 2017 г.). *Терапия.* 2018;5:11-32]. DOI:10.18565/Therapy.2018; 5 [23]:11-32.
19. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Livzan M.A., et al. Clinically important dietary preferences: evaluation, analysis, interpretation. *Farmateka.* 2018;9:85-8 (In Russ.) [Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., и др. Клинически значимые пищевые предпочтения: оценка, анализ, интерпретация. *Фарматека.* 2018;9:85-88]. DOI:10.18565/pharmateka.2018.9.85-88.
20. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J.* 2012;163(1):13-19.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2011.09.09.011.

About the Authors:

Yulia P. Skirdenko – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University
Nikolai A. Nikolaev – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University

Сведения об авторах:

Скирденко Юлия Петровна – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, Омский государственный медицинский университет
Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней, Омский государственный медицинский университет