

Т.В. ВОСКРЕСЕНСКАЯ¹, А.Г. АЗИЗОВА¹, С.А. ЗУБРИЦКАЯ¹, С.В. КУЛЕШОВА¹, Л.О. МИНУШКИНА^{1,2}, д.м.н., профессор¹ Поликлиника №2 Управления делами Президента РФ, Москва² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Начиная с 2011 г. с появлением новых классов антитромботических препаратов – ингибиторов активированного X-фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и ингибитора тромбина (дабигатран) антитромботическая терапия получила новый толчок к развитию и более широкому внедрению в практику. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) не требуют лабораторного контроля для коррекции и подбора дозы, что делает их назначение более простым и удобным по сравнению с антагонистами витамина К (варфарином). Целью представленной работы было оценить эффективность и безопасность терапии антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией в поликлинической практике. Исследование проводилось в течение 1 года. Наблюдалось 168 больных (108 мужчин, 60 женщин, средний возраст 70,6 ± 2,46 года) с мерцательной аритмией. 90 больных получали НОАК (53% – дабигатран, 41% – ривароксабан, 6% – апиксабан), 78 – варфарин. 74% больных, включенных в исследование, имели 3 и более балла по шкале CHA₂DS₂-Vasc. За период наблюдения в группе НОАК зарегистрировано ОНМК у 2 больных (2,2%), ТЭЛА – 0. У 1 больного – эмболия в плечевую артерию на фоне отмены антикоагулянта в связи с проведением планового хирургического вмешательства. В группе, получавшей в качестве антикоагулянта варфарин, также в течение года зарегистрировано 2 инсульта (2,3%) (1 из них фатальный). Частота кровотечений в группе НОАК: больших – 0, макрогематурия – 3, носовых – 2, конъюнктивальных – 2. В группе варфарина: больших – 1 (фатальное расслоение аневризмы брюшной аорты), макрогематурия – 4, носовых – 1, конъюнктивальных – 1. Достоверных различий в частоте кровотечений не выявлено.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, антикоагулянты.

T.V. VOSKRESENSKAYA¹, A.G. AZIZOVA¹, S.A. ZUBRITSKAYA¹, S.V. KULESHOVA¹, L.O. MINUSHKINA^{1,2}¹ Polyclinic №2 of department of presidential affairs, Moscow, Russia² Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russia

Experience in the use of oral anticoagulants in outpatient clinics

Since 2011, with the emergence of new classes of antithrombotic drugs – inhibitors of the activated X coagulation factor (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) and thrombin inhibitor (dabigatran), antithrombotic therapy has received a new impetus to development and wider introduction into practice. New oral anticoagulants (NOAC) do not require laboratory monitoring for correction and dose selection, which makes their appointment more simple and convenient, compared with vitamin K antagonists (warfarin). The purpose of the presented work was to evaluate the efficacy and The safety of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in out-patient practice. The study was conducted for 1 year. There were 168 patients (108 men, 60 women, mean age 70.6 ± 2.46 years) with atrial fibrillation. 90 patients received PLA (53% – dabigatran, 41% – rivaroxaban, 6% – apixaban), 78 – warfarin. 74% of patients included in the study had 3 or more points on the scale CHA₂DS₂-Vasc. During the observation period in the PLA group, ONMC was registered in 2 patients (2.2%), PE – 0. In 1 patient, embolism in the brachial artery was observed against the background of anticoagulant withdrawal due to the planned surgical intervention. In the group receiving warfarin as an anticoagulant, 2 strokes were registered during the year (2.3%) (1 of them fatal). The frequency of bleeding in the PLA group: large – 0, macrohematuria – 3, nasal 2, conjunctival – 2. In the warfarin group: large – 1 (fatal stratification of the aneurysm of the abdominal aorta), macrohematuria – 4, nasal 1, conjunctival – 1. Reliable differences in The frequency of bleeding was not revealed.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant.

Терапия пероральными антикоагулянтами при мерцательной аритмии в настоящее время является одним из основных подходов к первичной и вторичной профилактике кардиоэмболических инсультов. Начиная с 2011 г. с появлением новых классов анти- тромботическим препаратов – ингибиторов активированного X-фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и ингибитора тромбина (дабигатран) анти тромботическая терапия получила новый толчок к развитию и более широкому внедрению в практику. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) не требуют

лабораторного контроля для коррекции и подбора дозы (по крайней мере в настоящее время), что делает их назначение более простым и удобным по сравнению с антагонистами витамина К (варфарином). Последняя редакция рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных с мерцательной аритмией предписывает выбор препаратов из группы НОАК, если антикоагулянтная терапия назначается больному впервые [1]. Сейчас появилось большое количество публикаций, в которых анализируется реальная практика назначения антикоагулянтов. Это и большие наблюдательные

исследования по типу регистров, и сравнительно небольшие исследования. Целью нашего исследования было оценить частоту назначения, эффективность и безопасность применения пероральных антикоагулянтов в амбулаторно-поликлинической практике нашей страны.

Клиническая эффективность и безопасность препаратов из группы НОАК и варфарина существенно не отличались. Частота неблагоприятных исходов была сопоставима с частотой «конечных точек» в крупных клинических исследованиях

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Поликлиника №2» Управления делами Президента РФ. Отличительной особенностью этого учреждения является небольшой прикрепленный контингент и наличие внедренной в практику работы электронной медицинской карты и портала, содержащего данные лабораторных и инструментальных методов исследования, информацию о вызовах скорой помощи и госпитализациях пациентов, что значительно облегчает сбор информации о пациентах и оценку прогноза больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прикрепленный среднегодовой контингент поликлиники №2 составил 9 370 человек: 4 076 мужчин и 5 294 женщины. Возрастные группы: до 19 лет – 53 человека, 20–29 лет – 1000 человек, 30–39 лет – 2 337 человек, 40–49 лет – 1 812 человек, 50–59 лет – 1 633 человека, 60–69 лет – 1 601 человек, 70–79 лет – 702 человека, 80–84 года – 118 человек, 85 лет и старше – 112 человек. Группа активного наблюдения больных с мерцательной аритмией составила 168 человек (108 мужчин, 60 женщин), средний возраст $70,6 \pm 2,46$ года. В эту группу включались пациенты, имеющие мерцательную аритмию и показания к назначению антикоагулянтной терапии. Наблюдение проводилось с 01.10.2014 по 01.10.2015. В течение года наблюдения анализировались выявленные новые случаи мерцательной аритмии, оценивалась эффективность (наличие тромбоэмболических осложнений) и безопасность (наличие кровотечений) антикоагулянтной терапии. Частота возникновения впервые зарегистрированных случаев мерцательной аритмии среди пациентов поликлиники составила 20 случаев на 10 тыс. прикрепленных. В течение года наблюдения препараты из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) получали 90 больных [58 (64,4%) мужчин, 32 (35,6%) женщины]. Средний возраст больных $68,5 \pm 1,98$ года, распределение по возрастным группам: 50–59 лет – 9 больных, 60–69 лет – 32 больных, 70–79 лет – 40 больных и 80 лет и старше – 9 больных. 78 больных с мерцательной аритмией получали в качестве перорального антикоагулянта варфарин (50 (64,1%) мужчин и 28 (35,9%) женщин), средний возраст $72,6 \pm 3,18$ года. Подбор и контроль дозы варфарина осуществлялся под контролем МНО (целевой

интервал 2–3) по стандартному протоколу с учетом получаемой недельной дозы препарата.

Определение количественных характеристик протромбинового времени проводилось (ПВ/значение по Квику/МНО) в лаборатории поликлиники №2 с помощью тест-полосок «Коагучек XS». Для исследования использовалась цельная венозная кровь. Внутренний контроль качества в каждой тест-полоске в измерительном канале.

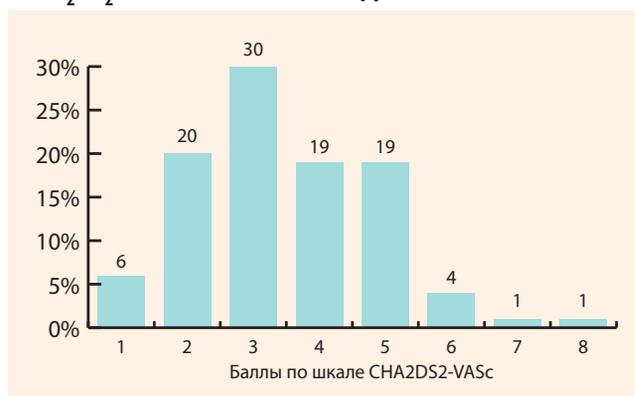
С помощью данных электронной медицинской карты с помощью статистической формы «Динамика показателя» анализировалось время нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО по методу F.R. Rosendaal [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди группы активного наблюдения пароксизмальная форма мерцательной аритмии была у 68,8% больных и постоянная – у 31,2%. Кроме этого, 5 больных имели анамнез тромбоэмболий, 2 больных – внутрисердечного тромбоза. В наблюдаемой группе больных 94% больных имели 2 и более балла по шкале CHA₂DS₂-Vasc, 74% больных, включенных в исследование, имели 3 и более балла. У 6% больных антикоагулянты назначались при 1 балле по этой шкале по решению лечащего врача. Распределение пациентов по количеству баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc представлено на рисунке.

В группе пациентов, получавших препараты из группы НОАК, гипертонической болезнью страдали 87,7% больных, сахарным диабетом/нарушением толерантности к глюкозе – 27,7/3,3%, недостаточностью кровообращения – 23,3%, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе – 10%, инфарктом миокарда – 10%; перенесли реваскуляризацию – чрескожные коронарные вмешательства/аортокоронарное шунтирование – 14,4/7,7%, радиочастотную абляцию – 12,2%. У 12,2% были установлены постоянные электрокардиостимуляторы. Больные, получавшие препараты из группы НОАК и варфарин, не отличались существенно по степени риска тромбоэмболий и сопутствующей патологии.

Рисунок. Распределение количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsc в наблюдаемой группе больных



Пациенты, получавшие варфарин, находились в целевом диапазоне МНО (2–3) $64,6 \pm 3,29\%$ времени приема, в диапазоне 1,8–3, 2 – $76,5 \pm 2,98\%$ времени. Доля больных, пребывавших в целевом диапазоне МНО 60% времени и более, составила 58,9%. В среднем в течение года приема больные, получавшие в качестве антикоагулянта варфарин, контролировали МНО $9,6 \pm 0,41$ раза. Обращались для контроля МНО менее 6 раз за год 10,9% больных. В группе НОАК 53% пациентов получали дабигатран, 41% – ривароксабан, 6% – апиксабан. До назначения НОАК 67% пациентов получали только ацетилсалициловую кислоту, 19% получали варфарин, 14% не получали антитромботической терапии. За это время комплаенс к НОАК был оценен как хороший у 87% больных.

В современной практике при использовании автоматизированных систем контроля и самоконтроля МНО в реальной клинической практике могут быть достигнуты и существенно более высокие значения TTR

За период наблюдения в группе НОАК зарегистрировано ОНМК у двух больных (2,2%), ТЭЛА – 0. У одного больного – эмболия в плечевую артерию на фоне отмены антикоагулянтов в связи с проведением планового хирургического вмешательства. В группе, получавшей в качестве антикоагулянта варфарин, также в течение года зарегистрировано два инсульта (2,3%) (один из них фатальный). Частота кровотечений в группе НОАК: больших – 0, макрогематурия – 3, носовых – 2, конъюнктивальных – 2. В группе варфарина: больших – 1 (фатальное расслоение аневризмы брюшной аорты), макрогематурия – 4, носовых – 1, конъюнктивальных – 1. Достоверных различий в частоте кровотечений не выявлено.

Таким образом, клиническая эффективность и безопасность препаратов из группы НОАК и варфарина существенно не отличались. Частота неблагоприятных исходов была сопоставима с частотой «конечных точек» в крупных клинических исследованиях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наблюдаемые в исследовании больные по своим клиническим характеристикам были сопоставимы с больными, получающими антитромботическую терапию в рамках реальной клинической практики и клинических исследований. В Нидерландах при анализе когорты больных, получавших ривароксабан (регистр XANTUS), средний возраст пациентов был 69 лет, 64% больных были мужчинами. Медиана балльной оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc оказалась равной 2 баллам (в нашем регистре – 3 балла). Прерывали лечение по разным причинам 13,8% больных, в нашем регистре 87% больных имели хорошую приверженность к лечению [3]. В регистре ORBIT-AF II больные, получающие НОАК, были несколько моложе, чем больные, получающие варфарин (71 и 72 года), реже имели в анамнезе инсульт (5,3% против 8,6%; $p < 0,0001$) и пред-

шествующие кровотечения (2,7% против 4,4%; $p = 0,005$) [4]. У больных, получающих НОАК, была выше скорость клубочковой фильтрации и меньший риск по шкале CHA2DS2-VASc. В регистре FinWAF средний возраст больных, получавших варфарин, был 73,1 года [5]. В нашем регистре средний возраст и распределение больных по полу были близкими к зарубежным исследованиям. В отечественных работах пул больных, получающих антикоагулянты в связи с мерцательной аритмией, был либо несколько моложе [6, 7], либо близким по возрасту к нашим пациентам [8–10].

В большом регистре GLORIA-AF, проводившемся в 2011 г., когда был зарегистрирован первый препарат из группы НОАК – дабигатран, наблюдалось 15 092 больных. Средний возраст составил 71 год, 45,5% больных были женщинами; 86,1% больных имели два и более балла по шкале CHADS-Vasc, 13,9% – 1 балл. В нашем регистре доля больных с 1 баллом была меньше – 6%. В целом больные имели несколько больший риск тромбоемболических осложнений, чем больные, наблюдавшиеся в других исследованиях. Доля больных, имеющих 3 и более балла по шкале CHADS-Vasc, наиболее близка к пулу больных из исследования ROCKET-AF [11] (74% в нашем исследовании, 87% в ROCKET-AF).

В странах Европы препараты из группы НОАК стали назначаться чаще, чем варфарин (52,3 и 37,8% из всех больных, нуждающихся в антикоагулянтах) [12]. Среди наших пациентов также отмечена такая же тенденция (53 и 47%).

Следует отметить, что в нашей группе был достигнут хороший уровень гипокоагуляции при приеме варфарина: средний показатель времени нахождения в целевом диапазоне МНО (time in therapeutic range TTR) составил 64%, а доля больных, имеющих время в целевом диапазоне МНО более 60%, составила почти 59%. Это выше, чем в других российских подобных регистрах [13–16]. Только в стационаре удается достичь целевых значений МНО более чем у 60% больных [17, 18].

В рамках активного наблюдения возможно проведение антитромботической терапии, соответствующей международным клиническим рекомендациям. Более широкое использование препаратов из группы НОАК позволяет проводить адекватную антикоагулянтную терапию у большего числа пациентов

Следует отметить, что в современной практике при использовании автоматизированных систем контроля и самоконтроля МНО в реальной клинической практике могут быть достигнуты и существенно более высокие значения TTR. Например, в Великобритании при использовании автоматизированного регистра самоконтроля МНО в наблюдаемой группе больных было достигнуто среднее TTR 76%, 83% больных имели TTR > 60% [19]. В Поликлинике №2 УДП РФ достаточно высокое качество антикоагулянтной терапии обеспечивается тем, что пациенты,

нуждающиеся в антикоагулянтах, выделены в группу активного наблюдения кардиологами. Кроме того, улучшить качество наблюдения позволяют возможности разработанной в поликлинике электронной медицинской карты, позволяющей планировать следующие приемы, посылать пациентам напоминания о визите, быстро получать информацию о результатах лабораторных анализов.

Для больных с низким TTR в качестве альтернативы варфарину должны рассматриваться препараты из группы НОАК. Нужно отметить, что частота их назначения в амбулаторной практике в России растет. Среди больных в нашем исследовании препараты из группы НОАК получили 53% больных, чаще всего больные получали дабигатран, зарегистрированный в нашей стране раньше других препаратов. Чаще всего в качестве предшествующей терапии у этих больных фигурировали антиагреганты, т. е. большинство пациентов отказывались ранее от приема антикоагулянтов. Компетентность к приему препаратов из группы НОАК оказалась высокой (87%).

Среднегодовая частота инсультов на фоне приема препаратов из группы НОАК составила 2,2 на 100 больных, в группе варфарина – 2,3 на 100 больных. Эта частота соответствует частоте инсультов, наблюдавшейся в

других исследованиях с использованием антикоагулянтов у больных с мерцательной аритмией [20]. Различия оказались недостоверны, учитывая достаточно небольшой объем наблюдаемой группы. Среди больных, получавших НОАК, отмечен случай тромбоза в плечевую артерию, произошедший на фоне отмены антикоагулянта в связи с проведением хирургического вмешательства. Следует отметить, что действующие рекомендации не предусматривают проведение дополнительной антитромботической терапии в случаях проведения хирургических вмешательств у пациентов, получающих НОАК [21].

Частота кровотечений была небольшой, в основном это были малые кровотечения, только в одном случае зарегистрировано фатальное кровотечение (на фоне приема варфарина), однако значимых различий по безопасности терапии также не зарегистрировано.

В целом проведенное наблюдение показало, что в рамках активного наблюдения возможно проведение антитромботической терапии, соответствующей международным клиническим рекомендациям. Более широкое использование препаратов из группы НОАК позволяет проводить адекватную антикоагулянтную терапию у большего числа пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- 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 Oct 7, 37(38): 2893-2962.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Brie't E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 1993, 69: 236-239.
- Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA, et al. Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J*, 2017 Jul 3. doi: 10.1007/s12471-017-1009-9.
- Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J*, 2017 Jul, 189: 40-47. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.024.
- Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, et al. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017 Jun, 26(6): 657-665.
- Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., Решетько О.В., Фурман Н.В. Риск тромбоза и осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012, 8(5): 675-80.
- Новикова Н.А., Сорокина Е.Г., Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. Влияние гендерных факторов на характер антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*, 2009, 58: 21-5.
- Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., Симонов В.А., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра реквАЗА ФП – Ярославль. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2015, 11(2): 149-52.
- Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с клапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014, 10(2): 179–83.19.
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В., Киселева Н.В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПроФиль. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 13(2): 35–9.
- Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Antony R, Pellicori P, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail*, 2011 Apr, 13(4): 460-5.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Feb 21, 69(7): 777-785. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.
- Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А. Анализ тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в реальной поликлинической практике. *Наука молодых – eruditio Juvenium*, 2015, 1: 48-55.
- Кинчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсцова И.А. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология*, 2015, 55(6): 34-9.
- Сердечная Е.В., Юрьева С.В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача. *Кардиология*, 2015, 55(12): 36-41.
- Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., Ионин В.А., Чубенко Е.А., Кацап А.А. Адекватность антитромботической терапии при клапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. *Атеротромбоз*, 2015, 1: 16-23.
- Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(2): 174-7.
- Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудолова Ю.И. Антиромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 2016, 15(3): 24-30.
- McCahon D, Baker JM, Murray ET, Fitzmaurice DA. Assessing the utility of an online registry for patients monitoring their own warfarin therapy. *J Clin Pathol*, 2016 Apr, 69(4): 331-6. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203168.
- Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*, 2017 Mar 21, 38(12): 907-915. doi: 10.1093/eurheartj/ehw496. PubMed PMID: 27742807.
- Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2014 Sep 14, 35(35): 2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.