

Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать идеальный прямой оральные антикоагулянт?

О.Д. Остроумова^{1,2✉}, ostroumova.olga@mail.ru, А.В. Дубинина¹, С.С. Телкова¹, А.И. Кочетков¹, Н.Е. Гаврилова^{1,3}, Е.Ю. Эбзеева¹, А.В. Араблинский^{1,4}, О.А. Милованова¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ ООО «Скандинавский центр здоровья»; 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25

⁴ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5

Резюме

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее часто встречаемых тахикардий, распространенность которой в связи с увеличением доли пожилого населения неуклонно растет. Наличие большого числа сопутствующей патологии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, увеличивая риск тромбоэмболических событий, оказывает значимое влияние на клиническое течение фибрилляции предсердий, а также на выбор терапевтической тактики, в особенности антикоагулянтной терапии с доказанной эффективностью и низким риском развития кровотечений. Одними из частых сопутствующих заболеваний у пациентов с фибрилляцией предсердий являются нарушение функции почек, анемия, а также ишемическая болезнь сердца, которые не только повышают риск развития инсульта и (или) системной эмболии, но и сопровождаются увеличением риска сердечно-сосудистой смертности, смертности от всех причин, развития геморрагических событий. При этом, по данным исследований, около половины полиморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий не получают антикоагулянтную терапию, что свидетельствует о низкой информированности врачей о рациональной, основанной на клинических рекомендациях фармакотерапии данной когорты пациентов. Препаратом выбора с наиболее изученным профилем безопасности и высокой степенью эффективности у таких пациентов является апиксабан из группы прямых оральных антикоагулянтов. В отличие от антагонистов витамина К и других представителей прямых оральных антикоагулянтов, апиксабан, по данным проведенных исследований, ассоциирован с более значимым снижением риска развития тромбоэмболических событий, а главное, в меньшей степени оказывает влияние на риски кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей ишемической болезнью сердца, анемией, хронической болезнью почек, и так предрасположенных к возникновению геморрагических осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, анемия, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Остроумова ОД, Дубинина АВ, Телкова СС, Кочетков АИ, Гаврилова НЕ, Эбзеева ЕЮ, Араблинский АВ, Милованова ОА. Фибрилляция предсердий и полиморбидность: как выбрать идеальный прямой оральные антикоагулянт? *Медицинский совет*. 2024;18(16):54–62. <https://doi.org/10.21518/ms2024-388>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atrial fibrillation and multimorbidity: How to choose the perfect direct oral anticoagulant?

Olga D. Ostroumova^{1,2✉}, ostroumova.olga@mail.ru, Anna V. Dubinina¹, Svetlana S. Telkova¹, Alexey I. Kochetkov¹, Natalia E. Gavrilova^{1,3}, Elizaveta Yu. Ebzeeva¹, Alexander V. Arablinskiy^{1,4}, Olga A. Milovanova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Scandinavian Health Center LLC; 2, Bldg. 25, 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024, Russia

⁴ Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common tachyarrhythmias, the prevalence of which is steadily increasing due to an increase in the proportion of the elderly population. The presence of a comorbidities in elderly patients with atrial fibrillation, increasing the risk of thromboembolic events, has a significant impact on the clinical strategy of atrial fibrillation, as well as on the choice of therapeutic tactics, especially anticoagulant therapy with proven efficacy and low risk of bleeding. One of the most common concomitant diseases in patients with atrial fibrillation are chronic kidney disease, anemia and coronary artery disease. These comorbidities in patients with atrial fibrillation not only increase the risk of stroke and/or systemic embolism, but are also

accompanied by an increased risk of cardiovascular mortality, all causes mortality, and hemorrhagic events. At the same time, according to research data, about half of polymorbid patients with atrial fibrillation do not receive anticoagulant therapy, which indicates a low awareness of physicians about rational pharmacotherapy based on clinical recommendations for this cohort of patients. The drug of choice with the most studied safety profile and a high degree of efficacy in these patients is apixaban from the group of direct oral anticoagulants. Unlike vitamin K antagonists and other representatives of direct oral anticoagulants, apixaban, according to the conducted studies, is associated with a more significant reduction in the risk of thromboembolic events, and most importantly, has a lesser effect on the risks of bleeding in patients, predisposing to hemorrhagic complications, with atrial fibrillation and concomitant coronary artery disease, anemia, chronic kidney disease.

Keywords: atrial fibrillation, coronary artery disease, chronic kidney disease, anemia, multimorbidity, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Ostroumova OD, Dubinina AV, Telkova SS, Kochetkov AI, Gavrilova NE, Ebzeeva EYu, Arablinskiy AV, Milovanova OA. Atrial fibrillation and multimorbidity: How to choose the perfect direct oral anticoagulant? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-388>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, согласно результатам многочисленных исследований, распространенность фибрилляции предсердий (ФП), которой страдают 1–2% населения, неуклонно растет [1–3]. Так, по данным Глобальной бремени болезней (Global Burden of Disease), к 2019 г. частота диагностированной ФП увеличилась более чем в 2 раза (+120,7%) по сравнению с данными 1990 г. [4], а согласно результатам Фрамингемского исследования, ФП диагностируется у каждого 4-го пациента в возрасте старше 40 лет [5]. По некоторым оценкам, к 2060 г. около 18 млн человек в Европе будут иметь ФП [1, 3]. Необходимо отметить, что ФП является одной из основных причин смерти пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний, частота которой возрастает в 1,5–2 раза при отсутствии адекватной терапии заболевания [6]. Результаты указанного Фрамингемского исследования также продемонстрировали, что показатели смертности у пациентов с ФП на 50–90% превышали таковые у лиц без данной патологии [7]. Кроме того, ФП выступает в качестве основной причины госпитализации пациентов с аритмией: на ее долю приходится 35% всех случаев [6]. ФП представляет собой серьезную медико-социальную проблему, приводя к увеличению экономического бремени на систему здравоохранения [1–3, 8].

Рост распространенности ФП обусловлен увеличением не только средней продолжительности жизни населения в мире и доли пожилого населения, но и частоты заболеваний, являющихся факторами риска развития данной аритмии, в особенности ишемической болезни сердца (ИБС) [8, 9]. Пожилой возраст является значимым фактором риска развития тромбозоэмболических событий у пациентов с ФП, что подчеркивает необходимость применения антикоагулянтной терапии у данной когорты [10]. Однако стоит отметить, что у пожилых пациентов также возрастает риск кровотечений, ассоциированный, в частности, со снижением остроты зрения, склонностью к падениям, полипрагматией, значимо повышаясь при приеме антикоагулянтов [11].

Сопутствующие хронические заболевания, часто встречающиеся у пожилых пациентов с ФП, также оказывают влияние на клиническое течение ФП и выбор

терапевтической стратегии. В исследовании H. van den Bussche et al. [12] (n = 123 224, возраст 65 лет и старше) в 62% случаев у пациентов было выявлено 3 и более коморбидных заболевания. По данным J.C. LaMori et al. (n = 1297, средний возраст 64,9 года) [13], 98% пациентов имели помимо ФП как минимум одно сопутствующее заболевание, а у 63% пациентов диагностировано 4 сопутствующие патологии и более. Стоит подчеркнуть, что у 15% пациентов индекс коморбидности Чарлсона составил 3–4 балла [13].

Большая часть полиморбидных пациентов с ФП при оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc имеют высокий риск развития инсульта и (или) системной тромбоэмболии (2 балла и более) и, соответственно, нуждаются в назначении пероральной антикоагулянтной терапии [12–14]. Однако, по данным исследования Global Registry on Long-Term Oral Anti-thrombotic Treatment In Patients With Atrial Fibrillation (GLORIA-AF, n = 21 241, у 71,2% пациентов 2 сопутствующих хронических заболевания и более) [14], в 16% случаев антикоагулянтная терапия назначена не была. Это подтверждается и другими работами, согласно которым только 48–50% пациентов с ФП (балл по CHA₂DS₂-VASc 3 балла и более для женщин и 2 балла и более для мужчин) принимали антикоагулянтную терапию [13, 15]. При этом решение о назначении антикоагулянтов пациентам с ФП и полиморбидной патологией коррелировало с возрастом пациентов, значением индекса массы тела, формой ФП (пароксизмальная или постоянная), наличием сердечно-сосудистых факторов риска (статус курения), сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), предшествующие транзиторная ишемическая атака или инсульт), нарушений функции почек, кровотечений в анамнезе, выбором стратегии контроля ритма (абляция/кардиоверсия) [14–19]. Это подчеркивает проблему низкой информированности врачей о стратегиях рациональной фармакотерапии и тактики ведения пациентов с ФП с учетом полиморбидной патологии, в особенности – в вопросах выбора схемы антитромботической терапии, в клинической практике. Ниже будут рассмотрены вопросы назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и рядом сопутствующих заболеваний с фокусом на снижение риска кровотечений и повышение приверженности пациентов к лечению.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Потребность в антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) выше, чем в общей популяции, поскольку при снижении функции почек распространенность ФП возрастает [20]. Так, среди пациентов с дидиализными стадиями ХБП распространенность ФП оценивается в 8–21% [21], а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) – в 7–27% [22]. У пациентов с ФП в структуре полиморбидности ХБП встречается, по разным данным, с частотой от 25,8 до 55,9% [23–25]. В крупной общенациональной базе данных Тайваня (404 703 пациента, наблюдение в среднем 5,1 года) частота возникновения ФП составила 5,0; 7,3 и 12,1 события на 1000 пациентов в год в общей популяции, когортах с ХБП и ТПН соответственно, а риск инсульта или системной эмболии (СЭ) увеличивался на 7% на каждые 10 мл/мин снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [26]. В целом сочетание ХБП и ФП обуславливает значительное увеличение риска развития неблагоприятных исходов: у таких пациентов риск инсульта повышен в 5 раз, а риск застойной сердечной недостаточности – в 3 раза [27], также повышен риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин [28]. Несмотря на более высокий риск тромбоемболических осложнений (ТЭО) у пациентов с сочетанием ФП и ХБП, в этой когорте пациентов имеются существенные ограничения в применении антикоагулянтов в связи с более высокой частотой больших кровотечений [28]. Так, при приеме антикоагулянтной терапии риски развития кровотечений возрастают в несколько раз – от 0,63 события на 100 пациенто-лет у пациентов с ФП без ХБП до 1,85 события на 100 пациенто-лет у пациентов с ФП и ХБП 3-й стадии [29].

Балансируя между рисками ТЭО и кровотечений, у пациентов с ХБП и ФП наиболее остро стоит вопрос о выборе антикоагулянта. В этой клинической ситуации препаратами первого выбора в подавляющем большинстве случаев являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), а не варфарин [30]. Так, в ретроспективном анализе 17 349 пациентов с неклапанной ФП лечение варфарином было ассоциировано с повышенным риском кровотечения при ХБП 3-й (относительный риск (ОР) 1,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,31), 4-й (ОР 1,11; 95% ДИ 0,87–1,42) и 5-й стадии (ОР 2,01; 95% ДИ 1,14–3,54) по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии [31].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном P. Sitticharoenchai et al. (18 исследований, всего 285 201 пациент с ФП, 118 863 пациента получали варфарин и 166 338 – ПОАК), сравнивали терапию варфарином и ПОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран, эдоксабан) в отношении возникновения неблагоприятных почечных исходов [32]. Результаты показывают, что пациенты, получавшие терапию ПОАК, имели статистически значимо более низкие риски развития острого повреждения почек (ОР 0,70; 95% ДИ 0,64–0,76; $p < 0,001$), ухудшения их

функции (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,95; $p = 0,006$), удвоения уровня креатинина в сыворотке крови (ОР 0,58; 95% ДИ 0,41–0,82; $p = 0,002$) и развития ТПН (ОР 0,82; 95% ДИ 0,78–0,86; $p < 0,001$). Учитывая, что ХБП компрометирует пациентов по риску ухудшения почечной функции, это исследование подтверждает приоритетный выбор ПОАК у пациентов с уже имеющимся повреждением почек ввиду меньших неблагоприятных почечных исходов по сравнению с варфарином [32].

Эффективность и безопасность каждого из ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП оценивали в ряде исследований [33–36]. У пациентов с умеренной ХБП лечение дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и апиксабаном были ассоциированы с более низкой частотой инсульта/ТЭО [33, 34], тогда как частота инсульта/ТЭО у этих пациентов при применении дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабана и эдоксабана была сопоставима с таковой на фоне приема варфарина [33, 35, 36]. Однако у пациентов со сниженной функцией почек (креатинин в крови (КК) < 80 мл/мин) для обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином статистически значимых различий по безопасности выявлено не было [33]. При сравнении безопасности ривароксабана и варфарина обнаружено, что в группе пациентов с КК > 80 мл/мин на фоне лечения ривароксабаном большие и малые кровотечения возникали статистически значимо чаще, чем на фоне терапии варфарином (ОР 1,32; 95% ДИ 1,01–1,74), по мере снижения почечной функции частота кровотечений увеличивалась в обеих группах без статистически значимых различий между ними в отношении безопасности терапии [35].

Центральным исследованием для апиксабана является исследование Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) [37], при этом были проведены специальные субанализы, в которых изучена эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. Так, S. Hohnloser et al. [34] представили результаты субанализа исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность апиксабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от СКФ. Исходно у 7518 (42%) пациентов СКФ, определяемая по формуле Кокрофта – Голта, была > 80 мл/мин, у 7587 (42%) – между 50 и 80 мл/мин и у 3917 (15%) – ≤ 50 мл/мин. Авторы выявили, что апиксабан превосходил варфарин в снижении рисков развития инсульта, смертности от всех причин и больших кровотечений независимо от функции почек. Так, у пациентов, принимающих апиксабан, с рСКФ ≤ 50 мл/мин, определяемой как по формуле Кокрофта – Голта (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66, $p = 0,005$ для взаимодействия), так и по СКД-ЕРІ (ОР 0,48; 95% ДИ 0,37–0,64, $p = 0,003$ для взаимодействия), наблюдалось снижение риска развития больших кровотечений по сравнению с таковым на фоне терапии варфарином [34].

Z. Hijazi et al. [38] анализировали изменения функции почек за период наблюдения (в среднем 1,8 года) и их взаимосвязь с различными исходами. Ухудшение функции почек определялось как ежегодное снижение рСКФ

более чем на 20%: оно было выявлено у 13,6% пациентов. У этих пациентов риск развития инсульта/СЭ, большого кровотечения и летального исхода был выше: соответственно ОР 1,53; 95% ДИ 1,17–2,01; ОР 1,56; 95% ДИ 1,27–1,93; ОР 2,31; 95% ДИ 1,98–2,68. При этом результаты субанализа свидетельствуют о большей эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с варфарином во всех подгруппах пациентов, в том числе с ухудшением функции почек за период наблюдения [38].

Апиксабан является наиболее часто изучаемым ПОАК при более тяжелых стадиях ХБП – 4-й стадии. В частности, в субанализе исследования ARISTOTLE 269 пациентов с КК 25–30 мл/мин получали либо апиксабан (2,5/5 мг), либо варфарин. Применение апиксабана было ассоциировано с более низким риском развития инсульта/СЭ (ОР 0,55; 95% ДИ 0,20–1,51) и больших кровотечений (ОР 0,34; 95% ДИ 0,14–0,80), что соответствует основным результатам исследования ARISTOTLE [39].

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Примерно у 17–30% пациентов с ФП имеется сопутствующая ИБС [40], а частота острого коронарного синдрома (ОКС) среди пациентов с ФП выше, чем в общей популяции. Так, в исследовании The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) ФП была независимо ассоциирована с двукратным повышением риска развития ИМ (ОР 1,96; 95% ДИ 1,52–2,52) [41]. Острый ИМ (ОИМ) является установленным фактором риска возникновения пароксизмов ФП, при этом ФП встречается у 6–21% пациентов с ОИМ [42], а по другим данным, у 5–10% пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [43, 44]. У каждого 4-го пациента без предшествующей ФП во время или после ИМ развивается ФП [45], а пациенты с ОИМ и ФП в анамнезе имеют более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами без ФП [46].

Сочетание ИБС и ФП неблагоприятно влияет на прогноз: риск ИМ увеличивается на 14–16%, инсульта – на 119–144%, смерти – на 49–72% [47]. Другие данные также свидетельствуют, что пациенты с любым типом ФП (ранее существовавшая, впервые выявленная, вновь развившаяся за период наблюдения) при ОИМ подвержены более высокому риску развития повторного ИМ, инсульта, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [47, 48].

В упомянутом исследовании ARISTOTLE среди пациентов с ФП 36,5% имели сопутствующую ИБС [37]. В одном из субанализов оценивалась эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином в зависимости от наличия сопутствующей ИБС [49]. В результате было установлено, что апиксабан был одинаково эффективен у пациентов как с ФП без ИБС, так и с сопутствующей ИБС: риск инсульта/СЭ и смерти от любой причины статистически значимо не различался в этих подгруппах (соответственно ОР 0,95; 95% ДИ 0,71–1,27, $p = 0,12$; ОР 0,96; 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,28$). В то же

время риск возникновения больших кровотечений у пациентов с ФП и ИБС при приеме апиксабана был статистически значимо ниже по сравнению с варфарином (ОР 0,784; 95% ДИ 0,624–0,985) [49]. Авторы подчеркивают, что у пациентов с ФП апиксабан вызывал меньше кровотечений, чем варфарин, независимо от наличия сопутствующей ИБС.

Более затруднительная клиническая ситуация возникает, когда у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, развивается ОКС и (или) им требуется ЧКВ. Антагонисты витамина К (АВК) не продемонстрировали своей способности предотвращать тромбоз стента и не показаны для вторичной профилактики после ОКС, тогда как двойная антиагрегантная терапия не обеспечивает значимого лечебного эффекта в профилактике инсультов, ассоциированных с ФП [50, 51]. Добавление двух антиагрегантных препаратов к АВК (тройная терапия) значительно увеличивает риск кровотечений [52, 53]. Поэтому не прекращался поиск оптимальной стратегии антитромботической терапии с приемлемым профилем пользы и риска для лечения пациентов с ФП и сопутствующим ОКС. С этой целью был проведен ряд крупных исследований [54–57]. Однако точку в этом вопросе поставили результаты исследования Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation (AUGUSTUS) [54]. В этом исследовании 4614 пациентов (средний возраст 70,7 года, 29,0% – женщины) из 33 стран были рандомизированы в группы приема апиксабана или АВК (варфарин) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) или соответствующего плацебо. Среди включенных в исследование пациентов 37,3% было выполнено ЧКВ при развитии ОКС, 38,8% ЧКВ было проведено в плановом порядке, а 23,9% пациентов получали консервативную терапию по поводу ОКС. Медиана итогового балла по CHA₂DS₂-VASc составила 4 [3; 5] балла, а медиана итогового балла по шкале HAS-BLED – 3 [2; 3] балла. У пациентов, получавших апиксабан, частота кровотечений за 6 мес. наблюдения на 100 пациенто-лет была на 31% ниже, чем среди тех, кто получал АВК (ОР 0,69; 95% ДИ 0,58–0,81, $p < 0,001$). Число пациентов с кровотечением было самым высоким среди тех, кто получал и АВК, и АСК (18,7%), а самым низким – среди тех, кто получал апиксабан и плацебо (7,3%). Частота комбинированной конечной точки, смертность от всех причин / любая госпитализация на 100 пациенто-лет (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93, $p = 0,002$) также были статистически значимо ниже при приеме апиксабана, разница между группами в этом случае была обусловлена более низкой частотой госпитализаций, поскольку частота смерти была схожей. Частота ишемических событий (ИМ, определенный или вероятный тромбоз стента, инсульт или экстренная реваскуляризация) была даже несколько ниже в группе апиксабана, хотя различия и не достигли статистической значимости (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97, $p = 0,28$). Таким образом, режим антитромботической терапии «клопидогрел + апиксабан» в дозе, показанной для профилактики инсульта (5/2,5 мг 2 раза в сутки), т. е. двойная антитромботическая терапия без АСК, оказался

оптимальным: он не был ассоциирован с избыточными нежелательными явлениями в виде кровотечений, при этом оказался не менее эффективным в плане профилактики ишемических событий в данной когорте пациентов высокого риска [54].

Исследования эффективности и безопасности других ПОАК в той же когорте пациентов с ФП и ИБС, подвергшихся ЧКВ, несколько отличаются по дизайну от исследования AUGUSTUS, но главное – они имеют существенные и важные ограничения. Так, в исследовании An Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention (PIONEER AF-PCI) частота ишемических событий была схожей среди пациентов, получающих соответственно ривароксабан и варфарин, но дозы ривароксабана в этом исследовании были ниже, чем одобренная доза для профилактики инсульта у пациентов с ФП, что вызвало опасения относительно эффективности этих схем в отношении профилактики ишемического инсульта [55]. Хотя в исследовании Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (RE-DUAL PCI) тестировались дозы дабигатрана, которые ранее изучались в исследовании Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate (RE-LY) [56] с участием пациентов с ФП, частота ИМ и тромбоза стента была выше, хоть и незначительно, среди пациентов, которым был назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки (без АСК), чем среди тех, кому был назначен варфарин + ингибитор P2Y₁₂ + АСК [57]. В то же время, согласно результатам исследования AUGUSTUS, апиксабан в дозе 5/2,5 мг 2 раза в сутки статистически значимо превосходил АВК (варфарин) как по эффективности, так и по безопасности [54].

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И АНЕМИЯ

Еще одним частным сопутствующим заболеванием и потенциально обратимым фактором риска развития кровотечений у пациентов с ФП является анемия [58–62]. В субанализе исследования ARISTOTLE [59] (n = 18 103) анемия была выявлена у 12,5% пациентов с ФП на момент их включения в исследование. Однако следует уточнить, что пациенты с уровнем гемоглобина <9,0 г/дл не включались в это исследование (критерий невключения), в связи с чем истинная частота встречаемости анемии при ФП может быть недооценена [59]. По данным метаанализа (28 исследований, n = 365 484 пациента) [60], частота встречаемости анемии у пациентов с ФП составила 16%, а согласно результатам датского обсервационного когортного исследования (n = 18 734) [61], у 3796 пациентов с ФП (20%) встречалась анемия легкой степени, у 2562 (14%) – умеренная/тяжелая анемия.

По данным субанализа исследования RE-LY (n = 17 796) [58], наличие анемии у пациентов с ФП,

принимающих антикоагулянтную терапию, было ассоциировано с более высоким риском как тромбоэмболических событий (скорректированное ОР (сОР) 1,50; 95% ДИ 1,32–1,71), так и больших кровотечений (сОР 2,14; 95% ДИ 1,87–2,46). Сходные результаты были получены и в субанализе исследования ARISTOTLE [59], согласно которому наличие анемии у пациентов с ФП на момент включения в исследование было ассоциировано с увеличением частоты больших кровотечений согласно критериям International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) в 1,9 раза (сОР 1,92; 95% ДИ 1,62–2,28, p < 0,0001). Помимо этого, наличие анемии являлось независимым предиктором повышенного риска смертности от всех причин (сОР 1,68; 95% ДИ 1,46–1,93, p < 0,0001), однако статистически значимой корреляции с риском развития инсульта/СЭ выявлено не было (сОР 0,92; 95% ДИ 0,70–1,21) [59]. Также стоит подчеркнуть, что снижение уровня гемоглобина на 1 мг/дл было ассоциировано с увеличением риска развития больших кровотечений на 29% [59].

В метаанализе S.J. Tu et al. [60] было обнаружено, что наличие анемии у пациентов с ФП было ассоциировано с возрастанием риска развития больших кровотечений и смертности от всех причин на 78%, а также с повышением риска инсульта или системных тромбоэмболий на 15%, при этом снижение уровня гемоглобина на каждый 1 г/дл увеличивало риск смертности от всех причин на 24%. Исследование датского регистра (18 734 пациента с ФП) [61] также показало, что наличие анемии у пациентов с ФП статистически значимо ассоциировано с высоким риском больших кровотечений, инсульта, ТЭО и смертности от всех причин по сравнению с пациентами с ФП без анемии.

Кровотечения вносят значимый вклад в развитие анемии у пациентов с ФП, а их риск увеличивается при применении антикоагулянтной терапии [59, 60, 62]. При этом следует иметь в виду, что риск развития кровотечений и, соответственно, анемии, у пациентов с ФП зависит от конкретного принимаемого пациентом антикоагулянта, что является следствием существующих различий в профиле безопасности отдельных лекарственных средств из данной группы, в особенности при наличии сопутствующей анемии.

Так, в субанализе исследования ARISTOTLE (18 103 пациента, медиана периода наблюдения 1,8 года) [59] за время наблюдения анемия *de novo* развилась у 30% пациентов после инициации терапии варфарином. У пациентов, рандомизированных в группу апиксабана (5/2,5 мг 2 раза в сутки), частота впервые выявленной анемии была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, принимающими варфарин (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,98, p = 0,037) [59]. При этом у пациентов с ФП и наличием анемии на момент включения в исследование на фоне приема апиксабана риск развития инсульта/СЭ и кровотечений, в том числе больших, был статистически значимо ниже по сравнению с варфарином (соответственно сОР 0,564; 95% ДИ 0,335–0,949; сОР 0,769; 95% ДИ 0,671–0,882 и сОР 0,387; 95% ДИ 0,236–0,633

по Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)) [59]. Эти результаты подтверждаются и данными исследования P. Alboni et al. [63], согласно которым у пациентов как с легкой, так и с тяжелой сопутствующей анемией прием апиксабана был ассоциирован с более низкой частотой развития больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Безопасность приема апиксабана у пациентов с ФП и анемией была также доказана в японском многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании Multicenter Prospective Cohort Study to Investigate the Effectiveness and Safety of Apixaban in Japanese Elderly Atrial Fibrillation Patients (AF J-ELD) (3015 пациентов в возрасте ≥ 75 лет) [64]. Согласно полученным данным, анемия умеренной/тяжелой степени у пациентов с ФП, принимающих в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан, не была ассоциирована с повышением риска инсульта и (или) СЭ и кровотечений, требующих госпитализации.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН

При выборе рациональной терапевтической стратегии ведения пациентов с ФП наряду с традиционными показателями эффективности и безопасности используемой фармакотерапии необходимо оценивать влияние препаратов на прогноз, в особенности на смертность от всех причин. Это положение особенно актуально для лечения полиморбидных пациентов.

Смертность от всех причин представляет собой прогностически значимый статистический показатель и рассчитывается как отношение числа умерших в течение календарного года к среднегодовой численности населения, а его снижение является одной из основных целей рациональной фармакотерапии [65]. Этот показатель особенно значим для пациентов с ФП, у которых практически всегда имеются различные сопутствующие заболевания и состояния. По данным исследования J. Fan et al. (512 723 пациента среднего и пожилого возраста, средний возраст $52 \pm 10,7$ года; медиана наблюдения 10,8 года) [66] продемонстрировано, что наличие у пациента кардиометаболического фенотипа полиморбидности (в данной работе – одновременное наличие 2 и более заболеваний из следующих: ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт), по сравнению с пациентами без полиморбидной патологии (одно из 15 хронических заболеваний) было ассоциировано со статистически значимо более высокими рисками смертности от всех причин (ОР 2,20; 95% ДИ 2,14–2,26). Кроме того, авторы установили, что риск смертности от всех причин возрастал на 36% (ОР 1,36; 95% ДИ 1,35–1,37) с каждым дополнительным сопутствующим заболеванием [66]. Сходные результаты были получены и в популяционном проспективном когортном исследовании, проведенном в Японии (38 889 пациентов в возрасте старше 65 лет, период наблюдения – 6 лет) [67], согласно которым наличие полиморбидности (определялась как наличие 2 и более из 17 анализируемых хронических заболеваний, включая нарушения ритма сердца) также было

ассоциировано со статистически значимым увеличением риска смертности от всех причин (ОР 1,07; 95% ДИ 1,01–1,14, $p = 0,02$).

Полученные данные имеют важнейшее значение при выборе ПОАК. Из назначаемых полиморбидным пациентам с ФП пероральных антикоагулянтов только апиксабан продемонстрировал статистически значимое снижение смертности от всех причин по сравнению с варфарином. Так, в упомянутом ранее рандомизированном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [37] при сравнении приема апиксабана (в дозе 2,5–5 мг 2 раза в день) с варфарином (целевое международное нормализованное отношение от 2,0 до 3,0) у 18 201 пациента с ФП и по крайней мере одним дополнительным фактором риска инсульта было показано, что уровень смертности от всех причин был статистически значимо ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина (в год 3,52% против 3,94% соответственно; ОР 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99, $p = 0,047$) [37]. Важно подчеркнуть, что терапия другими ПОАК в соответствующих исследованиях (ривароксабан – ROCKET-AF и дабигатран – RE-LY) [35, 56] не привела к статистически значимому снижению смертности от всех причин. Это еще раз свидетельствует о том, что при ведении пациентов с ФП и сопутствующей патологией препаратом выбора из группы антикоагулянтов является именно апиксабан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающая распространенность ФП является актуальной медико-социальной проблемой. При этом с увеличением доли пожилого населения растет количество пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями. Полиморбидная патология ассоциирована с увеличением риска тромбоземболических событий, что подтверждается высокими баллами по шкале CHA_2DS_2 -VASc у таких пациентов и требует комплексного подхода к выбору терапевтической стратегии и назначению антикоагулянтной терапии с наиболее доказанным профилем безопасности по отношению к риску развития геморрагических событий.

Апиксабан по данным проведенных многоцентровых исследований является препаратом первого выбора к назначению у пациентов с ФП и сопутствующей патологией (снижение функции почек, анемия, ИБС). Его прием ассоциирован с более значимым снижением риска тромбоземболических и геморрагических событий по сравнению не только с варфарином, но и с другими лекарственными средствами из группы ПОАК. Данный препарат широко представлен на фармацевтическом рынке в виде препарата Эликвис® (Pfizer) по доступной цене в сравнении с другими ПОАК. Учитывая доказанную безопасность и эффективность его применения у пациентов с ФП и сопутствующей патологией, необходимо повышать информированность практикующих врачей в отношении оптимизации фармакотерапии у полиморбидных пациентов с ФП. 

Поступила / Received 13.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2024
Принята в печать / Accepted 02.09.2024

Список литературы / References

- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>.
- Kavousi M. Differences in Epidemiology and Risk Factors for Atrial Fibrillation Between Women and Men. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:3. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00003>.
- Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>.
- Ohlrogge AH, Brederecke J, Schnabel RB. Global Burden of Atrial Fibrillation and Flutter by National Income: Results From the Global Burden of Disease 2019 Database. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(17):e030438. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030438>.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>.
- Ардашев АВ, Беленков ЮН, Матюкевич МС, Снежицкий ВА. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021;61(2):91–98. <https://doi.org/10.18087/ Cardio.2021.2.n1348>.
Ardashev AV, Belenkov YuN, Matushechich MCh, Snezhitskiy VA. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. *Kardiologiya*. 2021;61(2):91–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/ Cardio.2021.2.n1348>.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–952. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546–554. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>.
- Forman DE, Goyette RE. Oral anticoagulation therapy for elderly patients with atrial fibrillation: utility of bleeding risk covariates to better understand and moderate risks. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):5–15. <https://doi.org/10.1177/1076029613492010>.
- Van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*. 2011;11:101. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-101>.
- LaMori JC, Mody SH, Gross HJ, daCosta DiBonaventura M, Patel AA, Schein JR, Nelson WW. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(2):53–62. <https://doi.org/10.1177/1753944712464101>.
- Koziet M, Teutsch C, Halperin JL, Rothman KJ, Diener HC, Ma CS et al. Atrial fibrillation and comorbidities: Clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249524>.
- Vanbeselaeere V, Truyers C, Elli S, Buntinx F, De Witte H, Degryse J et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:61. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0235-1>.
- Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40(4):1410–1416. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526988>.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L 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):1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967–975. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn599>.
- Fumagalli S, Said SA, Laroche C, Gabbai D, Boni S, Marchionni N et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(3):172–179. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvx037>.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102–1107. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027>.
- Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):173–181. <https://doi.org/10.2215/CJN.03170509>.
- Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int*. 2012;81(5):469–476. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.416>.
- Дружилов МА, Кузнецова ТЮ, Дружилова ОЮ, Арустамова УД, Гаврилов ДВ, Гусев АВ. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3544. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3544>.
Druzhilov MA, Kuznetsova TYu, Druzhilova OYu, Arustamova UD, Gavrilov DV, Gusev AV. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: main clinical characteristics of patients in selected subjects of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3544. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3544>.
- Yao RJR, Holmes DN, Andrade JG, Levin A, Piccini JP, Fordyce CB. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(6):e026605. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026605>.
- Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Choi EK, Oh S. Validation of Conventional Thromboembolic Risk Factors in a Korean Atrial Fibrillation Population – Suggestion for a Novel Scoring System, CHA2DS2-VAK. *Circ J*. 2018;82(12):2970–2975. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0218>.
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Lin YJ et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2015;87(6):1209–1215. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.393>.
- Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e002097. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.002097>.
- Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology*. 2020;145(3):178–186. <https://doi.org/10.1159/000504877>.
- Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, Dominguez H, Illingworth L et al. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD – AF Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3):e010510. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010510>.
- Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. *Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. 152 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1.
- Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Fosbøl EL, Staerk L, Carlson N et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(11):2707–2713. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014422>.
- Sitticharoenchai P, Takkavatakarn K, Boonyaratavej S, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Provide Less Adverse Renal Outcomes Than Warfarin In Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and MetaAnalysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e019609. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019609>.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961–970. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628>.
- Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821–2830. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs274>.
- Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lohknygina Y, Piccini JP, Breithardt G et al. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*.

- 2017;135(10):1001–1003. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666>.
36. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134(1):24–36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361>.
 37. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331–339. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.035>.
 38. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451–460. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1170>.
 39. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;141(17):1384–1392. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059>.
 40. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):30–35. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.06.005>.
 41. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):107–114. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11912>.
 42. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038–1045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh579>.
 43. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J*. 2008;155(2):361–368. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.09.003>.
 44. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen KJ, Cuisset T et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):13–28. <https://doi.org/10.1160/TH09-08-0580>.
 45. Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielski S, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123(19):2094–2100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192>.
 46. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955–960. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.02.016>.
 47. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016;102(12):926–933. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308678>.
 48. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
 49. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):215–220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.062>.
 50. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812033392303>.
 51. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. 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. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–1912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4).
 52. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1967–1974. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61751-7).
 53. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433–1441. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.271>.
 54. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
 55. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
 56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
 57. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
 58. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):699–707. <https://doi.org/10.1111/jth.12874>.
 59. Westenbrink BD, Alings M, Granger CB, Alexander JH, Lopes RD, Hylek EM et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2017;185:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.12.008>.
 60. Tu SJ, Hanna-Rivero N, Elliott AD, Clarke N, Huang S, Pitman BM et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):686–694. <https://doi.org/10.1111/jce.14898>.
 61. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3782–3790. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz155>.
 62. Puurunen M, Kiviniemi T, Nammas W, Schlitt A, Rubboli A, Nyman K et al. Impact of anaemia on clinical outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the AFCAS registry. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004700. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004700>.
 63. Alboni P, Stucci N, Messop AC. Il trattamento anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e anemia cronica: ancora zone grigie. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021;22(4):311–318. <https://doi.org/10.1714/3574.35577>.
 64. Tanaka N, Inoue K, Okada M, Sakata Y, Akao M, Yamashita T et al. Impact of anemia on the clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation receiving apixaban: J-ELD AF registry subanalysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;40:100994. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100994>.
 65. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015;314(1):52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>.
 66. Fan J, Sun Z, Yu C, Guo Y, Pei P, Yang L et al. Multimorbidity patterns and association with mortality in 0.5 million Chinese adults. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(6):648–657. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001985>.
 67. Kato D, Kawachi I, Saito J, Kondo N. Complex multimorbidity and mortality in Japan: a prospective propensity-matched cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(8):e046749. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046749>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Д. Остроумова

Написание текста – А.В. Дубинина, С.С. Телкова

Обзор литературы – А.В. Дубинина, С.С. Телкова, А.И. Кочетков

Анализ материала – Н.Е. Гаврилова, А.В. Араблинский, О.А. Милованова

Редактирование – О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эзеева

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Д. Остроумова

Contribution of authors:*Concept of the article* – Olga D. Ostroumova*Text development* – Anna V. Dubinina, Svetlana S. Telkova*Literature review* – Anna V. Dubinina, Svetlana S. Telkova, Alexey I. Kochetkov*Material analysis* – Natalia E. Gavrilova, Alexandr V. Arablinskiy, Olga A. Milovanova*Editing* – Olga D. Ostroumova, Alexey I. Kochetkov, Elizaveta Yu. Ebzeeva*Approval of the final version of the article* – Olga D. Ostroumova**Информация об авторах:**

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; ostroumova.olga@mail.ru

Дубинина Анна Владимировна, аспирант кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0008-6383-0016>; dubinina_anna2023@mail.ru

Телкова Светлана Сергеевна, старший лаборант кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1439-7371>; svetlana.t03@yandex.ru

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; ak_info@list.ru

Гаврилова Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; генеральный директор – главный врач, ООО «Скандинавский центр здоровья»; 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25; <https://orcid.org/0000-0003-4624-9189>; natysja2004@yandex.ru

Эбзеева Elizaveta Юрьевна, к.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; veta-veta67@mail.ru

Араблинский Александр Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Городская клиническая больница имени С.П. Боткина; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>; alexar-card@mail.ru

Милованова Ольга Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии детского возраста, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6260-6193>; milovanova_olga@yahoo.com

Information about the authors:

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; ostroumova.olga@mail.ru

Anna V. Dubinina, Postgraduate Student of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6383-0016>; dubinina_anna2023@mail.ru

Svetlana S. Telkova, Senior Laboratory Assistant, Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1439-7371>; svetlana.t03@yandex.ru

Alexey I. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; ak_info@list.ru

Natalia E. Gavrilova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; General Director – Chief Physician, Scandinavian Health Center LLC; 2, Bldg. 25, 2nd Kabelnaya St., Moscow, 111024, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4624-9189>; natysja2004@yandex.ru

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Academic Department of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Acad. M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; veta-veta67@mail.ru

Alexander V. Arablinskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>; alexar-card@mail.ru

Olga A. Milovanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Childhood Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6260-6193>; milovanova_olga@yahoo.com