ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ДАННЫЕ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.В. Гайсенюк*, А.С. Леонов

Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Цель. Изучить частоту назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от типа ФП, и причины их назначения по данным когортного исследования.

Материал и методы. В исследование включено 58 пациентов с ФП. Изучались частота назначения ОАК, в т.ч. новых ОАК (НОАК), в зависимости от типа ФП и причины неназначения этих препаратов.

Результаты. Частота применения ОАК в группе исследования составила 46,5% (варфарин – 22,4%, НОАК – 20,7%), антиагрегантов – 60,3%. Причинами неназначения ОАК были противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состоявшегося кровотечения) – 5,2%; неспособность пациента соблюдать рекомендации и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать НОАК – 25,8%; предпочтение врача, основанное на отказе или предпочтении пациента – 22,4%. Назначение ОАК у пациентов с постоянной формой ФП регистрировалось значительно чаще, чем при пароксизмальной форме ФП (85,71% против 24,32%; $\chi^2=17,9$; $p<0,0001$).

Заключение. Без назначения ОАК остается большой процент пациентов с ФП. Исправить сложившуюся ситуацию позволит более активное применение НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, причины неназначения терапии, новые оральные антикоагулянты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):376–379

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>

The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data

O.V. Gaisienok*, A.S. Leonov

Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

Aim. To study the rate of prescription of oral anticoagulants (OAC) in patients with atrial fibrillation (AF) depending AF type and the reasons for their not-prescribing according to cohort study data.

Material and methods. Patients (n=58) with AF were included into the study. The rate of OAC, including new OAC (NOAC), prescription depending type AF and the reasons for their not-prescribing were studied.

Results. The rate of OAC use was 46.5% (warfarin – 22.4%, NOAC – 20.7%), antiplatelet agents use – 60.3%. The reasons for the lack of OAC use were: contraindications (high risk of hemorrhage or bleeding history) – 5.2%; patient's inability to comply with the recommendations and the valvular AF, which does not allow to recommend NOAC – 25.8%; preference for a doctor based on the patient's refusal or preference – 22.4%. OAC use in patients with persistent AF was recorded significantly more frequently than in paroxysmal AF (85.71% vs 24.32%; $\chi^2=17.9$; $p<0.0001$).

Conclusions. A large part of patients with AF remains without OAC prescribing. More active use of NOAC will allow to correct current situation.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, reasons for drugs non-prescribing, new oral anticoagulants.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):376–379

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovgaisienok@fgu-obp.ru

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) акцент на антикоагулянтной терапии в схеме лечения полностью оправдан, ведь тромбоэмболические осложнения являются для них одной из самых страшных угроз. Однако статистические данные всех наблюдателей свидетельствуют о том, что свыше трети пациентов остаются по тем или иным причинам без антикоагулянтной терапии [1–3].

Прямые пероральные антикоагулянты в силу своей ценовой категории имеют гораздо меньшее распространение, чем антагонисты витамина К (АВК), в частности, варфарин. Однако терапия АВК требует большого участия со стороны пациента, в связи с чем значительно снижается приверженность лечению. Линчак Р.М. и соавт. в собственном анализе изучили амбулаторные карты 143 пациентов, принимающих варфарин. Учи-

тывая рекомендованную частоту контроля МНО не реже 1 раза в мес и время нахождения МНО в целевом диапазоне 2–3, лишь у 12,8% больных терапия была признана адекватной [4].

В связи с этим достаточно большими остаются перспективы применения пероральных антикоагулянтов (ОАК), не требующих регулярного лабораторного контроля МНО, но при этом показывающих эффективность, в целевых дозах сравнимую с варфарином [5,6].

Регистры, ставшие актуальными механизмами анализа реальной клинической практики, призваны не только задать вектор для планирования крупных исследований, но и помочь практикующим врачам взглянуть на собственную работу со стороны. На базе отделения нашей больницы создан регистр пациентов с фибрилляцией предсердий, первоочередной задачей которого явилась оценка назначаемости антикоагулянтной терапии.

Цель исследования: изучить частоту назначения ОАК и причины их неназначения у пациентов с ФП по данным когортного исследования.

Сведения об авторах:

Гайсенюк Олег Владимирович – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии Объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ

Леонов Антон Сергеевич – врач-терапевт того же отделения

Figure 1. Scheme of selection of patients to the study
Рисунок 1. Схема отбора пациентов

Материал и методы

В настоящее исследование включены все пациенты с ФП, госпитализированные в отделение общей кардиологии ФГБУ ОБП УД Президента РФ за 2013 г. Формирование когорты исследования проводилось на правилах формирования регистра, подробная методология которого описана в предыдущих публикациях [7].

Данному регистру, в котором изучалась тактика ведения пациентов с ФП, было присвоено название Регистр Отделения общей Кардиологии (РОК-ФП-2013). Схема отбора пациентов представлена на рис. 1. Диагноз ФП устанавливался в соответствии с действующими рекомендациями [8]. У всех включенных в исследование пациентов с ФП проведен анализ назначений перо-

ральных антикоагулянтов на момент выписки, а также причин неназначения этих препаратов.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Применялись стандартные методы описательной статистики. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В окончательный анализ вошли данные 58 пациентов с диагнозом «фибрилляция предсердий». Среди них у 37 (63,8%) пациентов был выставлен диагноз пароксизмальной формы ФП, а у 21 пациента (36,2%) – постоянная форма ФП. Частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (вне зависимости от формы ФП) составила 46,6% ($n=27$). При этом более половины из них получали АВК – 51,9% ($n=14$; 24,1% от общего числа больных с ФП). Еще 12 человек получали один из новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) – 20,7% от общего числа больных с ФП (44,4% от числа больных, получающих антикоагулянтную терапию). Среди НОАК наибольший процент назначения имел дабигатран этексилат, который получали 25,9% больных (12,1% от общего числа больных с ФП). Один пациент находился на постоянной терапии надропарином кальция.

Частота назначения антикоагулянтной терапии значительно изменится, если взглянуть на группы пациентов, разделенные в зависимости от формы ФП (табл. 1).

У пациентов с пароксизмальной формой ФП ($n=37$), в т.ч. по данным анамнеза, антикоагулянтная терапия назначалась реже, чем при постоянной форме (24,35 против 85,7%), при этом варфарин получали 4 пациента, НОАК – 5 пациентов. Однако 70,3% пациентов с пароксизмальной формой ФП ($n=26$) получали антиагрегантную терапию, в том числе двойную антитромбоцитарную терапию после проведенного ЧКВ ($n=1$) и терапию клопидогрелом вместе с дабигатраном ($n=1$).

Стоит отметить, что 56 пациентов из попавших в регистр имели 2 и более баллов по шкале CHADS-VASc, что диктовало необходимость обязательной антикоагулянтной терапии. Лишь 3 из них имели высокий риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. Причины неназначения данных препаратов у этих пациентов были связаны с наличием сопутствующих заболеваний, резко увеличивающих серьезные геморрагические осложнения, либо наличие их в анамнезе. 1-й пациент имел рак мочевого пузыря с рецидивирующей гематурией; 2-й пациент – язвенную болезнь желудка с

Table 1. Rate of prescription of anticoagulant and antiplatelet therapy, depending on the type of atrial fibrillation

Таблица 1. Назначаемость антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в зависимости от типа фибрилляции предсердий

Получаемая терапия	Форма фибрилляции предсердий	
	Постоянная ($n=21$)	Пароксизмальная ($n=37$)
АКТ, n (%)	18 (85,7)	9 (24,3)
ААТ (препараты АСК), n (%)	9 (43,7)	26 (70,3)
Без терапии, n (%)	0	3 (8,1)
АКТ+ААТ, n (%)	6 (28,6)	1 (2,7)
ААТ без АКТ, n (%)	3 (14,3)	25 (67,6)
АКТ без ААТ, n (%)	12 (57,1)	8 (21,6)
АКТ – антикоагулянтная терапия; ААТ – антиагрегантная терапия		

Table 2. Reasons for the lack of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the study

Таблица 2. Причины неназначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в данном исследовании

Причина	Количество пациентов
Противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состоявшегося кровотечения), n (%)	3 (5,2)
Неспособность пациента придерживаться или контролировать терапию АВК и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать НОАК, n (%)	15 (25,8)
Предпочтение врача, в т.ч. основанное на отказе пациента, n (%)	13 (22,4)
АВК – антагонисты витамина К; ФП – фибрилляция предсердий; НОАК – новые пероральные антикоагулянты	

рецидивирующим эрозивным гастритом, получающий постоянную терапию ингибиторами протонной помпы; 3-я пациентка – тяжело контролируемую медикаментозно артериальную гипертензию и анемию.

Значимые различия в назначении антикоагулянтной терапии при сравнении групп в зависимости от формы ФП были получены как при расчете критерия χ^2 с поправкой Уейтса ($\chi^2=17,9$; $p<0,0001$), так и при применении точного критерия Фишера ($p<0,0001$).

В целом причины неназначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, полученные при анализе данных настоящего исследования, представлены в табл. 2.

Наличие клапанной ФП ограничивало возможность назначения НОАК у пациентов, неспособных придерживаться или контролировать терапию АВК. Клапанная ФП в нашем исследовании классифицировалась при наличии в диагнозе у пациента клапанного порока сердца, подтвержденного проведением контрольного эхокардиографического исследования. В нескольких слу-

чаях возможность назначения НОАК была ограничена их высокой стоимостью для пациентов.

У некоторых пациентов наличие ФП фигурировало в амбулаторном диагнозе, но не находило подтверждения со стороны пациента при сборе анамнестических данных и не имело зарегистрированного подтверждения на архивных ЭКГ. Данный факт позволял усомниться в диагнозе, но не позволял его полностью отвергнуть. В подобных случаях предпочтение врача соответствовало предпочтению пациента в неназначении АКТ.

Обсуждение

Проблемы назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП крайне актуальны, широко распространены и требуют дополнительного анализа со стороны врачебного сообщества. Подтверждением этого являются данные отечественных регистров, посвященные изучению и назначаемости необходимой медикаментозной терапии у пациентов с ФП.

Проблемы недостаточного назначения препаратов с доказанным влиянием на прогноз пациент с ФП, в частности АОК, актуальны не только для нашей страны. Аналогичные данные были опубликованы по результатам крупного американского регистра ФП ORBIT-AF [13], в котором основными причинами неназначения ОАК были: предпочтение врача (47,7%); отказ или предпочтение пациента (21,1%); эпизод состоявшегося кровотечения (20,2%); частые падения/слабость (10,8%); высокий риск кровотечения (9,8%); неспособность пациента придерживаться или контролировать терапию (4,7%).

Аналогичные причины неназначения АКТ были констатированы ранее в предшествующих европейских публикациях, посвященных данной проблеме [14, 15].

Table 3. Comparison of anticoagulant therapy in patients with AF in the Russian registers

Таблица 3. Сравнение назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в отечественных регистрах [9-12]

Параметр	Регистр					
	Рекваза, 2012-2013 (n=3690)	Рафак, 2011-2014 (n=681)	«Однодневный» регистр, 2012 (n=715)	Профиль-I, 2011 (n=274)	Профиль-II, 2012-2013 (n=671)	Рок, 2013 (n=526)
Частота выявления ФП, %	14,3	100	14,3	21,5	14,7	11,1
Кол-во пациентов в окончательном анализе	530	681	102	59	99	58
Применение антикоагулянтов, % в т.ч.:						
- варфарин	4,2	62,1	49	30,5	49	46,5
- аценокумарол	3,6	45,4	49	28,8	29	22,4
- дабигатран	-	-	-	-	-	1,7
- дабигатран	0,6	13,9	-	1,7	14	12,1
- ривораксабан	-	2,8	-	-	6	5,2
- апсиксабан	-	-	-	-	-	3,4
- надропарин	-	-	-	-	-	1,7
Применение НОАК всего, %	0	16,7	0	1,7	20	20,7
Применение антиагрегантов, % в т.ч.:						
- АСК	62,3	25,1	36,3	50,8	38	60,3
- АСК	58,9	25,1	26,5	49,1	37	56,9
- АСК+клопидогрел	-	-	9,8	1,7	1	1,7
- клопидогрел	3,4	-	-	-	-	1,7
Без антитромботической/антитромбоцитарной терапии, %	33,8	12,8	14,7	18,6	13	5,1
ФП – фибрилляция предсердий; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; АСК – ацетилсалициловая кислота						

Стоит отметить, что наиболее назначаемым на основании данных проведенных исследований среди НОАК является дабигатран этексилат. Основоположающим исследованием, послужившим для его активного внедрения в клиническую практику, стало исследование RE-LY, в котором он был сопоставим с варфарином [16].

Результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран 150 мг, назначаемый 2 р/сут, превосходит по эффективности варфарин в снижении риска развития ишемического инсульта на 24% (по сравнению с другими ОАК [17–22]). А дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут превосходит варфарин по безопасности при сопоставимом риске развития тромбэмболических осложнений. При этом по данным субанализа RE-LY у пациентов моложе 75 лет отмечается одновременное снижение как тромбэмболического, так и геморрагического рисков. Назначение дабигатрана в дозировке 150 мг 2 р/сут приводит к уменьшению риска инсульта и системной эмболии на 37%, сердечно-сосудистой смертности – на 26%, на фоне снижения риска внутримозговых кровоизлияний – на 57%, больших кровоизлияний – на 30% при сопоставимом профиле безопасности по желудочно-кишечным кровотечениям в сравнении с варфарином [23].

Заключение

В целом у пациентов с ФП можно констатировать недостаточную назначаемость антикоагулянтной терапии. При этом стоит отметить, что при постоянной форме ФП, в отличие от пароксизмальной, ОАК назначаются значительно чаще.

Причины и частота неназначения ОАК пациентам с ФП в нашем исследовании оказались сопоставимы с таковыми в зарубежных работах. Более активное использование НОАК в реальной практике может повлиять на сложившуюся ситуацию.

Наиболее назначаемым НОАК у пациентов с ФП оказался дабигатран этексилат вследствие его хорошей изученности у больных с неклапанной ФП и возможности индивидуализированного подхода к терапии, учитывающей наличие в арсенале клинициста двух изученных дозировок препарата.

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. Lefebvre MD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol* 2016;32(2):169–76.
2. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al.; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129(15):1568–76.
3. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27(24):3018–26.
4. Linchak RM, Kompaniyets OG, Nedbaykin AM, et al. What Are the Realities of Prescription and Control of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation in Outpatient Practice? *Kardiologiya* 2015;55(6):34–9. In Russian (Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология* 2015; 6(55):34–9).
5. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, Rasmussen LH. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8):738–46.
6. Tenders M, Syzdzko M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J* 2012;19(1):4–10.
7. Gaisienok OV, Leonov AS. Influence rhythm slows and antiarrhythmic therapy on the incidence of hospitalizations for atrial fibrillation. *Vrach* 2015; 3: 59–62. In Russian (Гайсенок О.В., Леонов А.С. Влияние ритм-урежающей и антиаритмической терапии на частоту госпитализаций при фибрилляции предсердий. *Врач* 2015;3:59–62).
8. National guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Retrieved 08/23/2016. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 23.08.2016).
9. Loukianov MM, Boytsov SA, Jakushin CC, et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients with a diagnosis of "atrial fibrillation" in a real outpatient practice (according to register REKVAZA cardiovascular diseases). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (4): 366–77. In Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(4):366–77).
10. Sokolova A.A., Anikina O.S., Zhilenko A.V. et al. Anticoagulation treatment safety with vitamin K antagonists and novel oral anticoagulants within the registry of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35 Abstract Suppl: 1113.
11. Ehrlich AD, Davydenko MN, Maslova ES, Salyakhova TY. Atrial fibrillation (atrial fibrillation) and anticoagulant therapy with her in the Moscow city hospital. The one-day screening. Available at: http://athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm. Checked by 08/23/2016. In Russian (Эрлих А.Д., Давыденко М.Н., Маслова Е.С., Салыхова Т.Ю. Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и антикоагулянтная терапия при ней в московской городской больнице. Однодневный скрининг. Доступно на: http://athero.ru/AF-hosp_cross_sect-web.htm. Проверено 23.08.2016).
12. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The experience of studying atrial fibrillation based on the PROFILE register. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2014; 13 (2): 35–9. In Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2014; 13 (2): 35–9).
13. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, 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.
14. De Caterina R, Hylek EM. Stroke prevention in atrial fibrillation: current status and near-future directions. *Am J Med* 2011;124(9):793–9.
15. Lip GY, Agnelli G, Thach AA, et al. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: A pan-European patient survey. *Eur J Intern Med* 2007;18(3):202–8.
16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009;361:1139–51.
17. Connolly S.J., Wallentin L., Ezekowitz M.D. et al. The Long Term Multi-Center Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: (RELY-ABLE) Study. *Circulation* 2013;128(3):237–43.
18. Larsen T.B., Rasmussen L.H., Skjøth F. et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(22):2264–73.
19. Andrikopoulos G, Pastromas S, Mantas I, et al; MANAGE-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in Greece: the MANAGE-AF study. *Hellenic J Cardiol* 2014;55(4):281–7.
20. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naïve atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *Europace* 2015 Feb;17(2):187–93.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.: Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011 365(10):883–91.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.: Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(11):981–92.
23. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al.: Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123(21):2363–72.

Поступила: 11.08.2016

Принята в печать: 22.08.2016