

Виноградова Н. Г.<sup>1,2</sup>, Жиркова М. М.<sup>2</sup>, Поляков Д. С.<sup>1</sup>, Краием Н.<sup>1</sup>, Фомин И. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

<sup>2</sup> – ГБУЗ НО «ГКБ №38», 603000, Н. Новгород, ул. Чернышевского д. 22

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН И ФП В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, лечение, НОАК, сердечно-сосудистые осложнения, общая и сердечно-сосудистая смертность

**Ссылка для цитирования:** Виноградова Н. Г., Жиркова М. М., Поляков Д. С., Краием Н., Фомин И. В. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики. Кардиология. 2017;57(54):4–10

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) растет с увеличением ФК ХСН и при ХСН III–IV ФК достигает 45%. При применении адекватной антикоагулянтной терапии риски тромбоземболических осложнений у пациентов с I–II ФК и III–IV ФК ХСН не отличаются достоверно от рисков пациентов с ФП без ХСН. Особый интерес представляет изучение назначения антикоагулянтной терапии и соответствие шкалы SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> и реального значения TTR у пациентов с ХСН и ФП в клинической практике. **Цель.** Анализ эффективности антикоагулянтной терапии и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики. **Материал и методы.** В исследование включено 272 пациента с ХСН и ФП, выписанных из стационара, где находились по поводу декомпенсации ХСН, и продолжили наблюдение амбулаторно в течение года. Исследовалась эффективность терапии АК у пациентов, исходно рассчитывались показатели по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Для определения времени поддержания рассчитывался индекс TTR. **Результаты.** Пациенты с ХСН имели постоянную форму ФП (56,3%), персистирующую (38,6%), пароксизмальную форму ФП (5,1%). По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc средний балл составил 3,83±1,16 балла, а по шкале HAS-BLED –1,3±0,83. Расчет по шкале SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> составил 0 баллов у 1,6% пациентов, 1 – у 36,9% пациентов, а 2 балла и более были у 61,5%. Исходно треть пациентов с ХСН и ФП получали антиагреганты и каждый четвертый не принимал никакой терапии. Через 1 год АК принимали постоянно 69,0% пациентов (p<0,001), варфарин – 30,4% (p=0,9), НОАК – 38,6% (p<0,001), в частности, ривароксабан – 22,8% (p<0,001), дабигатран – 9,8% и апиксабан – 6,0% пациентов. Общая смертность у пациентов с ХСН и ФП, принимающих антикоагулянты составила 6,4%, а при любой тактике терапии ААГ или ее отсутствии – в 2,2 раза выше (p=0,03, ОШ=2,4; 1,0–5,7). Сердечно-сосудистая смертность у пациентов из группы АК составила 3,7% за год, а в группе ААГ или без терапии была достоверно выше в 3,2 раза (p=0,01, ОШ=3,5; 1,3–9,5). Индекс TTR >70% зарегистрирован у 12,6% пациентов, принимавших варфарин. Фатальное кровотечение из ЖКТ зафиксировано у одной пациентки из группы приема НОАК. Нефатальные кровотечения были диагностированы чаще в 1,3 раза на фоне применения варфарина (ОШ=1,3; 0,2–9,2; p=0,8). **Заключение.** В большинстве случаев пациенты с ХСН и ФП имеют высокие значения индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и низкие значения индекса HAS-BLED. В реальной амбулаторной практике наблюдается разрыв между клиническими рекомендациями и действительностью. Поддержание адекватного значения TTR у пациентов с ХСН и ФП на фоне лечения варфарином зачастую невозможно, что делает лечение НОАК приоритетным.

Vinogradova N. G.<sup>1,2</sup>, Zhirkova M. M.<sup>2</sup>, Polyakov D. S.<sup>1</sup>, Kraiem N.<sup>1</sup>, Fomin I. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod 603005

<sup>2</sup> – Municipal Clinical Hospital #38, Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod 603000

## ANTICOAGULANT THERAPY AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH CHF AND AF IN THE SETTING OF REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

**KEYWORDS:** CHRONIC HEART FAILURE, ATRIAL FIBRILLATION, TREATMENT, NOAC, CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS, TOTAL AND CARDIOVASCULAR MORTALITY

**For citation:** Vinogradova N. G., Zhirkova M. M., Polyakov D. S., Kraiem N., Fomin I. V. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in the setting of real-life clinical practice. Kardiologiya. 2017;57(54):4–10

### SUMMARY

**Background.** Prevalence of atrial fibrillation (AF) grows with the increase in CHF FC and reaches 45% in III-IV FC CHF. With an adequate anticoagulant (AC) therapy, the risk of thromboembolic complications does not significantly differ between patients with I-II FC and III-IV FC CHF. Of particular interest is studying administration of the anticoagulant treatment and correspondence between the SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scale and actual TTR values in patients with CHF and AF in real-life clinical practice. **Aim.** To analyze the efficacy of anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in the setting of real-life clinical practice. **Materials and methods.** The study included 272 patients with CHF and AF who were discharged from the hospital where they had been treated for decompensated CHF and who were followed up as outpatients for a year. Efficacy of the AC therapy was evaluated; parameters of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, and SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scales were calculated at baseline. TTR was computed to determine the maintenance time. **Results.** Patients with CHF had permanent (56.3%), persistent (38.6%), or paroxysmal (5.1%) AF. The mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-

VASc score was  $3.83 \pm 1.16$  and the mean HAS-BLED score was  $1.3 \pm 0.83$ . SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> scores were 0 for 1.6% of patients; 1 for 36.9%, and 2< for 61.5%. At baseline, one third of patients with CHF and AF received antiplatelet therapy (APT) and every fourth patient received no therapy. At one year, 69.0% of patients took AC on a constant basis ( $p < 0.001$ ), including warfarin (30.4%,  $p = 0.9$ ), NOACs (38.6%,  $p < 0.001$ ), specifically, rivaroxaban (22.8%,  $p < 0.001$ ), dabigatran (9.8%), and apixaban (6.0%). All-cause mortality was 6.4% for patients with CHF and AF who received anticoagulants whereas it was 2.2 times higher with any antiplatelet therapy or no therapy ( $p = 0.03$ , OR=2.4; 1.0-5.7). One-year cardiovascular mortality was 3.7% for the AC treatment group and 3.2 times higher for the APT and no therapy group ( $p = 0.01$ , OR=3.5; 1.3-9.5). The TTR index >70% was observed for 12.6% patients receiving warfarin. One female patient from the NOAC group had fatal GI bleeding. Non-fatal bleeding was observed 1.3 times more frequently during the warfarin treatment (OR=1.3; 0.2-9.2;  $p = 0.8$ ). *Conclusion.* Most patients with CHF and AF had high CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc values and low HAS-BLED values. In real-life outpatient practice, there is a gap between clinical recommendations and reality. Maintaining sufficient TTR values in patients with CHF and AF receiving warfarin is not always possible, which supports the priority of NOAC treatment.

**Р**аспространенность ХСН и фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом и оба состояния взаимно отягощают друг друга [1–3]. По данным исследования ЭПОХА–Д–ХСН, у госпитализированных пациентов с ХСН распространенность любой формы ФП составила среди пациентов с артериальным давлением (АД) выше 120 ммрт.ст. 47,4%, а при гипотонии – 41,7% случаев [4]. Распространенность ФП растет с увеличением функционального класса (ФК) ХСН [5, 6], и у пациентов с ХСН III–IV ФК достигает 45% [7]. Интересен тот факт, что прогноз пациентов с ХСН и ФП хуже при низкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ, чем при сохраненной [8], а также хуже при постоянной форме ФП по сравнению с другими формами [9]. При применении адекватной антикоагулянтной терапии риски тромбоэмболических осложнений у пациентов с I–II ФК и у пациентов с III–IV ФК ХСН становятся сравнимыми и не отличаются достоверно от рисков у пациентов с ФП без ХСН [10]. Поэтому особый интерес представляет изучение амбулаторной практики назначения антикоагулянтной терапии, т.к. именно длительный прием антикоагулянтов в адекватных дозах снижает риски тромбоэмболических осложнений.

Для прогнозирования вероятности удержания международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне на фоне лечения варфарином разработана шкала SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, которая учитывает в том числе и наличие ХСН как ФР неудержания целевого показателя. Соответствие шкалы SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> реальным значениям TTR активно изучается зарубежными исследователями у пациентов с ФП и, как правило, без ХСН [11, 12]. Особый научный интерес представляет соответствие шкалы SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> и реального значения TTR у пациентов с ХСН и ФП на территории РФ, что не было изучено ранее.

Цель исследования: Анализ эффективности антикоагулянтной терапии и прогноза у пациентов с ХСН и ФП в условиях клинической практики.

## Материалы и методы.

В исследование включено 272 пациентов с ХСН и ФП, выписанных из стационара, где они находились по поводу декомпенсации ХСН, наблюдение продолжили амбу-

латорно в течение года. Диагноз острой декомпенсации ХСН (ОДХН) выставлялся в случае экстренной госпитализации по поводу отека легких или выраженной задержки жидкости в виде комбинации отеков нижних конечностей и влажных хрипов в легких, или асцита, или анасарки с необходимостью экстренного введения петлевых диуретиков внутривенно. Потребность в реанимационной помощи этим пациентам составила 27%.

Исследовалась эффективность терапии антикоагулянтами у пациентов с ХСН и ФП в течение года. Исходно у пациентов, включенных в исследование, рассчитывались показатели по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED. Для оценки риска удержания МНО при применении варфарина использовалась шкала SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, а для определения времени поддержания определялся индекс TTR.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M, σ) при параметрическом распределении выборки. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а для анализа различий частот использовался критерий χ<sup>2</sup>. Определялось отношение шансов (ОШ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все пациенты с ХСН и ФП были разделены на исследуемых, имеющих постоянную (56,3%), персистирующую (38,6%) и пароксизмальную формы ФП (5,1%). Для удобства анализа данных мы объединили пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП в одну группу (43,7%), т.к. группа пациентов с пароксизмальной формой настолько мала, что математический анализ ее не имеет смысла для исследуемой выборки.

Средний возраст пациентов с ХСН и ФП составил  $71,3 \pm 10,1$  лет. При постоянной форме ФП средний возраст оказался  $71,7 \pm 10,2$  лет, при персистирующей и пароксизмальной формах –  $71,2 \pm 9,4$  лет ( $p = 0,7$ ). В исследуемой группе пациентов с ФП было 45,2% мужчин и 54,8% женщин. При постоянной форме ФП муж-

чин оказалось 47,7%, женщин – 52,3%, а при персистирующей – 41,5% и 58,5% соответственно ( $p=0,2$ ).

Установлено высокое присутствие различных заболеваний у пациентов с ХСН и ФП. Артериальная гипертензия была диагностирована у 94,1% пациентов, наличие ИБС в анамнезе установлено у 77,5% больных. Диагноз СД 2 типа выставлен 26,9% пациентам. В медицинских картах стационарного больного ХОБЛ была подтверждена с помощью спирометрии у 8,8% исследуемых.

Распределение пациентов по ФК ХСН на основании теста 6-мин ходьбы (ТШМХ) исходно при включении в исследование было следующим: I ФК – 8,6%, II ФК – 35,8%, III ФК – 42,9% и IV ФК – 12,7% пациентов. Распределение больных с персистирующей и пароксизмальной ФП было следующим: I ФК – 11,9%, II ФК – 44,1%, III ФК – 38,1% и IV ФК – 5,9% пациентов. Пациентов с IV ФК оказалось достоверно меньше при сравнении со всеми пациентами с ФП ( $p_{I\text{ ФК}}=0,3$ ,  $p_{II\text{ ФК}}=0,12$ ,  $p_{III\text{ ФК}}=0,4$ ,  $p_{IV\text{ ФК}}=0,047$ ). При постоянной ФП пациентов с I ФК оказалось 6,0%, со II ФК – 29,3%, III ФК – 46,7% и с IV ФК – 18,0% пациентов, что достоверно не отличалось при сравнении со всей группой ФП ( $p_{I\text{ ФК}}=0,34$ ,  $p_{II\text{ ФК}}=0,2$ ,  $p_{III\text{ ФК}}=0,45$ ,  $p_{IV\text{ ФК}}=0,14$ ) (табл. 1).

Распределение пациентов с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ проводилось с учетом классификации 2016г. [13]. Среди пациентов с ХСН и ФП сохраненная ФВ (СНсФВ) оказалась у 60,9%, промежуточная ФВ ЛЖ (СНпФВ) – у 22,1%, и низкая ФВ (СНнФВ) – у 17% пациентов. В группе пациентов с постоянной формой ФП СНсФВ выявлена у 50% исследуемых, а в группе с персистирующей ФП – у 75,8% ( $p<0,001$ ) человек. Достоверно чаще пациенты с СНпФВ встречались среди имеющих постоянную форму ФП (27,9%) по сравнению с группой с персистирующей ФП (14,1%),  $p=0,01$ . Такая же закономерность была обнаружена и при наличии СНнФВ: 22,1% и 10,1% соответственно ( $p=0,016$ ). Пациенты с постоянной формой ФП имеют достоверно худшие показатели ФВ ЛЖ.

Исходно после выписки из стационара у всех пациентов рассчитывались показатели по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, которые представлены в таблице 2.

По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc средний балл у пациентов с ХСН и ФП составил 3,83±1,16, а при разделении на постоянную форму ФП и персистирующую форму достоверных различий не было получено: 3,76±0,96 и 3,9±1,1 баллов соответственно ( $p=0,6$ ).

**Таблица 1. Распределение пациентов с ХСН и ФП по ФК**

Группа	I ФК	II ФК	III ФК	IV ФК
Любая форма ФП	8,6%	35,8%	42,9%	12,7%
Пароксизмальная, персистирующая ФП	11,9%	44,1%	38,1%	5,9%
Рперсист.+парок. ФП/вся ФП	0,3	0,12	0,4	0,047
Постоянная ФП	6,0%	29,3%	46,7%	18,0%
Рпостоянная форма ФП/вся ФП	0,34	0,2	0,45	0,14

Средний балл по шкале HAS-BLED составил 1,3±0,83 и так же достоверно не различался при разделении на постоянную и персистирующую формы ФП (табл. 2). Таким образом, в нашей выборке у пациентов с ХСН и ФП наблюдается высокий средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Отмечено более частое присутствие в выборке больных с 4–5 баллами риска тромбозов (55%), и, с другой стороны, выявлен низкий риск кровотечения по шкале HAS-BLED (чаще пациенты имеют 0–1 баллов – 67,5%).

Данные, полученные при расчете баллов по шкале SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> в нашем исследовании, имеют значительную стратификационную ошибку: не учитывалась лабильность МНО, т.к. многим пациентам антикоагулянтная терапия назначалась впервые (68,9%), а у тех пациентов, которые уже принимали варфарин, невозможно было оценить динамику МНО из-за редкого определения этого показателя до госпитализации в стационар (1–2 раза в год). По остальным критериям расчет по шкале SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> составил 0 баллов у 1,6% пациентов, 1 – у 36,9% пациентов, а 2 балла и более – у 61,5%. На основании полученных исходных баллов по шкале SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> мы ожидали, что снижение эффективности лечения варфарином может быть не более чем у 61,5% пациентов.

В таблице 3 представлена исходная (до госпитализации в стационар) антикоагулянтная/антиагрегантная терапия у пациентов с ХСН и ФП, а также динамика приема исследуемых групп лекарственных средств через 1 год наблюдения.

Исходно треть пациентов с ХСН и ФП получала антиагреганты и каждый 4-й не принимал никакой терапии, что до настоящего времени является распространенным фактом в реальной клинической практике. Исходно вар-

**Таблица 2. Исходные параметры по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED, SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>**

Распределение баллов /Шкалы	Вся ФП	Постоянная ФП	Персистирующая пароксизмальная ФП	$P_{1/2}$
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,83±1,16	3,76±0,96	3,9±1,1	0,6
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc:				
• 2–3, баллы	37,5	38,1	36,8	0,9
• 4–5, баллы	55	57,1	52,6	0,7
• >6, баллы	7,5	4,8	10,5	0,3
HAS-BLED	1,3±0,83	1,3±0,9	1,32±0,81	0,9
HAS-BLED				
• 0, баллы	11,7	10	13,5	0,6
• 1, баллы	55,8	62,5	48,6	0,2
• 2, баллы	23,4	17,5	29,7	0,2
• >3, баллы	9,1	10	8,1	0,8
SAMe-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub>				
• 0, баллы	1,5	0,9	2,3	0,6
• 1, баллы	36,9	34,6	39,8	0,5
• 2, баллы	52,3	52,3	52,3	0,99
• >3, баллы	9,2	12,1	5,7	0,14



**Таблица 3. Анализ структуры антикоагулянтной/ антиагрегантной терапии у пациентов с ХСН и ФП исходно и через 1 год наблюдения**

Препараты, %	Исходно	При выписке	Через 1 год	$P_{\text{исх/1 год}}$
<b>Все антикоагулянты</b>	<b>44,8</b>	<b>80,1</b>	<b>69</b>	<b>&lt;0,001</b>
Варфарин	31,1	76,6	30,4	0,9
НОАК, всего	13,3	13,5	38,6	<0,001
• Ривароксабан	5,9	5,9	22,8	<0,001
• Дабигатран	6,3	6,5	9,8	0,2
• Аликсабан	1,1	1,1	6,0	0,007
<b>Все антиагреганты</b>	<b>30,5</b>	<b>19,9</b>	<b>15,8</b>	<b>0,004</b>
Аспирин	25,6	19,0	13,4	0,002
Клопидогрел	1,9	0,9	1,2	0,8
Аспирин + Клопидогрел	3	0	1,2	0,2
Нет терапии	24,7	0	15,2	<0,001

фарин принимали 31,1% пациентов. Обращает внимание низкая частота исходного приема новых оральных антикоагулянтов (НОАК) (13,3% случаев) с примерно равными долями приема ривароксабана и дабигатрана. В стационаре основной группе пациентов был назначен варфарин (76,6%). Число больных, принимающих НОАК, не изменилось. Каждый 5-й пациент остался на приеме антиагрегантов, вероятно, из-за ятрогенного страха врачей перед использованием антикоагулянтной терапии.

Через 1 год наблюдения структура принимаемой антикоагулянтной терапии изменилась. Антикоагулянты принимали постоянно 69,0% пациентов с ХСН и ФП, что достоверно больше, чем исходно ( $p < 0,001$ ). Число больных, принимающих варфарин, в течение года достоверно не изменилось (30,4%;  $p = 0,9$ ). Достоверно выросла частота приема НОАК до 38,6% в целом и ривароксабана до 22,8% ( $p < 0,001$ ). Частота использования дабигатрана (9,8%) и аликсабана (6,0%) оставалась на низком уровне. Антиагреганты через 1 год продолжали принимать 15,8% пациентов, что достоверно реже по сравнению с исходными показателями ( $p = 0,004$ ). 13,4% пациентов продолжали принимать аспирин в виде монотерапии ( $p = 0,002$ ).

Отмечается «синдром отмены» эффективной терапии на амбулаторном этапе лечения в течение года после выписки из стационара. В половине случаев установлено прекращение приема варфарина (с 76,6% до 30,4%;  $p = 0,001$ ), что указывает на низкую приверженность к лечению как врача, так и пациента. Вместе с тем чаще стали использоваться НОАК, что можно связать с активной позицией передовых врачей и значительным влиянием информационного поля в системе здравоохранения о использовании более безопасных антикоагулянтов. Отсутствие терапии антиагрегантами больных ХСН и ФП в 15,2% случаев говорит о неготовности некоторых специалистов на амбулаторном этапе к выполнению стандартов лечения ФП.

В 26,7% случаев пациенты сообщали, что смена антикоагулянтной терапии происходила по их инициативе, в 11% случаев – по инициативе врача и в 0,8% случаев – по инициативе фармацевта аптеки. 61,5% пациентов в течение года принимали терапию, которая была назначена врачами амбулаторной практики.

Надо отметить, что достижение адекватной гипокоагуляции на варфарине в течение года наблюдения было получено лишь у 12,6% пациентов. Мы ожидали подтверждения на нашей выборке пациентов данных шкалы  $\text{SAMe-TT}_2\text{R}_2$ . Ожидаемый успех антикоагулянтной терапии варфарином был рассчитан у 38,5% пациентов, набравших 0–1 баллов по шкале  $\text{SAMe-TT}_2\text{R}_2$ , но реальные значения индекса  $\text{TTR} > 70\%$  были получены только у 12,6% пациентов. Это свидетельствует о крайне низкой эффективности терапии варфарином и высоком риске формирования нестабильного МНО у пациентов с ХСН и ФП. Отмечено, что изменение доз петлевых диуретиков после декомпенсации и подбор оптимальных доз приводит к значительному изменению показателей МНО, что может быть отдельным фактором, ухудшающим стабильность показателей МНО.

Часто от практикующих врачей можно услышать, что пациенты не могут принимать современные НОАК из-за высокой стоимости препаратов. Мы проанализировали приверженность к терапии антикоагулянтами в течение года наблюдения у больных ХСН и ФП, которые наблюдаются в городском Центре ХСН (180 человек) (табл. 4). При выписке из стационара антикоагулянты принимали 87,9% пациентов представленной выборки, а через год их число увеличилось до 91,7% ( $p = 0,2$ ). Через 1 год частота приема варфарина уменьшилась достоверно с 74,1 до 38,8% пациентов ( $p < 0,001$ ), а частота приема НОАК увеличилась с 13,8 до 52,9% ( $p < 0,001$ ). Частота приема ривароксабана увеличилась через год с 5,9 до 34,1% случаев ( $p < 0,001$ ), аликсабана с 1,1 до 7,6% ( $p = 0,003$ ), а дабигатрана с 6,5 до 11,2% случаев ( $p = 0,14$ ). Средняя суточная доза варфарина достоверно увеличилась в течение года с  $3,9 \pm 1,5$  до  $4,5 \pm 1,5$  мг/сут. ( $p = 0,015$ ). Средняя суточная доза ривароксабана изменилась недостоверно с  $18,1 \pm 2,5$  до  $18,2 \pm 2,4$  мг/сут. ( $p = 0,9$ ). Сниженная доза ривароксабана (15 мг/сут.) исходно назначалась 37,5% пациентов по показаниям, а через год – 36,2% пациентов ( $p = 0,9$ ). Через год наблюдения достоверных различий доз аликсабана не получено, произошло снижение дозы с  $10,0 \pm 0,0$  до  $8,8 \pm 2,2$  мг/сут. ( $p = 0,08$ ). Исходно всем пациентам, принимавшим аликсабан, препарат был назначен в дозе 10 мг/сут., затем сниженную дозу 5 мг/сут. принимали 23,1% пациентов. Средняя суточная доза дабигатрана недостоверно снизилась с  $246,7 \pm 38,8$  до  $236,7 \pm 33,5$  мг/сут. ( $p = 0,4$ ). Дабигатран у пациентов с ХСН и ФП исходно чаще назначался в сниженной дозе 220 мг/сут. – 66,7% пациентов, а через год – 78,9% пациентов ( $p = 0,5$ ). Частота приема аспирина увеличилась достоверно с 1,7% до 7,1% ( $p = 0,02$ ).

Таблица 4. Частота применения антикоагулянтной/ антиагрегантной терапии у пациентов, наблюдающихся в Городском центре ХСН

Препараты, %	При выписке	Через 1 год	р	Доза при выписке (мг)	Доза через год (мг)	р
Антикоагулянты	87,9	91,7	0,2	–	–	–
Варфарин	74,1	38,8	<0,001	3,9±1,5	4,5±1,5	0,015
НОАК	13,8	52,9	<0,001	–	–	–
Ривароксабан	5,9	34,1	<0,001	18,1±2,5	18,2±2,4	0,9
Дабигаатран	6,5	11,2	0,14	246,7±38,8	236,7±33,5	0,4
Апиксабан	1,1	7,6	0,003	10,0±0,0	8,8±2,2	0,08
Аспирин	1,7	7,1	0,02	91,9±14,5	92,9±11,7	0,8
Клопидогрел	4,7	0	–	75±0,0	–	–
Аспирин + клопидогрел	0	1,2	–	–	–	–

Таблица 5. Исходы и осложнения у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от различных стратегий терапии

Исход: n (%)	Антикоагулянты (n=188)	Антиагреганты или нет терапии (n=84)	р; ОШ; 95% ДИ:	НОАК (n=105)	Варфарин (n=83)	р; ОШ; 95% ДИ:
Общая смертность (ОС):	12 (6,4%)	12 (14,3%)	p=0,03; 2,4; 1,0–5,7	5 (4,8%)	7 (8,4%)	p=0,3; 1,8; 0,6–6,0
ССС:	7 (3,7%)	10 (11,9%)	p=0,01; 3,5; 1,3–9,5	3 (2,9%)	4 (4,8%)	p=0,5; 1,7; 0,4–7,9
• Фатальные ОНМК	–	2 (2,4%)	1,3–9,5	–	–	–
• Фатальные ТЭЛА и ВТЭО	–	–	–	–	–	–
ССО:	5 (2,7%)	4 (4,8%)	p=0,4; 1,8; 0,5–7,0	–	5 (6%)	–
• нефатальные ОНМК	1 (0,5%)	2 (2,4%)	p=0,2; 4,6; 0,4–51,0	–	1 (1,2%)	–
• нефатальные ТЭЛА и ВТЭО	3 (1,6%)	–	–	–	3 (3,6%)	–
• ОС+ССО:	17 (9%)	16 (19%)	p=0,02; 2,4; 1,1–5,0	5 (4,8%)	12 (14,5%)	p=0,02; 3,4; 1,1–10,0
Кровотечения фатальные	1 (0,5%)	–	–	1 (1%)	–	–
Нефатальные кровотечения	4 (2,1%)	–	–	2 (1,9%)	2 (2,4%)	p=0,8; 1,3; 0,2–9,2
• ЖКТ	–	–	–	–	–	–
• других локализаций	4 (2,1%)	–	–	2 (1,9%)	2 (2,4%)	–

за счет группы пациентов, которые отказались от приема антикоагулянтов. Достоверных изменений дозы аспирина в течение года не было (p=0,8).

В исследуемой группе пациентов изучались общая и сердечно-сосудистая смертность (ССС), нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в течение года в зависимости от принимаемой терапии (табл. 5). Общая смертность пациентов с ХСН и ФП в группе, принимающих антикоагулянты, составила 6,4%, а при любой тактике антиагрегантной терапии или отсутствии терапии общая смертность была достоверно выше в 2,2 раза (ОШ=2,4; ДИ: 1,1–5,7; p=0,03). СССР у пациентов из группы, получавших антикоагулянты, составила 3,7% за год, причем в структуре смертности лидировала ОДСН (85,7% случаев) и встречался острый инфаркт миокарда (ИМ) (14,3% случаев). В группе пациентов, принимавших антиагреганты, СССР была достоверно выше в 3,2 раза (ОШ=3,5; ДИ: 1,3–9,5; p=0,01). Каждый 5-й пациент (20,2%) погиб от фатального острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, остальные пациенты умерли от ОДСН.

Нефатальные ССО в группе антикоагулянтной терапии в течение года зарегистрированы у 2,7% пациентов, а в группе антиагрегантной терапии недостоверно чаще

в 1,8 раза (ОШ=1,8; ДИ: 0,5–7,0; p=0,4). Структура нефатальных ССО в группе пациентов, принимающих антикоагулянты, была представлена острым ИМ, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) (по 20%), ОНМК по ишемическому типу (20%). Структура нефатальных ССО в группе, принимающих антиагреганты, представлена по 50% ОНМК и острым ИМ, в половине случаев ИМ проведена экстренная реваскуляризация.

Мы проанализировали комбинированный исход (общая смертность + ССО). Комбинированный показатель в группе лечения антикоагулянтами составил 9 против 19% в группе лечения антиагрегантами или при отсутствии терапии, что оказалось достоверно ниже (ОШ=2,4; ДИ: 1,1–5,0; p=0,02).

Более детальный анализ пациентов, находившихся на антикоагулянтной терапии (табл. 5), показал, что среди умерших пациентов варфарин принимали 58,3%, а НОАК – 41,7% исследуемых. Общая смертность на фоне обеих стратегий антикоагулянтной терапии достоверно не различалась, хотя на фоне применения варфарина была в 1,75 раза выше (ОШ=1,8; ДИ: 0,6–6,0; p=0,3). Также не получена достоверная разница по СССР,

но этот показатель был выше в группе, принимавших варфарин, в 1,6 раза (ОШ=1,7; ДИ: 0,4–7,9;  $p=0,5$ ). В группе пациентов, принимающих НОАК, в 100% случаев смерть наступила из-за ОДСН, а в группе больных, принимающих варфарин, из-за ОДСН (75%) и ИМ (25%).

Нефатальные ССО в группе пациентов, принимавших антикоагулянты, зафиксированы только в случаях приема варфарина и не наблюдались на фоне приема НОАК. Каждый 5-й пациент, принимающий варфарин, перенес нефатальное ОНМК, а 60% больных имели нефатальные ТЭЛА и ВТЭО. Анализ комбинированного исхода общая смертность и ССО показал, что на фоне применения варфарина частота любого события была достоверно в 3 раза выше: 14,5% на варфарине против 4,8% случаев на НОАК (ОШ=3,4; ДИ: 1,1–10,0;  $p=0,02$ ).

Параллельно нами рассматривалась частота фатальных и нефатальных кровотечений любой локализации. Фатальное кровотечение из ЖКТ зафиксировано у 1 пациентки из группы приема НОАК (дабигатран). Анализ данного случая показал, что пациентка умерла в результате несвоевременного обращения за медицинской помощью и самолечения в течение 2 дней при выраженной клинике желудочного кровотечения. Нефатальные кровотечения были диагностированы чаще в 1,3 раза на фоне применения варфарина (ОШ=1,3; ДИ: 0,2–9,2;  $p=0,8$ ). К ним относились носовые, маточные кровотечения и кровотечения из мочевых путей. Нефатальных желудочно-кишечных кровотечений не было выявлено.

## Обсуждение

Неназначение антикоагулянтной терапии пациенту с любой формой ФП является грубой ошибкой, но в реальной практике мы видим, что врачи не готовы жестко следовать рекомендациям по лечению ФП, и назначение антиагрегантов или полный отказ от лечения имеют место быть. В исследуемой нами когорте пациентов с ХСН и ФП в основном антикоагулянты назначались первично во время госпитализации, что в целом отражает практику назначения антикоагулянтов в РФ в последние годы. Наши пациенты имели высокую оценку по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  (чаще 4–5 баллов) и низкую оценку по шкале HAS-BLED (чаще 0–1 баллов) и антикоагулянты им были показаны в 100% случаев. По данным регистра ORBIT-AF, у амбулаторных пациентов с ФП не было противопоказаний к приему антикоагулянтов в 93,5% случаев, а назначались они в 46,6% случаев [14]. На сегодня целый ряд исследований указывают на то, что недостаточное назначение антикоагулянтов и недостаточная титрация варфарина являются общемировыми проблемами, связанными как с коморбидностью, так и с комплаентностью пациентов [15, 16]. Исследуемые нами пациенты отличались как высокой коморбидностью, так и низкой комплаентностью, которая была преодолена в результате

регулярных осмотров врачом, звонков медицинской сестры и проведения бесед с пациентом о необходимости антикоагулянтной терапии, что обусловило высокую частоту приема антикоагулянтов через год в Городском центре ХСН.

Адекватная терапия варфарином в сравнении с терапией НОАК считается одинаковой по эффективности для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП на основании ряда рандомизированных клинических испытаний [17–19] и мета-анализов [20, 21].

В 2016 году вышли клинические рекомендации европейского общества кардиологов, которые впервые ставят лечение НОАК приоритетнее лечения варфарином у всех пациентов с ФП, что связано с предсказуемостью эффекта НОАК и отсутствием необходимости регулярного контроля МНО [22]. При назначении варфарина эксперты рекомендуют провести первичную оценку по шкале  $\text{SAmE-TT}_2\text{R}_2$  всем пациентам, и при значении, равном 2 и более баллов, отказаться от терапии варфарином. Нельзя игнорировать тот факт, что сама ХСН является ФР неудержания МНО в целевом диапазоне и неэффективности терапии варфарином, что было показано по данным регистра ORBIT-AF [23].

Большой интерес представляет анализ эффективности НОАК у пациентов с ХСН. Так, опубликованный в 2016 году мета-анализ показал, что все НОАК сохраняют свою эффективность в присутствии ХСН, а ривароксабан оказался лучше у данной категории больных [24]. По данным субанализа исследования III фазы ROCKET-AF [17], эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином были сопоставимы независимо от наличия или отсутствия ХСН у пациентов.

При детальном анализе антикоагулянтной терапии в исследуемой нами группе пациентов с ХСН и ФП оказалось, что комбинированная конечная точка (общая смертность и нефатальные ССО) была зарегистрирована чаще на фоне лечения варфарином, чем НОАК, при условии сравнимой частоты кровотечений.

Эффективность лечения варфарином у пациентов с ХСН в условиях реальной амбулаторной практики некорректно сравнивать с использованием НОАК. Это связано с тем, что в группе пациентов, принимающих варфарин, даже при регулярном контроле МНО и титрации доз варфарина не была достигнута адекватная гипокоагуляция, и индекс  $\text{TTR} > 70\%$  был зарегистрирован лишь у 12,6% пациентов. У пациентов с ФП без ХСН в реальной клинической практике МНО в терапевтическом диапазоне зарегистрировано у 43% пациентов [25], что при сравнении выборок будет иметь достоверные различия. В нашей выборке достоверное увеличение общей смертности и ССС у пациентов, не принимающих антикоагулянты, является закономерным.

Итак, в большинстве случаев пациенты с ХСН и ФП имеют высокие значения индекса  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$



(4–5 баллов у 55% пациентов) и низкие значения индекса HAS-BLED (0–1 баллов у 67,5% пациентов). В 100% случаев в нашей выборке требовалась терапия антикоагулянтами, но в реальной амбулаторной практике они используются в 44,8% случаев и чаще назначаются в стационаре. Поддержание адекватного значения ТТР

у пациентов с ХСН и ФП на фоне лечения варфарином возможно в 12,6% случаев, что делает лечение НОАК приоритетным. Комбинированная конечная точка (общая смертность и ССО) оказалась достоверно ниже у пациентов, принимающих НОАК (4,8%), а не варфарин (14,5%).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

- Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan G-A et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):570–82. DOI:10.1002/ehf. 254.
- Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009;119(18):2516–25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821306.
- Aleong RG, Sauer WH, Davis G, Bristow MR. New-onset atrial fibrillation predicts heart failure progression. *Am J Med.* 2014;127(10):963–71. DOI:10.1016/j.amjmed. 2014.06.006.
- Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краем Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17(6):299–305. DOI:10.18087/rhfj. 2016.5.2239.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–603. DOI:10.1161/CIR. 0000000000000485.
- Larned JM, Raja Laskar S. Atrial fibrillation and heart failure. *Congest Heart Fail.* 2009;15(1):24–30. DOI:10.1111/ j.1751-7133.2008.00041.x.
- Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14(7):379–472.
- Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484–92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 115.018614.
- Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal.* 2016;37(20):1591–602. DOI:10.1093/eurheartj/ehw007.
- Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Nordio F, Metra M et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1153–61. DOI:10.1002/ehf. 595.
- Lip GYH, Waldo AL, Ip J, Martin DT, Bersohn MM, Choucair WK et al. Determinants of time in therapeutic range in patients receiving oral anticoagulants (A Substudy of IMPACT). *Am J Cardiol.* 2016;118(11):1680–4. DOI:10.1016/j.amjcard. 2016.08.047.
- Pivatto Junior F, Scheffel RS, Ries L, Wolkind RR, Marobin R, Barkan SS et al. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score in the outpatient anticoagulation clinic to predict time in therapeutic range and adverse events. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(4):290–6. DOI:10.5935/abc. 20170052.
- Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. А., Васюк Ю. А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017;18(1):3–40. DOI:10.18087/rhfj. 2017.1.2346.
- O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, Singer DE, Fonarow GC, Kowey PR et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;168(4):487–94. DOI:10.1016/j. ahj. 2014.07.002.
- Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract.* 2012;13:5. DOI:10.1186/1471-2296-13-5.
- Gamra H, Murin J, Chiang C-E, Naditch-Brulé L, Brette S, Steg PG et al. Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(2):77–87. DOI:10.1016/j.acvd. 2014.01.001.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Pan K-L, Singer DE, Ovbiagele B, Wu Y-L, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e005835. DOI:10.1161/JAHA. 117.005835.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener H-C, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke.* 2017;12(6):589–96. DOI:10.1177/1747493017700663.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016;37(38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *American Heart Journal.* 2015;170(1):141–148. e1. DOI:10.1016/j. ahj. 2015.03.017.
- Savarese G, Giugliano RP, Rosano GMC, McMurray J, Magnani G, Filippatos G, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2016;4(11):870–80. DOI:10.1016/j.jchf. 2016.07.012.
- Королева Л. Ю., Носов В. П., Колесниченко И. В., Злобин М. В., Абелев Д. И. Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2016;12(5):553–7. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-553-557.