

Мурадов Шерзод Бахадирович
Ассистент кафедры внутренних болезней №4
Самаркандский Государственный медицинский
университет
Самарканд, Узбекистан
Рофеев Жахонгир Муминович
Республиканский научный центр экстренной
медицинской помощи Самаркандского филиала
Самарканд, Узбекистан

**ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ
АРИТМИЕЙ В РЕАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

For citation: Sh.B. Muradov., J.M. Rofeev. ANALYSIS OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE. Journal of cardiorespiratory research. 2023, vol 1.1, issue 5, pp.45-48

АННОТАЦИЯ

Анализ клинической эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих лечение в реальных клинических условиях. В проспективном неинтервенционном исследовании наблюдали 356 пациентов с ФП в возрасте от 50 до 75 лет с клиренсом креатинина не менее 50 мл/мин. В зависимости от вида принимаемого ПОАК больные были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=120) принимала ривароксабан в дозе 20 мг 1 г/сут, 2-я группа (n=112) принимала дабигатрана этексилат в дозе 1 г/сут. в дозе 150 мг 2 раза в сутки, 3-я группа (n=124) — апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, риску тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Срок наблюдения составил 2 года с момента введения препарата. Конечными точками были тромбоэмболические осложнения, большие кровотечения и смерть от любой причины.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения, инфаркт, инсульт, кровотечения.

Muradov Sherzod Baxadirovich
Assistant of the Department of Internal Medicine
No. 4 of the
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan
Rofeev Jakhongir Muminovich
Republican Scientific Center for Emergency
medical care of the Samarkand branch
Samarkand, Uzbekistan

**ANALYSIS OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS
WITH ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE**

ANNOTATION

Analysis of the clinical efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation treated in real clinical settings. In a prospective non-interventional study, 356 patients with AF aged 50 to 75 years with a creatinine clearance of at least 50 ml/min were observed. Depending on the type of DOAC taken, the patients were divided into 3 groups: the 1st group (n=120) took rivaroxaban at a dose of 20 mg 1 g/day, the 2nd group (n=112) took dabigatran etexilate at a dose of 1 g/day. day at a dose of 150 mg 2 times a day, group 3 (n=124) — apixaban at a dose of 5 mg 2 times a day. The groups of patients were comparable in age, comorbidity, risk of thromboembolic and hemorrhagic complications. The follow-up period was 2 years from the date of administration of the drug. Endpoints were thromboembolic complications, major bleeding, and death from any cause.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, thromboembolic complications, heart attack, stroke, bleeding

Muradov Sherzod Baxadirovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti 4-son
ichki kasalliklar kafedrası assistenti
Samarqand, O'zbekiston
Rofeev Jaxongir Mo'minovich
Respublika shoshilinch tez tibbiy
yordam ilmiy markazi
Samarqand filiali
Samarqand, O'zbekiston

KLINIK AMALIYOTDA BO'LMACHALAR HILPILLASHI (FIBRILATSIYA) BO'LGAN BEMORLARDA TO'G'RIDAN-TO'G'RI PERORAL ANTIKOAGULYANTLARINING KLINIK SAMARADORLIGI VA XAVFSIZLIGINI TAHLIL QILISH

ANNOTATSIYA

Klinik sharoitda davolangan bo'lmachalar hilpillashi (fibrilatsiyali) bo'lgan bemorlarda to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi antikoagulyantlarining klinik samaradorligi va xavfsizligini tahlil qilish. Intervension bo'lmagan tadqiqotda kreatinin klirensi kamida 50 ml / min bo'lgan 50 yoshdan 75 yoshgacha bo'lgan bul,achalar hilpillashi bor bo'lgan 356 bemor kuzatilgan. Qabul qilingan Antilaugulyant turiga qarab, bemorlar 3 guruhga bo'lingan: 1-guruh (n=120) rivaroksabanni kuniga 20 mg 1 g dozada, 2-guruh (n=112) dabigatran etkisilatni qabul qilishgan. dozasi kuniga 1 g kuniga 2 marta 150 mg dozada, 3-guruh (n=124) - apiksaban kuniga 2 marta 5 mg dozada. Bemorlar guruhlari yoshi, qo'shma kasalliklar, tromboembolik va gemorragik asoratlari xavfi bo'yicha taqqoslangan. Kuzatuv davri esa preparatni qo'llash sanasidan boshlab 2 yilni tashkil etdi. Yakuniy nuqtalar tromboembolik asoratlari, katta qon ketish va har qanday sababdan o'lim edi

Kalit so'zlar: Bo'lmachalar hilpillashi (fibrilatsiya), peroral antikoagulyantlar, tromboembolik asoratlari, yurak xuruji, insult, qon ketish

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее частых сердечных аритмий. Распространенность ФП значительно увеличивается с возрастом: от 1,5% в 50-59 лет до 23,5% в 80-89 лет. ФП связана с высоким риском тромбоэмболических осложнений, которые являются ведущей причиной инвалидизации и смертности пациентов.

Годовая частота кардиоэмболических инсультов у больных с ФП, не принимающих антикоагулянты, достигает 3,3-4,5% [3, 4]. Риск смерти от инсульта, вызванного ФП, в 2 раза выше, чем от других инсультов, а стоимость лечения таких инсультов выше в 1,5 раза [5]. До 50% больных с острым нарушением мозгового кровообращения умирают в течение первого года после инсульта [6]. Люди, уже перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, более чем в 10 раз чаще переносят инсульт, что делает профилактику тромбоэмболических осложнений особенно актуальной в этой популяции [7]. Кроме того, кардиогенные тромбоэмболические осложнения являются причиной большого количества неотложных оперативных вмешательств, выполняемых в отделениях кардиохирургии и сосудистой хирургии. Согласно Годовому отчету о состоянии сосудистой хирургии в Узбекистане [8], в 2022 г. в нашей стране было выполнено 1813 оперативных вмешательств по поводу эмболии периферических артерий, что составляет 9,7% от общего числа операций на сосудах.

В подавляющем большинстве случаев пациенты, которым потребовалась тромбэктомия по поводу эмболии, имели в анамнезе заболевание, связанное с

высоким риском тромбоэмболических осложнений, однако амбулаторная антитромботическая терапия обычно проводится только в 30% случаев [9]. В большинстве случаев тромбоэмболические осложнения можно предотвратить с помощью адекватной антитромботической терапии, которая является одним из основных компонентов лечения ФП [10]. Адекватный уровень гипокоагуляции снижает общую смертность больных с нарушениями сердечного ритма. В современной медицине для профилактики кардиоэмболических осложнений широко применяют пероральные антикоагулянты (ПОАК). Количество пациентов, использующих их, с каждым годом постепенно увеличивается. Во многом это связано с многочисленными преимуществами ПОАК по сравнению с непрямые антикоагулянтами: предсказуемость действия, отсутствие необходимости лабораторного контроля, невосприимчивость к пище и взаимодействию с другими препаратами [11]. Существование широкого спектра ПОАК, а также возможность индивидуализации лечения ставит перед практикующими врачами проблему выбора оптимального препарата [12]. Опыт, полученный в реальной клинической практике, является инструментом для дальнейшей оценки эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов, что поможет лечащему врачу при назначении только антитромботической терапии.

Цель. Анализ эффективности и безопасности ПОАК у больных с ФП в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведено проспективное и частично ретроспективное неинтервенционное исследование, в котором наблюдали 356 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий из Курской области, которым были назначены ПОАК. Средний

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1. Comparative characteristics of patient groups

Признак / Parameter	Ривароксабан Rivaroxaban	Дабигатрана этексилат Dabigatran etexilate	Апиксабан Apixaban
Возраст, лет / Age, years	66,8±7,6	64,9±5,3	67,5±6,3
Шкала CHA2DS2VASc, баллов / CHA2DS2VAsC, points	3,4±0,76	3,4±1,1	3,7±0,57
Риск кровотечений по шкале HAS-BLED, баллов Risk of bleedings (HAS-BLED score)	1,2±0,41	1,2±0,63	1,4±0,59
Сопутствующая патология: / Comorbidities:			
артериальная гипертензия / arterial hypertension	73 (60,8%)	67 (59,8%)	76 (61,3%)
хроническая сердечная недостаточность / chronic heart failure	19 (15,8%)	16 (14,3%)	21 (16,9%)
сахарный диабет / diabetes	13 (10,8%)	11 (9,8%)	13 (10,5%)
острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе history of stroke	16 (13,3%)	13(11,6%)	17 (13,7%)
инфаркт миокарда в анамнезе / history of myocardial infarction	13 (10,8%)	10 (8,9%)	16 (12,9%)

возраст пациентов составил $66,4 \pm 6,4$ года.

Критерии включения: Возраст 50-75 лет; клиренс креатинина не менее 50 мл/мин; в период исследования дополнительная антитромбоцитарная терапия не назначалась

Критерии исключения: коммуникативные расстройства из-за когнитивных нарушений.

Все пациенты были разделены на 3 сравнительные группы в зависимости от типа применяемого ПОАК: 1-я группа (n=120) получала ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки, 2-я группа (n=112) - Дарби Гатрана этексилат в

дозе 150 мг 2 раза в сутки, 3. группа (n=124) - аписабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии и риску тромбоэмболических и геморрагических осложнений. (таб1)

Срок наблюдения составил 2 года с момента введения. Пациентов опрашивали по телефону ежеквартально для выявления тромбоэмболических и/или кровотечений, смертности от всех причин и оценки приверженности лечению

Полученные данные анализировали с

Таблица 2. Частота осложнений в исследуемых группах
Table 2. Rate of complications in the groups

Осложнение / Complication	Ривароксабан Rivaroxaban	Дабигатрана этексилат Dabigatran etexilate	Аписабан Arixaban
Инсульт / системная эмболия / Stroke / systemic embolism	1 (0,8%)	-	-
Большие кровотечения, потребовавшие госпитализации: Large bleedings required hospital admission:			
гематурия / hematuria	2 (1,6%)	3 (2,7%)	1 (0,8%)
кровотечения из ЖКТ / gastrointestinal bleedings	2 (1,6%)	1 (0,9%)	-
внутричерепное кровотечение / intracranial bleeding	-	1 (0,9%)	-
маточное кровотечение / uterine bleeding	1 (0,8%)	-	1 (0,8%)
Большие кровотечения в целом / Large bleedings, total	4 (4,2%)	4 (4,5%)	2 (1,6%)
Летальность по другим причинам (острый инфаркт миокарда) Death for any reason (acute myocardial infarction)	1 (0,8%)	1 (0,9%)	-

помощью программы Microsoft Office Excel 2011 и общедоступных статистических онлайн-калькуляторов. Клинические характеристики представлены с использованием описательных статистических методов (среднее значение, проценты). Достоверность различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми на $p < 0,05$

Результаты и обсуждение. На практике профилактику кардиоэмболических осложнений у больных с ФП проводят с помощью пероральных антикоагулянтов различных фармакологических групп. Побочные реакции возникали во всех исследованных группах в течение 2 лет наблюдения (табл. 2). Ни в одном случае не было летальных исходов от инсульта.

Статистически значимых различий в частоте кардиоэмболических осложнений между группами не было. В группе аписабана было меньше геморрагических осложнений, не достигающих статистической значимости.

Исследование подтвердило результаты нескольких рандомизированных исследований, показавших, что ПОАК могут эффективно и относительно безопасно предотвращать кардиоэмболические осложнения у пациентов с ФП. Препараты с прямым действием на активированный фактор свертывания крови X и тромбин включены в качестве препаратов первого ряда в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ФП для профилактики кардиоэмболических осложнений. Достоверных различий в применении того или иного препарата у пациентов в возрасте от 50 до 75 лет и клиренсе креатинина не менее 50 мл/мин выявлено не было.

Заключение. Тромбоэмболические

осложнения вызывают значительные социально-экономические потери как от прямых затрат на здравоохранение (неотложная медицинская помощь, длительное лечение, дорогостоящее лечение и др.), так и косвенных экономических потерь вследствие длительной нетрудоспособности, длительной медикаментозной терапии, инвалидности и преждевременных родов.

Профилактика кардиоэмболических осложнений более важна для продления жизни человека, чем антиаритмическое лечение, направленное на поддержание синусового ритма. Эффективное антитромботическое лечение позволяет значительно снизить риск неблагоприятных исходов у пациентов с ФП. В ходе работы было подтверждено большое количество данных рандомизированных исследований о способности ПОАК эффективно предотвращать тромбоэмболические осложнения у больных с ФП. Ранее нами было проведено аналогичное исследование «Проспективная обсервационная оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий», результаты которого были опубликованы в 2023 году. Однако цель исследования была иной, и в группе сравнения было меньше пациентов. Важной особенностью данного исследования является то, что результаты были получены в реальной клинической практике с репрезентативной группой участников.

Хорошо известно, что пожилой возраст несет дополнительные риски тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В ходе исследования ПОАК продемонстрировали неоспоримую и сопоставимую эффективность и безопасность у пациентов старше 50 лет.

References / Список литературы / Iqtiboslar

1. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Филатов А.Г. и др. Изолированная форма фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2006;3(2):39–47.
2. Кузнецов А.Н., Виноградов О.И., Рыбалко Н.В. Современные подходы к анти тромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(спецвыпуск 2):28–39.
3. Моисеев С.В. Когда и как принимать дабигатран при фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(6):819–825.
4. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. (Электронный ресурс.) URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. (дата обращения: 24.04.2021).
6. Машин В.В., Барашков Н.С., Пинкова Е.А., Хайруллин Р.М. Клинико-экономический анализ лечения ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(3):579–582.
7. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577–617. DOI: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74.
8. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в России в 2018 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):3–48.
9. Тучков А.А., Гоголашвили Н.Г., Яскевич Р.А. Состояние и адекватность антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в клинической практике. *Лечащий врач*. 2018;7:7–10.
10. Новикова Н.А., Сорокина Е.Г., Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. Влияние гендерных факторов на характер анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2009;58:21–25.
9. Морозов Ю.А., Чарная М.А., Исаева А.М. Пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек (обзор литературы). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(6):92–95.
12. Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат. *Качественная клиническая практика*. 2017;3:53–60.
13. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(2):158–166.
14. Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В. и др. Оценка эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в проспективном наблюдении. *Атеротромбоз*. 2019;(2):94–102.
10. Ziyadullaev S. et al. The effect of budesonide on the quality of life in patients with bronchial asthma // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 1760-1766.
11. Yusufovna K. N. et al. Pharmacogenetics-A New Word in the Treatment of Rheumatoid Arthritis // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. – 2021. – С. 259-265.
12. Rubenovna A. I. et al. DIAGNOSTIC VALUE OF IL-8 AND IL-12 IN VARIOUS FORMS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE // *Asian journal of pharmaceutical and biological research*. – 2022. – Т. 11. – №. 2.
13. Rubenovna A. I. et al. Assessment Of The Degree Of Endothelial Dysfunction In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated By Chronic Heart Failure // *Int. J. of Aquatic Science*. – 2021. – Т. 12. – №. 3. – С. 2917-2922.