

# ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, РЕЗУЛЬТАТЫ EUROBSERVATIONAL RESEARCH PROGRAMME ON AF (EORP-AF) GENERAL LONG-TERM REGISTRY

## PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION, RESULTS EUROBSERVATIONAL RESEARCH PROGRAMME ON AF (EORP- AF) GENERAL LONG-TERM REGISTRY

**S. Iureva  
I. Baluyev**

*Summary.* Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias of the 21st century, which significantly increases the risk of thromboembolic complications. Oral anticoagulants reduce the risk of feasibility studies in patients with AF. The purpose of the article — according to the results of EORP-AF register to analyze the clinical course of non-valvular AF, to assess the frequency of oral anticoagulants in patients with non-valvular AF in different countries of the world, as well as to determine the factors that affect the frequency of appointment of antagonists and non-antagonists of vitamin K in real practice of the doctor.

*Keywords:* atrial fibrillation, thromboembolic complications, stroke, oral anticoagulants, warfarin, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban.

**Юрьева Светлана Владимировна**

К.м.н., ГБОУ ВПО «Северный государственный  
медицинский университет» Минздрава РФ  
Silviya5@yandex.ru

**Балуев Иван Николаевич**

Врач-терапевт, ГБУ Архангельской области  
«Котласская центральная городская больница имени  
святителя Луки»  
lv.balueff@yandex.ru

*Аннотация.* Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенных аритмий 21 века, которая значительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Назначение пероральных антикоагулянтов уменьшает риск развития ТЭО у пациентов с ФП. Цель статьи — по данным результатам EORP-AF регистра провести анализ клинического течения неклапанной ФП, оценить частоту назначения оральных антикоагулянтов пациентам с неклапанной ФП в различных странах мира, а так же определить факторы, которые влияют на частоту назначения антагонистов и не-антагонистов витамина К в реальной практике врача.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, инсульт, пероральные антикоагулянты, варфарин, ривароксабан, дабигатран, аписабан, эдоксабан.

### Список сокращений

АВК — антагонисты витамина К.  
АГ — артериальная гипертензия.  
ИБС — ишемическая болезнь сердца.  
ИМ — инфаркт миокарда.  
НПОАК — непрямые пероральные антикоагулянты  
ПОАК — пероральные антикоагулянты  
ТИА — транзиторная ишемическая атаки.  
ТЭО — тромбоэмболические осложнения.  
ФП — фибрилляция предсердий.  
ХБП — хроническая болезнь почек.  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность.  
AF — atrial fibrillation.  
EHRA — шкала симптомов фибрилляции предсердий.

HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений.

CHA2DS2-VASc — детальная шкала оценки риска мозгового инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП.

### Введение

Увеличение числа пожилых людей во всем мире, приводит к увеличению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), данная аритмия является самой распространенной и устойчивой аритмией [1,2]. ФП значительно увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1], только назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) может снизить этот риск. Одним из наиболее длительно используемых оральных антикоагулянтов является варфарин (анта-

гонист витамина К (АВК)), но в последнее десятилетие появились не прямые пероральные антикоагулянты (НПОАК), или неантагонисты витамина К (последнее название одобрено обновленным документом Европейской ассоциацией ритма сердца) [3] которые так же эффективно и безопасно применяют у пациентов с неклапанной ФП. В последние годы существует необходимость оценки фактического практического применения данных препаратов в реальной практике врача. В сентябре 2017 года были опубликованы данные EURObservational Research Programme on AF (EORP-AF) General Long-Term Registry [4], который является первым крупномасштабным, обсервационным, проспективным, многоцентровым Регистром основной целью которого явилось в различных странах мира проанализировать клинические особенности пациентов с ФП и оценить использование пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП, в соответствии с клиническими рекомендациями, а так же определить факторы, влияющие на применение АВК и НПОАК в реальной клинической практике. В Регистр включали пациентов с впервые возникшей ФП из 27 стран мира — 11 096 пациентов (из Российской Федерации в Регистр было включено 405 пациентов). Страны-участницы были сгруппированы в европейские регионы следующим образом: (I) Северная Европа — Дания, Эстония, Латвия, Норвегия, Великобритания; (II) Западная Европа-Бельгия, Германия, Нидерланды, Франция, Швейцария; (III) Восточная Европа-Болгария — Грузия, Чешская Республика, Казахстан, Кыргызстан, Польша, Румыния, Россия; и (IV) Юг Европа — Албания, Македония, Италия, Мальта, Черногория, Португалия, Сербия, Испания, Турция.

Был разработан специальный протокол исследования пациентов с неклапанной ФП, в последующем все страны мира вносили данные пациентов в единый электронный отчет, критериями включения были: зарегистрированная ФП по ЭКГ, холтеровскому мониторингованию в течение 12 месяцев до начала исследования; возраст пациентов 18 лет и старше; наличие письменного согласия пациента, критериями исключения явились: отсутствие объективного доказательства ФП; участие в EORP-AF ранее. Риск ТЭО оценивали по шкале CHA2-DS2-VASc, риск кровотечений оценивали по шкале HAS-BLED, наличие симптомов оценивали по шкале EHRA.

## Результаты

С октября 2013 года по сентябрь 2016 года 27 стран, 250 центров отобрали 11096 пациентов с неклапанной впервые диагностированной ФП: 40,7% женщин; пациенты в возрасте 71 (63–77) лет. Из них 5303 (47,8%) пациентов были включены амбулаторно, 5161 (68,5%)

пациентов проходили лечение в специализированных центрах и 5792 (52,2%) пациента были госпитализированы.

В зависимости от форм ФП, наиболее часто диагностировали постоянную форму ФП 33,5% (3718 пациентов), у 25,7% (2850 пациентов) была диагностирована пароксизмальная форма ФП, персистирующую форму имели 19,1% (2124 пациентов), длительно персистирующую 4,3% (477 пациентов).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была диагностирована у 3058 (29,3%) пациентов, из них 1347 (44%) перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ). Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали у 6831 (62,1%) пациента, сердечная недостаточность (СН) — у 4343 (39,5%) пациентов, из которых 1556 (35,9%) пациентов имели III и IV ФК (по NYHA). Перенесенные ТЭО в анамнезе (перенесенный инсульт, ТИА или системная эмболия в анамнезе) были диагностированы у 1274 (11,6%) пациентов, хроническая болезнь почек (ХБП) зафиксирована у 1379 (12,5%) пациентов. Большинство пациентов имели очень высокий риск развития ТЭО, медиана (IQR) CHA2DS2-VASc была равна 3 (2–4).

## Исходные клинические характеристики и предшествующая клиническая история

Пациенты с впервые выявленной ФП чаще были госпитализированы 1172 (67,7%), чем пациенты с другими формами ФП ( $P < 0,0001$ ). Постоянную форму ФП чаще диагностировали у более пожилых пациентов, средний возраст 75 лет, чем пациенты с пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей формой ФП (у всех — средний возраст 68 лет) ( $P < 0,0001$ ). Так же у пациентов с постоянной формой ФП чаще встречалась артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, клапанная болезнь и дилатационная кардиомиопатия (все  $P < 0,0001$ ). И наоборот, инфаркт миокарда, чаще возникал у пациентов с впервые выявленной ФП 217 (53,2%), ( $P = 0,0007$ ). По клиническому течению, реже проявлялись симптомы аритмии у пациентов с постоянной формой ФП 2257 (60,7%) ( $P < 0,0001$ ). У женщин чаще была диагностирована пароксизмальная форма ФП — 1290 (45,3%) ( $P < 0,0001$ ). Идиопатическая форма ФП чаще встречалась у пациентов с впервые выявленной и пароксизмальной формой ФП (206 (11,9%) и 333 (11,7%) соответственно, ( $P < 0,0001$ )). Среди сопутствующих факторов риска: сахарный диабет и отсутствие регулярных физических нагрузок, чаще встречались у пациентов с постоянной ФП (1074 (29,1%) и 1625 (51,0%) соответственно, ( $P < 0,0001$ )), тогда как липидные нарушения чаще были диагностированы у пациентов с пароксизмальной ФП 1211 (44,0%),

длительно персистирующей ФП 192 (43,0%) и постоянной ФП 1539 (43,2%) ( $P < 0,0001$ ). Активное курение более распространено у пациентов с впервые выявленной ФП 219 (13,2%) ( $P < 0,0001$ ). При постоянной форме ФП у пациентов более распространены такие состояния как: хроническая обструктивная болезнь легких 458 (12,4%), тромбоэмболические события в анамнезе 513 (14,0%), перенесенный инсульт 318 (8,7%), геморрагические события в анамнезе 281 (7,7%), заболевание периферических сосудов 388 (10,7%) и хроническая болезнь почек 656 (17,9%) (все  $P < 0,0001$ ).

### Антикоагулянтная терапия

В соответствии с клиническими рекомендациями назначение антитромботической терапии пациентам с ФП, зависит от риска ТЭО [5], в данном регистре пациенты с постоянной формой ФП имели более высокий балл риска развития ТЭО по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  — 4,0 (3,0–5,0) в отличие от пациентов с впервые выявленной, пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формой ФП, где риск ТЭО по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  составил 3,0 (2,0–4,0) ( $< 0,0001$ ), а средний балл составил  $3,14 \pm 1,77$ . Данные цифры говорят о том, что в регистре EORP-AF получены сопоставимые результаты со многими исследованиями, так в регистре GARFIELD-AF [6] средний балл по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  составил  $3,2 \pm 1,6$ ; количество баллов  $\geq 2$  было диагностировано у 84,4%; в Euro Heart Survey on AF [7] средний балл по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  —  $3,0 \pm 1,8$ ; по данным Российских исследований наши пациенты имеют более высокие риски ТЭО, чем в Европе, так в исследовании ПРОФИЛЬ [8] средний балл по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  составил  $3,4 \pm 1,8$ , среди пациентов регистра РЕКВАЗА ФП [9] четыре и более балла по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  имели 78,7% пациентов, а в Архангельском регистре 99% пациентов имели 2 и более балла по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$  [10].

В регистре EORP-AF риск кровотечения оценивали по шкале HAS-BLED, среднее значение составило  $1,56 \pm 1,07$ , это показатели значительно отличаются от данных полученные в России, где 3 и более баллов по шкале HAS-BLED были диагностированы у 57%, но в последние годы наблюдается тенденция к уменьшению пациентов с очень высоким риском кровотечения [11] в других, выше представленных регистрах, данных о среднем значении риска кровотечений по шкале HAS-BLED не было представлено.

Частота назначения ПОАК значительно варьируется и составляет от 14 до 82%, реже всего ПОАК назначают в Китае и Африке [12], так же очень низкий процент назначения ПОАК наблюдается в Российской Федерации, так в Рязанском регистре РЕКВАЗА [9] частота назначения ПОАК составила 4,2%, в Архангельском регистре —

30,3% [10]. Поданным регистра GARFIELD-AF [6] ПОАК получали 63,1% пациентам при впервые выявленной ФП, в другом регистре PREFER [8], ПОАК используют примерно в 82,3% случаев у пациентов с ФП. Первым регистром, который показал очень высокую частоту применения ПОАК у пациентов с ФП явился регистр EORP, где в 84,9% случаев пациентам назначали ПОАК, в России эта цифра составила — 58%. Самой высокой частотой назначения ПОАК составила у пациентов персистирующей, длительно персистирующей и постоянной формой ФП — 1919 (90,7%), 437 (92,2%), 3338 (89,9%) соответственно. Но до сих пор сохраняется тенденция к низкой частоте назначения ПОАК у пациентов с впервые выявленной ФП 1354 (79,0%) и пароксизмальной формой ФП 2186 (77,1%). Эти данные соответствуют и регистру GARFIELD-AF [6], где ПОАК предпочитали назначать пациентам с устойчивыми формами аритмии и данным Российских исследований [13], где 53% пациентов с постоянной и персистирующей формой ФП получали ПОАК и только в 26% случаев ПОАК были назначены при пароксизмальной форме ФП.

Из всех ПОАК, врачи чаще всего назначают АВК — варфарин, так в EORP-AF более половины пациентам 5544 (50,2%) был назначен варфарин, особенно чаще его назначали пациентам при постоянной форме ФП 2506 (67,5%) и длительно персистирующей форме ФП 258 (54,4%), реже всего варфарин назначался при впервые выявленной ФП 596 (34,8%) ( $P < 0,0001$ ). Российские данные соответствуют, где остается очень высокий процент назначения именно АВК [9, 13, 14], но в России это может быть связано именно с финансовыми барьерами [15]. В рандомизированных клинических исследованиях НПОАК: дабигатран (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), ривароксабан (Xarelto, Bayer), апиксабан (Eliquis, Pfizer/Bristol-Myers Squibb), эдоксабан (Savaysa, Daiichi Sankyo) были признаны более безопасными и эффективными [16, 17, 18, 19] по сравнению с варфарином. Частота назначения НПОАК в регистре EORP-AF составила 3835 (34,8%), чаще их назначают при впервые диагностированной ФП — 758 (44,3%) и пациентам с персистирующей формой ФП — 972 (46,0%) ( $P < 0,0001$ ). По структуре назначения НПОАК предпочтения отдают ривароксабану — 1817 (16,5%), апиксабан назначен 1058 (9,6%) пациентам, дабигатран — 855 (7,7%), эдоксабан — 105 (1,0%) пациентам. В сравнении с данными полученными в Архангельском регистре, ривароксабан так же чаще назначают пациентам с неклапанной ФП — 74% случаев; дабигатран — 10,6% и апиксабан — 8,5%; эдоксабан в России в настоящее время еще не зарегистрирован.

Назначение ПОАК зависит от риска ТЭО по шкале  $CHA_2DS_2-VASc$ , так в EORP-AF впервые показали очень высокий процент назначения пациентам ПОАК при низ-

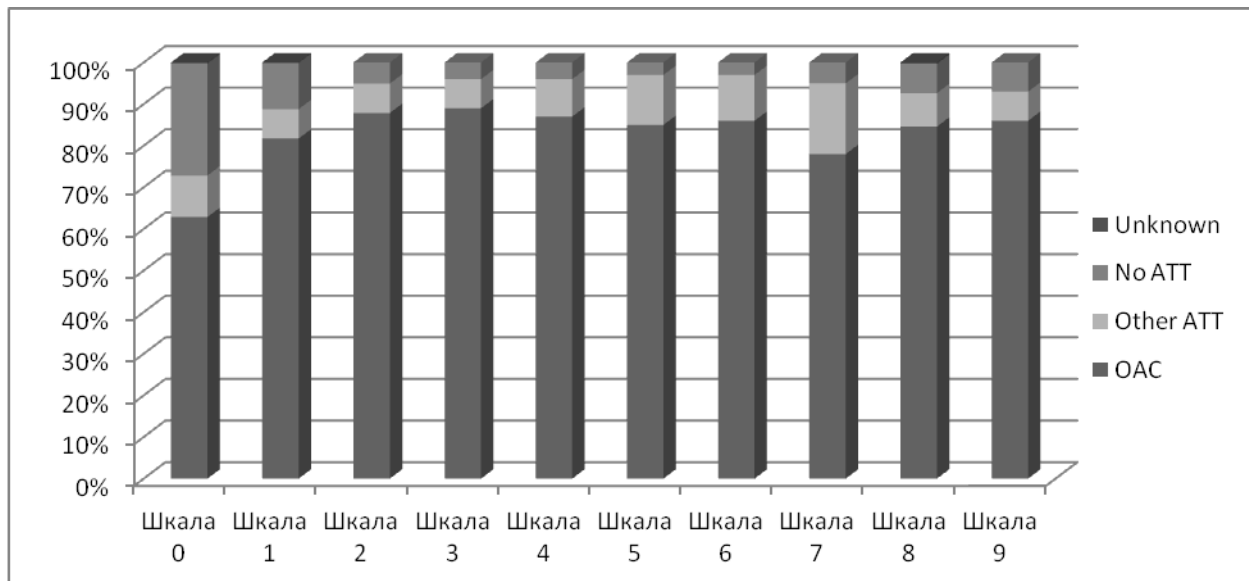


Рис. 1. Назначение пероральных антикоагулянтов в зависимости от риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc

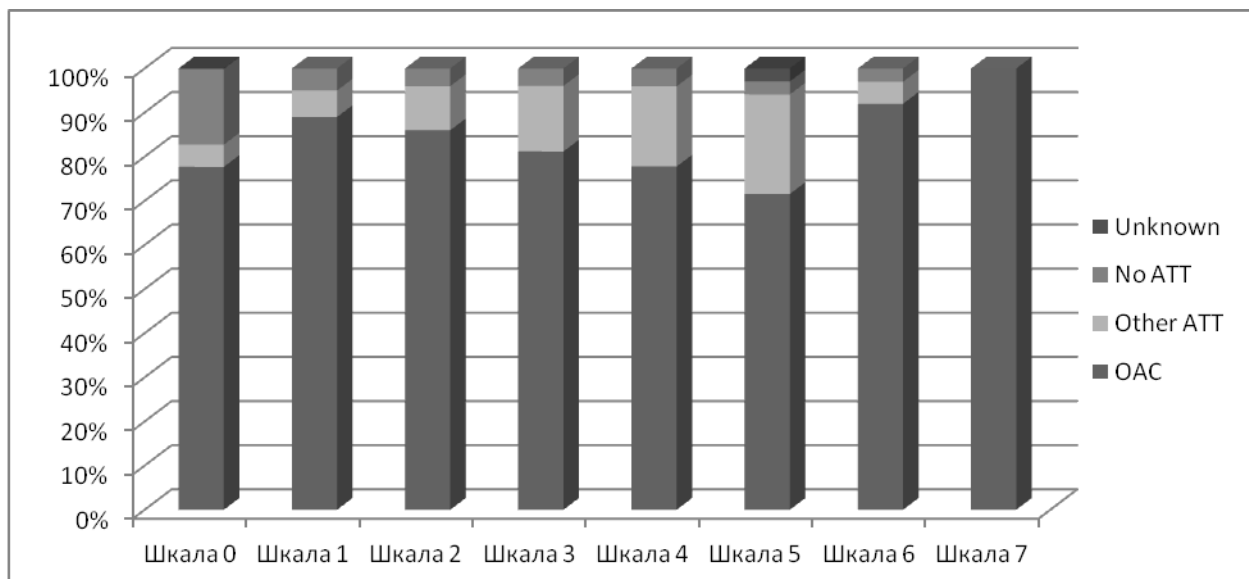


Рис. 2. Назначение пероральных антикоагулянтов в зависимости от риска кровотечений по шкале HAS-BLEED

ком риске ТЭО (CHA2DS2-VASc 0 у мужчин) пероральные антикоагулянты назначили 447 (62,8%) пациентам (рис. 1), а у пациентов с более высокими показателями риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc использование пероральных антикоагулянтов было постоянно высоким (78,3% — 88,8%).

В зависимости от риска кровотечений по шкале HAS-BLED использование ПОАК было высоким и составило

от 73,3% до 100%, не зависимо от количества баллов (рис. 2).

В EORP-AF ПОАК чаще назначали пациентам более старшего возраста — 71,0 (63,0–77,0) ( $P < 0,0001$ ) эти пациенты имели более распространенные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как: сахарный диабет 2182 (23,4%) ( $P = 0,0113$ ); липидные нарушения 3792 (42,2%) ( $P = 0,002$ ), артериальную гипертензию

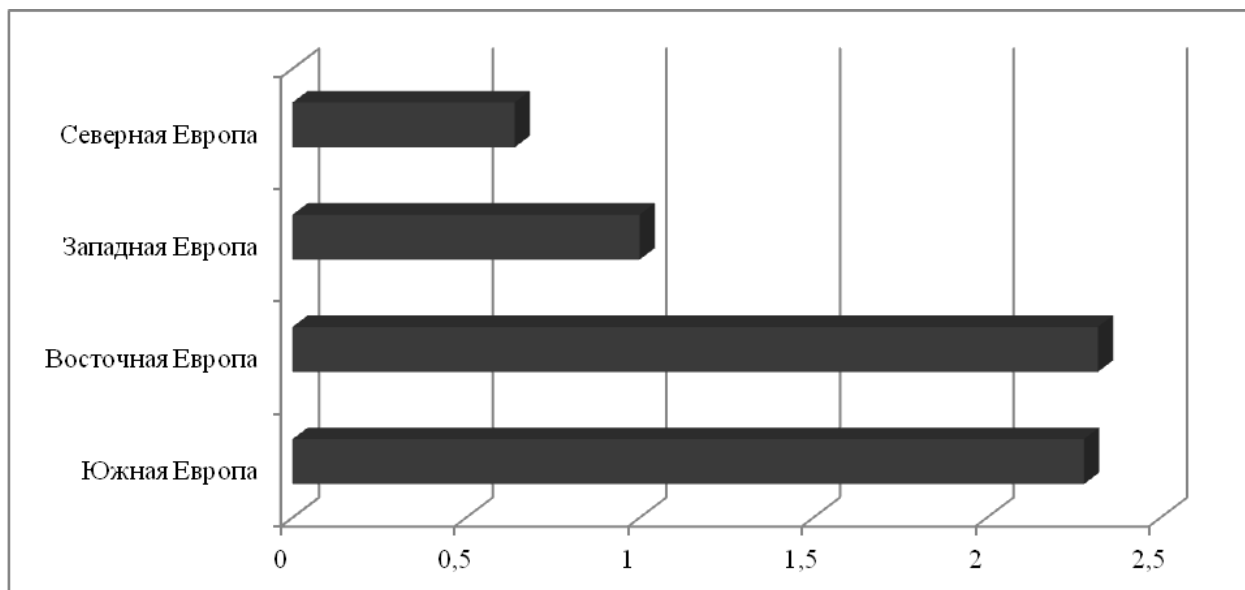


Рис. 3. Распространение лечения пероральными антикоагулянтами и соотношение антагонисты витамина К/новые пероральные антикоагулянты при выписке по регионам

5978 (64,3%) ( $P < 0,0001$ ), ТЭО в анамнезе 1132 (12,2%) ( $P < 0,0001$ ) из них инсульт был у 602 (6,5%) ( $P = 0,0062$ ) пациентов.

НПОАК чаще назначали более молодым пациентам  $69,04 \pm 11,32$  лет ( $P < 0,0001$ ); пациентам с идиопатической формой ФП 342 (8,9%) ( $P < 0,0001$ ) и достоверно чаще при впервые выявленной ФП 758 (12,1%) ( $P < 0,0001$ ). Варфарин был назначен чаще пациентам: с артериальной гипертензией — 3641 (66,2%); ИБС — 1666 (32,3%); перенесенным ИМ — 730 (14,1%); пациентам со стабильной стенокардией — 519 (10,1%); ХСН — 2503 (45,4%); легочную гипертензию — 489 (9,0%); СД — 1399 (25,4%); дислипидемию — 2338 (44,0%); с гиподинамией — 2168 (45,2%); заболеваниями периферических артерий — 481 (8,9%) и ХБП — 767 (14,0%) (везде  $P < 0,0001$ ).

По частоте назначения НПОАК в настоящее время лидерами являются Северная и Западная Европа (рисунок 3), так в Северной Европе — 709 (18,5%) пациентов получают НПОАК, а в Западной Европе — 1601 (41,7%)

(оба  $P < 0,0001$ ). В Восточной и Южной Европе превалирует назначение варфарина 1146 (20,7%) и 2349 (42,4%) соответственно ( $P < 0,0001$ ). При анализе частоты назначения НПОАК в зависимости от даты включения пациентов в исследование, отмечается значительная тенденция увеличения назначения НПОАК в последние годы с 0,4% в 2013 году до 39,4% в 2016 году ( $P < 0,0001$ ).

Данные регистра помогли, оценить частоту назначения ПОАК на современном этапе, где было показано более низкое назначение ПОАК у пациентов с высоким риском ТЭО и высоким риском кровотечений, в тоже время эти препараты часто использую у пациентов с низким риском развития ТЭО. Отмечается положительная тенденция к увеличению назначения ПОАК у пациентов, за счет увеличения назначения НПОАК в последние годы. Чаще НПОАК назначают в странах Северной и Западной Европы, основными предикторами назначения НПОАК явились: возраст пациентов, наличие идиопатической формы ФП или впервые диагностированная ФП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhoff 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 // *Eurpace*. 2016; 18: 1609–78.
2. Boriani G., Diemberger I., Martignani C., Biffi M., Branzi A., The epidemiological burden of atrial fibrillation: a challenge for clinicians and health care systems // *Eur Heart J*. 2006; 27: 893–4.
3. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. Update. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. // *Eurpace*. 2015; 17: 1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309.

4. Boriani G., Proietti M., Laroche C., Fauchier L., Marin F., Nabauer M., Potpara T., Dan G., Kalarus Z., Diemberger I., Tavazzi L., Aldo P. Maggioni and Gregory Y. Lip, on behalf of the EORP-AF Long-Term General Registry Investigators† Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry // *Europace*. 2017; Sep 14. doi: 10.1093/europace/eux301.
5. Kirchhoff P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. 2016;37: 38: 2893–2962.
6. Bassand J., Accetta G., Camm A., et al., for the GARFIELD-AF Investigators. Two year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF // *Eur Heart J*. 2016;37: 860–867. Euro Heart Survey on AF
7. Krichhof P., Ammentrop B., Darius H., et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the prevention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) // *Europace*. 2014;16:6–14.
8. Лукьянов М., Бойцов С., Якушин С., 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): 366–377.
9. Сердечная Е.В., Юрьева С.В., Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача // *Кардиология*. 2015; 55: 12: 36–41.
10. Сердечная Е., Юрьева С., Рябая И., Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в практике врача терапевта // *Трудный пациент* 2016; 5: 4: 7–10.
11. Healey J., Oldgren J., Ezekowitz M., et al., on behalf of the RE-LY Atrial Fibrillation Registry and Cohort Study Investigators. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study // *Lancet*. 2016;388:1161–1169.
12. Рычков А., Хорькова Н., Минулин А. Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // *Вестник аритмологии*. 2017; 87: 29–32.
13. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Надбайкинз А.М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? // *Кардиология*. 2015; 55 (6): 34–39.
14. Camm A., Pinto F., Hankey G., et al. Writing committee of the action for stroke prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation // *Europace*. 2015;17(7):1007–1017.
15. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
16. Patel M., Mahaffey K., Garg J. et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (10): 883–891.
17. Granger C., Alexander J., McMurray J., et al, for ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. // *N Engl J Med*. 2011; 365 (11): 981–992.
18. Giugliano R., Ruff C., Braunwald E., et al. Endoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. // 2013; 28; 369 (22): 2093–104.