

ANTICOAGULANT THERAPY IN EVERYDAY CLINICAL PRACTICE: DATA OF THE RETROSPECTIVE CROSS-SECTIONAL STUDY

V.A. Sulimov, D.A. Napalkov*, A.A. Sokolova, A.V. Jilenko, O.S. Anikina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the structure and incidence of the in-hospital anticoagulants prescription in patients at high risk of thromboembolic events (TEE) and to evaluate clinical characteristics of anticoagulated patients (by the example of the University Clinical Hospital (UCH) №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (FMSMU)).

Material and methods. The cross-sectional retrospective study held in UCH №1 of the FMSMU, enrolled 677 patients with atrial fibrillation (AF) for whom the prevention of TEE was indicated.

Results. Of 677 analyzed cases (women 70%, men 30%) only 61% of the patients received appropriate anticoagulant therapy. Warfarin was prescribed in 73% of the cases, of them unsatisfactory international normalized ratio (INR) control (time in therapeutic range less than 60%) was revealed in 79%. 8.45% of the vitamin K antagonist treated patients developed hemorrhagic complications. 16% of the patients received novel oral anticoagulants (dabigatran – 14%, rivaroxaban – 2%). Bleeding was fixed in 4.2% of the dabigatran treated patients and in 14.3% - in case of rivaroxaban therapy.

Conclusion. More than a third of non-valvular AF patients receive inadequate antithrombotic therapy in routine clinical practice. 75% of the anticoagulated patients are prescribed the vitamin K antagonists (typically warfarin) as a traditional anticoagulant. At that, only in 21.7% of the patients receiving vitamin K antagonists, this therapy may be considered adequate. Low incidence rate of the novel oral anticoagulants prescription despite the advantages of such treatment also calls attention.

Key words: atrial fibrillation; thromboembolic events; novel oral anticoagulants; vitamin K antagonists.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):116-123

Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования

В.А. Сулимов, Д.А. Напалков*, А.А. Соколова, А.В. Жиленко, О.С. Аникина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Цель. Изучить структуру и частоту назначений антикоагулянтов в стационаре (на примере Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Первого московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова) среди пациентов с высоким риском развития тромбозомболических осложнений (ТЭО), а также клинические характеристики пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

Материал и методы. Одномоментное поперечное ретроспективное исследование, проведенное в УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, включило 677 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которым показана профилактика ТЭО.

Результаты. Из 677 проанализированных пациентов (70% женщин, 30% мужчин) лишь 61% получают показанную им антикоагулянтную терапию. На долю варфарина пришлось 73%. Среди пациентов, получающих варфарин, в 79% случаев выявлен неудовлетворительный контроль международного нормализованного отношения (МНО) вследствие пребывания вне терапевтического окна менее 60% времени. У 8,45% пациентов, получавших антагонисты витамина К, развились геморрагические осложнения. Новые пероральные антикоагулянты получали 16% пациентов (14% – дабигатран, 2% – ривароксабан). На долю пациентов, получавших дабигатран, пришлось 4,2% кровотечений (от числа получавших данный препарат), на ривароксабан – 14,3%.

Заключение. Более трети пациентов с ФП неклапанной этиологии в рутинной клинической практике получают неадекватную антиромботическую терапию. Примерно в 75% случаев в качестве антикоагулянта пациентам традиционно назначаются антагонисты витамина К (чаще всего – варфарин). В то же время только у 21,7% больных, получающих антагонисты витамина К, данный вид терапии можно признать адекватным. Также обращает на себя внимание низкий процент назначения новых пероральных антикоагулянтов, несмотря на имеющиеся преимущества данной терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбозомболические осложнения, новые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):116-123

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Correctly organized retrospective studies – registries - allow to estimate the efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in routine clinical practice. Retrospective studies and registries organization make it possible to get an insight into a real clinical practice in different regions or medical centers. Registries allow to identify risk groups and assess medical care and patients' quality of life [1].

AF is the most common heart rhythm disorder that impacts heart hemodynamics and is associated with increased mortality rates due to stroke and sys-

Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии в рутинной клинической практике возможна с помощью проведения правильно организованных ретроспективных и наблюдательных исследований – регистров. Ретроспективные исследования и создание регистров в медицине позволяют получить реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в различных регионах или медицинских учреждениях. По данным регистра могут быть выделены определенные группы риска, а также оценено оказание медицинской помощи и качество жизни пациентов [1].

Author's information:

Vitaly A. Sulimov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy N 1, Department of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor of the same Chair
Anastasiya A. Sokolova – MD, Cardiologist of Treatment and Diagnostic Unit of the University Clinical Hospital №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Anna V. Jilenko – MD, Cardiologist of the same Unit

Olga S. Anikina – MD, Resident Doctor of Chair of Faculty Therapy N 1, Department of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор той же кафедры

Соколова Анастасия Андреевна – врач-кардиолог лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Жиленко Анна Владимировна – врач-кардиолог того же отделения
Аникина Ольга Сергеевна – клинический интерн кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

temic thromboembolism. It also promotes heart failure and quality of life deterioration [2-4]. AF prevalence is about 4.5 million people in European countries and more than 3 million people in the USA [5]. AF prevalence among adult population is about 0.5–2% [6-8], at that, it can achieve 10-15% in the elderly. [3,9]. According to Go A.S. et al. data AF incidence rate runs up to 3.8% in people above 60 years old and to 9% in those above 80 years old [10]. Taking into account the growing life expectancy trend in developed countries, increased AF prevalence can be noted, resulting in the increment of thromboembolic events (TEE). That is why AF demands special control and attention, including measures for prevention of adverse events [2,4].

Unfortunately, aspirin still remains one of the main drugs for antithrombotic therapy in a number of cases. "Standard" treatment with warfarin (vitamin K antagonist – VKA) presents some problems due to the difficulty in dose titration and failure to control INR in a number of regions. There are novel oral anticoagulants which have recently entered the Russian pharmaceutical market, among them: dabigatran, rivaroxaban and apixaban. These drugs have such indication as "stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation". Despite data from multicenter clinical trials, none of the guidelines presents comparative evaluation of their use (including efficacy and safety).

The aim of the study was to evaluate the real incidence of anticoagulants prescription in patients at high TEE risk and to assess clinical characteristics of patients receiving anticoagulant treatment in the hospital (through the example of the University Clinical Hospital (UCH) №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

Material and methods

Retrospective cross-sectional study of patients with non-valvular AF with respect to the presence or absence of an adequate anticoagulant therapy was conducted on the base of the UCH №1 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. A total of 2000 hospital charts for period from 2011 to 2014 years were analyzed, among them 677 cases of non-valvular AF had been selected (Fig. 1).

In accordance with the received data, such items as indications for oral anticoagulants administration, the presence or absence of anticoagulants in doctor's prescriptions, reasons for refusal of anticoagulant prescription and type of anticoagulant therapy were retrospectively assessed. Clinical characteristics of the patients included

ФП – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, влияющее на внутрисердечную гемодинамику, часто ассоциируемое с повышением смертности в связи с риском развития инсульта и системных тромбоэмболий, а также сердечной недостаточностью и ухудшением качества жизни пациентов [2-4]. Ее распространенность составляет 4,5 млн. человек в странах Евросоюза и более 3 млн. человек в США [5]. Среди взрослого населения заболеваемость ФП в среднем составляет 0,5-2,0% [6-8], а у пожилых и старых людей этот процент может достигать 10-15% [3,9]. Go A.S. с соавторами показали, что увеличение частоты ФП с возрастом достигает 3,8% среди людей старше 60 лет и 9% – старше 80 лет [10]. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни населения в развитых странах, можно отметить возрастающую распространенность ФП, и, как следствие, увеличение тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что требует особого контроля и внимания, проведения мероприятий по возможному предотвращению нежелательных явлений [2,4].

Среди основных препаратов для проведения антитромботической терапии, к большому сожалению, до сих пор в ряде случаев используется аспирин. Определенные трудности вызывает «стандартная» терапия варфарином (антагонист витамина К – АВК) в связи со сложностью подбора необходимой дозы, а в ряде регионов – и невозможностью контроля уровня МНО. Также на российском фармацевтическом рынке появились новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) – дабигатран, ривароксабан и апиксабан, имеющие показание к применению «профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии». Несмотря на данные многоцентровых клинических исследований, ни в одном из руководств не проводилась сравнительная оценка их применения (включавшая эффективность и безопасность).

Целью настоящего исследования является оценка реального числа назначений антикоагулянтов в стационаре (на примере Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им И.М. Сеченова) среди пациентов с высоким риском развития ТЭО, и уточнение клинических характеристик пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

Материал и методы

На базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование пациентов с ФП неклапанной этиологии на предмет наличия или отсутствия адекватной антикоагулянтной терапии. Всего было проанализировано более 2000 историй болезней за период с 2011 по 2014 гг., из которых отобрано 677 пациентов с ФП неклапанной этиологии (рис. 1).

По полученным данным ретроспективно проводилась оценка показаний к назначению пероральных антикоагулянтов, наличие или отсутствие в назначениях антикоагулянтной терапии, причины неназначения, и вид антикоа-

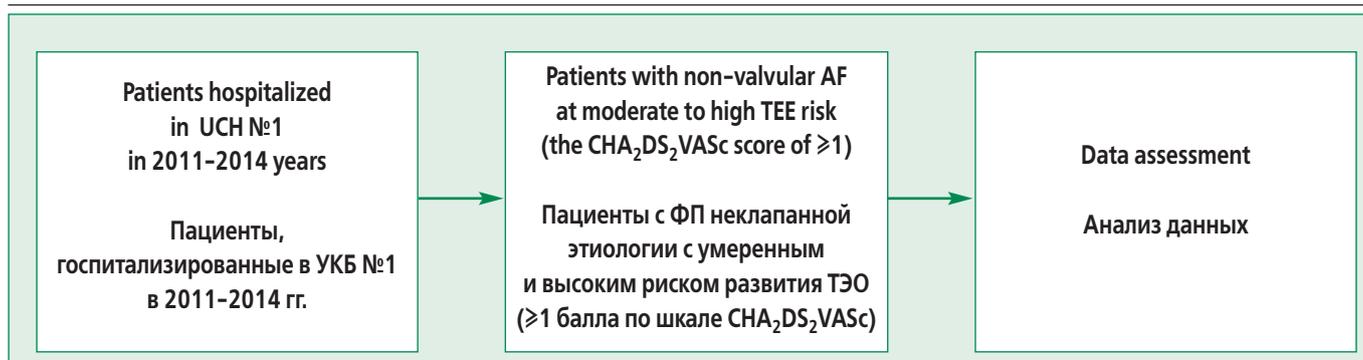


Figure 1. Design of the study

Рисунок 1. Дизайн исследования

such parameters as gender, age, TEE risk by the CHA₂DS₂-VASc score, bleeding risk by the HAS-BLED score, creatinine clearance by the Cockcroft-Gault formula, glomerular filtration rate by the MDRD formula, fibrinogen level and comorbidity presence (arterial hypertension, myocardial infarction, ischemic heart disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus type 1 and 2, history of transient ischemic attack or stroke). In case of the VKA prescription, the time in therapeutic range was calculated: percentage of time span when the INR overran the reference range (below 2 or above 3, respectively) subtracted from the 100% of the VKA intake time.

Evaluation of stroke and thromboembolic events risk

The risk was calculated using the CHA₂DS₂-VASc score [4]. The results were presented in points from 0 to 9. The score of 1 and more according to the European Society of Cardiology guidelines was considered as an indication for the use of drugs for the prevention of TEE. All patients with non-valvular AF on anticoagulant therapy were evaluated for the bleeding risk by the HAS-BLED score [4], total score of ≥ 3 indicated a high risk of bleeding.

Statistical analysis was conducted using the program package SPSS 21. Descriptive and variation statistics methods were used. Values were presented as $M \pm SD$ or Me (25%; 75%).

Results

Characteristics of the patients enrolled into the study

Among the enrolled patients with non-valvular AF ($n=677$; mean age 68 ± 11.8 years) 70.5% were women and 29.5% - men. Majority of the patients (98.4%) were at moderate or high risk for TEE occurrence – ≥ 1 by the CHA₂DS₂-VASc score (on the average – 3.9 points). In general, this cohort of pa-

гулянтной терапии. Клинические характеристики пациентов включали такие параметры, как пол, возраст, оценка риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта и скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD, уровень фибриногена, а также наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 1 и 2 типа, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе). Для пациентов, принимающих АВК, определялось время нахождения в терапевтическом окне (из 100% времени приема АВК вычитался процент времени выхода за референсные значения, МНО менее 2 или более 3, соответственно).

Оценка риска развития инсульта и тромбозмболических осложнений

При расчете риска использовалась оценочная шкала CHA₂DS₂-VASc [4]. Полученные результаты были представлены в баллах от 0 до 9. Показанием к назначению препаратов для профилактики ТЭО, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, было выявление у пациентов ≥ 1 баллов.

Всем пациентам с ФП неклапанной этиологии, получающим антикоагулянтную терапию, проводилась оценка риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED [4], сумма баллов > 3 указывала на высокий риск развития кровотечений.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета SPSS 21. Применены методы описательной и вариационной статистики. Величины представлены в виде $M \pm SD$ или Me (25%; 75%).

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Из пациентов, включенных в анализ ($n=677$; средний возраст $68 \pm 11,8$ лет), 70,5% пациентов с ФП неклапанной этиологии составили женщины, мужчины – 29,5%. Большинство пациентов (98,4%) имели умеренный и высокий

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients with atrial fibrillation (n=677)

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий (n=677)

Characteristics / Характеристики пациентов	Value / Значение
Men / Мужчины, n (%)	200 (29.5)
Women / Женщины, n (%)	477 (70.5)
Mean age, years / Средний возраст, лет	68 (19; 94)
Arterial hypertension / Артериальная гипертония, n (%)	587 (86.7)
Ischemic heart disease / Ишемическая болезнь сердца, n (%)	314 (46.4)
including previous myocardial infarction / в т.ч. инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	104 (15.4)
Diabetes mellitus type 1 and 2 / Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	125 (18.5)
Stroke / Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	101 (14.9)
Chronic heart failure / Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	52 (7.7)
Data are presented as Me (25%; 75%) or n (%)	
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или n (%)	

Table 2. Distribution of the patients according to the CHA₂DS₂-VASc score (n=677)

Таблица 2. Распределение пациентов по количеству баллов шкалы CHA₂DS₂-VASc (n=677)

Scores / Количество баллов	n (%)
0	11 (1.6)
1	59 (8.7)
2	99 (14.6)
3	127 (18.8)
4	145 (21.4)
5	112 (16.5)
6	71 (10.5)
7	31 (4.6)
8	20 (2.95)
9	2 (0.29)

tients was at a low risk for hemorrhagic complications (on the average 1.45 by the HAS-BLED score).

The main TET risk factors in non-valvular AF patients were as follows: hypertension, ischemic heart disease, including previous myocardial infarction, stroke, diabetes mellitus type 1 and 2 and congestive heart failure (Table 1).

Chronic kidney disease (CKD stages 3a, 3b, 4) with the significant decrease in glomerular filtration rate was revealed in 50.6% of the patients.

Tables 1-3 present characteristics of the patients enrolled into the study.

Table 3 shows distribution of the patients according to the HAS-BLED score.

The aspects of anticoagulant therapy

Only 63.4% of the patients admitted to hospital from 2011 to 2014 years at moderate and high TEE risk (>1 by the CHA₂DS₂-VASc score) received proper anticoagulant therapy. Aspirin was pre-

Table 3. Distribution of the patients by the risk of hemorrhagic complications (the HAS-BLED score; n=677)

Таблица 3. Распределение пациентов по риску геморрагических осложнений (баллы по шкале HAS-BLED; n=677)

Scores / Количество баллов	n (%)
0	128 (18.9)
1	226 (33.4)
2	227 (33.5)
3	81 (12)
4	14 (2)
5	1 (0.15)

риск развития ТЭО – ≥1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc (в среднем – 3,9 баллов). В целом данная когорта пациентов имела низкий риск развития геморрагических осложнений (в среднем 1,45 баллов по шкале HAS-BLED).

Среди основных факторов риска развития ТЭО у пациентов с ФП неклапанной этиологии выявлены артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), в т.ч. инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов и хроническая сердечная недостаточность (табл. 1). Хроническая болезнь почек (ХБП 3а, 3б, 4 стадии) со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации была выявлена у 50,6% пациентов.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1-3.

Распределение пациентов в зависимости от числа баллов по шкале HAS-BLED представлено в табл. 3.

Особенности антикоагулянтной терапии

Среди пациентов, находившихся в стационаре в период с 2011 по 2014 гг. с умеренным и высоким риском развития ТЭО (>1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) только 63,4% получали должную антикоагулянтную терапию. 24,2% больных был назначен аспирин, а в 12,4% случаев вовсе было принято решение воздержаться от проведения тром-

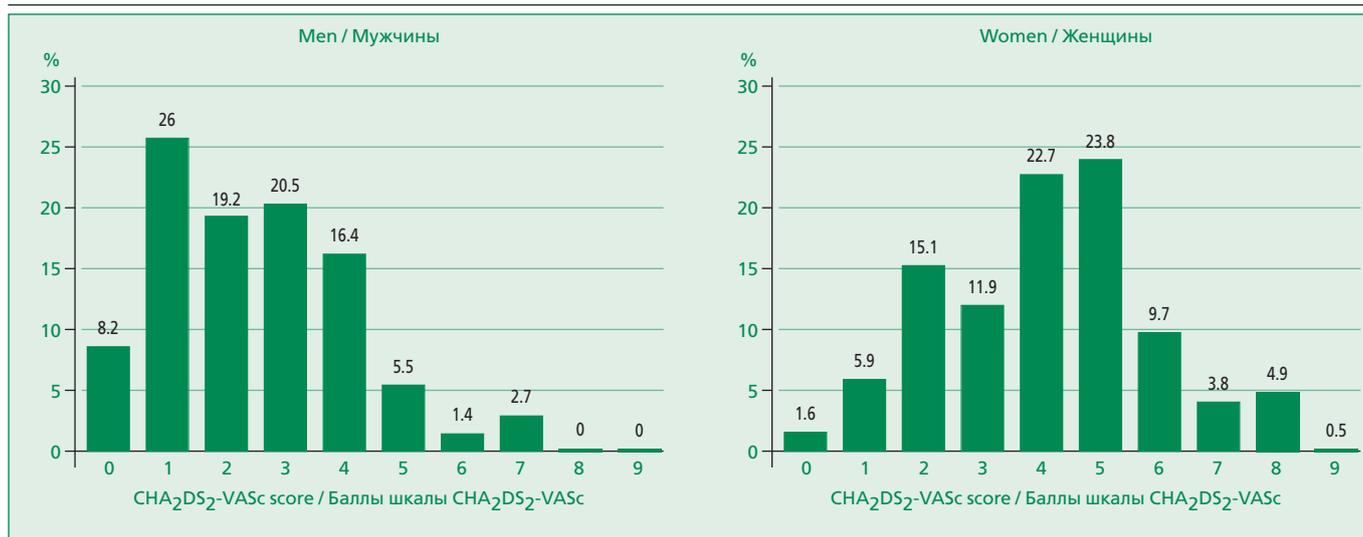


Figure 2. Distribution of the non-anticoagulated patients in accordance with the CHA₂DS₂-VASc score
Рисунок 2. Распределение по баллам шкалы CHA₂DS₂-VASc среди пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию

scribed for 24.2% of the patients, while in 12.4% of the cases thromboembolism prevention was completely absent. 92.4% of the non-anticoagulated women had TEE risk of >2 by the CHA₂DS₂-VASc score. In case of men the situation was better – high TEE risk among those who did not receive anticoagulant treatment was only 65.7%. Figure 2 demonstrates distribution of the non-anticoagulated patients by the CHA₂DS₂-VASc score.

Warfarin was prescribed in 73% of the patients, novel oral anticoagulants were distributed as follows: 22.4% of the patients received dabigatran and 4.6% - rivaroxaban. In 78.3% of those who received warfarin the INR was in the therapeutic range for less than 60% of the time (in the remaining 21.7% the INR was in the therapeutic range for more than 60% of the time). According to the generally accepted conception, this may testify to ineffective and/or unsafe therapy. 8.4% of those who received the VKA revealed complications of the treatment in the form of bleeding. Hemorrhagic events were also noted in 4.2% of the patients treated with dabigatran and in 14.3% of those who received rivaroxaban ($p=0.09$ as compared with dabigatran).

CHA₂DS₂-VASc score of at least 1 was present in 98% of the patients and, according to clinical guidelines, it indicated a high risk of stroke and the need for anticoagulant therapy. The presence of multiple risk factors was noted to increase the probability of bleeding. Risk factors included the following: heart failure, low left ventricle ejection fraction (<40%), hypertension, age above 75 years, diabetes mellitus, history of stroke or transient ischemic attack, other vascular diseases, age 65-74 years and female gender. Bleedings were more frequent in the group

бопрофилактики. Из женщин, не получавших антикоагулянтную терапию, в 92,4% риск тромбоземболических осложнений составил >2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. У мужчин ситуация была лучше, и высокий риск развития ТЭО среди не получавших антикоагулянтную терапию, составил только 65,7%. Распределение по баллам шкалы CHA₂DS₂-VASc среди пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, представлено на рис. 2.

Варфарин назначался 73% пациентов, новые пероральные антикоагулянты распределились следующим образом: 22,4% пациентов получали дабигатран и 4,6% – ривароксабан. У 78,3% пациентов, получавших варфарин, показатель МНО находился в терапевтическом диапазоне менее 60% времени (у остальных 21,7% показатель МНО находился в терапевтическом диапазоне более 60% времени), что, по общепринятым представлениям, может свидетельствовать о неэффективной и/или небезопасной антикоагулянтной терапии. Среди пациентов, получавших АВК, осложнения терапии в виде кровотечений были зафиксированы в 8,4% случаев. Геморрагические события были зафиксированы у 4,2% пациентов на дабигатране, а на ривароксабане процент кровотечений составил 14,3% ($p=0,09$ для различий с дабигатраном).

Как минимум 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc имели 98% пациентов, что, в соответствии с клиническими рекомендациями, означает высокий риск инсульта и потребность в антикоагулянтной терапии. Отмечено, что наличие множественных факторов риска повышало вероятность развития кровотечений. Факторы риска включали сердечную недостаточность, низкую фракцию выброса левого желудочка (<40%), артериальную гипертензию, возраст >75 лет, сахарный диабет, перенесенный ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, другие сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, а также женский пол. Наиболее часто (в 12,7% случаев) кровотечения возникали в группе па-

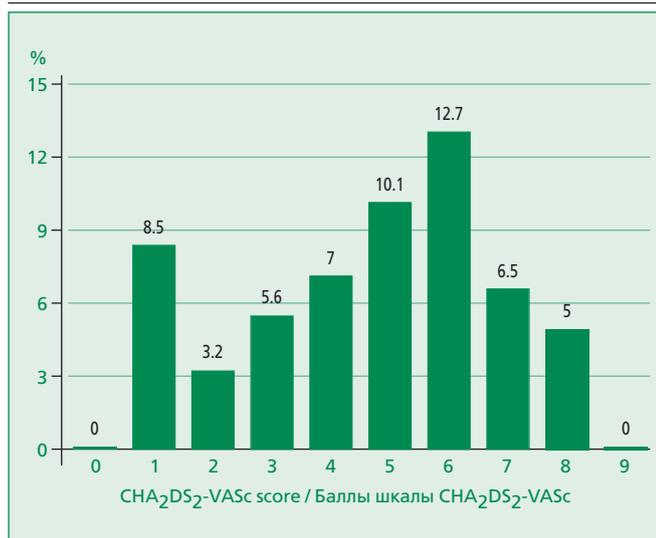


Figure 3. Relation of bleeding incidence to the CHA₂DS₂-VASc score

Рисунок 3. Зависимость кровотечений от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc

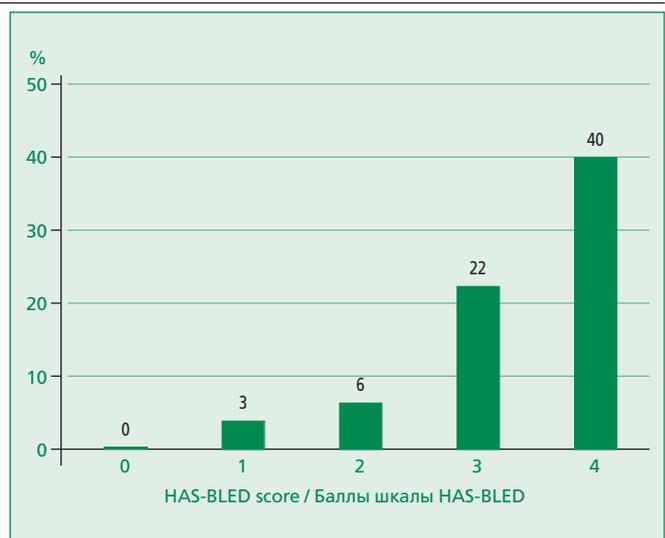


Figure 4. Relation of bleeding incidence to the HAS-BLED score

Рисунок 4. Зависимость частоты кровотечений от количества баллов по шкале HAS-BLED

of patients who had a CHA₂DS₂-VASc score of 6. It should be noted that significant number of hemorrhagic events (8.5% of the cases) was in the group of patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 1 which demands further understanding of possible reasons for this fact (Fig. 3).

Increased frequency of bleedings distinctly correlated ($p < 0,05$) with the HAS-BLED score. The patients with 3 and 4 points by this score revealed the maximal incidence rate of these events (22% and 40%, respectively) (Fig.4).

Discussion

Our study has shown that more than a third of non-valvular AF patients (36.6%) do not receive anticoagulant treatment. However, this index, received in a clinical hospital of one of the major medical universities of the country, can be considered very high for Russian Federation. So, the RECVASA registry with 3690 AF patients from outpatient practice of Ryazan revealed that anticoagulants were not prescribed in 95.9% (!) of such patients (only 3.6% of the patients received warfarin and 0.6% - dabigatran) [11]. The situation in Nizhny Novgorod is not much better - according to Drozdova E.A. data, 75% of AF patients with stroke were non-anticoagulated (in 56,8% cases - anticoagulation was not prescribed by a doctor; in 18.2% of the cases patients disregarded doctor's prescriptions) [12]. Similar low frequency of oral anticoagulants prescription was recorded in Saratov: 28.6% of AF patients at high risk for stroke were prescribed warfarin and 71.4% received no anticoagulant medications. [13].

циентов с 6 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc. Стоит отметить, что большое число геморрагических осложнений (8,5% случаев) было отмечено в группе пациентов с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc, что требует дальнейшего осмысления возможных причин, лежащих в основе данного явления (рис. 3).

Прослеживается четкая зависимость ($p < 0,05$) роста числа кровотечений от количества баллов по шкале HAS-BLED. Максимальное число событий (22% и 40%) пришлось на пациентов с 3 и 4 баллами по данной шкале, соответственно (рис. 4).

Обсуждение

В нашей работе было показано, что более трети пациентов с ФП (36,6%) неклапанной этиологии не получает антикоагулянтной терапии. Тем не менее, данный показатель, полученный в университетской клинической больнице одного из крупнейших медицинских вузов страны, для Российской Федерации можно считать очень высоким. Так, регистр РЕКВАЗА, включавший 3690 больных с ФП из амбулаторной практики в г. Рязани, показал, что назначение антикоагулянтов происходит в 95,9% (!) случаев (только 3,6% пациентов получали варфарин и 0,6% - дабигатран) [11]. Немного лучше ситуация и в Нижнем Новгороде, где, по данным Дроздовой Е.А., из числа пациентов с ОНМК на фоне ФП назначение антикоагулянтов составило 75% (56,8% - назначение врачом; 18,2% - игнорирование пациентами рекомендаций врача) [12]. Аналогично низкий уровень использования по показанию пероральных антикоагулянтов отмечен и в Саратове: 28,6% с высоким риском инсульта на фоне ФП назначен варфарин, 71,4% пациентов остались без антикоагулянтов [13].

A total time within the target INR range (time in therapeutic range) was 39% in our study, which is significantly lower than the same level revealed in the trials RE-LY (64%), ROCKET-AF (55%) and ARISTOTLE (62%) [14]. This, once again, underlines the difficulty in the VKA treatment adjustment due to a number of reasons, both objective and subjective.

Patients with CHA₂DS₂-VAsC score of 2-6 and a HAS-BLED score of 0-2 were the most common in our sample. So, anticoagulants prescription in such patients at high risk for stroke and systemic embolism and low one for bleeding basically seemed rather safe, but nevertheless it was insufficient. The HAS-BLED score clearly correlated with the bleeding incidence rate. The fact that patients with CHA₂DS₂-VAsC score = 1 had similar risk for hemorrhagic events as the patients with a score of 4-5 can possibly be explained by a small sample size.

The RE-LY and ROCKET-AF trials have demonstrated a trend of increase in gastrointestinal bleeding incidence rate at dabigatran and rivaroxaban treatment as compared with warfarin intake. This is in line with our data concerning rivaroxaban, while treatment with dabigatran turned out to be safer according to the results of our cohort study.

Our study has limitations due to the fact that rather high incidence of anticoagulants prescription in comparison with other Russian cities is related to the selection for the analysis of routine doctors' practice of two cardiologic clinics of Moscow (the therapeutic clinic named after V.N. Vinogradov and cardiologic clinic), that are in close coordination with respective chairs professionals, and this allows to make collegial decisions. In outpatient settings general practitioner or cardiologist without sufficient experience of work with antithrombotic medications can possibly have some difficulties in taking a decision, concerning anticoagulant prescription, this results in a dramatically low incidence of anticoagulants prescription (both old and new ones) in AF patients.

Conclusion

More than a third of patients with non-valvular AF receive inadequate antithrombotic therapy in routine clinical practice. Traditionally, VKA (usually – warfarin) are prescribed to 75% of the anticoagulated patients. At that, such therapy could be considered adequate (the time in therapeutic range 60% or more with INR 2.0-3.0) only in a small number of patients (21.7%) who receive vitamin K antagonists. This problem can be overcome by the training of doctors and patients on main prin-

Общее время пребывания в целевом диапазоне МНО (Time in Therapeutic Range – TTR) составил 39%, что существенно ниже показателя, полученного в исследованиях RE-LY (64%), ROCKET-AF (55%) и ARISTOTLE (62%) [14]. Это в очередной раз подчеркивает сложность подбора терапии антагонистами витамина К в силу ряда причин – объективных и субъективных.

В нашей выборке чаще встречались пациенты, имевшие 2-6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsC и 0-2 баллов по шкале HAS-BLED. Таким образом, этим пациентам, которые имели высокий риск развития инсультов и системных эмболий при низком риске кровотечений, назначение антикоагулянтов представлялось, в целом, довольно безопасным, тем не менее, это делалось недостаточно. Шкала HAS-BLED четко коррелировала с частотой кровотечений. А вот то, что пациенты, имеющие по шкале CHA₂DS₂-VAsC 1 балл, имели аналогичный риск геморрагических событий, что и пациенты с 4-5 баллами по данной шкале, по-видимому, связано с небольшим объемом выборки пациентов.

В исследованиях RE-LY и ROCKET-AF было выявлено, что на фоне терапии дабигатраном и ривароксабаном отмечается тенденция к большему числу желудочно-кишечных кровотечений, чем на фоне терапии варфарином. Наши данные по ривароксабану перекликаются с приведенными выше данными, в то время как терапия дабигатраном, по результатам нашего когортного исследования, оказалась более безопасной.

Ограничения нашего исследования связаны с тем, что достаточно высокий процент назначения антикоагулянтов, в сравнении с другими российскими городами, обусловлен выбором для анализа рутинной работы врачей двух кардиологических клиник города Москвы (факультетская терапевтическая клиника имени В.Н. Виноградова и клиника кардиологии), тесно взаимодействующих с сотрудниками соответствующих кафедр и с возможностью принятия коллегиальных, советательных решений. По-видимому, когда терапевт или кардиолог на амбулаторном приеме, не имея достаточного опыта работы с антитромботическими препаратами, должен самостоятельно принять решение о назначении антикоагулянта, это сопровождается определенными трудностями, что приводит к драматически низким показателям назначения антикоагулянтов (старых и новых) у пациентов с ФП.

Заключение

Более трети пациентов с ФП неклапанной этиологии в рутинной клинической практике получают неадекватную антитромботическую терапию. Примерно в 75% случаев в качестве антикоагулянта пациентам традиционно назначаются АВК (чаще всего – варфарин). В то же время у очень незначительного числа больных (21,7%), получающих антагонисты витамина К, данный вид терапии можно признать адекватным (60% и более времени пребывания в терапевтическом диапазоне МНО 2,0-3,0). Возможности преодоления данной проблемы связаны с обучением вра-

principles and special aspects of the VKA use and/or by a wider (but at the same time adequate) implementation of novel oral anticoagulants that do not demand routine monitoring of coagulogram indices.

Disclosures. All of the authors declare the absence of potential conflict of interest which needs to be disclosed in this article.

References / Литература

1. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. et al. Registries in cardiology: the main principals of conduction and real possibilities. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(1): 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2013; 12(1): 4-9).
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
3. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9(3): 287-92. Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(3): 287-92).
4. ESC Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534-1539.
6. Boytsov S.A., Podlesov A.M., Egorov D.F. Atrial fibrillation. SPb: Elbi-SPB; 2001. Russian (Бойцов С.А., Подлесов А.М., Егоров Д.Ф. Мерцательная аритмия. СПб.: Элби-СПБ; 2001).
7. Kushakovskiy M.S. Heart arrhythmias: guidelines for doctors. Third edition. SPb: Foliant; 2007. Russian (Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей. 3-е издание. СПб.: Фолиант; 2007).
8. Serdechnaya E.V., Tatarsky B.A., Istomina T.A. Epidemiology of atrial fibrillation. *Human being Ecology* 2009; 11: 48-54. Russian (Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Истомина Т.А. Эпидемиология фибрилляции предсердий. *Экология Человека* 2009; 11: 48-54).
9. Novikova N.A., Sorokina E.G., Gilyarov M.Yu., Sarkisova N.D. Influence of gender factors on antithrombotic treatment principles in patients with atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2009; 58: 21-4. Russian (Новикова Н.А., Сорокина Е.Г., Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. Влияние гендерных факторов на характер антиромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник Аритмологии* 2009; 58: 21-4).
10. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2370-5.
11. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnostics, treatment, cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in outpatient practice settings (in accordance to the Registry of Cardiovascular Diseases – RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (4): 366-77. Russian (Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, 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).
12. Drozdova E.A. Secondary stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation from clinician's point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (2): 179-83. Russian (Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (2): 179-83).
13. Graifer I.V., Kuvshinova L.E., Dolotovskaya P.V. et al. Thromboembolic complications risk and antithrombotic therapy in hospitalized patients with permanent or recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8 (5): 675-80. Russian (Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., и др. Риск тромбозмболических осложнений и антиромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; 8 (5): 675-80).
14. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleedings rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38 (2): 150-9.

Received / Поступила: 30.01.2015
Accepted / Принята в печать: 20.02.2015