

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И АНЕМИЯ:
ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО И КАК ПОДХОДИТЬ
К ТЕРАПИИ?

О.А. Полякова, А.В. Дубинина, С.С. Телкова,
Ю.А. Исаакян, О.Д. Остроумова

ATRIAL FIBRILLATION AND ANEMIA: WHAT
DO WE KNOW AND HOW TO APPROACH
THERAPY?

O.A. Polyakova, A.V. Dubinina, S.S. Telkova,
Yu.A. Isaakyan, O.D. Ostroumova



ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ



1/2

2023
ТОМ 30

© Коллектив авторов, 2023
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.84-93>

Фибрилляция предсердий и анемия: что нам известно и как подходить к терапии?

О.А. Полякова¹, А.В. Дубинина¹, С.С. Телкова¹, Ю.А. Исаакян², О.Д. Остроумова¹
¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Atrial fibrillation and anemia: what do we know and how to approach therapy?

O.A. Polyakova¹, A.V. Dubinina¹, S.S. Telkova¹, Yu.A. Isaakyan², O.D. Ostroumova¹
¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, встречающейся в клинической практике. За последние 20 лет глобальное бремя ФП и связанных с ней осложнений значительно увеличилось как во всем мире, так и в России. Эти тенденции вызывают беспокойство и предполагают, что существует необходимость переоценки текущих подходов к профилактике и лечению ФП, а также к изучению новых методов лечения. Одним из перспективных направлений в данной тематике является изучение взаимосвязи ФП с анемией, поскольку, с одной стороны, анемия распространена среди больных ФП, с другой, анемия ассоциирована с риском развития новых случаев ФП. В качестве основных механизмов взаимосвязи анемии и ФП выделяют гемодинамические, метаболические и воспалительные пути, а также пути, связанные с дефицитом микроэлементов и витаминов, влияющих на эритропоэз. Кроме того, с учетом растущей частоты ФП, высокой распространенности анемии среди данной категории больных для клинической практики является крайне важным получить ответы не только на вопросы, как взаимосвязаны ФП и анемия, но и как анемия влияет на течение заболевания, включая риски развития кровотечений у больных ФП, принимающих антикоагулянты, а также какой антикоагулянт более предпочтителен по профилю безопасности у пациентов с ФП и анемией. В связи с этим в настоящем обзоре разносторонне обсуждаются особенности взаимосвязи ФП и анемии, а также рассматривается персонализированный подход к терапии данных пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анемия, дефицит железа, прямые оральные антикоагулянты, аписабан

Для цитирования: Полякова О.А., Дубинина А.В., Телкова С.С., Исаакян Ю.А., Остроумова О.Д. Фибрилляция предсердий и анемия: что нам известно и как подходить к терапии? Фарматека. 2023;30(1-2):84-93. doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.84-93

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Over the past 20 years, the global burden of AF and its related complications has significantly increased both worldwide and in Russia. These trends are alarming and suggest that there is a need to reassess current approaches to the prevention and treatment of AF, as well as to explore new therapies. One promising direction in this topic is the study of the relationship between AF and anemia, since, on the one hand, anemia is common in patients with AF and, on the other hand, that anemia is associated with the risk of developing new cases of AF. Hemodynamic, metabolic, and inflammatory pathways, as well as pathways associated with micronutrient and vitamin deficiencies that affect erythropoiesis, are identified as the main mechanisms of the relationship between anemia and AF. In addition, given the increasing incidence of AF and the high prevalence of anemia in this patient population, it is critical for clinical practice to obtain answers not only to the questions of how AF and anemia are related, but also how anemia affects the course of the disease, including the risks of bleeding in AF patients taking anticoagulants, and which anticoagulant is preferable in safety profile in patients with AF and anemia. In this context, this review discusses the specifics of the relationship between AF and anemia in a comprehensive way and also considers a personalized approach to therapy in these patients.

Keywords: atrial fibrillation, anemia, iron deficiency, direct oral anticoagulants, apixaban

For citations: Polyakova O.A., Dubinina A.V., Telkova S.S., Isaakian Yu.A., Ostroumova O.D. Atrial fibrillation and anemia: what do we know and how to approach therapy? Farmateka. 2023;30(1-2):84-93. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.84-93

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией и наджелудочковой тахикардией, встречающейся в клинической практике, частота которой увеличивается с возрастом (от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет) [1]. Согласно недавно опубли-

кованным результатам исследования «Global Burden of Disease, Injury, and Risk Factor Study 2019», включившим в т.ч. информацию о распространенности ФП в 204 странах за период с 1990 по 2019 г., в 2019 г. во всем мире насчитывалось в среднем около 59,7 млн пациентов с ФП, причем 4,7 млн из них диагноз ФП был поставлен

впервые и более чем у 0,3 млн наступил летальный исход вследствие данного заболевания [2]. Также установлено, что за последние 20 лет глобальное бремя ФП значительно увеличилось, например прирост по числу вновь заболевших с 1990 по 2019 г. составил 103,9%, по числу летальных исходов – 169,2% [2]. По данным А.С. Колбина



и соавт. [3], в Российской Федерации с 2010 по 2017 г. распространенность ФП увеличилась на 44%. При этом следует отметить, что среди лиц в возрасте 45–69 лет (по данным популяционной российской выборки, Новосибирск), оцененной в рамках проекта НАРИЕЕ (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe), частота ФП за 13 лет наблюдения при старении увеличилась с 1,6 до 8,3% (2003–2005 гг. – первый скрининг, 2015–2018 гг. – третий скрининг) [4]. По прогнозам, в связи со старением населения и увеличением частоты сочетанной патологии, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность (СН), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) и ожирение, в ближайшие 50 лет частота ФП в странах Европейского Союза увеличится более чем в 2 раза [1].

Осложнения ФП включают повышенный риск инсульта, СН, деменции и преждевременной смерти [5]. Сопутствующие симптомы ФП включают боль в груди, учащенное сердцебиение, утомляемость, головокружение, обмороки, одышку и снижение переносимости физической нагрузки [6]. В этом контексте следует отметить, что последние данные свидетельствуют также и о растущем бремени симптомов и осложнений, связанных с ФП, на систему здравоохранения. Например, число госпитализаций по поводу ФП в Австралии за последние годы увеличилось практически на 295%, и в настоящее время ФП является наиболее частой причиной госпитализаций по поводу ССЗ в данной стране [7, 8]. В Российской Федерации расчетное число госпитализаций по поводу ФП находится в пределах 435,7–1227,0 тыс. госпитализаций в год, составляя примерно треть от всех госпитализаций кардиологического профиля [3]. По данным скорой медицинской помощи Москвы, на долю вызовов по поводу нарушений ритма сердца от общего числа ССЗ приходилось 17% случаев, при этом из них на ФП – 88% [9]. С 2010 по 2017 г. стоимость госпитализации на одного пациента и затраты на госпитализацию в год в нашей стране

увеличились на 47 и 35% соответственно, при этом бремя на лечение ФП за 7 лет выросло на 15% [3]. Эти тенденции вызывают беспокойство и предполагают, что существует необходимость переоценки текущих подходов к профилактике и лечению ФП, а также в изучении новых методов лечения.

Анемия часто встречается у пациентов с ФП, достигая, по данным некоторых исследований, 12–54% [10–14]. В Российской Федерации, по данным амбулаторных и госпитальных регистров РЕКВАЗА (n=3169) [15], анемия отмечена у 6,3% больных ФП, причем среди амбулаторных пациентов встречаемость анемии достигала 9,3% (для сравнения: у госпитальных больных – 5,1%; $p < 0,05$). Как и в случае с ФП, распространенность анемии увеличивается с возрастом [16]. Вместе с тем, с одной стороны, предполагается, что наиболее очевидный вклад в развитие анемии у пациентов с ФП вносят кровотечения, риски которых увеличиваются при применении антикоагулянтов (АК), часто назначаемых пациентам с ФП для предотвращения тромбоэмболических событий (при этом следует отметить, что риски кровотечений у пациентов с ФП разнятся в зависимости от АК, что предполагает неравнозначный профиль безопасности конкретных препаратов у больных ФП и в особенности у больных ФП с анемией), а также ХБП (преимущественно у лиц пожилого возраста). С другой стороны, имеются сведения, согласно которым более низкие уровни Hb и анемия могут быть связаны с развитием впервые возникшей ФП [17, 18] и у пациентов с анемией также может с большей вероятностью возникать клинический рецидив ФП [19]. Одной из причин последнего рассматривается связь ФП с дефицитом микроэлементов и витаминов, участвующих в эритропоэзе, поскольку анемия также распространена при других ССЗ, где она была охарактеризована более полно, и часто вызывается дефицитом железа (ДЖ). Например, было показано, что при СН ДЖ, который может присутствовать независимо от анемии, отмечается у 55% пациентов с хронической СН и у 80% пациентов с острой СН [20]. Кроме того, паци-

енты с СН и ДЖ имеют неблагоприятные симптомы и сердечно-сосудистые исходы независимо от статуса анемии [20]. Потенциальные воздействия СН и ДЖ на пациентов с ФП изучались в сравнительно меньшем числе исследований. И это несмотря на то что ФП и СН обычно сосуществуют у одного больного, имеют общие ключевые факторы риска и схожие патофизиологические механизмы и предрасполагают друг к другу.

Таким образом, с учетом растущей частоты ФП, высокой распространенности анемии в данной категории больных для клинической практики является крайне важным получить ответы на вопросы: как взаимосвязаны ФП и анемия, как анемия влияет на течение заболевания, включая риски развития кровотечений у больных ФП, принимающих АК, а также какой АК более предпочтителен по профилю безопасности у пациентов с ФП и анемией? Этим вопросам посвящен настоящий обзор.

Взаимосвязь ФП и анемии

Роль анемии в развитии ФП. Анемия является фактором риска ССЗ, но ее влияние на впервые возникшую ФП в настоящее время точно не определено. Вместе с этим имеются сведения, указывающие на наличие данной взаимосвязи. Так, в корейском популяционном исследовании, оценивавшем влияние уровней Hb и их изменений на риск развития ФП у >9,6 млн человек в возрасте ≥ 40 лет (средний возраст – $55,6 \pm 10,6$ года; 49,8% мужчин; период наблюдения 7–8 лет), показано, что наличие анемии, определяемой как уровень Hb крови < 130 г/л у мужчин и < 120 мг/л у женщин, было значимым фактором риска развития ФП (отношение рисков [ОР]=1,39; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,38–1,41; $p < 0,001$) [21]. При этом данная связь оставалась статистически значимой даже после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, традиционные факторы риска ССЗ (курение, употребление алкоголя, гиподинамия, АГ, СД, дислипидемия, низкий социальный статус) и такие заболевания, как ИБС, застойная СН, инсульт, ХБП, хроническая обструк-



тивная болезнь легких, обструктивное апноэ сна и заболевания щитовидной железы (ОР=1,06, 95% ДИ: 1,05–1,08; $p<0,001$) [21]. Кроме того, была установлена U-образная связь между уровнем Hb и риском возникновения ФП после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска [21]. При этом заболеваемость ФП была самой низкой при уровне Hb=140–149 г/л у мужчин и 120–129 г/л у женщин. Также исследователи подметили, что среди лиц с уровнем Hb в пределах нормы на первом визите снижение уровня Hb при втором измерении (через 2–3 года) свидетельствовало о повышении риска ФП на 11 и 3% у мужчин и женщин соответственно по сравнению с теми, у кого уровень Hb оставался нормальным [21].

В другом популяционном исследовании, проведенном в Японии и включившем 132 250 человек в возрасте 40–79 лет со средним периодом наблюдения 13,8 года, получены схожие результаты: анемия, оцениваемая как уровень Hb крови <130 г/л у мужчин и <110 мг/л у женщин, увеличивала в 1,5 раза риск развития ФП (скорректированное¹ ОР=1,50, 95% ДИ: 1,24–1,83; $p<0,0001$) [22]. Вместе с тем следует отметить, что ученые также оценили связь ФП с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), соответствовавшей ХБП С1, С2 и С3а, и сочетанное влияние анемии и ХБП на риски развития ФП. В результате только пациенты с ХБП С2 и С3а (СКФ от 60 до 90 мл/мин/1,73 м² и <60 мл/мин/1,73 м²) имели статистически значимо в 1,38 и 2,56 раза выше риск развития ФП соответственно (скорректированное ОР=1,38, 95% ДИ: 1,21–1,56; $p<0,0001$; и скорректированное ОР=2,56, 95% ДИ: 2,09–3,13; $p<0,0001$), а при наличии анемии взаимосвязь с ФП была сильнее и наблюдалась при всех оцениваемых уровнях СКФ: ХБП С1 (СКФ >90 мл/мин/1,73 м²)+анемия; ОР=1,23 (95% ДИ: 1,04–1,48; $p=0,0180$); ХБП С2 (СКФ 60 \leq 90 мл/мин/1,73 м²)+анемия; ОР=2,26 (95% ДИ: 1,60–3,17; $p<0,0001$); ХБП С3а (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)+

анемия; ОР=3,22 (95% ДИ: 2,43–4,19; $p=0,0003$) [22]. Таким образом, был сделан следующий вывод: анемия независимо связана с повышенным риском развития ФП, однако при наличии ХБП этот риск увеличивается в соответствии со снижением СКФ. В этом контексте следует отметить, что причиной развития анемии у пациентов с ХБП является нарушение выработки эритропоэтина в почках.

В крупном общенациональном когортном исследовании апластической анемии на Тайване, пациенты с апластической анемией также имели более высокий риск возникновения ФП по сравнению с общей популяцией после учета конкурирующего риска смерти (ОР=1,21, 95% ДИ: 0,97–1,50) [23].

Патогенетические механизмы, объединяющие анемию и ФП, сложны и многофакторны, а некоторые аспекты этой взаимосвязи и вовсе не изучены. Тем не менее не вызывает сомнений, что хроническая анемия оказывает значимое влияние на гемодинамику, поскольку она способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости, формируя порочный круг между анемией, СН и ХБП [24]. Кроме того, анемия является независимым предиктором развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [24]. Например, в субисследовании MONICA Augsburg (MONItoring trends and determinants in CArdiovascular disease) была хорошо продемонстрирована связь между уровнем гематокрита/Hb и геометрией ЛЖ (включая показатели массы миокарда ЛЖ и толщины стенки ЛЖ), имеющая U-образную форму [25]. В этом контексте становится ясным, что ремоделирование ЛЖ чаще развивалось у лиц с низким или высоким уровнем гематокрита/Hb. Вместе с тем следует отметить, что это может быть причиной того, что низкие уровни Hb увеличивают риск ФП, поскольку гипертрофия ЛЖ сама по себе является независимым фактором риска возникновения ФП [26].

Также следствием нарушения функции ЛЖ и повышенного давления наполнения ЛЖ является структурное функциональное ремоделирование левого предсердия (ЛП). Однако ремоделирование ЛП, по-видимому, начинается на ранней стадии ремоделирования ЛЖ или его диастолической дисфункции [27, 28]. Т. Katayama et al. [29] показали, что повышенный индекс массы миокарда ЛЖ и низкая концентрация Hb были независимо связаны с увеличением ЛП у пациентов с нормальной систолической функцией ЛЖ. Этот результат свидетельствует о том, что гемодинамические изменения при низком уровне Hb могут влиять на ремоделирование ЛП и развитие ФП до появления заметных изменений, таких как гипертрофия ЛЖ или систолическая дисфункция.

Помимо гемодинамически опосредованных механизмов взаимосвязи анемии и ФП выделяют еще метаболические и воспалительные пути, а также пути, связанные с дефицитом микроэлементов и витаминов, влияющих на эритропоз. Так, имеются сведения, что в патогенезе анемии одну из ключевых ролей играют ДЖ и повышенный уровень воспалительных цитокинов [24]. Влияние последних было обнаружено и при ФП, например у пациентов с ожирением и наличием эктопической жировой ткани в области эпикарда [1, 30, 31]. Известно, что эпикардальная жировая ткань обладает доказанной паракринной функцией, которая может быть ассоциирована с воспалительными и фиброзными изменениями миокарда у пациентов с ФП, причем даже без структурных заболеваний сердца, хотя механизмы указанного феномена неясны. Так, например, по данным исследования Е.З. Голуховой и соавт. [31], толщина эпикардального жира и доля фиброза миокарда, определяемая с помощью магнитно-резонансной томографии, достоверно были связаны с биохимическими маркерами фиброза и воспаления (трансформирующий фактор роста β_1 , матриксные металлопротеиназы 9, тканевой ингибитор 1) у пациентов с ФП без ИБС.

¹ В поливариантном анализе была произведена поправка на возраст, пол, уровень систолического и диастолического артериального давления, индекс массы тела, уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, курение, употребление алкоголя и СД.

Данные о ДЖ – наиболее частой причине анемии, при ФП ограничены, но предварительные результаты указывают на то, что его распространенность не может быть незначительной и может коррелировать с тяжестью ФП и клиническими исходами. Так, по данным международной базы данных «National Inpatient Sample», включающей более 5,9 млн человек, установлено, что у 2,5% пациентов с первичной госпитализацией по поводу ФП был ДЖ [32]. В другом исследовании наблюдались значимо отличные цифры: из 127 пациентов с ФП и без СН у 25,7% отмечалась анемия и у 47,6% был ДЖ (определенный в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по СН), при этом распространенность последнего в контрольной группе того же возраста и пола составила 20% [13]. Частота ДЖ у пациентов с постоянной ФП достигала 50%, а у пациентов с персистирующей ФП – 30% [13]. Кроме того, было установлено, что постоянная и пароксизмальная ФП были статистически значимо связаны с ДЖ по данным однофакторного регрессионного анализа (отношение шансов – ОШ=2,17, 95% ДИ: 0,82–5,69; $p=0,011$), а при многофакторном анализе лишь постоянная ФП оставалась независимым клиническим признаком ДЖ (ОШ=4,30, 95% ДИ: 0,83–12,07; $p=0,039$) [13]. Также следует отметить, что исследователями был обнаружен в данной когорте пациентов с ФП без СН не только ДЖ, но и дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, частота которых составила 9,9 и 12,9% соответственно [13]. В связи с полученными результатами этой группой ученых в мае 2019 г. инициировано исследование AID-AF (Prevalence and Clinical Associates of Iron Deficiency in Patients With Atrial Fibrillation), которое должно было завершиться в марте 2022 г.², однако в настоящий момент связанных публикаций найдено не было. Вместе с тем с учетом накапливающихся данных о связи ДЖ с ФП изучению подлежит и коррекция данного дефицита в этой группе больных.

Например, учеными из Австралии в марте 2020 г. было зарегистрировано исследование IRON-AF³, являющееся по дизайну двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием по оценке влияния внутривенного введения карбоксимальтозы железа на толерантность к физической нагрузке пациентов с ФП и ДЖ. В настоящее время опубликован только дизайн исследования и его обоснование [33].

Влияние анемии на течение ФП. Все большее число исследований демонстрирует, что наличие анемии связано с повышенным риском кровотечений, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности у пациентов с ФП [10, 12, 15, 16, 34]. Однако причины этих ассоциаций остаются неясными и недостаточно изученными.

Влияние анемии на течение ФП и риски развития осложнений подробно представлены в *табл. 1*.

АК при ФП и анемии. Прямые оральные АК (ПОАК) обеспечивают большую безопасность, удобство и эффективность по сравнению с антагонистами витамина К, такими как варфарин [49]. Благодаря этим свойствам ПОАК получают признание в качестве препаратов первой линии для профилактики инсульта при ФП и лечения венозной тромбоэмболии [1, 49]. Однако ПОАК внутри класса имеют различия. Например, в опорных исследованиях ПОАК дабигатран, ривароксабан и режим с более высокими дозами эдоксабана были связаны с повышенным риском развития больших желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) по сравнению с варфарином [50–52], а пациенты, принимавшие апиксабан, напротив, не имели более высоких показателей ЖКК [53]. Вместе с тем между ПОАК существуют еще различия по безопасности, в особенности при применении у больных ФП и анемией. Одни из основных исследований АК, в которых оценивалась анемия и связанные с ней риски осложнений у больных ФП, представлены в *табл. 2*.

Исходя из *табл. 2*, видно, что апиксабан у пациентов с ФП с анемией является более безопасным АК, чем варфарин. Кроме того, следует отметить, что по сравнению с другими исследованиями ПОАК апиксабан использовался у пациентов с более низкими пороговыми значениями уровня Hb, что, вероятно, также косвенно указывает на благоприятный профиль безопасности данного препарата у больных ФП и анемией легкой и средней степенями тяжести. Следует отметить, что прямых сравнительных рандомизированных контролируемых исследований между ПОАК не проводилось.

Безопасность и эффективность применения отдельных ПОАК в сравнении как с варфарином, так и друг с другом оценивалась в ряде исследований. Например, в ретроспективном когортном исследовании пациентов с ФП, включенных в программу Medicare в США, которые начали прием варфарина ($n=183\,318$) или стандартной дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день; $n=86\,198$), ривароксабана (20 мг один раз в день, $n=106\,389$) или апиксабана (5 мг 2 раза в сутки, $n=73\,039$), установлено, что частота анемии статистически значимо не различалась между препаратами ($p=0,06$), хотя процент встречаемости анемии на фоне терапии варфарином был выше, чем при ПОАК (21,5%) [56]. Также показано, что по сравнению с варфарином каждый ПОАК был связан с большим снижением риска тромбоэмболического инсульта (снижение на 20–29%; $p=0,002$ для дабигатрана, $p<0,001$ для ривароксабана и апиксабана), внутричерепного кровоизлияния (снижение на 35–62%; $p<0,001$ для каждого ПОАК) и смертности (снижение на 19–34%; $p<0,001$ для каждого ПОАК) [56]. Вместе с тем прием ривароксабана по сравнению с апиксабаном был ассоциирован с большим риском развития крупного экстракраниального кровотечения (ОР=2,70, 95% ДИ: 2,38–3,05), большого ЖКК (ОР=2,83, 95% ДИ: 2,47–3,25) и смертности от всех причин (ОР=1,23, 95%

² По данным сайта Clinicaltrials.gov (ссылка на исследование доступна по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03957187?view=results>).

³ По данным сайта anzctr.org.au (ссылка на исследование доступна по адресу: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=378782&isReview=true>).



Таблица 1. Исследования, сообщающие о распространенности и связи анемии с ФП

Источник	Год	Тип выборки: амб./госп.	Число пациентов	Анемия, n (%)	АК	Основные результаты
[35]	2006	Госп.	26 345	2107 (8)	Варфарин	Включение анемии в модель прогнозирования риска больших кровотечений у пациентов с ФП старше 65 лет
[14]	2009	Госп.	13 067	7056 (54)	Варфарин (50,4%)	Средний возраст пациентов – 79,8 года. Частота кровотечений, включая из ЖКТ, – 22,8%. Анемия с Ht <25% явилась независимым предиктором смерти и госпитализаций пожилых пациентов с ФП (соответственно: ОР=1,66, 95% ДИ: 1,28–2,17; p<0,0001; и ОР=1,13, 95% ДИ: 0,92–1,40; p<0,0001)
[36]	2012	Госп.	1942	94 (5)	Варфарин (46%)	Средний возраст – 66 лет. Анемия с уровнем Hb<110 г/л явилась независимым фактором риска развития СН у пациентов с ФП. На этом основании была разработана шкала оценки риска СН у больных ФП – H2ARDD, включающая анемию и другие параметры
[37]	2012	Госп.	7156	71 (1)	Варфарин (50,4%)	Анемия увеличивала риск больших кровотечений в 2,79 раза (95% ДИ: 1,49–5,21). При многофакторном анализе анемия была независимым предиктором больших кровотечений (ОР=2,49, 95% ДИ: 1,27–4,88). У пациентов с ФП, не получавших варфарина, частота больших кровотечений на 100 человеко-лет при наличии анемии была в 1,58 раза выше (95% ДИ: 0,33–4,61)
[38]	2012	Госп.	285	105 (37)	Аценокумарол (54,4%)	Анемия – независимый предиктор больших кровотечений у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ с имплантацией стента. У пациентов с анемией в 61% случаев наблюдалось большее кровотечение (для сравнения: без анемии – в 35%; p=0,007)
[39]	2014	Госп.	861	258 (30)	Варфарин	В многофакторном анализе анемия была независимым предиктором смертности от всех причин при 12-месячном наблюдении за пациентами с ФП, перенесшими ЧКВ (ОР=1,62, 95% ДИ: 1,05–2,51, p=0,029). Частота больших и малых кровотечений не зависела от наличия анемии (малые кровотечения: 8,5 против 8,0%; p=0,786; большие кровотечения: 12,8 против 9,3%; p=0,142)
[40]	2015	Амб.	7411	2742 (37)	Варфарин (93,5%) Дабигатран (6,5%)	У пациентов с большим кровотечением анемия наблюдалась статистически значимо чаще, чем в подгруппе без кровотечения (57,5 против 34,8%; p<0,0001). В исследовании оценивалась прогностическая роль шкалы оценки кровотечения ORBIT, учитывающей сниженный Hb/Ht/анемию в анамнезе. В результате данная шкала имела лучшую способность прогнозировать большие кровотечения у пациентов с ФП по сравнению со шкалами риска HAS-BLED и ATRIA
[41]	2016	Амб.+госп.	31 951	6514 (20)	Варфарин (100%)	Средний возраст – 81,1 года. Анемия – предиктор травматического внутричерепного кровотечения (ОР=1,23, 95% ДИ: 1,00–1,52)
[16]	2019	Госп.	18 734	6358 (34)	У пациентов с анемией: Варфарин (28,6%) Дабигатран (0,9%) Ривароксабан (0,4%)	Анемия легкой и средней/тяжелой степеней тяжести составила 20 и 14% соответственно. У больных без приема АК, с анемией легкой и средней/тяжелой степенями тяжести риск большого кровотечения составил 1,29 (95% ДИ: 1,03–1,63) и 1,46 (95% ДИ: 1,14–1,86) соответственно. У больных с наличием терапии АК риск составил 1,13 (95% ДИ: 0,86–1,49) и 1,78 (95% ДИ: 1,30–2,48) соответственно. АК ассоциировались с повышением риска больших кровотечений на 5,3% у пациентов с ФП с умеренной/тяжелой анемией. Использование АК было связано со снижением риска инсульта/ТЭО среди пациентов с легкой анемией (-2,3%; 95% ДИ от -2,8 до -1,8%), но не с умеренной/тяжелой анемией (+0,03%; p=0,01)

[42]	2019	Амб.	53 953	1619 (3)	Варфарин	Средний возраст – 73,1 года. Уровень Hb \leq 100 мг/л был независимо связан с риском развития внутрисерпного кровоизлияния
[43]	2020	Амб.	6536	1015 (16)	Варфарин (86,8%)	Средний возраст – 69,8 года. Уровни Hb $<$ 100 мг/л и 100–119 мг/л были независимыми факторами риска больших кровотечений (OR=2,87, 95% ДИ: 1,30–6,35; p=0,009; OR=1,80, 95% ДИ: 1,10–2,97; p=0,020), смерти от всех причин (OR=10,23; p $<$ 0,001 и OR=4,91; p $<$ 0,001) и комбинированных событий (OR=4,66; p $<$ 0,001 и OR=2,56; p $<$ 0,001). Уровень Hb – 120–139 г/л также был связан со смертью от всех причин (OR=1,71; p=0,009) и риском развития комбинированных событий (OR=1,38; p=0,007)
[44]	2020	Амб.	4169	1547 (37)	У пациентов с анемией: Варфарин (41,6%) ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) (12,7%)	При многофакторном анализе риск большого кровотечения у больных ФП при умеренной/тяжелой анемии был в 2 раза выше по сравнению с отсутствием анемии. Риски госпитализации по поводу СН у пациентов с ФП и анемией были выше, чем при ее отсутствии (легкая анемия – OR=1,87 и умеренная/тяжелая – OR=2,02). Риски смертности также были выше (легкая анемия – OR=1,80 и умеренная/тяжелая – OR=2,95). Эти связи были постоянными независимо от использования АК
[45]	2021	Амб.	1562	518 (33)	Варфарин (89,9%)	Анемия значительно увеличивала риск ишемического инсульта/ТИА (в 2,2/3,2 раза), больших кровотечений (в 2,9 раза), СН (в 1,9 раза) и смерти (в 2,8 раза). Частота этих событий составила 2,9%; 4,9; 1,8; 8,6 и 9,2% соответственно. После поправки на потенциальные искажающие факторы анемия оставалась значимым предиктором большого кровотечения, СН и смерти, но не ишемического инсульта/ТИА
[46]	2021	Амб.	41 321	11812 (29)	ПОАК (100%)	Абсолютный 1-летний риск комбинированного кровотечения (ЖКК, урогенитальные, носовые и внутрисерпные кровотечения) увеличился на 0,96% для пациентов с ФП и умеренной/тяжелой анемией, принимающих ПОАК, по сравнению с пациентами с ФП без анемии, принимающих ПОАК. Этот риск в основном был обусловлен увеличением стандартизированного абсолютного годового риска серьезных ЖКК, который увеличился на 0,41%. Риск инсульта не зависел от наличия анемии
[47]	2021	Амб.	1677	378 (23)	Пациенты с анемией: Варфарин (19,1%) Ривароксабан (16,2%) Апиксабан (36,1%) Эдоксабан (12,5%) Дабигатран (5,8%)	Во время наблюдения (в среднем 1,7 \pm 0,4 года) пациенты с легкой анемией (Hb 100–130 мг/л у мужчин и 100–120 мг/л у женщин) имели более высокий риск госпитализации по поводу СН и больших кровотечений, чем пациенты без нее (12,2% против 3,8%; p $<$ 0,01 и 5,6% против 2,5%; p $<$ 0,01 соответственно). Легкая анемия была независимым фактором риска госпитализации по поводу СН (скорректированное OR=1,67, 95% ДИ: 1,06–2,62; p=0,03)
[48]	2022	Амб.	18 106	2500 (14)	Пациенты с анемией: АК (48%)	Анемия ассоциировалась с повышенным риском смерти от всех причин, смерти от ССЗ, но не с большим кровотечением у пациентов с ФП. Связь между анемией и смертью от всех причин была одинаковой среди подгрупп, стратифицированных по антикоагулянтной терапии

Примечание. Амб. – амбулаторные больные, госп. – госпитальные больные, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ПОАК – прямой оральный АК, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, Ht – гематокрит.

Таблица 2. Исследования эффективности и безопасности АК, учитывающих частоту встречаемости анемии и связанные с нею риски осложнений у больных ФП

Источник	Год	Исследование/ Препарат/Число пациентов	Критерий исключения по уровню Hb	Анемия, n (%)	Основные результаты
[53]	2011	ARISTOTLE/апиксабан или варфарин/18 201	Пациенты с Hb<90мг/л не были включены в исследование	Данные не представлены	У пациентов с ФП апиксабан превосходил варфарин в предотвращении инсульта или системной эмболии, вызывал меньше кровотечений и приводил к меньшей смертности
[54]	2014	ROCKET AF/ривароксабан или варфарин/14 236	Пациенты с Hb<100 мг/л не были включены в исследование	1976 (14)	Ривароксабан и варфарин имели одинаковый риск больших/небольших клинически значимых кровотечений. Носовое кровотечение (6,9 против 5,7%; $p \leq 0,001$) и гематурия (2,7 против 2,2%; $p=0,011$) чаще отмечались как побочные эффекты в группе ривароксабана. Снижение уровня Hb было выше в группе ривароксабана по сравнению с варфарином (2,77 против 2,26%; $p=0,019$), однако критические кровотечения и смерть были ниже в группе ривароксабана. В группе пациентов с большими кровотечениями анемия встречалась чаще, чем в отсутствие кровотечений (25,1 против 13,5%; $p<0,0001$). Исходное наличие анемии было независимо связано с большим риском кровотечения (OR=1,88, 95% ДИ: 1,59–2,22; $p<0,0001$) независимо от лечения. Пациенты с большим кровотечением чаще имели легкую анемию
[34]	2015	RE-LY/дабигатран или варфарин/17 796	Пациенты с Hb<100 мг/л не были включены в исследование	2223 (13)	Наличие анемии было связано с увеличением частоты смертности от всех причин (51%), смертности от всех причин или инфаркта миокарда (50%), частоты госпитализаций по всем причинам кардиологических заболеваний (34%) и частоты возникновения инсульта или системной эмболии (41%). Также анемия была связана с более высоким риском серьезных кровотечений (скорректированный OR=2,14, 95% ДИ: 1,87–2,46) и прекращением приема АК (скорректированный OR=1,40, 95% ДИ: 1,28–1,79). Связь между анемией и исходом была одинаковой независимо от лечения
[55]	2015	ROCKET AF/ривароксабан или варфарин/14236	Пациенты с Hb<100 мг/л не были включены в исследование	1993 (14)	Случаи ЖКК возникали в верхних (48%), нижних (23%) отделах ЖКТ и в прямой кишке (29%) без различий между группами лечения. У пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с пациентами, получавшими лечение варфарином, наблюдалась значительно более высокая частота больших или малых ЖКК. Исходная анемия явилась независимым клиническим фактором, тесно связанным с ЖКК
[10]	2017	ARISTOTLE/апиксабан или варфарин/18103	Пациенты с Hb<90 мг/л не были включены в исследование	2288 (12,6)	Анемия была связана с большими кровотечениями (скорректированное OR=1,92, 95% ДИ: 1,62–2,28; $p<0,0001$) и смертностью от всех причин (скорректированное OR=1,68, 95% ДИ: 1,46–1,93; $p<0,0001$), но не с инсультом или системной эмболией (скорректированное OR=0,92, 95% ДИ: 0,70–1,21). Преимущества апиксабана по сравнению с варфарином в отношении частоты инсульта, смертности и кровотечений были одинаковыми у пациентов с анемией и без нее, в связи с чем апиксабан является более предпочтительным АК для профилактики инсульта у пациентов с ФП с анемией или без нее
[49]	2018	ENGAGE AF-TIMI 48/эдоксабан или варфарин/21026	Пациенты с Hb<100 мг/л не были включены в исследование	9885 (47)	Большие ЖКК чаще возникали при использовании высоких доз эдоксабана, чем на варфарине (OR=1,23, 95% ДИ: 1,02–1,48; $p=0,033$). Более низкий исходный уровень Hb был независимо связан с риском больших ЖКК (136 г/л (123–146) против 140 г/л (130–150); $p<0,001$)



ДИ: 1,09–1,38) [56]. Прием дабигатрана по сравнению с апиксабаном также был ассоциирован с большим риском развития крупного экстракраниального кровотечения (ОР=2,04, 95% ДИ: 1,78–2,32) и большого ЖКК (ОР=2,23, 95% ДИ: 1,93–2,58) [56].

В другом сравнительном исследовании ученые хотели получить ответ на вопрос, какой ПОАК имеет наиболее благоприятный профиль безопасности для ЖКТ больных ФП и риском развития ЖКК, и для этого провели сравнение различий между этими препаратами в данной категории больных [57]. В результате в группе ривароксабана по сравнению с апиксабаном отмечалось больше случаев кровотечений (116 против 32) при среднем времени до события 60–67 дней [57]. Общая частота ЖКК при применении ривароксабана также была выше по сравнению с апиксабаном: 3,54/100 человеко-лет против 1,34/100 человеко-лет соответственно [57]. В целом апиксабан был на 66% безопаснее (ОР=0,33, 95% ДИ: 0,22–0,49), чем ривароксабан [57]. Кроме того, в пожилой возрастной категории (65–74 года, 75 лет и старше) апиксабан вызывал меньше ЖКК, чем ривароксабан: апиксабан был на 82% безопаснее среди пациентов в возрасте 65–74 лет (ОР=0,18, 95% ДИ: 0,07–0,47) и на 61% безопаснее среди пациентов 75 лет и старше (ОР=0,39, 95% ДИ:

0,25–0,61) по сравнению с ривароксабаном [57]. Расчет снижения абсолютного риска и индекса потенциального вреда на основе годовой частоты ЖКК продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности апиксабана для ЖКТ по сравнению с ривароксабаном [57].

По данным М. Guo et al. [58], оценивавшим сообщения о геморрагических явлениях при применении ривароксабана, апиксабана и дабигатрана, общее число сообщений о кровотечениях, связанных с применением ривароксабана, составило 53 085, а число сообщений о кровотечениях, связанных с применением дабигатрана и апиксабана – 14 100 и 13 151 соответственно. Общее ОШ (95% ДИ) сообщений о геморрагических явлениях, зарегистрированных для ривароксабана по сравнению с дабигатраном и апиксабаном по сравнению с дабигатраном, составило 1,58 (1,54–1,62) и 0,47 (0,46–0,48) соответственно [58]. ОШ (95% ДИ) сообщений о геморрагических явлениях в ЖКТ, нервной системе, почечной и мочевыделительной системах, коже и подкожной клетчатке, а также в глазной системе для апиксабана по сравнению с дабигатраном составили 0,28 (0,27–0,29), 0,69 (0,66–0,73), 0,31 (0,29–0,29–0,34), 0,98 (0,86–1,12) и 1,18 (1,00–1,39) соответственно [58]. Таким образом, можно сделать

вывод: применение апиксабана ассоциировано с меньшим числом сообщений о кровотечениях разной локализации, при этом апиксабан более безопасен с этой позиции, чем дабигатран.

Заключение

Между ФП и анемией существует тесная взаимосвязь. Однако ее точные патогенетические механизмы в настоящее время еще до конца не определены.

Сосуществование ФП и анемии увеличивает бремя сопутствующих заболеваний и связано с повышенным риском развития побочных эффектов. В связи с этим при ведении таких пациентов необходимо персонализировать подходы к терапии, в особенности к антикоагулянтной терапии. Так, на основании проведенного анализа литературы представляются убедительными доказательства того, что применение такого ПОАК, как апиксабан, у больных ФП и анемией может рассматриваться как терапия выбора, обладающая оптимальным профилем эффективности и безопасности.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):190–260. [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Rus J Cardiol. 2021;26(7):190–260 (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
2. Li H., Song X., Liang Y., et al. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. BMC Public Health. 2022;22(1):2015. Doi: 10.1186/s12889-022-14403-2.
3. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017). Вестник аритмологии. 2018;(92):42–8. [Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010–2017). Vestnik aritmologii. 2018;(92):42–8. (In Russ.)].
4. Шапкина М.Ю., Маздорова Е.В., Авдеева Е.М. и др. Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):23–33. [Shapkina M.Yu., Mazdorova E.V., Avdeeva E.M. et al. Changes in the prevalence of atrial fibrillation in the Russian population over a 13-year follow-up. Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika=Cardiovasc Ther Prevent. 2022;21(8):23–33 (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2022-3108.
5. Emdin C.A., Wong C.X., Hsiao A.J., et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ. 2016;532:h7013. Doi: 10.1136/bmj.h7013.
6. Rienstra M., Lubitz S.A., Mahida S., et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. Circulation. 2012;125(23):2933–43. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450.
7. Gallagher C., Hendriks J.M., Giles L., et al. Increasing trends in hospitalisations due to atrial fibrillation in Australia from 1993 to 2013. Heart. 2019;105(17):1358–63. Doi: 10.1136/heartjnl-2018-314471.
8. Wong C.X., Brooks A.G., Leong D.P., et al. The increasing burden of atrial fibrillation compared with heart failure and myocardial infarction: a

- 15-year study of all hospitalizations in Australia. *Arch Intern Med.* 2012;172(9):739–41. Doi: 10.1001/archinternmed.2012.878.
9. Плавунув Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А. и др. Клинико-статистический анализ пациентов с фибрилляцией предсердий. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;8(5):389–93. [Plavunov N.F., Gaponova N.I., Kadyshv V.A., et al. Clinical and statistical evaluation of the calls of patients with atrial fibrillation. *Arkhivъ vnutrennei meditsiny=Russ Arch Intern Med.* 2018;8(5):389–93 (In Russ.).] Doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-389-393.
 10. Westenbrink B.D., Alings M., Granger C.B., et al. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J.* 2017;185:140–49. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.008.
 11. Lee W.H., Hsu P.C., Chu C.Y., et al. Anemia as an Independent Predictor of Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Med Sci.* 2015;12(8):618–24. Doi: 10.7150/ijms.11924.
 12. Tu S.J., Hanna-Rivero N., Elliott A.D., et al. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(3):686–94. Doi: 10.1111/jce.14898.
 13. Keskin M., Ural D., Altay S., et al. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2018;46(2):103–10. Doi: 10.5543/tkda.2018.51001.
 14. Sharma S., Gage B.F., Deych E., Rich M.W. Anemia: an independent predictor of death and hospitalizations among elderly patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157(6):1057–63. Doi: 10.1016/j.ahj.2009.03.009.
 15. Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(6):888–98. [Loukianov M.M., Andrenko E.Yu., Martsevich S.Yu., et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii=Rational Pharmacother Cardiol.* 2020;16(6):888–98 (In Russ.).] Doi: 10.20996/1819-6446-2020-12-01.
 16. Bonde A.N., Blanche P., Staerk L., et al. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3782–90. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz155.
 17. Woo-Hyun L., Eue-Keun C., Kyung-Do H., et al. Impact of hemoglobin levels and their dynamic changes on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2020;10:1–8. Doi: 10.1038/s41598-019-56847-4.
 18. Xu D.Z., Murakoshi N., Sairenchi T., et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for new onset AF. *Eur Heart J.* 2013;34:P4271–P4271. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz309.P4271.
 19. Kim M., Hong M., Kim J.Y., et al. Clinical relationship between anemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation without genetic background. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;27:100507. Doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100507.
 20. McDonagh T., Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):117–224. [McDonagh T., Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Rus J Cardiol.* 2023;28(1):117–224 (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168.
 21. Lim W.H., Choi E.K., Han K.D., et al. Impact of Hemoglobin Levels and Their Dynamic Changes on the Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6762. Doi: 10.1038/s41598-020-63878-9.
 22. Xu D., Murakoshi N., Sairenchi T., et al. Anemia and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation (from the Ibaraki prefectural health study). *Am J Cardiol.* 2015;115(3):328–33. Doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.041.
 23. Hu W.S., Sung F.C., Lin C.L. Aplastic Anemia and Risk of Incident Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *Circ J.* 2018;82(5):1279–85. Doi: 10.1253/circj.CJ-17-0519.
 24. Анемия при хронической болезни почек. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России (2020). [Anemia in chronic kidney disease. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of Russia (2020) (In Russ.).] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/623_4.
 25. Stritzke J., Mayer B., Lieb W., et al. Haematocrit levels and left ventricular geometry: results of the MONICA Augsburg Echocardiographic Substudy. *J Hypertens.* 2007;25(6):1301–1309. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3280f9df97.
 26. Chrispin J., Jain A., Soliman E.Z., et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):2007–13. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.066.
 27. Thomas L., Marwick T.H., Popescu B.A., et al. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1961–77. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.059.
 28. Seko Y., Kato T., Haruna T., et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Sci Rep.* 2018;8(1):6366. Doi: 10.1038/s41598-018-24875-1.
 29. Katayama T., Fujiwara N., Tsuruya Y. Factors contributing to left atrial enlargement in adults with normal left ventricular systolic function. *J Cardiol.* 2010;55(2):196–204. Doi: 10.1016/j.jjcc.2009.10.008.
 30. Wong C.X., Sullivan T., Sun M.T., et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC. Clin Electrophysiol.* 2015;1(3):139–52. Doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.004.
 31. Голухова Е.З., Громова О.И., Булаева Н.И. и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. *Кардиология.* 2018;58(7):59–65. [Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., et al. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrinogenic Mediators. *Kardiol.* 2018;58(7):59–65 (In Russ.).] Doi: 10.18087/cardio.2018.7.10145.
 32. Minhas A.M.K., Sagheer S., Shekhar R., et al. Trends and Inpatient Outcomes of Primary Atrial Fibrillation Hospitalizations with Underlying Iron Deficiency Anemia: An Analysis of The National Inpatient Sample Database from 2004 -2018. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(10):101001. Doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101001.
 33. Tu S.J., Elliott A.D., Hanna-Rivero N., et al. Rationale and design of the IRON-AF study: a double-blind, randomised, placebo-controlled study to assess the effect of intravenous ferric carboxymaltose in patients with atrial fibrillation and iron deficiency. *BMJ Open.* 2021;11(8):e047642. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-047642.
 34. Westenbrink B.D., Alings M., Connolly S.J., et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):699–707. Doi: 10.1111/jth.12874.
 35. Shireman T.I., Mahnken J.D., Howard P.A., et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest.* 2006;130(5):1390–96. Doi: 10.1378/



- chest.130.5.1390.
36. Suzuki S., Sagara K., Otsuka T., et al. A new scoring system for evaluating the risk of heart failure events in Japanese patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(5):678–82. Doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.049.
37. Lip G.Y., Banerjee A., Lagrenade I., et al. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(5):941–48. Doi: 10.1161/CIRCEP.112.972869.
38. Manzano-Fernandez S., Cambrono F., Caro-Martinez C., et al. Mild kidney disease as a risk factor for major bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary stenting. *Thromb Haemost.* 2012;107(1):51–8. Doi: 10.1160/TH11-08-0524.
39. Puurunen M., Kiviniemi T., Nammas W., et al. Impact of anaemia on clinical outcome in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the AFCAS registry. *BMJ. Open.* 2014;4(5):e004700. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-004700.
40. O'Brien E.C., Simon D.N., Thomas L.E., et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258–64. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
41. Dodson J.A., Petrone A., Gagnon D.R., et al. Incidence and Determinants of Traumatic Intracranial Bleeding Among Older Veterans Receiving Warfarin for Atrial Fibrillation. *JAMA. Cardiol.* 2016;1(1):65–72. Doi: 0010.1001/jamacardio.2015.0345.
42. Tiili P., Putaala J., Mehtala J., et al. Poor Quality of Warfarin Treatment Increases the Risk of All Types of Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2019;83(3):540–7. Doi: 10.1253/circj.CJ-18-0975.00.
43. Kodani E., Inoue H., Atarashi H., et al. Impact of hemoglobin concentration and platelet count on outcomes of patients with non-valvular atrial fibrillation: A subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Int J Cardiol.* 2020;302:81–7. Doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.127.
44. An Y., Ogawa H., Esato M., et al. Cardiovascular Events and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol.* 2020;134:74–82. Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.009.
45. Krittayaphong R., Pumprueg S., Thongsri T., et al. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with atrial fibrillation: The COOL-AF registry. *Clin Cardiol.* 2021;44(3):415–23. Doi: 10.1002/clc.23559.
46. Al-Hussainy N., Kragholm K.H., Lundbye-Christensen S., et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with anaemia and atrial fibrillation: an observational nationwide Danish cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2022;8(8):840–51. Doi: 10.1093/ehjqcc/qcab095.
47. Hashimoto K., Kimura T., Ikemura N., et al. Burden of Mild (<13 g/dl) Anemia in Patients With Atrial Fibrillation (A Report from a Multicenter Registry With Patient-Reported Outcomes). *Am J Cardiol.* 2021;157:48–55. Doi: 10.1016/j.amjcard.2021.06.045.
48. Zhang Z., Jiang C., He L., et al. Associations of anemia with death and major bleeding in patients with atrial fibrillation: A report from the Chinese Atrial Fibrillation Registry Study. *Clin Cardiol.* 2022;45(1):91–100. Doi: 10.1002/clc.23764.
49. Aisenberg J., Chatterjee-Murphy P., Friedman Flack K., et al. Gastrointestinal Bleeding With Edoxaban Versus Warfarin: Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(5):e003998. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003998.
50. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
51. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–51. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
52. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
53. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
54. Goodman S.G., Wojdyla D.M., Piccini J.P., et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(9):891–900. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.013.
55. Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellkamp A.S., et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2271–81. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.024.
56. Graham D.J., Baro E., Zhang R., et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019;132(5):596–604.e11. Doi: 10.1016/j.amjmed.2018.12.023.
57. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X., et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterol.* 2017;152(5):1014–22.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.018.
58. Guo M., Thai S., Zhou J., et al. Evaluation of rivaroxaban-, apixaban- and dabigatran-associated hemorrhagic events using the FDA-Adverse event reporting system (FAERS) database. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(6):1508–15. Doi: 10.1007/s11096-021-01273-8.

Поступила / Received: 05.03.2023

Принята в печать / Accepted: 20.03.2023

Автор для связи: Ольга Александровна Полякова, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; docpolyakova.olga@gmail.com

Corresponding author: Olga A. Polyakova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; docpolyakova.olga@gmail.com

ORCID / eLibrary SPIN:

О.А. Полякова (O.A. Polyakova), <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>; eLibrary SPIN: 5104-9117

А.В. Дубинина (A.V. Dubinina), <https://orcid.org/0009-0008-6383-0016>

С.С. Телкова (S.S. Telkova), <https://orcid.org/0000-0003-1439-7371>

Ю.А. Исаакян (Yu.A. Isaakyan), <https://orcid.org/0000-0002-7614-2836>

О.Д. Остроумова (O.D. Ostroumova), <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

МНН: аписабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписабана.

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к аписабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аписабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Побочное действие

Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение

и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению.

Способ применения и дозы

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки.

У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аписабана – 2,5 мг два раза в сутки.

Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аписабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной аблацией.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства).

У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА):

По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений.

Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА):

По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА.

Отпускается по рецепту врача.

Срок годности: 3 года.

Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475

Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
 Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте
www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации».
 Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, 21 этаж, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
 Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru