

# К вопросу о структуре сопутствующих заболеваний и назначении антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

С.С. Телкова<sup>1</sup>, А.И. Кочетков, к.м.н.<sup>1</sup>, А.Е. Воробьева<sup>1</sup>, С.С. Еремина<sup>1</sup>,  
О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Алексей Иванович Кочетков, ak\_info@list.ru

Для цитирования: Телкова С.С., Кочетков А.И., Воробьева А.Е. и др. К вопросу о структуре сопутствующих заболеваний и назначении антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (55): 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-55-30-37

*Фибрилляция предсердий (ФП) – часто встречаемое нарушение ритма сердца, распространенность и заболеваемость которого увеличиваются по мере старения населения. В связи с ростом числа полиморбидных пациентов с ФП, ассоциированным с увеличением доли лиц пожилого возраста, изучение влияния сопутствующей патологии на течение, прогноз и выбор лекарственной терапии в данной когорте представляет особый интерес. Анемия, одно из потенциально обратимых и распространенных заболеваний, ассоциирована с высоким риском кровотечений, смертности от всех причин и ухудшением прогноза. Кроме того, анемия оказывает существенное влияние на выбор терапевтической стратегии в данной группе пациентов. Таким образом, выбор рациональной фармакотерапии и тактика ведения пациентов с ФП должны осуществляться с учетом полиморбидной патологии, в частности анемии.*

**Ключевые слова:** *пожилой возраст, фибрилляция предсердий, анемия, полиморбидность, фармакотерапия*

## Введение

С увеличением средней продолжительности жизни в мире и доли пожилого населения заболеваемость и распространенность фибрилляции предсердий (ФП) неуклонно возрастают. ФП регистрируется у 0,4–2% населения [1, 2]. По данным Фрамингемского исследования, ежегодная заболеваемость ФП на 1000 человек среди лиц моложе 65 лет составляет 1,9 и 3,1 у женщин и мужчин соответственно по сравнению с 31,4 и 38 среди лиц старше 85 лет [3]. Вместе с тем в 2004 г. риск развития ФП у мужчин и женщин старше 40 лет в течение всей жизни составлял 25%. Всего десятилетие спустя ФП диагностируется у каждого третьего пациента [4]. Частота встречаемости ФП в европейской популяции составляла 1,1 на 1000 человеко-лет у пациентов в возрасте 55–59 лет. У лиц старше 80 лет этот показатель достигает 20,7 на 1000 человеко-лет [5]. За последние два десятилетия заболеваемость

и распространенность ФП возросли как среди мужчин, так и среди женщин [6, 7].

У пожилых пациентов с ФП часто наблюдаются сопутствующие хронические заболевания, влияющие на клиническое течение ФП [8]. В исследованиях с участием от 123 224 до 1 217 103 пациентов старше 65 лет у 65–73% было выявлено два и более сопутствующих заболевания, а у 43–62% – свыше трех [9, 10]. Возрастающее бремя ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) – факторов риска развития ФП – является основной причиной увеличения ее частоты и распространенности в популяции [6, 11].

По данным J.C. LaMori и соавт. [8], из 1297 участников исследования с ФП (средний возраст – 64,9 года) 98% помимо ФП имели как минимум одно сопутствующее заболевание, а 63% – четыре и более.

При этом показатель индекса коморбидности Чарлсон у 15% составил 3–4 балла, у 3% – 4–5 баллов [8]. Полиморбидность (наличие двух или более хронических заболеваний у пациента, при котором ни одна из патологий не выделяется как основная) требует целостного и комплексного подхода к лечению пациентов с ФП, поскольку риск развития инсульта и кровотечения у таких больных выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. Кроме того, в указанной категории высока распространенность полипрагмазии [12, 13].

Одним из частых сопутствующих заболеваний, значительно влияющих на прогноз у пациентов с ФП, является анемия [14, 15]. Анемия представляет собой независимый модифицируемый фактор риска развития кровотечений, смертности от всех причин и значимых сердечно-сосудистых событий и требует обязательной оценки и учета при определении терапевтической стратегии у пациентов с ФП [16, 17].

### **Фибрилляция предсердий, старение и полиморбидность**

Как уже отмечалось, возраст служит независимым фактором риска развития ФП [18, 19]. В поперечном исследовании the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study (ATRIA), включавшем 1,89 млн жителей США в возрасте 20 лет и старше, распространенность ФП составила 0,95% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,94–0,96%), продемонстрировав рост с 0,1% среди лиц моложе 55 лет до 9,0% среди пациентов 80 лет и старше [20]. При этом, по прогнозам авторов, к 2050 г. количество пациентов с ФП увеличится в 2,5 раза [20].

Патофизиологические механизмы, способствующие развитию ФП в результате старения, до сих пор остаются предметом дискуссий. Значимый вклад вносят возраст-ассоциированная дилатация и фиброз предсердий, лежащие в основе структурного и электрического ремоделирования и приводящие к появлению субстрата, способствующего возникновению re-entry [21–23]. Другим предполагаемым механизмом считается снижение активности синоатриального узла и в то же время появление очагов эктопии в области устья легочных вен и коронарного синуса [24]. Уровень провоспалительных маркеров, поддерживающих хроническое системное воспаление, также увеличивается с возрастом, приводя к ремоделированию миокарда [25, 26].

По данным ряда исследований, концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина (ИЛ) 6 ассоциирована с развитием ФП, а также рецидивом после проведенной кардиоверсии [27–29].

Из-за высокой распространенности среди населения в целом АГ представляет собой важный фактор риска развития ФП, что нашло отражение в дополнительном популяционном риске (population attributable risk, PAR), равном 13,5% [30].

В исследовании D. Conen и соавт. [31], в котором участвовала 34 221 женщина (средний возраст –  $55 \pm 7$  года) и период наблюдения составил 12,4 года,

частота развития ФП была связана с уровнем систолического артериального давления (САД) (многофакторное скорректированное отношение рисков (сОР) для уровня САД 130–139, 140–159 и  $\geq 160$  мм рт. ст. составило 1,28 (95% ДИ 1,00–1,63), 1,56 (95% ДИ 1,22–2,01) и 2,74 (95% ДИ 1,77–4,22) соответственно;  $p < 0,0001$ ) и диастолического артериального давления (ДАД) (многофакторное сОР для уровня ДАД 85–89, 90–94 и  $\geq 95$  мм рт. ст. – 1,53 (95% ДИ 1,05–2,23), 1,35 (95% ДИ 0,82–2,22) и 2,15 (95% ДИ 1,21–3,84) соответственно;  $p = 0,004$ ) [31].

Аналогичные результаты получены в другом исследовании, в котором участвовали 2017 мужчин (средний возраст – 50 лет) и период наблюдения составил 35 лет. Авторы исследования оценивали долгосрочное влияние высокого АД на возникновение ФП в изучаемой когорте [32]. Пациенты с исходным САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и 128–138 мм рт. ст., согласно регрессионной модели Кокса, имели 1,60-кратный (95% ДИ 1,15–2,21) и 1,50-кратный (95% ДИ 1,10–2,03) риск развития ФП соответственно с поправкой на наличие СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Исходный уровень ДАД  $\geq 80$  мм рт. ст. повышал риск возникновения ФП в 1,79 раза (95% ДИ 1,28–2,59) [32]. Повышенный уровень АД и наличие АГ в целом коррелируют с частотой развития ФП на фоне гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и дилатации левого предсердия, а также активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [33]. В метаанализе, включавшем 27 141 пациента, частота наджелудочковых аритмий у пациентов с ГЛЖ составила 11,1% по сравнению с 1,1% среди пациентов без ГЛЖ [34]. Более того, у пациентов с ФП отсутствие антигипертензивной терапии ассоциировалось с высоким риском развития кровотечения (ОР 1,52; 95% ДИ 1,05–2,21;  $p = 0,027$ ) [35].

По мере старения населения и совершенствования диагностических инструментов в мире наблюдается рост распространенности ФП и сердечной недостаточности (СН) с почти экспоненциальным увеличением заболеваемости после 60 лет [36, 37]. ФП часто имеет место при СН [38], а риск ее развития у пациентов с СН в 4–6 раз выше, чем в общей популяции [39].

По данным Фрамингемского исследования, частота развития СН у пациентов с ФП составляет 3,3% в год, а заболеваемость ФП у пациентов с СН – 5,4% в год [3].

Как показали Z. Zhang и соавт. [40], наличие ФП сопровождается увеличением риска СН на 18%, тогда как на фоне СН риск развития ФП возрастает на 44% [40]. Помимо этого СН является наиболее распространенной причиной смерти пациентов с ФП, более чем в три раза превышающей смертность от инсульта [41]. Вместе с тем у пациентов с ФП последующее развитие хронической СН (ХСН) сопровождается повышением риска смерти от всех причин (у мужчин ОР 2,7 (95% ДИ 1,9–3,7), у женщин – 3,1 (95% ДИ 2,2–4,2)), как и дебют ФП у пациентов с ХСН (у мужчин ОР 1,6 (95% ДИ 1,2–2,1), у женщин – 2,7 (95% ДИ 2,0–3,6)) [42].

Сочетание СН и ФП значимо ассоциировано с увеличением риска инсульта, госпитализации по поводу обострения СН и смерти от всех причин [43]. Необходимо отметить, что распространенность ФП у пациентов с СН также коррелирует со степенью тяжести СН. У пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов) ФП встречается менее чем в 10% случаев, тогда как у пациентов с ХСН IV ФК по NYHA частота ФП достигает 50% [44, 45].

Одним из факторов риска развития ФП является ИБС. Ее распространенность у пациентов с ФП варьируется от 17 до 46,5% [46]. При этом в данной когорте пациентов вероятность развития тромboэмболических событий существенно возрастает, что отражает шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [47].

В исследовании Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) [48], включавшем 14 462 пациентов (средний возраст – 54 года), наличие ФП ассоциировалось с увеличением риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ) на 63% (ОР 1,63; 95% ДИ 1,32–2,02). Исследование REASons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) (n = 23 928, период наблюдения – 6,9 года) продемонстрировало, что ФП независимо связана с двукратным увеличением риска развития ИМ (ОР 1,96; 95% ДИ 1,52–2,52) [49]. Сочетание ИМ и ФП ассоциируется с увеличением смерти примерно на 40% [50]. Особому риску подвержены пациенты с ФП, впервые возникшей после ИМ: показатель смертности в данной когорте на 87% выше, чем у пациентов с постоянной формой ФП [51]. Сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) и ФП сопровождается ухудшением прогноза, что требует специфического подхода к терапии и оценки факторов, влияющих на эффективность и безопасность анти тромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП.

### **Фибрилляция предсердий и анемия**

Одним из потенциально обратимых факторов риска развития кровотечений, существенно влияющих на прогноз у пациентов с ФП, является анемия [16, 52].

По данным метаанализа (365 484 пациента с ФП, средний возраст – 74,7 года, период наблюдения – 0,2–4,0 года), анемия диагностирована у 16% пациентов [14].

Сходные результаты получены в исследованиях Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) (n = 18 103) и Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) (n = 17 796): распространенность анемии составила 12,5 и 11,9% соответственно [16, 17].

Одной из основных причин развития анемии у пациентов с ФП являются кровотечения, риск возникновения которых возрастает на фоне приема антикоагулянтной терапии [16, 17]. Однако следует иметь в виду, что риск кровотечения, а значит, и развития анемии у пациентов зависит от конкретного

антикоагулянта, что свидетельствует о существующей разнице в профиле безопасности отдельных лекарственных средств данной группы в когорте пациентов с ФП, особенно у больных ФП и анемией. Так, в исследовании ARISTOTLE за период наблюдения анемия de novo развилась у 30% пациентов после инициации терапии варфарином, тогда как в группе пациентов, принимающих апиксабан, данный показатель был статистически значимо ниже (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,98; p = 0,037) [16]. По данным исследования RE-LY, анемия несколько чаще встречалась у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки, по сравнению с большими группы дабигатрана 110 мг два раза в сутки или варфарина (частота развития анемии – 8,92, 7,98 и 7,38% соответственно; p = 0,02) [17].

В развитии анемии у пациентов с ФП задействован также иммуноопосредованный механизм. Он лежит в основе развития и поддержания анемии хронических заболеваний и обусловлен влиянием цитокинов на гомеостаз железа, продукцию эритропоэтина и пролиферацию предшественников эритроидного ряда [53]. Как собственно ФП, так и ряд сопутствующих ей заболеваний, в частности ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП), а также биологическое старение организма ассоциируются с увеличением концентрации провоспалительных маркеров, особенно ИЛ-6, который стимулирует синтез гепсидина, приводящего к снижению железа, используемого в эритропоэзе, и, как следствие, к развитию анемии [54, 55]. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ФП и анемией распространенность сопутствующих заболеваний выше, чем у пациентов только с ФП [16, 56]. Так, у пациентов с ФП и анемией более высокая распространенность СН (43,1 против 25,8%; p < 0,001), ИБС (19,5 против 14,8%; p = 0,006), ХБП (52,5 против 22,3%; p < 0,001), что позволяет предположить значимую роль системного воспаления в генезе анемии у пациентов с ФП [57].

Определенную роль в развитии анемии у пациентов с ФП играет дефицит микроэлементов и витаминов (железо, витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота). Так, в исследовании А.М.К. Minhas и соавт. с участием 5 975 241 пациента с ФП (средний возраст – 70,3 года) распространенность железодефицитной анемии составила 2,54% [58].

Несмотря на высокую встречаемость анемии в данной когорте пациентов, исследований, оценивающих распространенность дефицитных состояний, недостаточно, а имеющиеся публикации представляют собой ретроспективные исследования с небольшим объемом выборки. Так, в исследовании М. Keskin и соавт. [59], включавшем всего 101 пациента с ФП, дефицит железа независимо от наличия анемии выявлен у 47,6% пациентов, а распространенность дефицита витамина В<sub>12</sub> и фолатов составила 9,9 и 12,9% соответственно [59].

Согласно результатам исследования RE-LY [16], анемия у пациентов с ФП на фоне приема антикоагулянтов значимо ассоциируется с повышением

риска развития как тромбоэмболических событий (сОП 1,50; 95% ДИ 1,32–1,71), так и больших кровотечений (сОП 2,14; 95% ДИ 1,87–2,46). Аналогичные результаты получены в исследовании ARISTOTLE: наличие анемии у пациентов с ФП на момент включения в исследование коррелировало не только с увеличением частоты больших кровотечений в 1,9 раза (сОП 1,92; 95% ДИ 1,62–2,28;  $p < 0,0001$ ), но и служило независимым предиктором высокого риска смертности от всех причин (сОП 1,68; 95% ДИ 1,46–1,93;  $p < 0,0001$ ) [17]. При этом снижение уровня гемоглобина на каждый 1 г/дл сопровождалось увеличением риска смерти на 24% [14].

С учетом сказанного для оценки риска развития кровотечения у пациентов с ФП разработаны и широко используются различные шкалы, включающие анемию как важный фактор риска геморрагических событий, – HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, GARFIELD-AF и ABC, HAS-BLED. Минздрав России и Российское кардиологическое общество

для определения риска геморрагических событий рекомендуют использовать шкалу HAS-BLED, сумма баллов  $\geq 3$  по которой отражает высокий риск кровотечений [47].

В исследовании Е.С. О'Brien и соавт. [60] по оценке прогностической ценности шкалы ORBIT снижение уровня гемоглобина/анемия представляло собой фактор, в максимальной степени ассоциированный с риском больших кровотечений по сравнению с одновременным приемом антиагрегантов, нарушением функции почек, пожилым возрастом.

Нами был проведен анализ историй болезни пациентов с ФП старше 65 лет с анемией и без нее, планово госпитализированных в терапевтическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы, на предмет наличия сопутствующей патологии и принимаемой антикоагулянтной терапии. У 100% пациентов имела место ХСН, а АГ и ИБС выявлялись в 99% и 97/82,1% в зависимости от наличия анемии соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП в зависимости от наличия анемии, абс. (%)

Заболевание	Группа 1 (n = 100): ФП без анемии	Группа 2 (n = 134): ФП + анемия	p
АГ	99 (99)	133 (99)	1,000
ХБП:			
▪ стадия 3А	43 (43)	57 (42,5)	1,000
▪ стадия 3Б	31 (31)	34 (25,4)	0,422
▪ стадия 4	1 (1)	10 (7,5)	0,026*
ИБС:			
▪ стенокардия	97 (97)	110 (82,1)	< 0,001*
▪ стенокардия ФК II	65 (65)	92 (68,7)	0,654
▪ стенокардия ФК III	16 (16)	18 (13,4)	0,716
ПИКС	28 (28)	35 (26,1)	0,864
ОНМК в анамнезе	28 (28)	44 (32,8)	0,516
ХСН:			
▪ ФК I–III по NYHA	100 (100)	134 (100)	
▪ ФК I по NYHA	7 (7)	9 (6,7)	1,000
▪ ФК II по NYHA	81 (81)	107 (79,9)	0,958
▪ ФК III по NYHA	12 (12)	18 (13,4)	0,899
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	27 (27)	34 (25,4)	0,897
Заболевания периферических артерий	15 (15)	13 (9,7)	0,302
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	25 (25)	27 (20,1)	0,469
ДГПЖ	3 (3)	22 (16,4)	0,002*
Бронхиальная астма	3 (3)	4 (3)	1,000
ХОБЛ	12 (12)	16 (11,9)	1,000
Сахарный диабет 2-го типа	31 (31)	40 (29,9)	0,964
Ожирение I–III стадий:			
▪ I стадии	50 (50)	30 (22,4)	< 0,001*
▪ II стадии	32 (32)	19 (14,2)	0,002*
▪ III стадии	13 (13)	9 (6,7)	0,161
	5 (5)	2 (1,5)	0,140
Избыточная масса тела	27 (27)	51 (38,1)	0,102
Дефицит массы тела	1 (1)	3 (2,2)	0,638
Индекс коморбидности Чарлсон, балл, Ме [Q1; Q3]	7 [5; 8]	7 [5; 8]	0,092

\* Различия между группами статистически значимы.

Примечание. АГ – артериальная гипертензия. ХБП – хроническая болезнь почек. ИБС – ишемическая болезнь сердца. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ФК – функциональный класс. NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.



В группе пациентов с ФП и анемией статистически значимо чаще встречались ХБП 4-й стадии ( $p = 0,026$ ), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) ( $p = 0,002$ ), которые могут вносить свой вклад в развитие анемии.

Распространенность анемии возрастает по мере прогрессирования ХБП. Так, по данным анализа NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), у 15,4% пациентов с ХБП диагностируется анемия. При этом частота встречаемости анемии зависит от стадии ХБП – 17,4, 50,3 и 53,4% на 3-й, 4-й и 5-й стадиях ХБП соответственно [61].

В основе развития анемии у пациентов с ХБП лежит не только нарушение синтеза эритропоэтина, но и изменение гомеостаза железа, сопровождающееся истинным (вследствие повышенных потерь железа из-за дисфункции тромбоцитов, связанной с наличием уремии, нарушения всасывания железа с пищей) и функциональным дефицитом, обусловленным повышением активности гепсидина [53, 62–64].

В свою очередь развитие анемии на фоне ДГПЖ может быть связано не только с хронической кровопотерей на фоне гематурии, но и с приемом ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве симптоматической терапии, которые приводят к снижению синтеза тестостерона, играющего важную роль в стимуляции эритропоэза у мужчин [65–67].

Обращает на себя внимание тот факт, что индекс коморбидности Чарлсон в обеих группах составил 7 [5; 8] (табл. 1), что свидетельствовало о высокой распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП и низкой десятилетней выживаемости.

Как было сказано выше, оценку наличия сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП необходимо проводить в первую очередь для определения риска развития ишемических,

тромбоэмболических и геморрагических событий с целью выявления показаний к инициации и выбору антикоагулянтной терапии для достижения оптимального баланса эффективности и безопасности [47]. В связи с этим разработаны шкалы, позволяющие прогнозировать как риск развития инсульта и системной эмболии (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), так и риск кровотечений (HAS-BLED) [47].

Наше исследование показало, что, несмотря на средний показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 6 (табл. 2), большая часть полиморбидных пациентов с ФП не получают антикоагулянтную терапию. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях. Так, среди пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений ( $\geq 3$  баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для женщин и  $\geq 2$  баллов для мужчин) только 48–50% принимали антикоагулянтную терапию [8, 68]. Это позволяет предположить, что в реальной клинической практике сопутствующие заболевания оказывают значимое влияние на назначение антитромботической терапии и выбор ее конкретной схемы.

В мире назначение пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП и мультиморбидностью ассоциируется с возрастом пациентов, индексом массы тела, наличием сердечно-сосудистых факторов риска (статус курения), формой ФП, сопутствующими заболеваниями (АГ, ИБС, ИМ, транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе), наличием кровотечений, нарушением функции почек и выбором стратегии контроля ритма (абляция/кардиоверсия) [68–73].

## Заключение

Возрастающая распространенность ФП представляет собой значимую проблему для современного здравоохранения. В клинической практике

**Таблица 2. Сравнительная характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в зависимости от наличия анемии, абс. (%)**

Критерий	Группа 1 (n = 100): ФП без анемии	Группа 2 (n = 134): ФП + анемия	p
Прием варфарина	6 (6)	2 (1,5)	0,076
Прием ПОАК	32 (32)	31 (23,1)	0,173
Применение ривароксабана	22 (22)	15 (11,2)	0,039*
Использование апиксабана	4 (4)	5 (3,7)	0,167
Назначение дабигатрана	6 (6)	11 (8,2)	0,697
Отсутствие антикоагулянтной терапии	62 (62)	101 (75,4)	0,040*
Средний балл по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Me [Q1; Q3]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	0,505
Высокий риск тромбоэмболических осложнений**	100 (100)	132 (98,5)	0,508

\* Различия между группами статистически значимы.

\*\*  $\geq 3$  баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для женщин и  $\geq 2$  для мужчин.

Примечание. ПОАК – пероральные антикоагулянты.

наблюдается рост числа пациентов с ФП и полиморбидной патологией, что подтверждается высокими баллами как по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, так и по индексу коморбидности Чарлсон. При этом потенциально обратимой патологией, влияющей на прогноз, является анемия, представляющая собой независимый фактор риска развития кровотечений и смерти от всех причин. В связи с этим выбор рациональной фармакотерапии и тактики ведения пациентов с ФП должен осуществляться с учетом полиморбидной патологии, в частности анемии. ☺

## Литература

1. Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (1): e001486.
2. Rahman F., Kwan G.F., Benjamin E.J. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (11): 639–654.
3. Kannel W.B., Benjamin E.J. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med. Clin. North Am.* 2008; 92 (1): 17–40.
4. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110 (9): 1042–1046.
5. Heeringa J., van der Kuip D.A.M., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (8): 949–953.
6. Marijon E., Le Heuzey J.-Y., Connolly S., et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013; 128 (20): 2192–2201.
7. Dilaveris P.E., Kennedy H.L. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (6): 413–418.
8. LaMori J.C., Mody S.H., Gross H.J., et al. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013; 7 (2): 53–62.
9. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch. Int. Med.* 2002; 162 (20): 2269–2276.
10. Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T., et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011; 11: 101.
11. Thihalolipavan S., Morin D.P. Atrial fibrillation and heart failure: update 2015. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2015; 58 (2): 126–135.
12. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 65–69.
13. Boyd C.M., Fortin M. Future of multimorbidity research: how should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev.* 2010; 32 (2): 451–474.
14. 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): 686–694.
15. 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): 3782–3790.
16. 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: 140–149.
17. 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.
18. Heijman J., Linz D., Schotten U. Dynamics of atrial fibrillation mechanisms and comorbidities. *Annu. Rev. Physiol.* 2021; 83: 83–106.
19. Börschel C.S., Schnabel R.B. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – myocardial infarction and heart failure – a cause for concern. *Int. J. Cardiol.* 2019; 287: 162–173.
20. 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. *JAMA.* 2001; 285 (18): 2370–2375.
21. Koura T., Hara M., Takeuchi S., et al. Anisotropic conduction properties in canine atria analyzed by high-resolution optical mapping: preferential direction of conduction block changes from longitudinal to transverse with increasing age. *Circulation.* 2002; 105: 2092–2098.
22. Laredo M., Waldmann V., Khairy P., Nattel S. Age as a critical determinant of atrial fibrillation: a two-sided relationship. *Can. J. Cardiol.* 2008; 34: 1396–1406.
23. Yan J., Thomson J.K., Zhao W., et al. The stress kinase JNK regulates gap junction Cx43 gene expression and promotes atrial fibrillation in the aged heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 114: 105–115.

24. Dun W., Boyden P.A. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2009; 25 (1): 9–18.
25. Yao C., Veleva T., Scott L., et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation.* 2018; 138 (20): 2227–2242.
26. Gao G., Dudley S.C.Jr. Redox regulation, NF-kappaB, and atrial fibrillation. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11 (9): 2265–2277.
27. Conen D., Ridker P.M., Everett B.M., et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (14): 1730–1736.
28. Kallergis E.M., Manios E.G., Kanoupakis E.M., et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart.* 2008; 94 (2): 200–204.
29. Marcus G.M., Whooley M.A., Glidden D.V., et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Am. Heart J.* 2008; 155 (2): 303–309.
30. Magnussen C., Niiranen T.J., Ojeda F.M., et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017; 136 (17): 1588–1597.
31. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009; 119 (16): 2146–2152.
32. Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestøl K., et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012; 59 (2): 198–204.
33. Okazaki H., Minamino T., Tsukamoto O., et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens. Res.* 2006; 29 (4): 277–284.
34. Chatterjee S., Bavishi C., Sardar P., et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (7): 1049–1052.
35. Kodani E., Atarashi H., Inoue H., et al. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (9): e004075.
36. Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22 (4 Suppl A): 6A–13A.
37. Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G., et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016; 133 (2): 484–492.
38. Lardizabal J.A., Deedwania P.C. Atrial fibrillation in heart failure. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96 (5): 987–1000.
39. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham heart study. *JAMA.* 1994; 271 (11): 840–844.
40. Zhang Z., Li L., Hu Z., et al. Causal effects between atrial fibrillation and heart failure: evidence from a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med. Gen.* 2023; 16 (1): 187.
41. Healey J.S., Oldgren J., Ezekowitz M., et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet.* 2016; 387 (10050): 1161–1169.
42. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham heart study. *Circulation.* 2003; 107 (23): 2920–2925.
43. Verma A., Kalman J.M., Callans D.J. Treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2017; 135 (16): 1547–1563.
44. Dries D.L., Exner D.V., Gersh B.J., et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of left ventricular dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32 (3): 695–703.
45. CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 (23): 1429–1435.
46. Michniewicz E., Młodawska E., Lopatowska P., et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – double trouble. *Adv. Med. Sci.* 2018; 63 (1): 30–35.
47. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2020 // [cr.minzdrav.gov.ru/schema/382\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1).
48. Soliman E.Z., Lopez F., O'Neal W.T., et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2015; 134 (21): 1843–1850.
49. Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P., et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014; 311 (1): 107–114.
50. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011; 123 (15): 1587–1593.
51. Angeli F., Reboldi G., Garofoli M., et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rep.* 2012; 14 (5): 601–610.
52. 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): 415–423.

53. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023.
54. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2004; 148 (3): 462–466.
55. Okonko D.O., Mandal A.K., Missouris C.G., Poole-Wilson P.A. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (12): 1241–1251.
56. 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.
57. Akao M., Chun Y.H., Wada H., et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J. Cardiol.* 2013; 61 (4): 260–266.
58. 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.
59. 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): 103–110.
60. 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): 3258–3264.
61. Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.
62. Bonomini M., Del Vecchio L., Sirolli V., Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67 (1): 133–142.
63. Babitt J.L., Lin H.Y. Mechanisms of anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23 (10): 1631–1634.
64. Hanna R.M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv. Ther.* 2021; 38 (1): 52–75.
65. Hero M., Wickman S., Hanhijarvi R., et al. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *J. Pediatr.* 2005; 146 (2): 245–252.
66. Ornstein D.K., Beiser J.A., Andriole G.L. Anaemia in men receiving combined finasteride and flutamide therapy for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 1999; 83 (1): 43–46.
67. Hicks B.M., Klil-Drori A.J., Yin H., et al. Androgen deprivation therapy and the risk of anemia in men with prostate cancer. *Epidemiology.* 2017; 28 (5): 712–718.
68. Vanbeselaere V., Truyers C., Elli S., et al. Association between atrial fibrillation, anticoagulation, risk of cerebrovascular events and multimorbidity in general practice: a registry-based study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16: 61.
69. Kozielec M., Teutsch C., Halperin J.L., et al. Atrial fibrillation and comorbidities: clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF. *PLoS One.* 2021; 16: 4.
70. Van Walraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009; 40 (4): 1410–1416.
71. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (16): 1330–1393.
72. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (8): 967–975.
73. Fumagalli S., Said S.A., Laroche C., et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017; 4 (3): 72–79.

### To the Question of the Structure of Concomitant Diseases and the Prescription of Anticoagulant Therapy in Elderly and Senile Patients with Atrial Fibrillation

S.S. Telkova<sup>1</sup>, A.I. Kochetkov, PhD<sup>1</sup>, A.Ye. Vorobyova<sup>1</sup>, S.S. Yeremina<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey I. Kochetkov, ak\_info@list.ru

*Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, the prevalence and incidence increase the aging of populations worldwide. In studying the relationship with the increasing amount of multimorbid patients with AF, associated with the development of a proportion of elderly people, including the included signs, prognosis and choice of drug therapy in this case are of particular interest. Anemia, which is a consequence of dangerous and common diseases, is associated with a high risk of mortality from all causes and prognosis, and also affects the choice of therapeutic strategy in this group of patients. This sets us the task of increasing the literacy of doctors about the need to choose rational pharmacotherapy and management tactics for patients with AF, taking into account the multimorbid pathology, in particular with the presence of anemia.*

**Keywords:** old age, atrial fibrillation, anemia, multimorbidity, pharmacotherapy