

КАК ИЗМЕНИЛОСЬ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Томск, Россия*

С целью сопоставления адекватности применения антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в реальной клинической практике в 2007-2008 и 2014 годах проведен анализ 1079 историй болезни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, ишемический инсульт, международное нормализованное отношение.

To compare adequacy of application of anticoagulants for prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation in the real clinical practice in 2007 2008 and 2014, the analysis of 1079 medical charts was performed.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, ischemic stroke, international normalized ratio.

Необходимость применения пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в комплексной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих дополнительные факторы риска, общепризнанна и регламентируется современными клиническими рекомендациями [1, 2]. По результатам регистра GARFIELD-AF у пациентов с впервые выявленной неклапанной ФП адекватная антитромботическая терапия позволяет снизить риск ишемического инсульта и смертности на 38% [3]. Однако широкое применение ПОАК у этой категории больных на глобальном и региональных уровнях сталкивается с рядом барьеров медицинского, образовательного и административного характера [4]. Поэтому целью работы явилось сопоставление адекватности применения антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в реальной клинической практике в 2007-2008 и 2014 годах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный анализ применения антикоагулянтов на амбулаторном этапе до поступления в клинику Тюменского кардиологического научного центра за период 2007-2008 гг. [5] и в 2014 г. Сбор данных электронных медицинских записей проводился с помощью специализированной поисковой системы по сформулированному запросу. Основным критерием было наличие в диагнозе ФП. В дальнейшем, информация была экспортирована в формат электронной таблицы. Исключением из итоговой базы были приняты: клапанная этиология ФП; наличие в анамнезе в ближайшие 3 месяца операции радиочастотной абляции или госпитализация для проведения этой процедуры. Данные повторных госпитализаций не учитывались.

В наблюдение были включены все пациенты с неклапанной ФП, группы высокого риска по шкале CHADS₂ (≥ 2 баллов). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в качестве фактора риска учитывалась лишь в случае декомпенсации сердечной недостаточ-

ности при поступлении или в анамнезе, независимо от величины фракции выброса, либо при фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$.

Критериям отбора соответствовали истории болезни 1079 пациентов, поступивших на стационарное лечение в клинику Тюменского кардиоцентра. Среди них 436 пациентов (202 мужчины и 234 женщины, средний возраст 69 ± 11 лет) были госпитализированы за период 2007-2008 гг., 643 пациента (322 мужчины и 321 женщины, средний возраст $69 \pm 10,7$ лет) - за 2014 г. За оба периода наблюдения пациенты не различались по возрасту, полу, форме течения ФП. Устойчивые (постоянная и персистирующая) формы ФП наблюдались чаще, чем пароксизмальная (у 52,8% пациентов в 2007-2008 г. и у 56,9% в 2014 г.). Риск тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHADS₂, так как шкала CHA₂DS₂-VASc была рекомендована экспертами в 2010 г. Для пациентов, госпитализированных в 2014 г., нами дополнительно был рассчитан индекс по шкале CHA₂DS₂-VASc. Основные клинικο-демографические характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ. Для сравнения величин использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности проводился по критерию Хи-квадрат. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе высокого риска ПОАК в 2014 г. применялись чаще, чем в 2007-2008 гг. (268 - 42% и 74 - 17% пациентов, соответственно; $\chi^2 = 72,12$, $p < 0,001$). В 2007-2008 гг. все пациенты получали варфарин. В 2014 г. при поступлении в стационар 197 (31%) больных также принимали варфарин, 71 (11%) пациент получал новые ПОАК (НПОАК). Из них 39 (55%) получали ривароксабан, 30 (42%) - дабигатран и 2 (3%) - апиксабан.

Частота использования ПОАК в разных регионах мира колеблется в широком диапазоне - от 14%

до 82%. Реже всего антикоагулянтная терапия при ФП используется в странах Африки и Китае (19% и 14%, соответственно), в этих же странах наблюдается и наибольшая частота инсульта в первый год после обращения в стационар [6]. Наиболее часто ПОАК применяются в Западной Европе, так по данным регистра PREFER в этих странах их получает 82,3% больных, в том числе 85,6% пациентов высокого риска [7]. По материалам регистра GARFIELD-AF в 2010-2013 годах ПОАК были назначены 63,1% больных группы высокого риска с впервые выявленной ФП [8], и наблюдается увеличение их применения с 2010 по 2015 г на 15% [9]. Небольшое количество отечественных работ показывают низкую частоту проведения антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе у пациентов с неклапанной ФП (4,2-30,9%), несмотря на то, что у абсолютного большинства больных преобладает высокий риск тромбоемболических осложнений [10, 11].

У пациентов с неклапанной ФП группы высокого риска, поступивших в нашу клинику, за 6 лет отмечены положительные изменения в проведении антитромботической терапии. Однако и на сегодняшний день частота применения антикоагулянтов остается недостаточной.

В сравнении с предыдущими годами в 2014 г. больные имели больший средний балл по шкале CHADS₂ (2,5±0,9 и 2,8±0,99, соответственно; p<0,001) за счет большей частоты клинически значимой ХСН. Следует отметить, что в нашем наблюдении были проанализированы данные только группы высокого риска тромбоемболических осложнений. Кроме того, не было выявлено взаимосвязи риска по шкале CHADS₂ с частотой применения ПОАК. Средний балл составлял у пациентов получавших и не получавших ПОАК в 2007-2008 годах 2,5±0,8 и 2,6±0,9 (p=0,361); в 2014 г. 2,9±1,1 и 2,7±1,0 (p=0,151). Более того, в 2014 г. риск по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял у пациентов получавших ПОАК 4,2±1,5 и у не получавших 4,5±1,4 (p=0,002), что свидетельствует о недостаточном внимании лечащих врачей к степени риска пациентов при назначении ПОАК.

Сохраняется предпочтение назначения ПОАК пациентам с устойчивыми формами ФП, что было отмечено и в международных исследованиях [8]. В 2014 г. по нашим данным антикоагулянты принимали 53% пациентов с постоянной и персистирующей ФП и только 26% больных с пароксизмальной формой аритмии ($\chi^2=45,92$, p<0,001). Несмотря на то, что вариант течения ФП не учитывается в рекомендуемых методиках оценки риска [1, 2], устойчивые формы аритмии ассоциированы со значительно большей, в сравнении с пароксизмальной, частой ишемических событий и смертей, особенно у пациентов, не получающих ПОАК [12].

В сравнении с варфарином НПОАК обладают большим удобством применения и лучшим соотношением эффективности и безопасности [1, 2], способствуют снижению не только риска кровотечений, но и сердечно-сосудистой и общей смертности [13]. Однако в реальной клинической практике в России, как и у наших пациентов, преобладает использование антагонистов витамина К [10, 11], что во многом определяется финансовыми барьерами [4]. Применение варфарина является достаточно эффективным и безопасным только в случае, если время нахождения уровня (международного нормализованного отношения) МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 будет превышать 70% [14, 15]. Данные реальной клинической практики, полученные в Великобритании, подтвердили связь между временем нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне при терапии варфарином и риском развития инсульта и смертностью. Пациенты, более 70% времени находившиеся в терапевтическом диапазоне, имели самый низкий риск развития инсульта, в то время как у пациентов, находившихся в терапевтическом диапазоне <30% и от 31 до 40% времени, риск инсульта был наивысшим. Пациенты, получавшие варфарин с процентом времени нахождения в терапевтическом диапазоне ≤60% имели эффективность и безопасность сопоставимую с таковыми у пациентов, совсем не принимающих варфарин [14].

В группе пациентов, получавших варфарин при поступлении в нашу клинику, оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) зарегистрирован у 18 больных (24% принимающих варфарин и 4% пациентов высокого риска) в 2007-2008 гг. [5] и у 60 пациентов (30% получавших варфарин и 9% пациентов высокого риска) в 2014 г. ($\chi^2 = 3,413$, p=0,181) (рис. 1). В обеих группах у пациентов, принимавших варфарин, чаще наблюдался уровень МНО менее 2,0: в 2007-2008 гг. у 60%, в 2014 г. у - 47% больных получавших варфарин. Таким образом, за 6 лет качество контроля дозы варфарина noticeably изменилось в лучшую сторону.

Таблица 1.

Основные клинко-демографические характеристики групп пациентов

	2007-2008 гг. (n=436)	2014 г. (n=643)	p
Средний возраст	69 ±11	69±11	1,000
Пол мужской / женский	202 (46,3%) / 234 (53,7%)	322 (50,1%) / 321 (49,9%)	0,252
Средний балл CHADS ₂	2,5±0,9	2,8±1,0	<0,001
Средний балл CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	4,4±1,4	-
Артериальная гипертония	416 (95,4%)	627 (97,5%)	0,087
ХСН	201 (46,1%)	393 (61,1%)	<0,001
Сахарный диабет	145 (33,3%)	231(35,9%)	0,402
ОНМК	98 (22,5%)	151 (23,5%)	0,755
Постоянная и персистирующая ФП	230 (52,8%)	366 (56,9%)	0,197
Пароксизмальная ФП	206 (47,2%)	277 (43,1%)	

где, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ФП - фибрилляция предсердий

Адекватную антикоагулянтную терапию в 2007-2008 гг. получали только 4% пациентов (18 больных с терапевтическим уровнем МНО) высокого риска при поступлении в специализированный стационар [5]. В 2014 г. при поступлении в стационар НПОАК получили 71 пациент и 60 больных группы варфарина достиг-

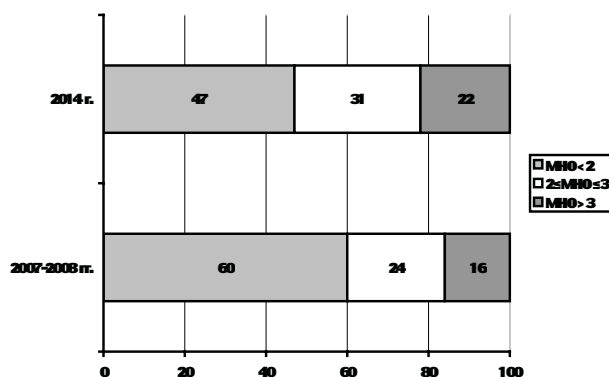


Рис. 1. Распределение пациентов, получавших варфарин, по уровню МНО при поступлении в клинику в %.

ли целевого значения МНО. Следовательно, антикоагулянтную терапию можно признать адекватной у 131 пациента, что составляет 20,4% группы высокого риска. Таким образом, отмечается улучшение эффективного применения антикоагулянтов в 2014 г. в сравнении с 2007-2008 гг. ($\chi^2=56,25$, $p<0,001$), преимущественно за счет использования НПОАК.

Таким образом, у пациентов с неклапанной ФП группы высокого риска за 6 лет увеличилась частота назначения ПОАК, но она остается явно недостаточной. За последние годы улучшилась адекватность антикоагулянтной терапии, в основном за счет использования НПОАК. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной ФП в реальной практике пока не соответствует клиническим рекомендациям, как по частоте применения антикоагулянтов, так и по достижению целевых уровней МНО у пациентов, получающих варфарин, что свидетельствует о необходимости разработки и проведения образовательных и организационных мероприятий, направленных на повышение качества лечения пациентов высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и ACCX // Российский кардиологический журнал, 2014, №4 (102), приложение 3.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // Eur Heart J. 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. CardioPulse Articles / Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38% // Eur Heart J. 2016; 37: 860-867.
4. Camm A.J., Pinto F.J., Hankey G.J., et al. Writing committee of the action for stroke prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation // Europace. 2015; 17 (7): 1007-1017.
5. Рычков А.Ю., Близняков А.А., Хорькова Н.Ю., Нестерова О.А. Риск тромбозэмболических осложнений и адекватность применения варфарина при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии // Вестник аритмологии. 2010; №62: 41-44.
6. Healey J.S., Oldgren J., Ezekowitz M., et al., on behalf of the RE-LY Atrial Fibrillation Registry and Cohort Study Investigators. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study // Lancet. 2016; 388: 1161-1169.
7. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) // Europace. 2014; 16: 6-14.
8. Bassand J.P., Accetta G., Camm A.J., et al., for the GARFIELD-AF Investigators. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF // Eur Heart J. 2016; 37: 860-867.
9. Camm A.J., Accetta G., Ambrosio G., et al., for the GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation // Heart. 2016; 0: 1-8.
10. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (4): 366-377.
11. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкинз А.М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? // Кардиология. 2015; 55 (6): 34-39.
12. Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T., et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis // Eur Heart J. 2016; 37(20):1591-1602.
13. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Isayama T., et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J Thromb Haemost. 2015; 13 (11): 2012-2020.
14. Gallagher A.M., Setakis E., Plumb J.M., et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // J Thromb Haemost. 2011; 106 (5): 968-977.
15. Björck F., Renlund H., Lip G.Y.H., Wester P et al. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation // JAMA Cardiol. 2016; 1(2): 172-180.

КАК ИЗМЕНИЛОСЬ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.Ю.Рычков, Н.Ю.Хорькова, А.В.Минулина

С целью сопоставления адекватности применения пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики тромбозмембральных осложнений (ТО) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанной этиологии в реальной клинической практике проведен сравнительный анализ их использования на амбулаторном этапе до поступления в клинику Тюменского кардиологического научного центра за период 2007-2008 гг. и в 2014 г. В наблюдение были включены все пациенты с неклапанной ФП, группы высокого риска по шкале CHADS₂ (≥ 2 баллов). Критериям отбора соответствовали истории болезни 1079 пациентов. Среди них 436 пациентов (202 мужчины и 234 женщины, средний возраст 69 ± 11 лет) были госпитализированы за период 2007-2008 гг., 643 пациента (322 мужчины и 321 женщины, средний возраст $69 \pm 10,7$ лет) - за 2014 г. За оба периода наблюдения пациенты не различались по возрасту, полу, форме течения ФП. Устойчивые формы ФП наблюдалась чаще, чем пароксизмальная (у 52,8% пациентов в 2007-2008 г. и у 56,9% в 2014 г.). Риск ТО оценивался по шкале CHADS₂, так как шкала CHA₂DS₂-VASc была рекомендована экспертами в 2010 г. Для пациентов, госпитализированных в 2014 г., нами дополнительно был рассчитан индекс по шкале CHA₂DS₂-VASc.

В группе высокого риска ПОАК в 2014 г. применялись чаще, чем в 2007-2008 гг. (268 - 42% и 74 - 17% пациентов, соответственно; $\chi^2 = 72,12$, $p < 0,001$). В 2007-2008 гг. все пациенты получали варфарин. В 2014 г. при поступлении в стационар 197 (31%) больных также принимали варфарин, 71 (11%) пациент получал новые ПОАК (НПОАК). Из них 39 (55%) получали ривароксабан, 30 (42%) - дабигатран и 2 (3%) - апиксабан. В группе пациентов, получавших варфарин, оптимальный уровень МНО (2,0-3,0) зарегистрирован у 18 больных (24% принимающих варфарин и 4% пациентов высокого риска) в 2007-2008 гг. и у 60 пациентов (30% получавших варфарин и 9% пациентов высокого риска) в 2014 г. В обеих группах у пациентов, принимавших варфарин, чаще наблюдался уровень МНО менее 2,0: в 2007-2008 гг. у 60%, в 2014 г. - у 47%. Адекватную антикоагулянтную терапию в 2007-2008 гг. получали только 4% пациентов высокого риска. В 2014 г. антикоагулянтную терапию можно признать адекватной у 20,4% группы высокого риска. Таким образом, отмечается некоторое улучшение эффективного применения антикоагулянтов в 2014 г. в сравнении с 2007-2008 гг. ($\chi^2 = 56,25$, $p < 0,001$), преимущественно за счет использования НПОАК. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной ФП в реальной практике пока не соответствует клиническим рекомендациям, как по частоте применения антикоагулянтов, так и по достижению целевых уровней МНО у пациентов, получающих варфарин, что свидетельствует о необходимости разработки и проведения образовательных и организационных мероприятий, направленных на повышение качества лечения пациентов высокого риска.

TRENDS IN USE OF ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

A. Yu. Rychkov, N. Yu. Khorkova, A. V. Minulina

To compare adequacy of use of oral anticoagulants (OAC) for prevention of thromboembolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation in the real clinical practice, a comparative analysis of their use in an out-patient setting (before being admitted to the hospital of Tyumen Cardiological Scientific Center in 2007 2008 and in 2014) was performed. The survey included all high-risk patients with non-valvular AF according to the CHADS₂ score (≥ 2 points). Medical charts of 1079 patients complied with the eligibility criteria. Among them, 436 patients (202 men and 234 women aged 69 ± 11 years) were hospitalized in 2007 2008; 643 patients (322 men and 321 women aged 69 ± 10.7 years) were hospitalized in 2014. The patients hospitalized during both study periods had similar age, sex, and the AF type. The stable forms of AF were revealed more frequently than paroxysmal AF (in 52.8% of patients in 2007 2008 and in 56.9% of patients in 2014). The risk of thromboembolic events was assessed according to the CHADS₂ score since CHA₂DS₂-VASc scale had not been recommended by experts in 2010. For the patients hospitalized in 2014, the authors additionally calculated the CHA₂DS₂-VASc score.

OAC were used in the high-risk patients more frequently in 2014 than in 2007 2008 (268 patients [42%] and 74 patients [17%], respectively; $\chi^2 = 72.12$, $p < 0.001$). In 2007 2008 all patients received treatment with warfarin. In 2014, at the time of hospitalization, 197 patients (31%) were also treated with warfarin. 71 patients (11%) took novel oral anticoagulants (NOAC); 39 ones of them (55%) took rivaroxaban, 30 patients (42%) took dabigatran, and 2 patients (3%) took apixaban. The target INR level of 2.0 3.0 was reached in patients treated with warfarin in 18 cases (24% of patients treated with warfarin; 4% of high-risk patients) in 2007 2008 and in 60 patients (30% of patients treated with warfarin; 9% of high-risk patients) in 2014. In most patients taking warfarin in both study groups, the INR level < 2.0 was documented (60% in 2007 2008 and in 47% in 2014). Only 4% of high-risk patients received an adequate anticoagulant therapy in 2007 2008. In 2014, the anticoagulant therapy might be considered adequate in 20.4% of high-risk patients.

Thus, some progress in the effective use of anticoagulants is noted in 2014 as compared with 2007 2008 ($\chi^2 = 56.25$, $p < 0.001$), mainly due to the use of NOAC. The antithrombotic therapy in patients with non-valvular AF in the real practice does not still adhere to the current clinical guidelines regarding both the number of patients taking anticoagulant therapy and the number of patients taking warfarin in whom the target INR level was reached. This fact necessitates development and conduct of educational and organizational measures directed to improvement of the quality of management of high-risk patients.