На правах рукописи

Дадашова Эльнара Ферруховна

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО АМБУЛАТОРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ РАБОТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО КАБИНЕТА

14. 01. 05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор **Гендлин Геннадий Ефимович**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **Затейщиков Дмитрий Александрович**
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», сердечно-сосудистый центр (первичное сосудистое отделение), заведующий отделением.
доктор медицинских наук, профессор **Новикова Нина Александровна**
профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2021 года в ___часов на заседании диссертационного совета Д.208.072.08 на базе ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, и на сайте: http://rsmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Гордеев Иван Геннадьевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования и степень разработанности проблемы

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2 % (Chugh S. S. et al., 2014). В Российской Федерации число больных с ФП в 2017 году составляло 2 536 на 100 тысяч, а общие финансовые затраты российского здравоохранения, связанные с диагностикой и лечением ФП, оцениваются в 102,92 млрд руб. в год, около 50 % этой суммы составляют расходы на лечение в стационаре (Колбин А. С.и соавт., 2018).

Для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО), прежде всего инсульта, используется антикоагулянтная терапия, назначаемая после индивидуального сопоставления риска развития ТЭО и геморрагических осложнений у каждого пациента с ФП (Kirchhof P. et al., 2016). С этой целью используются антагонисты витамина К (в РФ – преимущественно варфарин) и прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК).

При использовании варфарина в 75 % случаев возникают сложности с организацией контроля МНО, более того, лишь у 44 % пациентов с лабораторным мониторингом эффективности антикоагулянтной терапии этот показатель находится в целевом диапазоне более 60 % времени (Линчак Р. М. и соавтр., 2015). Приверженность пациентов к лечению ППОАК составляет от 41 % (Марцевич С. Ю. и соавт., 2014) до 72,8 % через год наблюдения (Manzoor B. S., et al., 2017), а в условиях кабинета контроля антикоагулянтной терапии – до 93 % (Соколова А. А., 2016).

Наряду с увеличивающейся распространенностью использования ППОАК в последнее время доля пациентов, принимающих антагонисты витамина К и требующих постоянного качественного контроля за параметрами коагуляции на амбулаторном звене, остается достаточно велика. При этом, несмотря на отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле, пациенты, принимающие ППОАК, нуждаются в систематическом амбулаторном наблюдении, так как главной проблемой профилактики инсульта у больных, получающих эту группу препаратов, остается назначение неоптимальных и малоэффективных режимов терапии, существенно снижающее качество проводимого лечения.

Таким образом, в условиях практического здравоохранения проблема подбора и осуществления качественного контроля корректности дозы, принимаемого АК является актуальной. Особенно отчетливо необходимость оптимизации сложившейся ситуации прослеживается в амбулаторном звене, так как остается ряд нерешенных практических вопросов и сложностей, существенно препятствующих проведению более эффективных мер в данном направлении.

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса, чему и посвящена наша работа.

Цель исследования. Изучение реальной ситуации в профилактике инсульта у

больных с фибрилляцией предсердий и совершенствование мероприятий по профилактике развития тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, получающих пролонгированную антикоагулянтную терапию на амбулаторном звене.

Задачи исследования:

1. Создать наблюдательную программу для пациентов, проходивших лечение в стационаре по поводу ФП, и проведения комплексной оценки существующей ситуации с профилактикой инсульта у данной группы пациентов на амбулаторном и стационарных этапах лечения.

2. Исследовать динамику особенностей антикоагулянтной терапии у включенных в исследование пациентов на всех этапах лечения: до госпитализации в стационар, во время стационарного лечения и при дальнейшем амбулаторном наблюдении за ними.

3. Создать антикоагулянтный кабинет с целью оптимизации ведения амбулаторных пациентов с ФП, вошедших в наблюдательную программу. Обеспечить проведение эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии.

4. Изучить адекватность проводимой антикоагулянтной терапии с помощью ППОАК. Оценить необходимость динамического амбулаторного наблюдения данной когорты пациентов в условиях работы антикоагулянтного кабинета.

5. Оценить эффективность работы антикоагулянтного кабинета, созданного на базе дневного стационара многопрофильной больницы.

Научная новизна. Установлено, что в практической деятельности необоснованно часто этиологическим фактором ФП считалась ИБС (у 70,4% пациентов), в то же время данные, доказывающие наличие этого заболевания, были выявлены только у 36,2% больных. Также выявлена недооценка вклада АГ в развитие и течение ФП. Все это мешало адекватному расчету баллов CHA2DS2-Vasc и HAS-BLED.

Изучена адекватность проводимой антикоагулянтной терапии с помощью ППОАК. Выявлено, что почти четвертая часть больных (23%), принимавших данную группу препаратов, получали её в неадекватных дозах.

Впервые разработан специальный комплексный алгоритм работы антикоагулянтного кабинета , позволяющий проводить динамический амбулаторный мониторинг состояния здоровья пациента во всех аспектах: от оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, его коагуляционного статуса, до антиаритмического, антигипертензивного и гиполипидемического лечения, которое требуется большинству больных с ФП, а также осуществить продуктивное взаимодействие врача и пациента.

Продемонстрировано преимущество работы антикоагулянтного кабинета на базе стационара дневного пребывания городской клинической больницы, что выразилось в предотвращении серьезных неблагоприятных исходов у наблюдавшихся пациентов,

обеспечении надежной профилактики как тромбоэмболических, так и больших геморрагических осложнений, достижении процента времени нахождения в целевом диапазоне значений контроля МНО (TTR) сопоставимого с таковым в масштабных исследованиях – 64,6 (29,9–76,9) %.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанный алгоритм динамического амбулаторного наблюдения за пациентами с ФП может способствовать оптимизации стратификации рисков развития осложнений и улучшению контроля применения антикоагулянтной терапии. Результаты проведенного научного исследования могут быть использованы при организации сети антикоагулянтных кабинетов при стационарах, что позволит не только улучшить качество профилактики инсульта, но и положительно повлиять на сердечно-сосудистые исходы, снизить смертность, с последующей оптимизацией затрат на лечение среди таких больных.

Методология и методы исследования

Работа выполнена согласно принципам доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка полученных данных). В соответствии с целями и задачами диссертации настоящее исследование состояло из двух частей: ретроспективной и проспективной части.

В рамках первой части работы была создана наблюдательная программа из пациентов, проходивших лечение в стационаре по поводу ФП, позволившая проанализировать ретроспективно данные 388 больных. Проведена комплексная оценка существующей ситуации с профилактикой инсульта у данной группы пациентов на амбулаторном и стационарных этапах лечения.

В рамках второй части исследования, с целью оптимизации ведения амбулаторных пациентов с ФП, вошедших в наблюдательную программу, создан антикоагулянтный кабинет. В дальнейшем был проведен анализ полученных данных и оценка эффективность работы антикоагулянтного кабинета.

Положения, выносимые на защиту:

1. При анализе данных ретроспективной части исследования выявлено, что распространенность ИБС как фактора риска тромбоэмболических осложнений необоснованно переоценивается практикующими врачами (из 273 пациентов (70,4 %), у которых данная нозология была вынесена в основной диагноз, лишь у 140 (36,2 %) были обнаружены доказательства атеросклеротического поражения ($p<0,001$), также как частота встречаемости ХСН, за проявления которой нередко принимают симптомы самой ФП. Отмечается недооценка роли АГ как наиболее вероятной причины ФП (гипертоническая болезнь фигурировала как основная нозология лишь у 52 пациентов (13,4 %), хотя в виде сопутствующего заболевания АГ встречалась в диагнозах 91,9 % больных ($p<0,001$).

2. Подавляющее большинство (99,1 %) вошедших в регистр больных с ФП в соответствии с принятыми на сегодняшний день рекомендациями имели показания для проведения профилактики инсульта с помощью антикоагулянтов. Медиана суммы баллов по шкале CHA2DS2-VASc в исследуемой группе составила 5 (3–6) баллов, по шкале HAS-BLED – 2,0 (1,0–3,0) балла. Около половины пациентов имели низкий риск геморрагических осложнений, у значительного количества он мог быть дополнительно снижен за счет коррекции АГ.

3. При изучении частоты проведения антикоагулянтной терапии на различных этапах лечения у пациентов, включенных в исследование, отмечается, что на догоспитальном этапе профилактика инсульта с помощью АК проводилась недопустимо малой части нуждающихся – лишь 26,6 %, в стационарных условиях прослеживается явная положительная динамика в виде возрастания доли пациентов, принимающих АК, до 86,1 %, а спустя 10–14 месяцев после выписки антитромботическую терапию продолжали принимать 59,1 % больных ($p<0,001$).

4. За последние годы наметилась положительная тенденция в профилактике инсульта у пациентов с ФП как за счет большей информированности врачей и пациентов, так и более широкого использования ППОАК, однако ситуация в целом остается неудовлетворительной, особенно эта проблема актуальна в условиях амбулаторного лечения.

5. Амбулаторное наблюдение пациентов с ФП в условиях работы антикоагулянтного кабинета на базе многопрофильного стационара расширяет возможности ведения пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики, снижает вероятность развития инсульта и геморрагических осложнений, улучшает качества антикоагулянтной профилактики в сравнении с общепринятой практикой.

Степень достоверности и апробация диссертации. Результаты диссертационного исследования достоверны, что обеспечивается достаточным числом наблюдений, адекватными целями и задачами, использованием большого количества современных методов исследования.

Материалы диссертации доложены: на Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-м Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 2016); VII межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» (Москва, 2016); XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017); Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» и форуме молодых кардиологов «Взгляд в будущее» (Красноярск, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017).

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, протокол № 11 от 29 июня 2020 года.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 144 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, списка сокращений. Содержит 12 таблиц и 29 рисунков. Библиографический список включает 216 источников.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

Настоящее исследование состояло из двух частей: ретроспективной и проспективной, что схематично представлено на рисунке 1.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациентов старше 18 лет; ФП в анамнезе; подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были: возраст моложе 18 лет; беременность или лактация; терминальная хроническая почечная недостаточность; активные онкологические заболевания.

С целью выявления особенностей ведения больных с ФП в условиях реальной клинической практики была проведена ретроспективная часть исследования, в рамках которой нами сформирована база данных 388 пациентов старше 18 лет, экстренно госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ № 24» ДЗМ г. Москвы в связи со случаем ФП для восстановления синусового ритма в период с ноября 2014 года по июль 2015 года.

База пациентов включала в себя информацию о поле, возрасте, этиологии ФП, форме ФП, выраженности ФП по критериям EHRA. Оценка риска геморрагических и ТЭО проводилась по шкалам HAS-BLED и CHA_2DS_2-VASc, расчет СКФ – по формуле CKD-EPI. Проводился анализ применения АК на догоспитальном и стационарномо этапе, изучался контроль состояния свертывающей системы, значения МНО, наличие в выписном эпикризе рекомендаций по профилактике ТЭО.

В среднем через 13 месяцев (от 10 до 14 месяцев) после выписки из ГКБ № 24 с пациентами из ретроспективной части была установлена связь посредством телефонного звонка. У 176 из 388 пациентов были доступны данные о состоянии и обстоятельствах амбулаторного лечения. Всем пациентам во время телефонного контакта было предложено участие в наблюдательной программе (второй этап работы), 35 согласились на дальнейшее наблюдение в условиях созданного нами антикоагулянтного кабинета (АКК).

Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение. На базе дневного стационара ГКБ № 24 с 2016 по 2018 год был организован антикоагулянтный кабинет. Помимо 35 пациентов из группы телефонного контакта, в нем наблюдались пациенты с ФП,

госпитализированные по поводу данного заболевания в кардиологическое отделение ГКБ № 24 с 2016 по 2017 год (n=84). Таким образом, в наблюдательной программе приняло участие 119 пациентов (84+35) (Рисунок 1)

На первый амбулаторный визит в АКК пациенты вызывались по телефону в среднем через 19 дней (от 10 до 58 дней) после выписки из стационара. График визитов был свободным, определяемым клинической целесообразностью.

Во время первого визита пациента в АКК проводился совместный осмотр с врачом-куратором, коллегиально составлялся план дальнейшего ведения и лечения каждого пациента. Во время последующих визитов продолжалось динамическое наблюдение за пациентом и проводимой терапией.

Оценивался риск ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc и геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED. Всем пациентам рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPI, проводилась разъяснительная беседа о характере заболевания, причинах возникновения ФП; обсуждались режимы приема и возможные побочные явления АК. Пациентам выдавалась специальная памятка с подробной информацией о ФП, способах ее коррекции, необходимости приема АК и изменении образа жизни.

Рисунок 1. Дизайн исследования

При необходимости проводилась расширенная инструментально-лабораторная диагностика пациентов высокого и очень высокого риска (ЭКГ, ЭХО-КГ, мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления, лабораторные анализы).

Всем пациентам предоставлялась возможность ежедневного контакта с врачом посредством телефонной связи, электронной почты, сообщений в социальных сетях. При экстренной необходимости проводились внеплановые консультации. Чаще всего причинами данных обращений являлись: рецидив пароксизма ФП, проведение консультаций перед оперативными вмешательствами и/или инвазивными процедурами, возникновение осложнений, на фоне проводимой терапии АК.

В случае возникновения пароксизма ФП некоторым пациентам была успешно отработана стратегия «таблетка в кармане» (купирование пароксизма мерцательной аритмии приемом нагрузочной дозы пропафенона). Данный метод лечения проводился на базе дневного стационара ГКБ № 24 под наблюдением врача АКК с постоянным мониторированием ЭКГ, артериального давления.

Также в ходе работы АКК нами были выявлены случаи обращения пациентов с пароксизмами давностью более 48 часов. Во время совместного осмотра определялись дальнейшая тактика ведения пациента, необходимость проведения плановой электрической кардиоверсии. Для исключений внутрисердечного тромбоза пациентам проводилась ЧП-ЭХО-КГ. В последующем при отсутствии противопоказаний врачом АКК был проведен ряд плановых восстановлений синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии на базе отделения кардиореанимации и интенсивной терапии ГКБ № 24.

Оценка международного нормализованного отношения (МНО) проводилась как традиционным способом – при внутривенном заборе крови с использованием цитрата натрия, так и в капиллярной крови, где определение проводилось при помощи портативного аппарата для экспресс-диагностики МНО – CoaguChek XS (Roche).

При измерении МНО вне антикоагулянтного кабинета (по желанию пациента) результаты сообщались с помощью телефонного звонка, электронной почты, текстовых сообщений. В таком случае плановые визиты осуществлялись по мере необходимости. При измерении МНО в условиях кабинета кратность визитов назначалась в зависимости от значения МНО. При нахождении МНО в терапевтическом диапазоне в трех последовательных измерениях визит назначался 1 раз в месяц. Если МНО находилось вне целевых значений, частота визитов назначалась индивидуально.

В дальнейшем был проведен анализ полученных данных: адекватности проводимой антикоагулянтной терапии в различных группах, кратности наблюдения пациентов, приверженности к терапии.

Статистические методы анализа. Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием методов непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1–Q_3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения независимых совокупностей использовался U-критерий Манна – Уитни.

Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

При сравнении нескольких выборок количественных данных использовался критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Использовалась поправка Бонферрони.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (например, значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента.

При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака.

Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения), использовался тест МакНемара. При этом для двух зависимых переменных выясняется, происходят ли какие-либо изменения в структуре распределения их значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов ретроспективной части исследования

Возрастно-половые характеристики пациентов, данные которых вошли в ретроспективную часть исследования, представлены в Таблице 1. В изучаемой популяции преобладали женщины (64,2 %). Средний возраст пациентов составил 74,7 (62,6–77,8) года. Женщины оказались статистически значимо старше, чем мужчины (p<0,0001).

Таблица 1 – Распределение пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования, по полу и возрасту (n=388)

Показатель	Группа		p
	мужчины	женщины	
Количество пациентов, n (%)	139 (35,82)	249 (64,17)	<0,0001
Возраст пациентов, лет	63,1 (56,5–73,4)	74,7 (66,4–79,5)	<0,0001

Нами был подробно изучен вопрос этиологии ФП у пациентов, данные которых были включены в ретроспективный анализ. После изучения историй болезней выяснилось, что превалирующим этиологическим фактором ФП считалась ишемическая болезнь сердца. У 273 пациентов (70,4 %) ИБС была вынесена в основной диагноз, однако убедительных доказательств наличия ИБС (инструментальные доказательства перенесенного инфаркта миокарда, перенесенные процедуры реваскуляризации, результаты коронароангиографии) в изученной медицинской документации были обнаружены только у 20 пациентов (7,3 %) (p<0,001).

Доказательством наличия атеросклероза других локализаций являлось выявление по данным историй болезни стеноза артерий головы и шеи (179 больных), артерий нижних конечностей (32) или аневризмы аорты (5), подтвержденных результатами ультразвукового исследования. В большинстве историй болезни атеросклеротические поражения артерий (коронарных, головного мозга, периферических) оставались неподтвержденной гипотезой.

Таким образом, после более детального рассмотрения предоставленных данных можно сделать вывод, что в некоторых случаях имеет место гипердиагностика этой нозологии и данный диагноз был установлен без доказательств атеросклеротического

сосудистого поражения. При более строгом учете пациентов с доказанным атеросклеротическим поражением сосудов этот фактор риска занимал менее значимую позицию, лишь у 36,2 % больных (p<0,001).

Наряду с переоценкой в медицинской документации распространенности ИБС нами отмечена недооценка вклада артериальной гипертензии в развитие и течение ФП. Гипертоническая болезнь фигурировала как основная нозология лишь у 52 пациентов (13,4 %), хотя в виде сопутствующего заболевания АГ встречалась в диагнозах 91,9 % больных (p<0,001).

При детальном изучении частоты встречаемости факторов риска тромбоэмболических осложнений, оцениваемых шкалой CHA_2DS_2-VASc, у пациентов с ФП отмечается высокая частота встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) – у 92,8 %. Это может быть обусловлено переоценкой частоты этого состояния ввиду ошибочного толкования клинической картины самой ФП – ощущение сердцебиения, беспокойство, одышка, головокружение, усталость – как признаков ХСН. Важно отметить, что в исследуемой когорте пациентов выявляется достаточно низкая частота систолической дисфункции, подтвержденной при ЭХО-КГ. Так, из 263 пациентов, которым проводилось данное исследование, лишь у 11 было выявлено снижение ФИ ЛЖ <40 %.

Особое внимание мы уделили исследованию вопросам корректности проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов нашего исследования. У превалирующего количества больных (99,1 %) были выявлены показания для назначения антикоагулянтной терапии. Медиана суммы баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc в исследуемой группе составила 5,0 (3,0–6,0).

Для расчета риска развития геморрагических осложнений нами использовалась шкала HAS-BLED. В исследуемой популяции данный риск был невысоким и в большинстве случаев не мог являться фактором, лимитирующим назначение АК. Медиана суммы баллов в исследуемой когорте пациентов составила 2,0 (1,0–3,0).

На Рисунке 2 показаны основные лекарственные подходы для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП у исследуемых пациентов при ретроспективном анализе на догоспитальном этапе и в стационаре.

До поступления в стационар профилактика инсульта с помощью АК проводилась недопустимо малой части нуждающихся – лишь 26,6 % пациентам. Прямые пероральные антикоагулянты принимали 46 больных (11,9 %), среди которых дабигатран принимали 23 пациента, из них 1 – вместе с АСК; ривароксабан – 20 больных, из них 2 – вместе с АСК; апиксабан – 3 пациента.

Варфарин принимали 57 пациентов (14,7 % больных), 3 из них – одновременно с АСК, 2 – вместе с клопидогрелем, 1– одновременно с двойной антитромбоцитарной терапией.

К сожалению, на основании имевшихся материалов, не представляется возможным изучить необходимость и оправданность одновременного назначения АА и АК, однако, на наш взгляд, такое частое применение АА является необоснованным. На Рисунке 2 эти пациенты продемонстрированы в группах варфарина и ППОАК соответственно.

В стационаре при выписке большинство пациентов (86,1 %) получали АК, что показано на Рисунке 2, среди них варфарин был назначен 305 пациентам (78,4 %), лишь 29 пациентам – ППОАК, что составило 7,7 %. Такое преимущественное назначение варфарина при выборе антикоагулянтной терапии, объяснимо низкой ценой данного препарата.

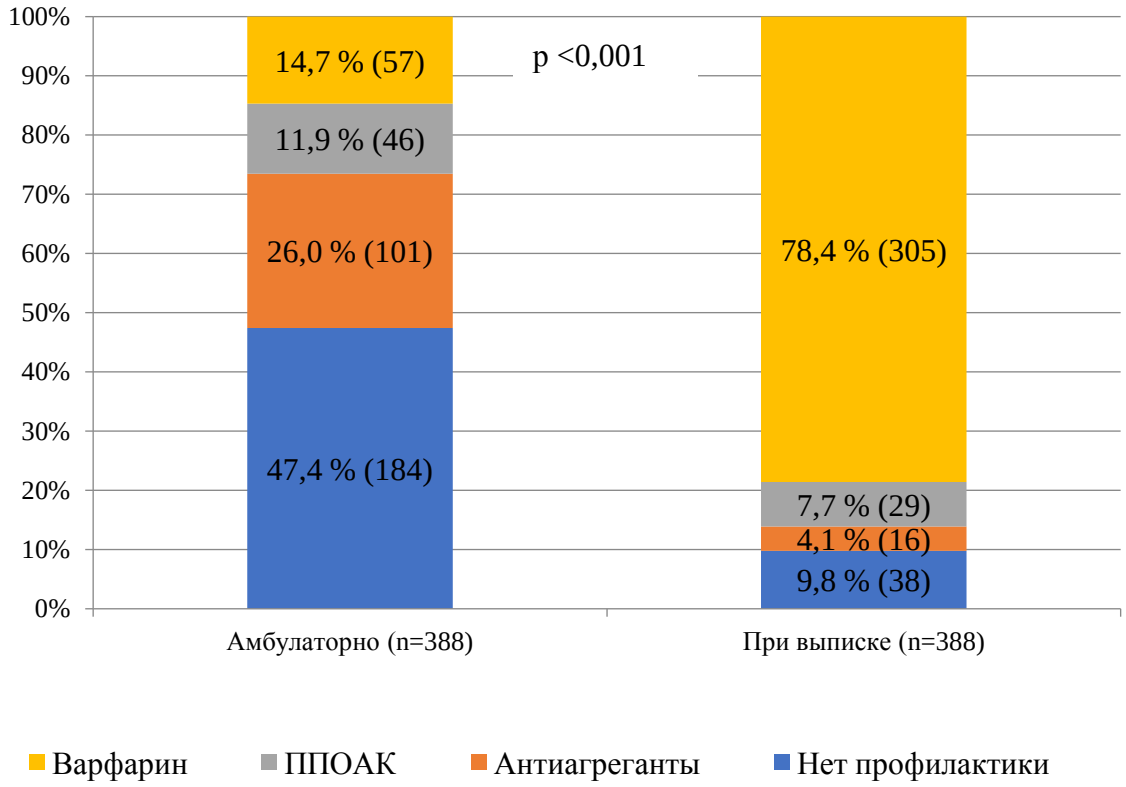

Рисунок 2 – Количество пациентов, получавших различные антитромботические препараты до госпитализации и к моменту выписки

Важно подчеркнуть, что у 258 пациентов (85 %) в выписных эпикризах были даны разъяснения по поводу дальнейшего приема антикоагулянтной терапии и указана альтернатива приему варфарина в виде ППОАК. АА (в основном – АСК) получали 16 пациентов (4 %), сочетание АК и АА – 4,3 % пациентов, но обоснования в медицинской документации выбора назначенной терапии мы не встретили.

Для мониторирования динамики адекватности проводимой антикоагулянтной терапии и оценки состояния амбулаторных больных после выписки из стационара через 10–14 месяцев с помощью телефонной связи нами были собраны данные о 176 из 388 пациентов (Рисунок 3).

Доля пациентов, продолжавших принимать варфарин, сократилась до 25,6 % (45 пациентов), а количество пациентов, принимающих ППОАК, напротив, увеличилась до 33,5 % (59). Значительная часть больных 34,1 % (60 пациентов) перешла на антитромботическую терапию АА. Таким образом, адекватную профилактику после выписки из стационара продолжили получать 59,1 % больных, то есть те пациенты, кому удалось достичь целевых значений МНО, или принимавшие ППОАК.

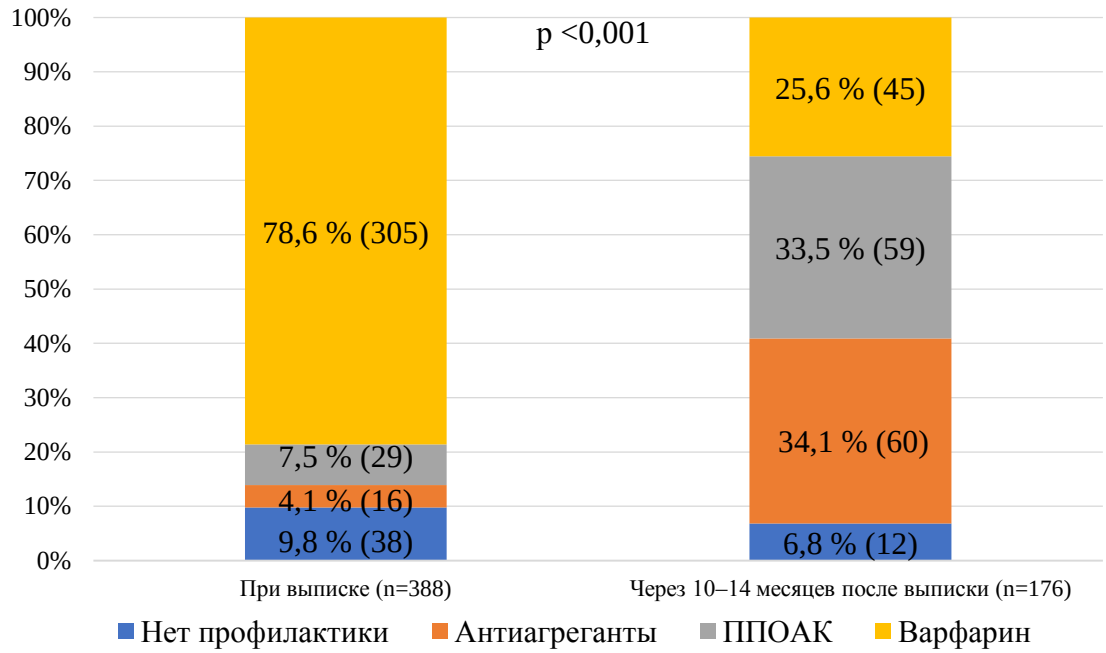

Рисунок 3 – Количество больных, получавших различные антитромботические препараты при выписке из стационара и через 10–14 месяцев после госпитализации (данные получены при телефонном контакте)

Анализ результатов проспективной части исследования

С целью совершенствования амбулаторных мер по профилактике развития тромбоэмболических осложнений на базе стационара дневного пребывания ГКБ № 24 был создан антикоагулянтный кабинет.

В программу наблюдения с 2016 по 2018 год были включены 119 пациентов с ФП в среднем возрасте 69 лет (62,0–74,0), среди которых было 73,2 % женщин. В ретроспективной части исследования больные были несколько старше – 70,8 (62,6–77,8) года (p=0,07), доля женщин была значимо меньшей (63,9 %, p=0,001).

У 21,4 % больных ФП была диагностирована впервые. Средний срок наблюдения пациентов составил 7 месяцев (от 1 до 23), в среднем за это время было проведено 2,8 визита на пациента.

Для пациентов, наблюдающихся в антикоагулянтном кабинете, был рассчитан риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc, медиана суммы баллов

которого составила 4,0 (2,0–5,0) балла. Риск геморрагических осложнений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, составил 2,0 (1,0–3,0) балла.

Среди наблюдавшихся в кабинете 9 (7,6 %) больных до поступления в стационар получали варфарин, 26 (21,8 %) пациентов – ППОАК, 35 пациентов – АА (29,4 %) и 49 (41,2 %) не получали никаких антитромботических препаратов.

За время пребывания в стационаре ситуация радикально изменилась, к моменту выписки 65 (54,6 %) больным был назначен варфарин, 51 (42,9 %) – ППОАК, 2 – АА (1,7 %) и только 1 (0,8 %) пациенту антитромботические препараты не были назначены.

К моменту проведения первого амбулаторного визита в антикоагулянтный кабинет (n=118) отмечается снижение частоты адекватно проводимой антитромботической терапии, в основном за счет снижения количества пациентов, принимающих варфарин (n=46, 38,9 %) при некотором увеличении частоты использования ППОАК (n=53, 44,9 %), АА (n=10, 8,5 %); 9 пациентов (7,6 %) антитромботических препаратов не получали (Рисунок 4). Среди пациентов, принимавших ППОАК, 13 принимали дабигатран, 35 – ривароксабан и 5 – апиксабан.

К последнему визиту (n=117) отмечается тенденция к возрастанию использования антикоагулянтной терапии: варфарин получают 34,2 % (40 пациентов), ППОАК – 52,1 % (61 пациент), а АА – 6,8 % (8 пациентов).

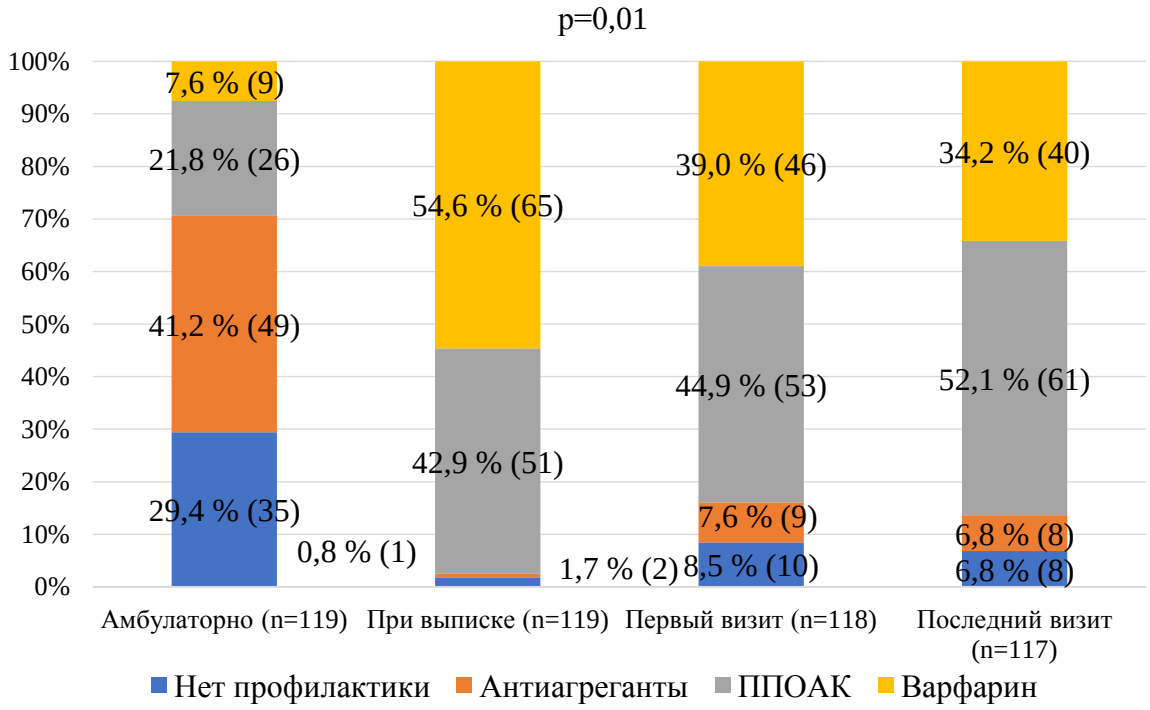

Рисунок 4 – Количество пациентов, получавших различные антитромботические препараты до и после госпитализации, в проспективном наблюдении в условиях антикоагулянтного кабинета

Нами отмечено, что значительное количество больных (n=24) к моменту проведения первого амбулаторного визита получали неадекватные, сниженные дозы ППОАК или нарушалась кратность приема назначенных препаратов (например, однократный прием дабигатрана). Всего у 10 пациентов были выявлены причины, позволяющие использовать редуцированные дозы ППОАК. Остальным 14 больным было рекомендовано принимать ППОАК в стандартных дозах. Таким образом, к моменту первого визита в антикоагулянтный кабинет ППОАК использовали в неадекватных дозах 26 % больных, а у 58 % больных, принимавших сниженные дозы ППОАК, потребовалась коррекция лечения.

Отдельно стоит обратить внимание на качество терапии варфарином, стабильность достигаемых целевых значений МНО, что часто является самым сложным при практическом решении этого вопроса. Мы детально изучили этот аспект в подгруппе амбулаторного наблюдения, что показано на Рисунке 5.

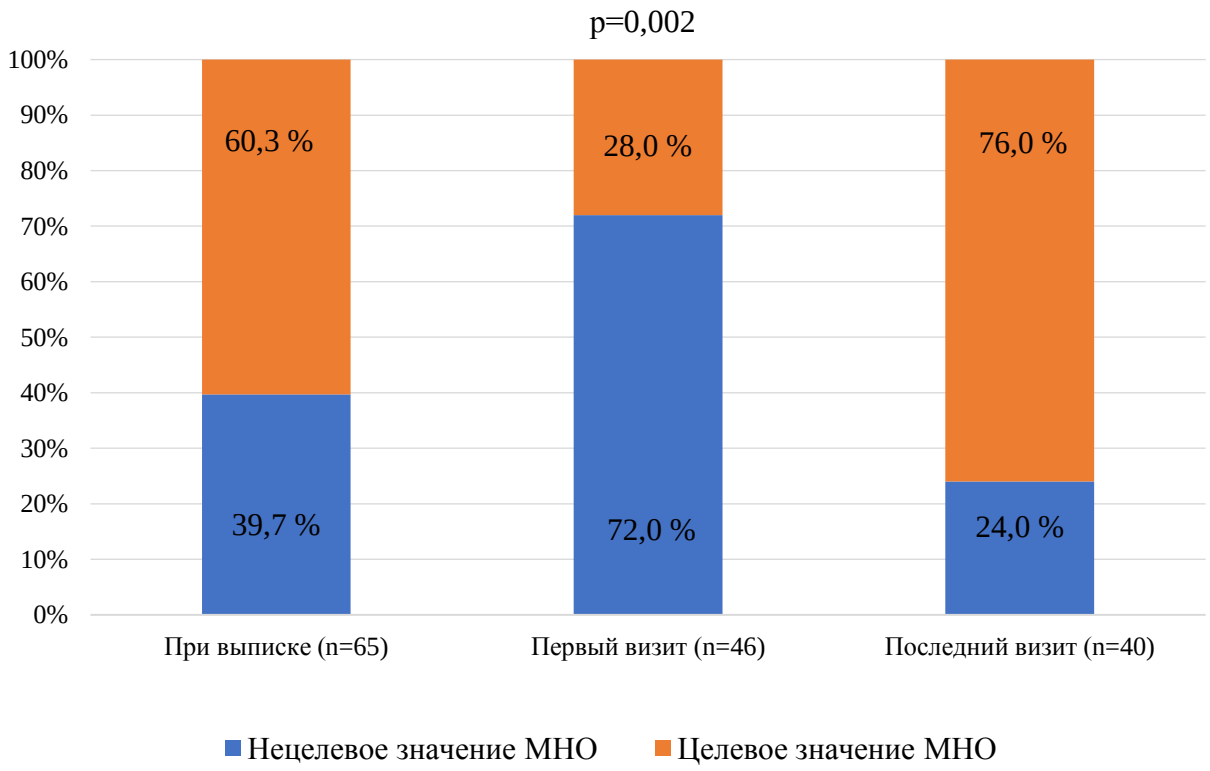

Рисунок 5 – Частота достижения целевых значений МНО на фоне терапии варфарином в подгруппе амбулаторного наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета в 2016–2018 годах

У 60,3 % пациентов, принимавших варфарин при выписке из стационара, были целевые значения МНО, на первом визите лишь у 28 % пациентов и у 76 % на последнем визите (p=0,002). Полученные результаты свидетельствуют о снижении контроля после выписки пациента из стационара и, соответственно, снижении качества терапии. С другой

стороны, о положительном влиянии наблюдения за пациентами в рамках работы антикоагулянтного кабинета.

Закономерно чаще требовались визиты пациентам, которые получали варфарин, с целью определения МНО, чем пациентам при использовании ППОАК, в среднем соответственно 4,3 и 1,3 визита (при $p<0,05$).

Важно отметить, при расчете времени нахождения в целевом диапазоне значений по контролю МНО (TTR) методом Rosendaal оказалось, что наш подход к амбулаторному наблюдению, а именно организация работы антикоагулянтного кабинета, позволил добиться значений TTR 64,6 % (от 29,9 до 73,9 %).

Результаты, полученные при сравнении применения антитромботических средств между группой телефонного контакта и группой амбулаторного ведения, показали, что длительное наблюдение пациентов в рамках антикоагулянтного кабинета позволило увеличить частоту применения АК и уменьшить к моменту окончания исследования частоту использования менее эффективных АА. Частота применения ППОАК на момент последнего амбулаторного визита в группе амбулаторного наблюдения была статистически значимо более высокой по сравнению с данными, полученными при телефонном контакте ($p=0,015$). Также наблюдалась тенденция к увеличению частоты применения варфарина ($p=0,06$). Количество больных, которые вернулись к менее эффективной профилактике с помощью АА, было значимо меньше ($p=0,001$), что показано в Таблице 2.

Таблица 2 –Частота применения различных антитромботических препаратов у пациентов группы телефонного контакта и группы наблюдения в антикоагулянтном кабинете

Препарат	Группа		p
	телефонного контакта, % (n=176)	наблюдения в антикоагулянтном кабинете, % (n=119)	
Варфарин	25,6	34,2	0,06
ППОАК	33,6	52,1	0,015
Антиагреганты	34,1	6,8	0,001

В то же время следует учитывать, что среди больных, получавших лечение вне кабинета, статистически значимо было больше пожилых. Медианы возраста пациентов, получавших лечение в кабинете (69,0 (62,0–75,0) года) и лечившихся вне кабинета (76,0 (67,0–81,0) года), значительно различались ($p<0,001$).

Учитывая данный факт, мы сравнили распределение сумм баллов шкал CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED в зависимости от вида наблюдения, ограничив выборку только больными в возрасте ≤77 лет, однако статистически значимых различий выявлено не было, что говорит о сопоставимом риске как тромбоэмболических, так и геморрагических событий в обеих группах, (Рисунок 6).

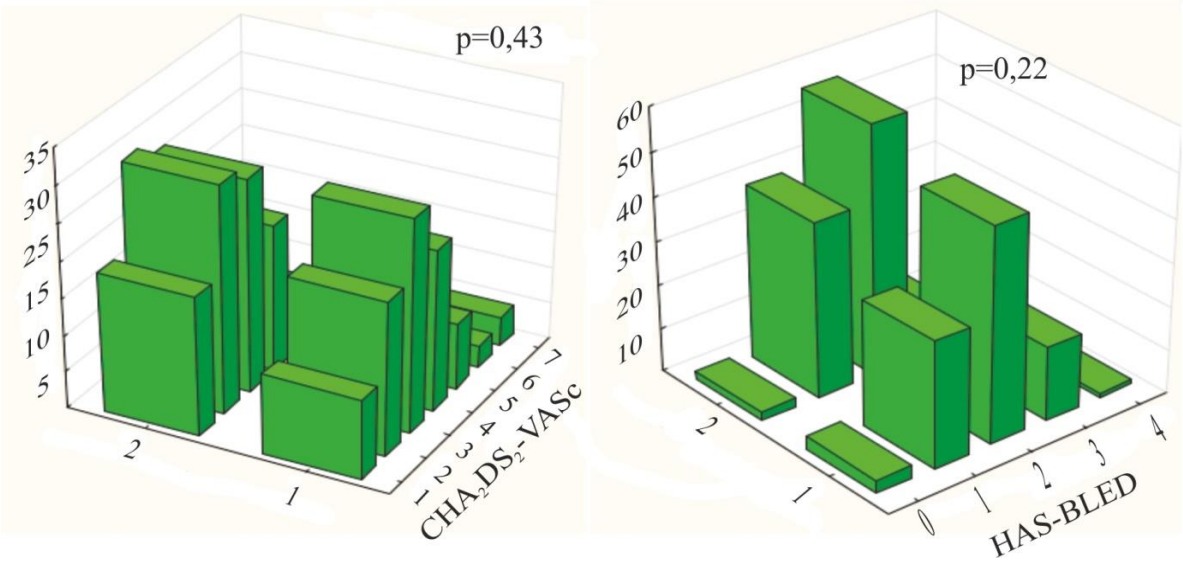

Рисунок 6 – Баллы CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED в возрасте пациентов ≤77 лет в зависимости от вида наблюдения в исследуемых группах: 1 – лечение проходило в антикоагулянтном кабинете; 2 – лечение проходило вне кабинета

При сопоставлении исследуемых групп по перенесенным кровотечениям в группе антикоагулянтного кабинета было выявлено статистически значимо меньшее количество больших геморрагических событий по сравнению с группой телефонного контакта. Данные различия были выявлены как при сравнении всей выборки (Таблица 3), так и при ее ограничении по возрасту пациентов <77 лет (Таблица 4).

Таблица 3 – Доля пациентов, перенесших кровотечение, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Нет кровотечений	Незначительные кровотечения	Большие кровотечения	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=119)	116 (97,5 %)	3 (2,52 %)	0	0,003
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=190)	163 (85,8 %)	19 (10 %)	8 (4,21 %)	

Таблица 4 – Доля пациентов в возрасте ≤77 лет, перенесших кровотечение, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Нет кровотечений	Незначительные кровотечения	Явные кровотечения	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=99)	96 (97,0 %)	3 (3,03 %)	0	0,013
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=109)	94 (86,2 %)	9 (8,26 %)	6 (5,50 %)	

Также важно отметить, что при анализе полученных результатов видно, что в группе больных, наблюдавшихся амбулаторно в поликлинике по месту жительства, зафиксировано статистически значимо больше наиболее тяжелых неблагоприятных исходов (инсульт, смерть от сердечных причин, другие тромбоэмболические осложнения), чем в группе ведения пациентов в условиях работы антикоагулянтного кабинета, в котором новых случаев инсульта, системной эмболии или транзиторных ишемических атак выявлено не было. Данные различия были выявлены как при сравнении групп без разделения, так и при разделении групп по возрасту 77 лет и моложе (Таблицы 5–8).

Таблица 5 – Доля выживших и умерших пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Пациенты		
	живые на момент тел. звонка	умершие	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=119)	119 (100, 0 %)	0	0,0036 – X^2 Пирсона
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=190)	177 (93,2 %)	13 (6,84 %)	0,0015 – точный односторонний тест Фишера

Таблица 6 – Доля выживших и умерших пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 77 лет и младше, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Пациенты		
	живые на момент тел. звонка	умершие	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=99)	99 (100, 0 %)	0	0,031 – X^2 Пирсона
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=109)	104 (95,4 %)	5 (4,6 %)	0,038 – точный односторонний тест Фишера

Таблица 7 – Доля выживших и умерших пациентов с фибрилляцией предсердий и перенесших нефатальный инсульт, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Пациенты		
	живые на момент тел. звонка и неперенесшие инсульт	умершие или перенесшие нефатальный инсульт	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=119)	119 (100,00 %)	0	0,0017 – X^2 Пирсона
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=190)	175 (92,1 %)	15 (7,89 %)	0,0005 – точный односторонний тест Фишера

Таблица 8 – Доля умерших пациентов с фибрилляцией предсердий в возрасте 77 лет и моложе, перенесших нефатальный инсульт, находящихся в разных группах наблюдения

Больные с ФП	Пациенты		
	живые на момент тел. звонка и неперенесшие инсульт	умершие или перенесшие нефатальный инсульт	p
Наблюдавшиеся в кабинете (n=99)	99 (100,00 %)	0	0,018 – X^2 Пирсона
Наблюдавшиеся в поликлиниках (n=109)	103 (94,5 %)	6 (5,50 %)	0,019 – точный односторонний тест Фишера

Данные, представленные в Таблицах 3–8, наглядно иллюстрируют положительные результаты работы антикоагулянтного кабинета не только в достижении эффективности и безопасности проводимого лечения антикоагулянтами, но и в осуществлении амбулаторного контроля этих пациентов, что в конечном итоге привело к статистически значимо меньшему числу серьезных неблагоприятных исходов в сравнении с общепринятой практикой амбулаторного наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Сформированная наблюдательная программа из 388 амбулаторных и стационарных пациентов с ФП показала достаточно низкий уровень использования АК, особенно на амбулаторном этапе.

2. Несмотря на то что у 99,1 % больных были выявлены показания для назначений антикоагулянтной терапии, на догоспитальном этапе корректную тромбопрофилактику получали лишь 14,9 % нуждающихся, в стационарных условиях только 28,1 %, а спустя 10–14 месяцев после выписки из стационара 59,1 % пациентов, доступных для контакта ($p<0,001$).

3. В ходе работы антикоагулянтного кабинета, созданного на базе многопрофильного стационара, отмечалась тенденция к возрастанию использования адекватной антикоагулянтной терапии: к последнему визиту варфарин получали 34,2 % пациентов (TTR= 64,6 (29,9–76,9) %), ППОАК в правильно подобранных дозах – 52,1 %, а АА – 6,8 % ,тогда как в группе телефонного контакта частота приема тех же препаратов составила 25,5, 33,5, 34,1 % соответственно ($p=0,0001$).

4. В процессе наблюдения выявлено, что большинство больных, принимающих ППОАК, использовали данную группу АК в неправильно подобранных дозах, нарушалась кратность приема, не учитывалась возможность межлекарственных взаимодействий, наличие противопоказаний к приему ППОАК.

5. Создание антикоагулянтного кабинета на базе дневного стационара многопрофильной больницы является эффективной мерой, позволяющей значительно повысить эффективность лечения пациентов с ФП, – у пациентов, наблюдавшихся в антикоагулянтном кабинете, зафиксирован более низкий уровень смертности пациентов ($p=0,031$), снижение компонентного показателя смерть + инсульт ($p=0,018$) и частоты возникновения геморрагических осложнений ($p=0,013$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо создание кабинетов контроля антикоагулянтной терапии на базе многопрофильных стационаров, так как организация подобных амбулаторных подразделений создает благоприятные возможности для мультидисциплинарного подхода в сложных клинических случаях. Появляется возможность госпитализации в отделения для проведения необходимой антиаритмической терапии в случае рецидива пароксизма фибрилляции предсердий (дневной стационар или отделение интенсивной терапии), что значительно увеличивает приверженность пациентов к дальнейшему наблюдению в антикоагулянтном кабинете. Также необходимым условием для оптимизации помощи пациентам, является проведение образовательных программ, коррекция потенциально модифицируемых факторов риска.

2. Необходима разработка специального алгоритма комплексного подхода к лечению пациентов в условиях антикоагулянтного кабинета. Это позволяет осуществить более продуктивное совместное взаимодействие врача и пациента, а использование современных методов диагностики и контроля МНО обеспечивает положительные клинические результаты, которые в свою очередь обусловливают экономическую эффективность.

3. Несмотря на существующее общепринятое мнение об отсутствии необходимости в постоянном коагуляционном контроле у пациентов, принимающих ППОАК, данной группе пациентов также рекомендуется постоянное амбулаторное наблюдение, так как главной проблемой профилактики инсульта у этих больных остается назначение неоптимальных и малоэффективных режимов терапии. Это в целом существенным образом увеличивает риск развития геморрагических осложнений, снижая при этом эффективность проводимой антикоагулянтной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кардиологическая профилактика инсульта. Текущее состояние проблемы / А. В. Мелехов, Г.Е. Гендлин, Е. М. Алексеева, **Э. Ф. Дадашова** [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 12–17.

2. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере московского регистра в период 2009–2015 гг. / А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин, Е. М. Алексеева, **Э. Ф. Дадашова** [и др.] // Сердце. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 73–80.

3. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин,

Е. М. Алексеева, **Э. Ф. Дадашова** [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 3-2. – С. 3–10.

4. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное / А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин, Е. М. Алексеева, **Э. Ф. Дадашова** [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 9 (153). – С. 30–35.

5. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров / А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин, **Э. Ф Дадашова** [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 3.– С. 116–126.

6. Мелехов А. В. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты / А. В. Мелехов, **Э. Ф. Дадашова,** И. Г. Никитин // Кардиология. – 2018. – № 58. – С. 4–11

7. Новые оральные антикоагулянты – окончательное решение проблемы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий? / А. В. Мелехов, Г. Е. Гендлин, **Э. Ф. Дадашова** [и др.] // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2019. – № 3. – С. 20–29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – антиагреганты

АГ – артериальная гипертензия

АК – антикоагулянт

АКК – антикоагулянтный кабинет

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТП – антитромботические препараты

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

ЛП – левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

МНО – международное нормализованное отношение

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧП-ЭХО-КГ – чреспищеводная эхокардиография

ЧСС – частота сердечных сокращений

ФИ – фракция изгнания

ФП – фибрилляция предсердий ЭХО-КГ – эхокардиография

CKD-EPI – Chronic kidney disease epidemiology collaboration