

НАВАСАРДЯН
Артур Рубенович

**Изучение приверженности терапии новыми оральными
антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в
рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний**

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

МОСКВА - 2015

Работа выполнена в отделе профилактической фармакотерапии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры кардиологии
ГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия последипломного образования
Минздрава России», доктор
медицинских наук, профессор

Бунин Юрий Андреевич

Заведующая кафедрой
факультетской терапии им. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Шостак Надежда Александровна

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2015г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Н.В.Киселева

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВК – антагонисты витамина К;
АГ – артериальная гипертензия;
АКШ – аортокоронарное вмешательство;
АССХ – ассоциация сердечно-сосудистых хирургов;
АТТ – антитромботическая терапия;
В1-поторный визит;
ВНОА – Всероссийское общество аритмологов;
ГНИЦ ПМ – Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
КР – клинические рекомендации;
ЛИС – Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда;
ЛИС-2 – Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт;
МИ – мозговой инсульт;
МНО – международное нормализованное отношение;
НОАК – новые оральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан);
НРС – нарушение ритма сердца;
ОАК – оральные антикоагулянты;
ОПФ – отдел профилактической фармакотерапии;
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;
ПРОФИЛЬ – регистр ССЗ отдела специализированного кардиологического центра;
РВ – референсный визит;
РЕКВАЗА – амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных Заболеваний в Рязанской области;
РКО – Российского кардиологического общества;
СД-2 – сахарный диабет 2 тип;
САД – систолическое артериальное давление;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ТИА – транзиторная ишемическая атака;
ТЭО – тромбоэмболические осложнения;
УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий;
ФП – фибрилляция предсердий;
ФР – фактор риска;
ЧКВ – через кожное коронарное вмешательство;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ЭКГ – электрокардиограмма;
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
AFASAK I – Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation;
BAATAF – The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators;
CHA₂DS₂-VASc (C - Congestive heart failure/LV dysfunction, H - Hypertension, A - Age ≥ 75 y., D - Diabetes mellitus, S - Stroke/TIA/TE, V - Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), A - Age 65-74 y., S - Sex с ategory (ie female gender)) – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений;
CHADS₂ (C - Congestive heart failure, H - Hypertension, A - Age 75 y., D - Diabetes, S - prior Stroke/transient ischemic attack);
EAFT – European Atrial Fibrillation Tria;
ESC – European Society of Cardiology;
HAS-BLED (H - Hypertension, A - Abnormal renal and liver function, S - Stroke, B - Bleeding, L - Labile INRs, E - Elderly, D - Drugs or alcohol)шкала оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтной терапии.
SPAF I – Stroke prevention in atrial fibrillation study;
SPINAF – the Stroke Prevention in Non-Rheumatic Atrial Fibrillation.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Осложнения ФП вносят существенный вклад в сердечно – сосудистую смертность, в первую очередь за счет мозгового инсульта (Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2013г.). Этот факт был подтвержден в крупных Российских исследованиях, в частности в регистре ЛИС-2. (С.А. Бойцов и др. 2013 г.). Более двух десятилетий назад были разработаны основные принципы профилактики МИ, основанные на оценке риска развития этого осложнения, и применения ОАК, в первую очередь варфарина, что по данным ряда рандомизированных клинических исследований существенно снижает вероятность развития ТЭО до 62% (AFASAK I 1989; 1990, SPAF I 1991, ВААТАФ 1990, SPINAF, 1992, ЕАФТ, 1993). Все эти подходы были отражены в КР как Российских (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г.), так и зарубежных (Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2013г.), которые далеко не всегда соблюдаются.

В РФ ситуация с назначением ОАК далека от идеальной. ОАК по данным разных исследований принимают от 2% до 4,4% пациентов с ФП (С.Ю. Марцевич и др. 2011 г., С.А. Бойцов и др. 2014 г.). По-видимому, низкая частота назначения ОАК связана как с недостаточным пониманием опасности ФП, в частности ее ТЭО, так и с неудобствами применения варфарина. В значительной степени, неудобства назначения этого препарата обусловлены необходимостью титрования дозы, частого контроля МНО и его лабильностью, невозможностью сочетания с рядом других препаратов (Baker WL et al. 2009).

НОАК, с одной стороны позволили сделать терапию антикоагулянтами более удобной, с другой стороны, подавляющее большинство пациентов сталкивается с трудной задачей приобретения этих препаратов, т.к. стоимость их весьма высока, и они, как правило, не входят в список льготного лекарственного обеспечения. В связи с этим, изучение готовности больных принимать НОАК и быть в последующем приверженным к этой терапии представляется весьма актуальным.

Наиболее объективной формой изучения приверженности терапии новыми препаратами вообще и НОАК, в частности, является медицинский регистр (С.Ю. Марцевич и др. 2012 г.). В РФ количество регистров, изучающих ФП, невелико (Сулимов В.А. и др. 2015 г.). В настоящее время планируется создание ряда крупных регистров ФП, которые позволят ответить на поставленные выше вопросы. Однако, более быстрый ответ

на эти вопросы могут дать небольшие, но хорошо организованные регистры (С.Ю. Марцевич и др. 2012 г.).

Цель исследования. На базе амбулаторного регистра ССЗ специализированного кардиологического центра оценить качество реально принимаемой антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и приверженность терапии НОАК.

Задачи исследования.

1. Разработать анкеты для пациентов с ФП, содержащие вопросы о понимании опасности данного заболевания, отношении к лечению ОАК в целом и согласие на переход на прием НОАК.

2. В рамках регистра ПРОФИЛЬ выявить больных с ФП, составить их клиническо-anamnestическую характеристику, оценить риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc и риск кровотечений по шкале HAS-BLED.

3. Определить показания к терапии ОАК, оценить реально получаемую терапию этими препаратами, а так же, динамику назначения АТТ у пациентов с ФП и частоту назначения НОАК за период с 2012 по 2014 гг.

4. После оценки приверженности врачей КР по частоте назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, изучить готовность больных, которым была рекомендована терапия НОАК, принимать эти препараты (потенциальную приверженность).

5. Оценить реальную приверженность НОАК при краткосрочном наблюдении в течение 3 (1-6) месяцев.

Научная новизна. В рамках существующего амбулаторного регистра ССЗ отдела специализированного кардиологического центра оценена частота ФП, изучено соответствие реально назначаемой больным терапии антикоагулянтами риску ТЭО и ее соответствие современным КР, а также возможность применения НОАК.

Разработана специальная анкета, позволяющая оценить потенциальную готовность больных к приему НОАК, а также анкета, оценивающая реальную приверженность уже назначенным НОАК. Оценены факторы, влияющие на приверженность терапии НОАК. Введены понятия «потенциальной» и «фактической» приверженности терапии НОАК.

Практическая значимость. Установлено, что приверженность терапии НОАК повышается при хорошей информированности больных о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений ФП, в первую очередь о риске развития МИ и возможности его

предупреждения при приеме НОАК. Пациенты, ранее длительно принимавшие варфарин, существенно реже соглашались на прием НОАК в отличие от пациентов ничего не принимавших или принимавших аспирин.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность ОПФ ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздравсоцразвития России по апробациям кандидатских диссертаций 20 мая 2015г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ. Три публикации представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий». Материалы диссертации были представлены на III Международном форуме кардиологов и терапевтов 2014 г. (25 марта 2014 г), Международном конгрессе фармакотерапевтов (Тайпей, 2014 г. 26 октября), на круглом столе « Регистры в кардиологии: основные правила проведения и современный опыт их создания в РФ» 14 мая 2014 г. Доклад по этому материалу занял I место в конкурсе молодых ученых на Всероссийском национальном конгрессе терапевтов 14 ноября 2014 г и I место в конкурсе молодых ученых на Всероссийском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 6-10 апреля 2015 г.

Положения, выносимые на защиту:

1. Повышение информированности пациента о своем заболевании (фибрилляции предсердий) благоприятно влияет на фактическую приверженность к терапии НОАК.
2. Несмотря на ряд неудобств приема варфарина, пациенты, длительно принимающие его реже соглашались на прием НОАК, что связано с преувеличением отрицательных свойств этого препарата.
3. Появление НОАК в качестве профилактики ТЭО позволило увеличить число пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты. По-видимому, НОАК начали принимать пациенты, которые по тем или иным причинам не принимали варфарин.

4. Пациентам с единичными пароксизмами ФП и высоким риском ТЭО врачи не назначали терапию оральными антикоагулянтами. У данной когорты больных клинический опыт врача превалировал над клиническими рекомендациями.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение), выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 17 отечественных и 65 зарубежных источников. Диссертация изложена на 77 страницах, иллюстрирована 17 таблицами, 8 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этапы исследования

Настоящее исследование состоит из двух частей. Первая часть является ретроспективной, вторая – проспективной. В таблице 1 представлены этапы исследования

Таблица 1

Части исследования.

Ретроспективная часть	Проспективная часть	
	РВ	В1
Оценить возможность выполнения поставленных задач в рамках регистра ПРОФИЛЬ. - Выявить всех больных с ФП с 01.01.2012 по 01.03.2013 - Клинико-анамнестическая оценка пациентов с ФП и без нее.	Оценить риск ТЭО по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc и риск кровотечений по шкале HAS-BLED	Оценить фактическую приверженность путем повторного анкетирования.
	Оценить динамику назначения АТТ за период с 2012 - 2014 гг и частоту назначения НОАК	Оценка факторов, влияющих на приверженность терапии НОАК.
	Выявить всех больных, кому врачами была рекомендована терапия ОАК (оценить приверженность врача)	
	Выявить всех больных, кому была рекомендована терапия НОАК с последующим анкетированием.	
	Оценить потенциальную приверженность терапии НОАК	
	Рекомендован В1 спустя 3 мес.	

В результате анализа базы данных регистра ПРОФИЛЬ в ретроспективную часть (часть I) были включены все пациенты с ФП (n=99), посетившие ОПФ за период с 01.01.2012 года по 01.03.2013 года. Диагноз ФП устанавливали на основании КР (ESC 2012 г.). Наличие ФП (любой формы) должно было быть документировано либо записями

ЭКГ, снятой в покое, либо результатами 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования, либо выпиской из стационара, где обследовался больной. В ретроспективной части проводилась оценка распространенности ФП в регистре, составлялась клиничко-anamnestическая характеристика больных с этим НРС. Все пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли все пациенты с ФП (n=99), во вторую – без ФП (n=572). В дальнейшем все пациенты с ФП были приглашены на В1.

В проспективную часть (часть II) включены 51 из 99 пациентов, из ретроспективной части исследования, согласившиеся на повторное посещение ОПФ. Такой визит являлся РВ. Кроме того, в проспективную часть исследования были включены все пациенты с ФП, впервые посетившие ОПФ (n=60) в период с 01.10.2013 по 01.10.2014 г. Всего РВ осуществили 111 пациентов с ФП, которые участвовали в настоящем исследовании. На всех пациентов заполнялась специально созданная карта. В отличие от общей карты регистра, в ней оценивали риск ТЭО согласно шкалам CHA₂DS₂-VASc и CHADS₂, риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, детализировали прием АТТ, антиаритмической и пульс-урежающей терапии, а также, отслеживались нежелательные явления вышеуказанной терапии. Помимо заполнения специализированной карты, целью РВ было анкетирование больных с ФП с помощью специально созданной анкеты. Анкета включала в себя вопросы общего характера: образование, социальный статус, курение, прием алкоголя; вопросы, касающиеся приверженности к назначенной врачом терапии, в т.ч. терапии ОАК. Анкета включала в себя вопросы о возможных осложнениях ФП, методах их профилактики и нежелательных явлениях, возникающих на фоне терапии ОАК. В анкете подробно разъяснялись преимущества, в первую очередь удобство приема и отсутствие в необходимости контроля показателей крови, и недостатки – высокая стоимость и в большинстве случаев, отсутствие в списке льготного обеспечения лекарственными препаратами в поликлинике, НОАК. После разъяснения всех преимуществ и недостатков терапии НОАК, при отсутствии противопоказаний, пациентам была рекомендована терапия одним из трех НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Было введено понятие «потенциальной приверженности» терапии НОАК, если больной в анкете, заполненной во время РВ, отмечал, что готов принимать эти препараты.

Спустя 3 (1-6) мес. после РВ все пациенты, которым была рекомендована терапия НОАК, были приглашены на В1 для повторного анкетирования с целью уточнения соблюдения пациентами рекомендаций врачей по приему НОАК. Было введено

понятие «*фактическая приверженность*» терапии НОАК в случае продолжения их приема. Все пациенты, посетившие РВ, подписывали стандартную форму информированного согласия ГНИЦ ПМ на обработку персональных данных.

Критерии включения: все больные регистра «ПРОФИЛЬ» с ФП, посетивших ОПФ с 01.10.2013 по 31.10.2014 года кому была рекомендована терапия НОАК.

Критерии исключения: пациенты, диагноз фибрилляции предсердий которых не подтверждался задокументированным пароксизмом на пленке ЭКГ, суточного мониторирования или медицинской документацией, а также, пациенты с доказанной ФП, кому не была рекомендована терапия НОАК.

Статистический анализ

Полученные данные были обработаны в программе Статистика 8.0. Данные анализировали методами описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической, ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении выборки. Количественные признаки с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и перцентильного ранжирования (25-75 перцентили). Различия между изучаемыми группами были оценены по непараметрическим критериям (U-критерий Манна-Уитни) для количественных величин и с помощью χ^2 для номинальных переменных. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении групп по качественному признаку использовался расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективная часть (I часть).

За период 01 января 2012 по 01 марта 2013 в регистр ПРОФИЛЬ было включено 671 пациент. Наличие ФП было установлено у 99 человек, что составило 14,7%. В Таблице 2 представлены основные характеристики больных, имевших и не имевших ФП.

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика больных с ФП и без нее (n=671).

Признак	Группа с ФП (n=99) (n(%))	Группа без ФП (n=572) (n(%))	p*
Демографические данные			
Средний возраст	69±10 лет	65±15 лет	p=0,012
Женский пол	47(47,5%)	262 (45,5%)	p=0,842
Мужской пол	52 (52,5%)	310 (54,5%)	p=0,842
Факторы риска ССЗ			
Курение (да)	10 (10,1%)	62 (10,8%)	p=0,965
Курение (бросили)	22 (22,2%)	77 (13,4%)	p=0,034
Не курят	47 (47,5%)	295 (51,5%)	p=0,488
Нет данных о курении	20 (20,2%)	138 (24,1%)	p=0,471
АГ	75 (75,7%)	460 (80,4%)	p=0,352
СД 2 типа	22 (22,2%)	98 (17,1%)	p=0,281
Ожирение	17 (17,2%)	169 (29,5%)	p=0,016
Дислипидемия	56 (56,6%)	394 (68,9%)	p=0,022
ССЗ			
Доказанный атеросклероз (коронароангиография, УЗИ БЦА)	38 (38,4%)	254 (44,4%)	p=0,314
ИБС	36 (36,4%)	228 (39,8%)	p=0,585
ПИКС	13 (13,1%)	126 (22,0%)	p=0,059
Стенокардия напряжения	22 (22,2%)	147 (25,7%)	p=0,542
ЧКВ	4 (4,0%)	48 (8,4%)	p=0,197
АКШ	5 (5,1%)	29 (5,0%)	p=0,810
ХСН	30 (30,3%)	114 (19,9%)	p=0,028
МИ	9 (9,1%)	16 (2,8%)	p=0,006
Другие заболевания			
ЯБЖ (ремиссия)	9 (9,1%)	25 (4,4%)	p=0,084

Примечание: *- сравнение группы пациентов с ФП и без нее (достоверные различия при $p < 0,05$).

Больные, с наличием и отсутствием ФП не различались по полу, однако больные с ФП были достоверно старше. Основные факторы риска – курение, АГ, СД-2, встречались одинаково часто у больных с наличием и отсутствием ФП. Интересно, что ожирение и дислипидемия чаще наблюдались у больных без ФП.

Не было выявлено различий среди больных с наличием и отсутствием ФП по частоте заболеваний, связанных с атеросклерозом как коронарным, так и периферическим, и их основными клиническими проявлениями. Частота ИБС, стенокардии напряжения не различалась в группах больных с наличием и отсутствием ФП. Лишь ХСН чаще отмечали у больных с наличием ФП - 30,3% vs 19,9% у пациентов без ФП ($p=0,028$). МИ в анамнезе

достоверно чаще встречался в группе больных с ФП - 9,1% vs с 2,8% у больных без ФП. (p=0,006).

Проспективная часть (II часть).

В проспективную часть исследования включен 51 пациент из 99, из ретроспективной части, пришедшие на РВ. На момент РВ умерли 7 из 99 больных с ФП. У 4 пациентов диагноз ФП был снят. 37 пациентов отказались от участия в проспективной части исследования.

Помимо 51 пациента из ретроспективной части, в проспективную часть были включены 60 пациентов с доказанной ФП, которые обратились в ОПФ с 01.10.2013 по 01.10.2014 (1 год). Всего, в РВ участвовало 111 пациентов с ФП. У каждого пациента был оценен риск ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc, и риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED, проверено соответствие получаемой АТТ категории риска.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, посетивших РВ. Из 111 пациентов с ФП из проспективной части, мужчин было 62 (56%), женщин – 49 (44%). Средний возраст пациентов составил 69,0 (66,0-76,0) лет. Пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 69 (62%) пациентов с ФП, постоянная форма у 42 (38%). Средний срок наблюдения в ОПФ составил 3,0 (1,0-8,0) года. Риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по данным шкале CHA₂DS₂-VASc составил в среднем 4,0 (3,0-5,0) балла, а по шкале CHADS₂ – 2,0 (1,0-2,0) балла. Риск развития геморрагических осложнений на фоне приема ОАК по шкале HAS-BLED составил в среднем 2,0 (1,0-2,0) балла. Прием ОАК был показан 110 (99,1%) пациентам из 111, с высоким риском ТЭО (1 ≥ балла). У 108 пациентов риск ТЭО был согласно шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов. Более детально распределение отдельных компонентов выше указанных шкал представлены в таблице 3 и 4.

Таблица 3

Общая оценка риска МИ по шкале CHA₂DS₂-VASc и частота ее отдельных компонентов на РВ (n=111).

Фактор риска	Частота встречаемости (%)
АГ	77,5%
Сосудистые заболевания	74,8%
Возраст 65-74 года	52,3%
Женский пол	44,1%
ХСН*	41,4%
Возраст ≥ 75 лет	27,0%
СД - 2	20,7 %
МИ/ТИА в анамнезе	14,4%
Среднее значение CHA₂DS₂-Vasc : 4,0 (3,0-5,0)	

Примечание: Распределение пациентов по риску ТЭО в баллах

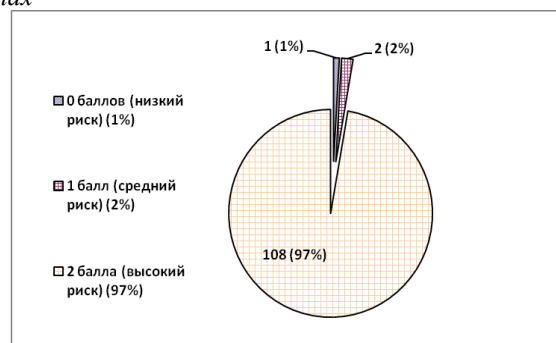
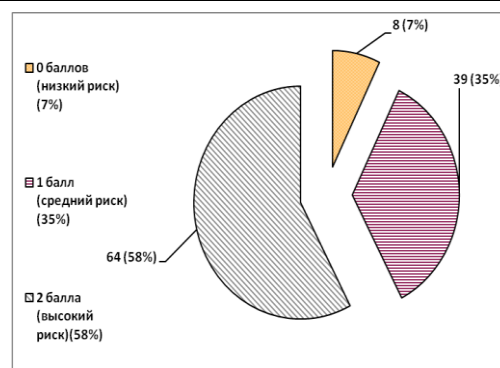


Таблица 4

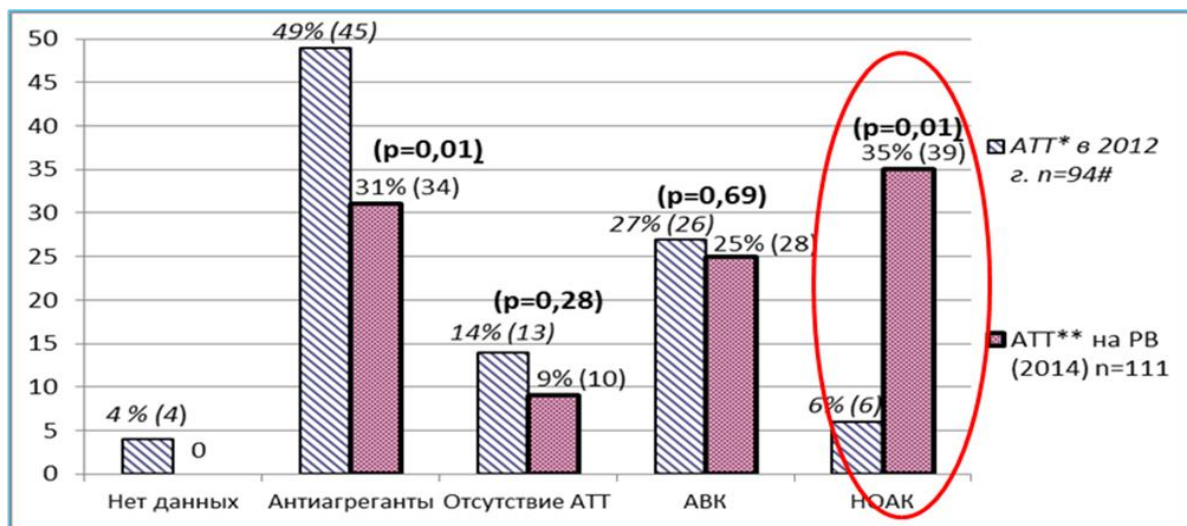
Оценка вероятности геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED и частота ее отдельных компонентов на РВ (n=111).

ФР	Частота распространенности (%)
Возраст > 65 лет	79,3%
АГ (САД > 160 ммртст.)	34,2%
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения.	30,6%
МИ/ТИА	14,4%
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям	16,2%
Лабильное МНО	5,4%
Нарушение функции почек	3,6%
Злоупотребление алкоголем	3,6%
Нарушение функции печени	1,8%
Среднее значение HAS-BLED: 2,0 (1,0-2,0)	

Примечание: Распределение пациентов по риску геморрагических осложнений в баллах



Оценка АТТ с 2012 по 2014 гг. и частота назначения НОАК. С целью оценки АТТ и охвата терапией ОАК и НОАК в регистре ПРОФИЛЬ, на РВ пациенты с ФП заполняли специализированную карту. Кроме того, оценивалась динамика назначения АТТ за последние два года. Среди 111 пациентов, пришедших на РВ, у 14 пациентов ФП была диагностирована после 2012 г., у 3 пациентов не было убедительных данных о наличии ФП в 2012 г. У 4 пациентов за 2 года пароксизмальная форма трансформировалась в постоянную. Охват АТТ за двухлетний период представлен на рисунке 1.



Примечание:

*-Антитромботическая терапия пациентов с ФП в 2012 году.

** - Антитромботическая терапия на момент РВ. #-у 14 пациентов, пришедших на РВ в 2012 году ФП не было, у 3 пациентов не было убедительных данных за наличие ФП

Рис. 1 Динамика АТТ у пациентов с ФП пришедших на РВ с 2012 по 2014 гг.

Среди 94 пациентов, с ФП в 2012 г., антикоагулянтную терапию, соответствующую современным КР, получали 32 (33,0%) пациента, из которых 26 (26,6%) принимали варфарин, 6 (6,4%) принимали НОАК (преимущественно дабигатран). Не получали АТТ или принимали антиагреганты в качестве профилактики ТЭО 58 (62,8%) пациентов.

На момент РВ (посещения ОПФ за период с 01.10.2013 по 01.10.2014) ОАК принимали уже 67 (60,3%) из 110 пациентов с ФП, имевших показания к приему антикоагулянтной терапии. Варфарин принимали 28 (25,2%) больных, НОАК 39 (35,1%). Без ОАК оставались 44 (39,7%) пациента.

Таким образом, за 2 года увеличилось количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, удовлетворяющую современным КР, преимущественно за счет приема НОАК ($p < 0,05$). Динамика роста употребления варфарина отсутствовала

($p > 0,05$) . Уменьшилось количество пациентов, принимающих антиагреганты, в качестве профилактики ТЭО ФП ($p < 0,05$).

Оценивали соответствие рекомендованной АТТ врачами на РВ современным КР. Из 110 пациентов высокого риска ТЭО, которым был показан прием ОАК, соответствующая терапия была назначена 97 (88%) пациентам, из них 76 (69%) пациентам была рекомендована терапия НОАК, 21 (19%) пациенту – АВК. Пациенты, которым была рекомендована терапия НОАК стали участниками настоящего исследования. На рисунке 2 представлен выбор врача в назначении АТТ пациентам с ФП.

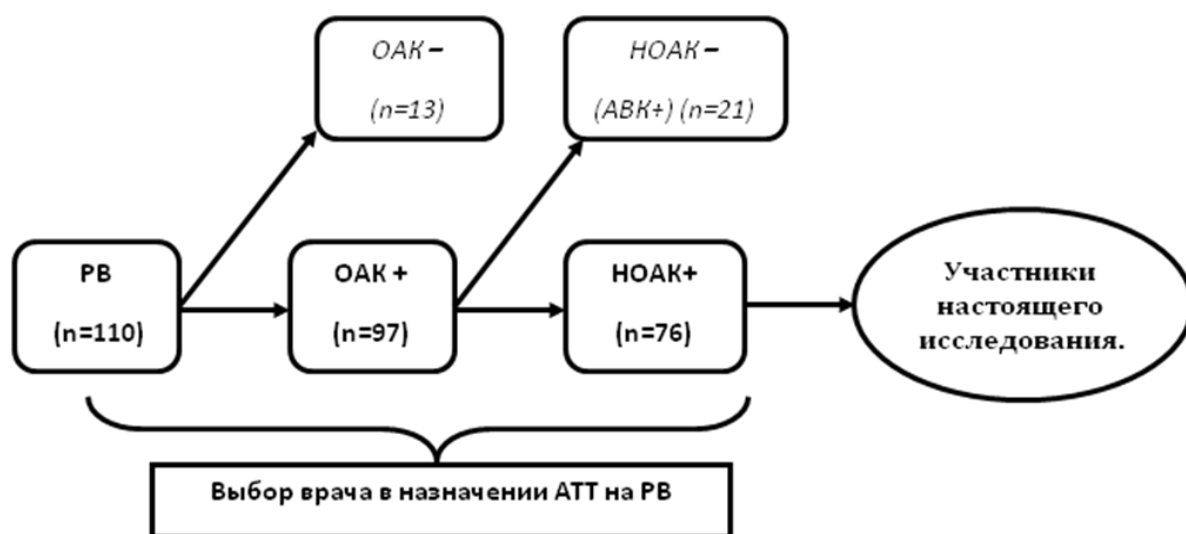


Рис. 2 Выбор врача в назначении АТТ пациентам высокого риска ТЭО на РВ.

В таблице 5 представлена характеристика больных ($n=13$), которым во время РВ не была рекомендована терапия ОАК. Эта когорта пациентов не отличалась от пациентов, у которых была рекомендована терапия ОАК, по сроку наблюдения в ОТП ($p=0,520$), риску ТЭО согласно шкалам CHA_2DS_2-VASc и $CHADS_2$ ($p=0,139$ и $p=0,134$). Однако, где отсутствовала терапия ОАК, риск геморрагических осложнений был ниже ($p=0,027$), и пациенты были моложе, чем больные, которым была рекомендована терапия ОАК. Кроме того, у всех 13 пациентов была пароксизмальная форма ФП. При детальном анализе, установлено, что у 9 пациентов из 13, пароксизм был однократно в жизни. У 4 пациентов – отсутствовали данные о частоте пароксизмов.

Таблица 5.

Характеристика пациентов с высоким риском ТЭО, которым был рекомендован и не рекомендован прием ОАК на РВ (01.10.2013-01.10.2014).

	Пациенты, которым не рекомендован прием ОАК (n=13)*	Пациенты, которым рекомендован прием ОАК (n=97)	p
Срок наблюдения в ОПФ (лет)	3,0 (3,0-5,0)	3,0 (1,0-8,0)	p=0,520
Возраст (лет)	67,0 (57,0-69,0)	70,0 (67,0-76,0)	p=0,016
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-5,0)	p=0,139
CHADS ₂ (баллы)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	p=0,194
HAS-BLED(баллы)	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	p=0,027
Пароксизмальная форма ФП/ Постоянная форма ФП	13/0	55/42	-

Всем пациентам, которым была рекомендована терапия НОАК во время РВ, проводилось анкетирование. Анкета включала в себя вопросы общего характера: образование, социальный статус, курение, прием алкоголя; вопросы, касающиеся приверженности назначенной врачом терапии, в т.ч. терапии ОАК. Анкета включала в себя вопросы о возможных осложнениях ФП, методах их профилактики и нежелательных явлениях, возникающих на фоне терапии ОАК. После разъяснения всех преимуществ и недостатков терапии НОАК, при отсутствии противопоказаний, пациентам была рекомендована терапия одним из трех НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). Было введено понятие «потенциальной приверженности» терапии НОАК, о которой судили в том случае, если больной согласно анкете, заполненной во время РВ, был готов принимать эти препараты. Терапия НОАК на РВ была рекомендована 76 пациентам (рисунок 2). С целью оценки краткосрочной приверженности рекомендованной терапии НОАК эти пациенты спустя 3,0 (1,0-6,0) месяца были вызваны повторно.

За период между визитами умерло 3 пациента, еще 3 пациента отказались от В1 ввиду тяжелого соматического состояния. Причиной смерти у двоих пациентов послужили фатальные МИ, третий пациент умер из-за декомпенсации ХСН. Данные о приверженности рекомендованной терапии у умерших больных отсутствовали. Вышеуказанные (n=6) пациенты были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, на оба визита пришли 70 пациентов с ФП. По данным анкетирования на В1, пациенты, которые соблюдали рекомендации врача по терапии НОАК, были отнесены к группе «фактической приверженности» терапии НОАК. Группа «потенциально приверженности» и «фактической приверженности» представлены в рисунок 3.

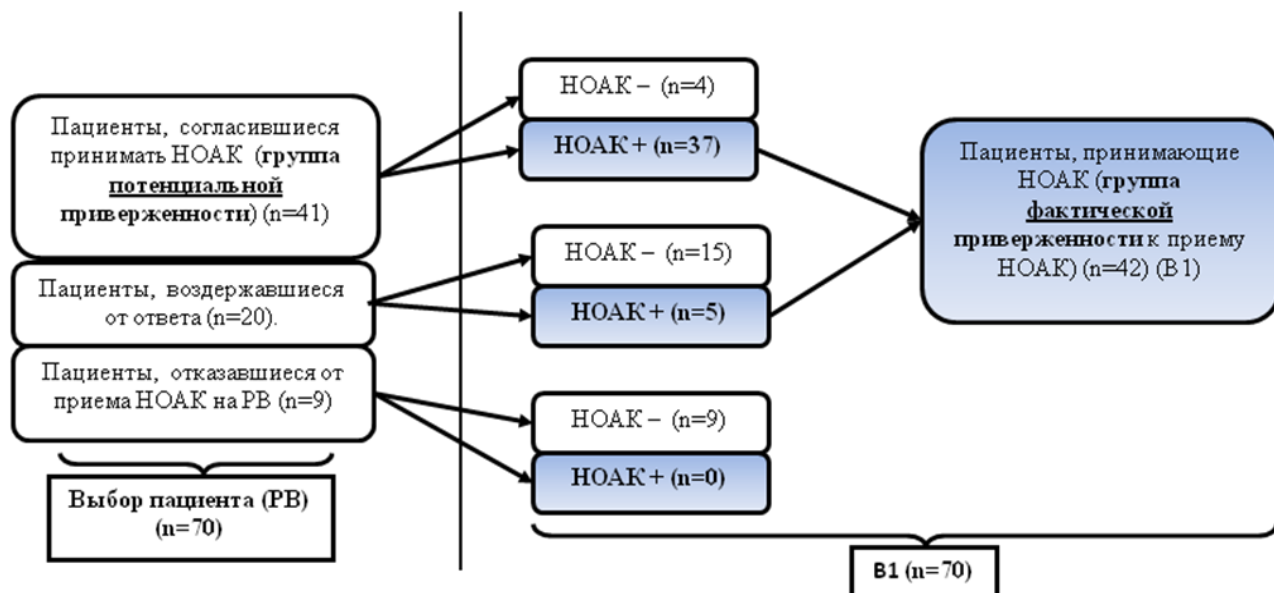


Рис. 3 Прием НОАК на В1 в зависимости от выбора пациентов по данным анкетирования на РВ.

По данным анкетирования на РВ, большинство пациентов, 37 из 41, после разъяснения преимущества и недостатков терапии НОАК согласились принимать данную терапию в последующем. Пациенты, отказавшиеся от приема НОАК на РВ (n=9), при повторном анкетировании терапию НОАК не принимали. Из пациентов, которые воздержались от ответа на РВ (n=20), начали прием рекомендованной терапии НОАК только 5 человек. Таким образом, на В1 группу «фактической приверженности» составили 42 пациента. На рисунке 4 представлена приверженность пациентов к терапии НОАК в зависимости от принимаемой АТТ на РВ.

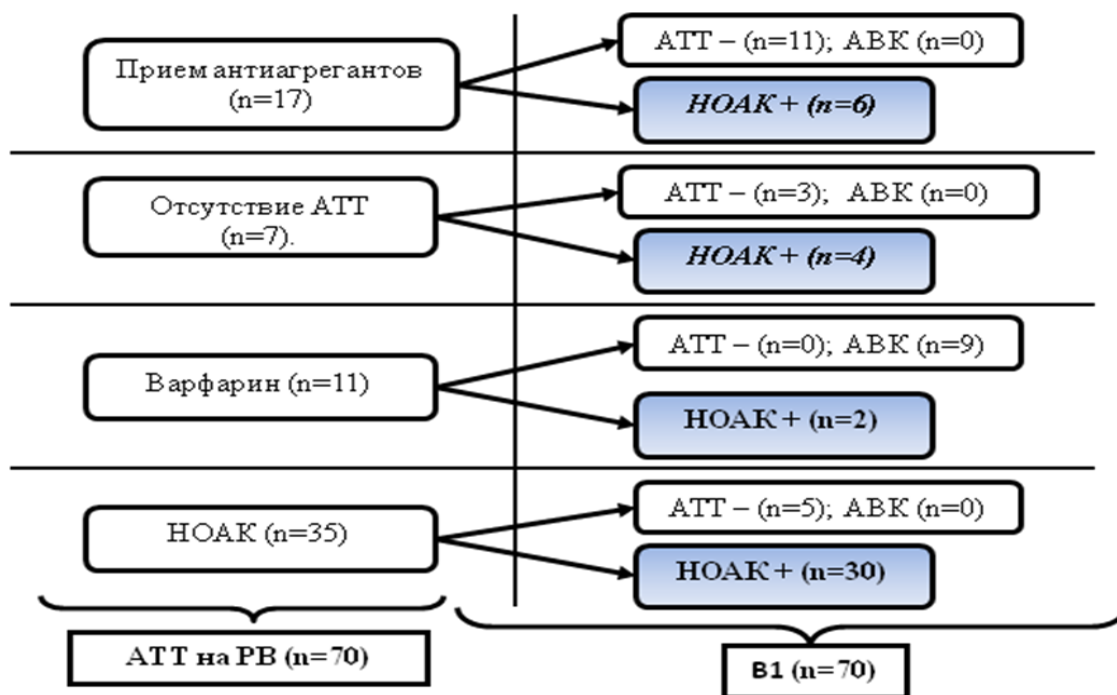


Рис. 4 Прием НОАК на В1 в зависимости от исходной АТТ на РВ.

Большинство пациентов, уже принимавших НОАК на РВ, продолжили принимать данную терапию на В1. Исключением были 5 пациентов, которые за период между визитами прекратили прием НОАК. Причинами отказа по данным повторного анкетирования послужило следующее: два человека прекратили прием по совету родственников, один пациент из-за опасения возникновения нежелательных явлений, одному отменил врач поликлиники и один пациент отказался от приема НОАК ввиду плохой их доступности в аптечной сети. Стоит отметить, что 9 из 11 пациентов, принимавших варфарин, в последующем отказались от перехода на прием НОАК.

В таблице 6 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов, принимающих и не принимающих НОАК.

Таблица 6

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов приверженных и не приверженных приему НОАК по данным анкетирования на В1.

Исследуемые показатели	Пациенты, принимающие НОАК (n=42)	Пациенты, не принимающие НОАК (n=28)	p
Демографические данные			
Средний возраст (лет)	68,5 (67,0-75,0)	69,5 (66,0-75,0)	p=0,798
Срок наблюдения в ГНИЦ ПМ (лет)	4,5 (1,0-10,0)	2,5 (0-8,0)	p=0,244
Женский/мужской пол	22 / 20	11/17	p=0,284
Пароксизмальная/постоянная форма ФП	21 / 21	17/11	p=0,379
Высшее образование (+/-)	33/9	19/9	p=0,318
Доход (высокий) (+/-)	5 /37	-	-
Доход (низкий) (+/-)	14/28	8/20	p=0,674
Наличие права льготного обеспечения лекарственными препаратами (+/-)	12/30	15/13	p=0,035
ФР ССЗ			
Курение (да/нет/бросил) (+/-)	5/ 28/ 8	1/19/18	p=0,678
Прием алкогольных напитков (более двух раз в неделю/менее двух раз/отсутствует/затруднились ответить)	3 / 13/ 24/ 2	4/7/14/3	p=0,571
АГ (+/-)	31/11	21/7	p=0,911
СД 2 типа (+/-)	9/33	7/21	p=0,727
ССЗ			
ПИКС (+/-)	4 /38	4/24	p=0,542
МИ/ТИА (+/-)	7 /35	3/25	p=0,488
ХСН* (+/-)	20/22	13/15	p=0,922
Шкалы риска ТЭО и геморрагических осложнений на фоне АТТ			
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	3,5 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-4,0)	p=0,975
CHADS ₂ (баллы)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,5)	p=0,959
HAS-BLED(баллы)	1,5 (1,0-2,0)	2,0 (1,5-3,0)	p=0,021

Примечание: (+) – признак есть; (-) – признак отсутствует.

Согласно представленным данным в таблице 6, обе группы были сопоставимы по частоте распространения ФР ССЗ и ССЗ, риску ТЭО и демографическим данным, однако, пациенты, принимающие НОАК, имели риск развития гемorragических осложнений ниже, чем пациенты, отказавшие от приема и реже имели право на льготное обеспечение лекарственными препаратами в поликлинике.

Причинами отказа от приема НОАК по результатам анкетирования на В1 послужило: в 25% удовлетворенность приемом варфарина, в 21% описание побочных действий, в 18% - высокая цена препарата и отсутствие его в льготном списке лекарств, в 18% случаев пациенты не стали приобретать препарат по совету знакомых, родственников и/или отменил врач поликлиники. В 18% случаев были другие причины или пациент затруднился ответить.

На рисунке 5 представлены факторы, повлиявшие на приверженность терапии НОАК по данным анкетирования.

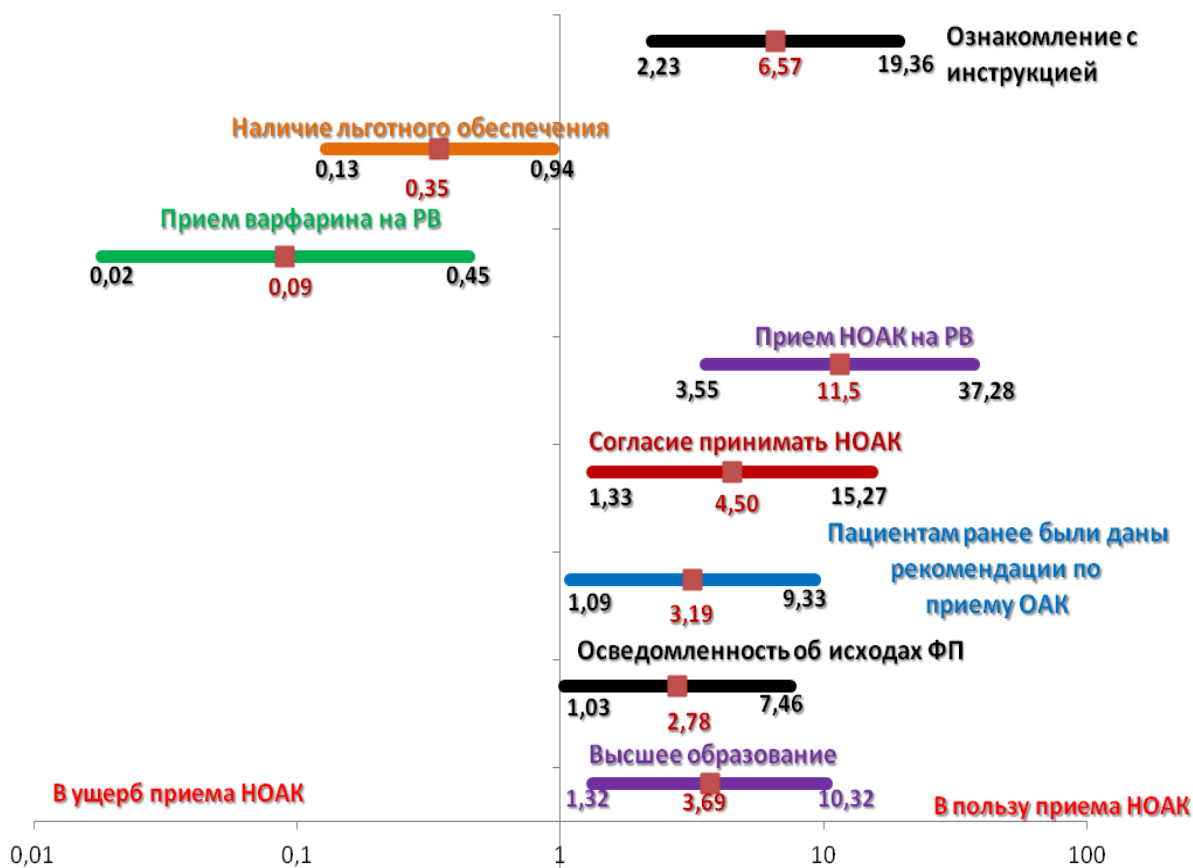


Рис. 5 Факторы, влияющие на фактическую приверженность к приему НОАК по данным анкетирования на РВ и В1.

Согласно представленным данным, пациенты, принимающие НОАК чаще имели высшее образование, лучше были осведомлены об осложнениях ФП, чаще знакомились с инструкцией к рекомендованной АТТ. Кроме того, таким пациентам до РВ уже были даны рекомендации по приему ОАК. Они чаще соглашались принимать НОАК на РВ.

Факторами, неблагоприятно сказавшимися на приверженности терапии НОАК, оказались прием варфарина на РВ и наличие права на льготное обеспечение лекарственными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обследование больных с ФП в рамках регистра ПРОФИЛЬ дополненного специально созданной анкетой, позволило оценить качество проводимой терапии антикоагулянтами, ее соответствие современным клиническим рекомендациям, а также динамику качества этой терапии за период 2012 - 2014 гг. Отмечено, что за этот период частота назначения ОАК возросла с 33,0% до 60,3%, в первую очередь, за счет назначения НОАК.

После разъяснения врачом преимуществ НОАК большинство больных продемонстрировали неплохую потенциальную (58%) и реальную (60%) приверженность терапии этими препаратами. Основными факторами отказа от приема НОАК были удовлетворительный прием варфарина, описание побочных действий и высокая стоимость препаратов.

ВЫВОДЫ

2. Разработанная анкета позволила оценить информированность пациентов с фибрилляцией предсердий о возможных исходах заболевания, методах их профилактики, отношении к терапии антикоагулянтами в целом и новым оральным антикоагулянтам в частности, а также реальную приверженность терапии этими препаратами.
3. Факторами, увеличивающими шанс приема новых оральных антикоагулянтов, оказались: высшее образование, верная осведомленность об опасностях фибрилляции предсердий и ее осложнениях, а также прием новых оральных антикоагулянтов на референсном визите. Факторами, неблагоприятно сказавшимися на приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами, оказались наличие у пациента права на льготное обеспечение лекарственными препаратами и прием варфарина до включения в исследование.
4. По данным регистра ПРОФИЛЬ из 110 пациентов с фибрилляцией предсердий, наблюдающихся в ГНИЦ ПМ, имеющих высокий риск (99%) тромбэмболических осложнений, в 2012 г. терапию оральными антикоагулянтами получали 33,0%. За два года частота приема оральных антикоагулянтов выросла до 60,3% ($p < 0,05$), в основном за счет больных, принимающих новые оральные антикоагулянты ($p < 0,05$).
5. При решении вопроса о назначении оральных антикоагулянтов врачи преимущественно основывались на риске тромбэмболических осложнений, согласно шкале CHA₂DS₂-VASc. Исключение составили больные с единичными пароксизмами фибрилляции предсердий.
6. Из 70 (72,2%) пациентов, которым на референсном визите была рекомендована терапия новыми оральными антикоагулянтами: 41 согласился их принимать; 9 больных (8 из которых принимали варфарин) сразу отказались от приема новых оральных антикоагулянтов; 20 пациентов не смогли принять однозначного решения. Пациенты, согласившиеся принимать новые оральные антикоагулянты на референсном визите, составили группу потенциальной приверженности.
7. Из 35 пациентов, принимавших НОАК на референсном визите, в дальнейшем продолжили прием 30 человек. Всего группу фактической приверженности на повторном визите составили 42 пациента. 28 человек воздержались от приема новых оральных антикоагулянтов. Причинами отказа от приема новых оральных антикоагулянтов послужило: 25% были удовлетворены приемом варфарина, 21%

описание побочных действий, 18% причиной послужило высокая цена этих препаратов, в 18% случаев, пациенты отказались по совету знакомых или родственников. Во всех остальных случаях пациент воздержался от ответа.

Практические рекомендации

- С помощью специально созданных анкет можно быстро получить информацию о потенциальной и реальной приверженности больных с ФП терапии НОАК. Эти анкеты могут быть рекомендованы для использования в практическом здравоохранении для оценки врачами потенциальной приверженности пациента с ФП к назначенной терапии ОАК, в т.ч. терапии НОАК. Кроме того, для оценки информированности пациентов о возможных осложнениях, связанных с ФП, методах их профилактики и нежелательных явлениях, возникающих на фоне терапии ОАК.
- Повышение информированности пациентов о возможных рисках ФП и методах их профилактики улучшает приверженность терапии НОАК.
- Отказ пациентов, принимающих варфарин, от перехода на НОАК свидетельствуют о преувеличении отрицательных свойств этого препарата и о необходимости более объективной и независимой его оценки при проведении образовательных программ среди врачей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Марцевич, С.Ю. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутищенко, Л. Ю. Дроздова, А. В. Захарова, Н. В. Киселева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2014. – Т. 13 – № 2 – 35–39с.
2. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутищенко, А.В. Захарова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2014. – Т. 10 – № 6 – 625–630с.
3. Марцевич, С.Ю. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутищенко, А. В. Захарова, С. Н. Толпыгина, В. П. Воронина, О. В. Лерман, Н. А. Дмитриева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2015. – Т. 14 – № 1 – 35–40с.
4. Марцевич, С.Ю. Динамика назначений оральных антикоагулянтов (ОАК) пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным регистра ПРОФИЛЬ за последние несколько лет/ С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутищенко // IX Национальный конгресс терапевтов. 12-14 ноября 2014, Москва. Сборник тезисов 114-115.
5. Навасардян, А.Р. Сравнение портрета больного с фибрилляцией предсердий, вошедшего в регистр ПРОФИЛЬ и в исследование ROCKET AF/ А. Р. Навасардян, С. Ю. Марцевич // IX Национальный конгресс терапевтов. 12-14 ноября 2014, Москва. Сборник тезисов 114-115.
6. Марцевич, С.Ю. Оценка динамики приема новых оральных антикоагулянтов (НОАК) пациентами с фибрилляцией предсердий (ФП) за последние два года согласно данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян // IX Национальный конгресс терапевтов. Сборник тезисов стр. 137. 12-14 ноября 2014, Москва.
7. Навасардян, А.Р. Приверженность к терапии новыми оральными антикоагулянтами в регистре пациентов с фибрилляцией предсердий / А. Р. Навасардян, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко, Н. А. Захарова // Сборник тезисов по материалу конгресса «Профилактическая медицина» май 2015 г, Москва, стр. 78.

8. Martsevich S. Yu. Assessment of Clinical Features and Medical Treatment of Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient Registry in Moscow/ S. Yu.Martsevich, N.P Kutishenko, L. Yu. Drozdova, A.R Navasardyan, A. V. Zakharova // The Authors Pharmacoeconomics and Drug Safety, Taipei (Taiwan) 2014; 23 (S1): 1-497
9. Навасардян, А.Р. Сравнительная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ и регистра MANAGE-AF/ А. Р. Навасардян, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Н. А. Захарова// Сборник тезисов по материалу конгресса «Человек и лекарство» стр 78-79 . 6-10 апреля 2015, Москва.
10. Навасардян, А.Р. Пульсурежающая и антиаритмическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / А. Р. Навасардян, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Н. А. Захарова // Сборник тезисов по материалу конгресса «Человек и лекарство» стр 79 . 6-10 апреля 2015г, Москва.