

Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП)

Александр Александрович Зарудский*, Анна Андреевна Гаврилова,
Татьяна Сергеевна Филиниченко

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Медицинский институт
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

Фибрилляция предсердий (ФП) приводит к увеличению риска смерти, прежде всего, вследствие тромбоемболических осложнений. Важнейшая роль в терапии ФП отводится антикоагулянтам, т.к именно антикоагулянтная терапия влияет на прогноз пациентов с ФП.

Цель. Изучить частоту назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в амбулаторных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями.

Материал и методы. Наблюдательное Исследование по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (НИКА-ФП) проведено на базе Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа (г. Белгород) в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2017 г. Пациенты с ФП составили 15,5% от общего числа госпитализированных в кардиологическое отделение №1 за этот период. Обследовано 429 больных: 203 женщины и 226 мужчин, средний возраст 62,5±11,12 года. Критерии исключения: митральный стеноз, механические клапаны сердца, впервые выявленная ФП. Для каждого пациента просчитаны баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc. Для пациентов, получавших варфарин, оценивали уровни международного нормализованного отношения (МНО) при поступлении и выписке из стационара.

Результаты. Из 429 пациентов 35 имели 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc; 393 (91,6%) имели 2 и более баллов, 0 баллов – 1 пациент. Большинство пациентов имело абсолютные показания к назначению антикоагулянтной терапии. При поступлении в стационар 60 (14%) больных получали оральные не-антагонисты витамина К (НОАК), 213 (49,6%) пациентов – варфарин, а 156 (36,4%) не получали антикоагулянтов. Таким образом, антикоагулянты получали 63,6%. При этом среди больных, принимавших варфарин, лишь 36 (8,4%) имели целевое МНО, т.е. эффективная антикоагулянтная терапия наблюдалась только у 22,4% больных. При анализе назначений терапии отдельно в 2016 г. и 2017 г. отмечается статистически значимый прирост в назначении НОАК – с 10,4% до 18,9%, соответственно (p=0,0193).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о существенных недостатках антикоагулянтной терапии у обследованных больных. Мы приводим сравнительный анализ данных, полученных в исследовании и в имеющихся отечественных регистрах. Анализ данных, полученных при поступлении и при выписке из стационара, свидетельствует о резервах оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП с помощью НОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, варфарин, дабигатран, апиксабан, ривароксабан.

Для цитирования: Зарудский А.А., Гаврилова А.А., Филиниченко Т.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):19-23. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-13

Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF Study) in Real Clinical Practice

Alexander A. Zarudsky*, Anna A. Gavrilova, Tatyana S. Filinichenko
Belgorod State National Research University, Medical Institute. Pobedy ul. 85/13, Belgorod, Russia 308015

Atrial fibrillation (AF) is associated with increased risk of death mainly due to thromboembolic complications. Oral anticoagulant therapy is a main way to improve prognosis in patients with AF.

Aim. To study the frequency of prescribing anticoagulant therapy in outpatients with AF in accordance with clinical guidelines.

Material and methods. Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF) observational study was conducted at the Saint Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital from January 1, 2016 to December 31, 2017. Patients with AF represented 15.5% of all patients admitted to cardiology department N1. 429 patients were included into the study: 203 women, 226 men; aged of 62.55±11.12 years. Exclusion criteria were mitral stenosis, mechanic prosthetic valve, first episode of AF. CHA₂DS₂-VASc score was used in all patients for calculation the risk of ischemic stroke and systemic thromboembolism. For patients that were treated by warfarin international normalization ratio (INR) was assessed at admission and discharge from the hospital.

Results. From 429 patients 35 had 1 point according to the CHA₂DS₂-VASc scale, 393 (91.6%) patients had ≥2 points. Only 1 patient had 0 point. Therefore, most patients had absolute indications to anticoagulant therapy. At admission 60 (14%) patients received new oral anticoagulants (NOACs), 213 (49.6%) – warfarin, 156 (36.4%) – did not take any oral anticoagulant. Among patients receiving warfarin only 36 (8.4%) had target INR at admission. Therefore, effective anticoagulant therapy was observed only in 22.4% of patients in real clinical practice. Analyzing anticoagulant therapy in 2016 and 2017 we found a significant increase in NOAC prescription from 10.4% in 2016 to 18.9% in 2017 (p=0.0193).

Conclusion. Our data reflects important gaps of anticoagulant therapy in real clinical practice. We compare our results with other Russian registries that included AF-patients. Data at admission and discharge suggests that there are great possibilities for optimization of anticoagulant therapy mainly with NOACs.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, warfarin, dabigatran, apixaban, rivaroxaban.

For citation: Zarudsky A.A., Gavrilova A.A., Filinichenko T.S. Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation (COAT-AF Study) in Real Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):19-23. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-13

Received/Поступила: 23.06.2019
Accepted/Принята в печать: 16.12.2019

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
zarudskyaa@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) приводит к двукратному увеличению риска смерти, прежде всего, вследствие развития ишемического инсульта, системной артериальной эмболии [1]. Вполне естественно, что важнейшая роль в современной терапии пациентов с ФП отводится антикоагулянтам. Своевременное назначение антикоагулянтов пациентам с ФП позволяет избежать эмболических осложнений и значительно улучшить прогноз пациента.

Прежде всего, следует определиться с показаниями к антикоагуляции при ФП. Антикоагулянты должны быть назначены пациентам, имеющим 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Больные, не имеющие факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc (0 баллов), не нуждаются в назначении антикоагулянтов. В случае, если пациент получает 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, целесообразность назначения антикоагулянтной терапии рассматривается индивидуально, в целом в этой ситуации предпочтение отдается пероральной антикоагуляции, за исключением, если этот единственный балл – женский пол.

Таким образом, если перефразировать вышеупомянутую шкалу, получается, что пациент с ФП определенно не нуждается в антикоагулянтах лишь в одной клинической ситуации – изолированная ФП у мужчин и женщин (без других факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, кроме женского пола) [1].

До недавнего времени единственной возможностью для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП были антагонисты витамина К, среди которых наибольшая роль отводилась варфарину. В настоящее время в России зарегистрировано 3 оральных антикоагулянта не-антагониста витамина К (НОАК): дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Следует отметить, что варфарин является единственным антикоагулянтом для пациентов, имеющих механические протезы сердца, а также ФП в сочетании с грубым поражением митрального клапана (митральный стеноз, тяжелая митральная недостаточность). Единственное сравнительное исследование НОАК у больных с механическим протезом (исследование RE-ALIGN, в котором сравнивали варфарин под контролем международного нормализованного отношения [МНО] и дабигатран в дозах 150, 220 и 300 мг дважды в день в зависимости от функции почек) завершилось полной победой варфарина как по числу геморрагических осложнений, так и в профилактике тромбоэмболических событий [2]. Ни один из других НОАК не дерзнул бросить вызов варфарину в данной группе больных. Больные с органическим поражением митрального клапана не включались в исследовательские протоколы ведущих клинических исследования с НОАК, поэтому, учитывая отсутствие клинических данных и имеющийся негативный опыт исследования

RE-ALIGN больным с механическими протезами в данной группе пациентов также назначается варфарин с достижением целевого уровня МНО.

Сравнительные исследования варфарина и НОАК при ФП (вне описанных ранее ситуаций) показывает некоторое преимущество последних [3]. В исследованиях ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) с ривароксабаном в дозе 20 мг/сут, ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) с апиксабаном 5 мг 2 р/сут, RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) с дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут и 110 мг 2 р/сут все НОАК оказались, по крайней мере, не хуже варфарина по клиническим исходам [4-7].

Таким образом, в настоящее время имеется 2 стратегии оптимальной терапии: назначение НОАК или прием варфарина с достижением целевых уровней МНО.

Целью нашего исследования было изучить частоту назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в амбулаторных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями.

Материал и методы

Представленная работа – Наблюдательное Исследование по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП (НИКА-ФП; англоязычное название – COAT-AF: Control Of Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation).

Исследование проведено на базе Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа (БОКБ), г. Белгород. В НИКА-ФП включены все пациенты, поступившие в кардиологическое отделение №1 с ФП с 01.01.2016 г. по 31.12.2017 г. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были опрошены по поводу получаемой антикоагулянтной терапии на момент поступления в стационар. Отслеживали рекомендованную терапию при выписке из стационара. Для каждого пациента просчитаны баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc. Для пациентов, получавших варфарин, оценивали уровни МНО при поступлении и выписке из стационара.

За выбранный период в кардиологическое отделение №1 БОКБ поступило 3057 пациентов (1489 – в 2016 г. и 1568 – в 2017 г.), из которых 475 пациентов были с ФП (15,53%). Критериями исключения считали наличие митрального стеноза, механических клапанов сердца (n=34), впервые выявленной ФП в ходе текущей госпитализации (n=12). Таким образом, в итоговый протокол исследования включены 429 боль-

ных: 203 женщины и 226 мужчин. Возраст пациентов составил от 29 до 98 лет ($62,5 \pm 11,12$).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6 (Statsoft Inc., США). Для сравнения групп использовали критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Прежде всего, мы проанализировали полученную выборку на наличие показаний к антикоагулянтам. Среднее число баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ составило $3,576 \pm 1,521$. Распределение пациентов по баллам $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ представлено на рис. 1.

Таким образом, 35 (8,4%) пациентов имели показания к антикоагулянтной терапии класса IIa – т.е. следует рассмотреть возможность терапии антикоагулянтами; остальные 393 (91,6%) больных имели абсолютные показания к пероральным антикоагулянтам – класс показаний I [1]. Исключение составил лишь 1 пациент – молодой мужчина 35 лет, не имевший факторов риска по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ и, следовательно, не нуждавшийся в длительной антикоагулянтной терапии.

Анализ получаемой терапии при поступлении в стационар выявил следующие результаты (рис. 2А). Из 429 пациентов 60 получали НОАК, 213 больных – варфарин, а 156 – вообще не получали антикоагулянтную терапию. Более того, среди принимавших варфарин лишь 36 (8,4% от всех) имели при поступлении целевое МНО. Таким образом, эффективная антикоагулянтная терапия наблюдалась лишь у 22,4% больных.

Анализируя изменения антикоагулянтной терапии по годам, мы видим небольшой, но статистически

значимый прирост назначения НОАК: 10,4% (26 из 249 пациентов) в 2016 г. и 18,9% (34 из 180 – в 2017 г.), незначительное уменьшение числа больных, не получающих антикоагулянтную терапию. Вместе с тем многие пациенты продолжают оставаться без антикоагулянта или получают варфарин без достижения целевого МНО (рис. 3). Суммарное число больных, получавших оптимальную терапию на амбулаторном этапе в 2017 г. по-прежнему крайне невелико (27,2% против 18,9% в 2016 г.; $Z = -2,013$; $p = 0,044$), прирост составил лишь 8,35%.

Вышеописанная картина меняется после проведения стационарного лечения (рис. 2В), прежде всего, за счет увеличения больных, получающих НОАК (14,0% при поступлении против 49% при выписке из стационара; $Z = -10,896$; $p < 0,0001$). В 4,68 раза снижается и общее количество больных, не получающих пероральные антикоагулянты ($Z = -9,525$; $p < 0,0001$).

Обсуждение

Прежде всего, следует остановиться на крайне высокой актуальности проблемы. Пациенты с фибрилляцией предсердий составляют значимую часть от общего числа больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Аналогичные нашим данным результаты по распространенности ФП имеются в работах различных отечественных авторов. Во всех работах (регистр амбулаторных больных РЕКВАЗА, исследование РЕКУР, Омский Региональный регистр больных с ФП) пациенты с ФП составляют около 15% от общего числа больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8-11].

Что касается антикоагулянтной терапии, нет сомнений, что подавляющее большинство больных имеют показания к ее назначению. В нашей работе антикоагулянты получали 63,6%, в амбулаторно-поликлини-



Figure 1. Patient distribution according to scores on the $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ scale (n=429)

Рисунок 1. Распределение пациентов в соответствии с полученными баллами по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (n=429)

Anticoagulant Therapy of Atrial Fibrillation
Антикоагулянтная терапия ФП

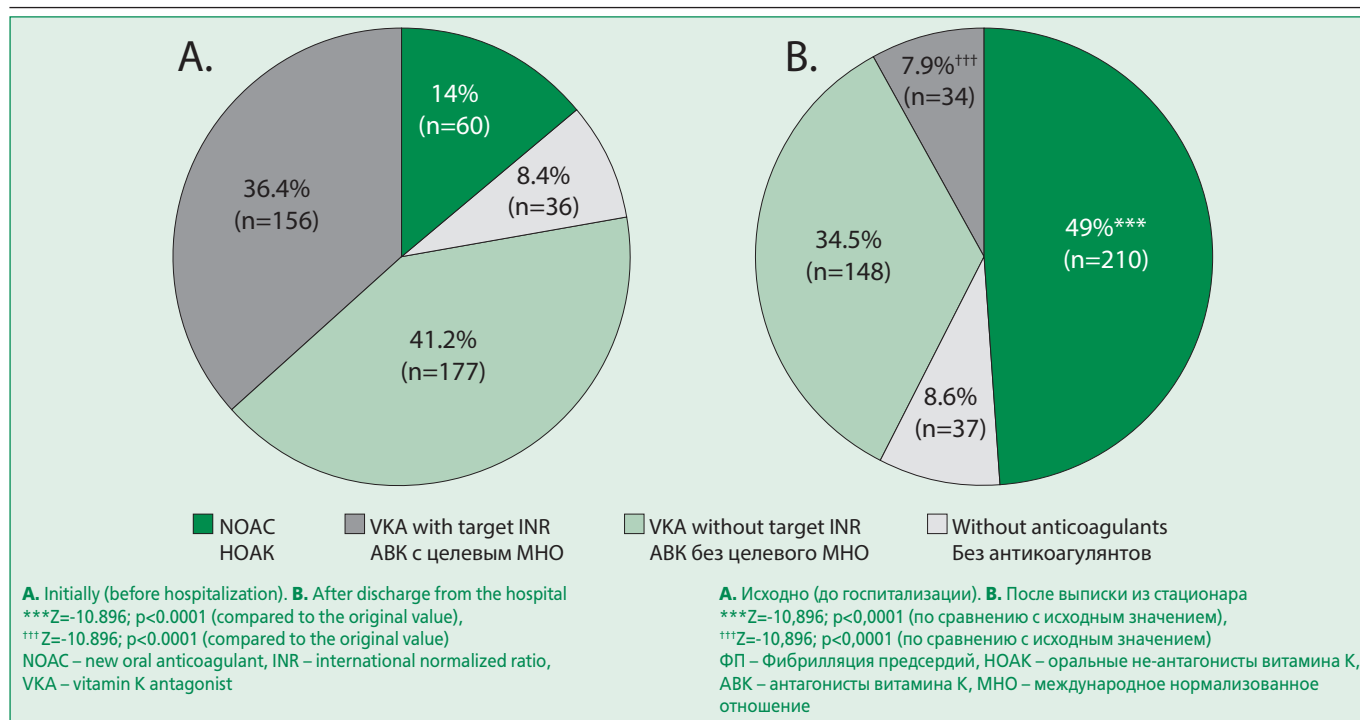


Figure 2. Distribution of patients with atrial fibrillation depending on anticoagulant therapy (n=429)
Рисунок 2. Распределение пациентов с ФП в зависимости от антикоагулянтной терапии (n=429)

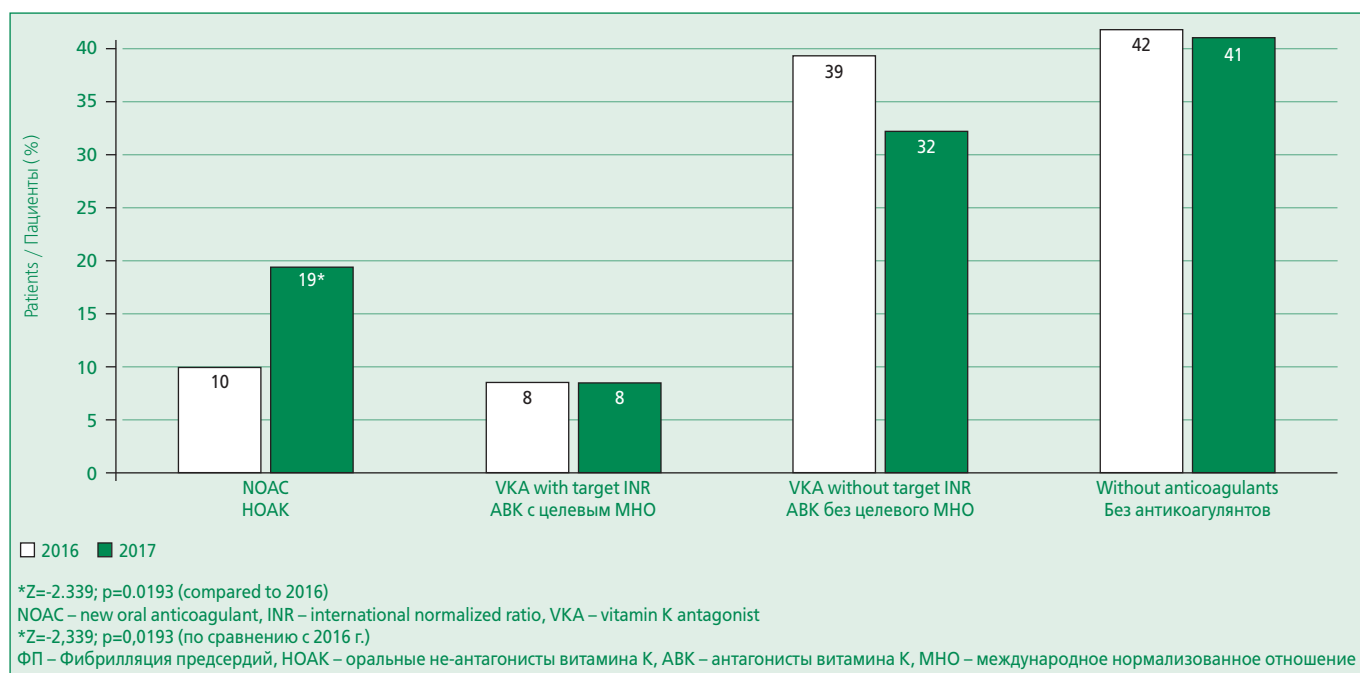


Figure 3. Change in prescription of anticoagulants for patients with atrial fibrillation in 2016 and 2017
Рисунок 3. Динамика назначения антикоагулянтов при ФП в 2016 и 2017 гг

ческом регистре РЕКВАЗА, проведенном на территории Рязанской области (март 2012-февраль 2013 гг.), антикоагулянты назначены лишь 22 пациентам из 530 (4,2%) [8]. В Омском регистре ФП (данные 2012-2014 гг.) терапию оральными антикоагулянтами получали всего 20 человек (4,3%) из 469 пациентов, нуждающихся в профилактике инсульта и системных

тромбоэмболий в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc [11]. В регистре ПРОФИЛЬ при анализе терапии в 2014 г. оральные антикоагулянты принимало 68,3% [9].

Однако более высокая частота принимаемых антикоагулянтов в значительной степени нивелируется количеством пациентов, которые принимают варфа-

рин без целевого МНО. Так, по данным регистра РЕКУР ФП среди больных, принимавших варфарин, целевого МНО достигли лишь 26,3% больных в поликлинике и 51% пациентов, находившихся в стационаре [10]. В нашей работе целевое МНО зарегистрировано при поступлении у 8,4% пациентов, находившихся на терапии варфарином в амбулаторных условиях и у 8,6% больных при выписке из стационара. Вышеописанные данные наилучшим образом характеризуют трудности, возникающие в контроле дозы варфарина. Это обстоятельство является несомненным резервом для улучшения антикоагулянтной терапии среди больных с ФП путем перевода на НОАК или более тщательного подбора дозы варфарина на амбулаторном этапе. Действительно, при анализе регистров по годам наблюдения можно отметить увеличение количества пациентов, получающих оральные антикоагулянты [8-11]. Аналогичные данные получены и в нашей работе – отмечается прирост больных с ФП, получающих НОАК при ФП.

References / Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Shazly A., Afifi A. RE-ALIGN: First trial of novel oral anticoagulant in patients with mechanical heart valves – The search continues. Glob Cardiol Sci Pract. 2014;2014(1):88-9. DOI:10.5339/gcsp.2014.
3. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):433-8. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):433-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-433-438.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al., ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patient with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
6. Connolly S.J., Connolly S.J., Ezekowitz M.D., et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
7. Boytsov S.A., Loukyanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECAVA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр сердечно-сосудистых заболеваний (РЕКАВА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

About the Authors:

Alexander A. Zarudsky – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Medical Institute, Belgorod State National Research University

Anna A. Gavrilova – MD, Post-Graduate Student, Medical Institute, Belgorod State National Research University

Tatyana S. Filinichenko – MD, Resident Doctor, Belgorod State National Research University, Medical Institute

Закключение

Полученные результаты по антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП следует признать разочаровывающими – эффективная антикоагулянтная терапия проводится лишь 22,4% больных с ФП. Треть пациентов с ФП, нуждающихся в терапии пероральными антикоагулянтами, вообще их не получают. Полученные данные хорошо согласуются с имеющимися региональными регистрами пациентов с ФП на территории Российской Федерации. Выявлены значительные трудности в подборе МНО у пациентов, получающих варфарин в качестве антикоагулянта. Таким образом, имеются очевидные резервы по оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, прежде всего, с использованием НОАК.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

8. Martsevich S.Y., Navasardian A.R., Kutishenko N.P., et al. The evaluation of antithrombotic treatment prescription dynamics in patients with atrial fibrillation by the data of PROFILE registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):35-40 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутышенко Н.П., и др. Оценка динамики назначения антиромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):35-40]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-1-35-40.
9. Polshakova I.L., Povetkin S.V. The register of patients with atrial fibrillation in Kursk region (RECUR-AF): design and research strategy. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e". 2017;(4):19-22 (In Russ.) [Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области (РЕКУР-ФП): дизайн и стратегия исследования. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017;(4):19-22].
10. Polshakova I.L., Povetkin S.V. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of RECUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):733-40 (In Russ.) [Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):733-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
11. Korennova O.Y., Maltsev S.N., Petrenko A.V., Bulakhova E.Y. Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Lessons from a Regional Register. Difficult Patient. 2015;(4):8-10 (In Russ.) [Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. Трудный Пациент. 2015;(4):8-10].

Сведения об авторах:

Зарудский Александр Александрович – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, Медицинский институт, БелГНИУ
Гаврилова Анна Андреевна – аспирант, Медицинский институт, БелГНИУ

Филиниченко Татьяна Сергеевна – врач-ординатор, Медицинский институт, БелГНИУ