

На правах рукописи

Польшакова Инна Леонидовна

**ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАЛЬНОГО
ЦЕНТРА**

14.01.05 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

КУРСК – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Поветкин Сергей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Напалков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра факультетской терапии №1, профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий первичным сосудистым отделением

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; <http://www.kurskmed.com>)

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее часто встречающихся в типичной практике врача нарушением ритма сердца. В общей популяции распространенность ФП достигает 2%. В большинстве случаев выступая как осложнение кардиоваскулярных заболеваний, ФП снижает качество жизни больных, а также ухудшает прогноз, значительно увеличивая риск развития тромбоэмболических осложнений, в том числе и мозгового инсульта (МИ), который часто заканчивается фатальным исходом. В настоящее время известно, что антикоагулянтная терапия позволяет значительно снизить смертность от инсульта, однако, фатальные исходы из-за прогрессирования ХСН или внезапной сердечной смерти остаются частыми даже у пациентов, получающих лечение в соответствии с современными рекомендациями (Kirchhof P., 2016). В связи с вышеизложенным оптимизация фармакотерапии ФП является актуальной проблемой современной медицины. К решению этого вопроса существуют различные подходы, и одним из них может быть проведение неинтервенционного наблюдательного клинического исследования с включением элементов комплексного подхода к лечению, в виде системы поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с ФП (СППР-ФП). Данные аспекты наиболее важны в регионах с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. В Курской области этот показатель в 2015 году составлял 791,0 на 100 тыс. человек населения и на четверть превышал средний уровень по России (Курскстат, 2018).

Степень разработанности темы исследования

Одной из первых работ, изучающих распространенность и факторы риска ФП, ее влияние на риск инсульта и смертность, стало Фремингемское исследование, проведенное с 1958 по 2007 гг. Его результаты, показали увеличение смертности и частоты инсультов при наличии ФП, а также необходимость мер, для улучшения раннего выявления ФП путем повышения осведомленности в сочетании с целевыми программами скрининга и профилактикой факторов риска (Schnabel R.B., 2015, Kim E.I., 2014). На сегодняшний день вышеописанные проблемы и, как следствие, вопрос оптимизации фармакотерапии у пациентов с ФП все еще весьма актуален, особенно в свете ожидаемого двухкратного увеличения ее распространенности в ближайшие десятилетия (Kirchhof P., 2016). Изучению этих аспектов посвящаются все больше неинтервенционных исследований, среди которых значительную часть занимают регистры (Решетько О.В., 2019). Из зарубежных работ, опубликованных за последнее время, наиболее крупным является регистр GARFIELD-AF, включающий 52014 пациентов с ФП, набранных в течение 6,5 лет из 1310 центров в 35 странах мира. В исследовании описаны клиничко-анамнестическая характеристика исследуемых больных (56% мужчины, средний возраст $69,7 \pm 11,5$ лет), проведена балльная оценка риска тромбоэмболических осложнений ($3,2 \pm 1,6$ балла, 2,8% исследуемых имели низкий риск по шкале CHA₂DS₂VASc) и кровотечений ($1,4 \pm 0,9$ балла), проанализированы стратегии лечения (частота назначения антикоагулянтов - 66,8%), смертность в течение года (4,1%). Особо отмечена повышенная опасность сердечно-сосудистой смертности в течение 1 месяца после недавно диагностированной ФП, что указывает на важность комплексной помощи таким пациентам (Bassand J.P., 2019, Haas S., 2019). Среди

российских исследований необходимо отметить регистры РЕКВАЗА, проведенные в разных городах России, в ходе которых выявлен низкий уровень использования препаратов из группы ОАК у больных с ФП. Так, в амбулаторном регистре РЕКВАЗА г. Рязани частота назначения ОАК составляла лишь 4,2%, тогда как в исследованиях г. Курска, Москвы и Тулы госпитального характера этот показатель достигал 5,3-40,4% на догоспитальном и 17,5-88,1% при выписке из стационара (Лукьянов М.М., 2014, Валиахметов М.Н., 2017, Михин В.П., 2017, Степина Е.В., 2017). Низкий уровень использования антикоагулянтов в большинстве проведенных исследований, несмотря на различия в изучавшихся когортах пациентов с ФП, показывает необходимость дальнейшего поиска способов для оптимизации фармакотерапии и внедрения интегрированного подхода к ведению больных с фибрилляцией предсердий.

Цель исследования - провести региональное наблюдательное исследование амбулаторных больных с ФП и на его основе изучить реализуемые фармакотерапевтические стратегии ведения данного контингента пациентов, разработать и внедрить в медицинскую практику подходы к оптимизации лечения пациентов с ФП.

Задачи исследования:

1. Разработать базу данных для регистрации больных с ФП Курской области, провести набор пациентов, оценить достаточность диагностического обследования, характер проводимой фармакотерапии исследуемого контингента пациентов.

2. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических показателей, лабораторно-инструментальной диагностики и лечения больных с ФП в условиях города и районов области.

3. Разработать систему поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с ФП в различных клинических ситуациях, изучить ее эффективность в составе интегрированного подхода к лечению исследуемого контингента пациентов в региональных условиях.

4. Изучить отдаленные результаты лечения пациентов с ФП в условиях типичной амбулаторной практики и провести сравнительный анализ значимости влияния различных факторов и их комбинаций на выживаемость обследованных больных.

Научная новизна

Впервые в условиях регионального центра (Курской области) сформировано наблюдательное проспективное исследование амбулаторных больных с ФП (n=896), которое позволило оценить клинико-anamnestические характеристики пациентов, выявить недостаточное использование лабораторно-инструментальных методов исследования, несоответствие уровня фармакотерапии данного контингента больных современным клиническим рекомендациям. Впервые проведен сравнительный анализ вышеперечисленных аспектов у больных с ФП, наблюдающихся в городских и районных МО. Выявлена высокая частота сочетанных кардиоваскулярных (ХСН, АГ, ССН) и сопутствующих (СД, хроническая болезнь почек, ожирение) заболеваний, которые обуславливали высокий риск тромбоэмболических осложнений у большинства (96,3%) исследуемых пациентов с ФП. Полученные данные позволили разработать мероприятия по оптимизации комплексной фармакотерапии пациентов с ФП.

Впервые на региональном уровне создана и внедрена в практическую деятельность система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с ФП в различных клинических ситуациях, реализованная как в виде традиционных практических рекомендаций, так и в виде программно-автоматизированного комплекса (СППР-ФП). Показана целесообразность ее использования в качестве элемента интегрированного подхода к ведению больных с ФП для улучшения антикоагулянтной терапии исследуемого контингента пациентов. В работе установлены наиболее значимые факторы, влияющие на выживаемость больных с ФП: использование ОАК, возраст, форма ФП, функциональный класс ХСН, наличие СД, госпитализации за последний год, предшествующий включению пациентов в исследование.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные регионального исследования Курской области больных с ФП (РЕКУР-ФП) позволили установить идентичность негативных тенденций в ведении пациентов с ФП, наблюдающихся как в городских, так и в районных МО Курской области, заключающихся в недостаточной степени соответствия назначения лекарственных препаратов, влияющих на прогноз (в первую очередь ОАК) у указанного контингента пациентов, действующим национальным клиническим рекомендациям. Разработаны и внедрены в практическую деятельность МО компоненты интегрированного подхода к лечению пациентов с ФП, позволяющие индивидуализировать антикоагулянтную фармакотерапию данного контингента больных в сложных клинических ситуациях. Показаны различия в частоте применения вышеуказанных препаратов на исходном этапе исследования, в процессе динамического наблюдения в условиях рутинной амбулаторной практики и после внедрения технологических составляющих интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП, свидетельствующие о рациональности реализации последней группы мероприятий, приводящей к оптимизации применения ОАК у больных с ФП. В процессе анализа данных исследования РЕКУР-ФП получен портрет среднестатистического пациента с ФП, характеризующийся высокой степенью коморбидности. Установлены предикторные факторы, влияющие на прогноз, требующие коррекции для оптимизации комплексной терапии больных с ФП.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой амбулаторное проспективное неинтервенционное исследование пациентов с ФП, наблюдающихся в МО города Курска и районов Курской области. Выборка данных осуществлялась из амбулаторных карт пациентов. Из медицинской документации выкопировывали результаты различных лабораторно-инструментальных исследований. Полученные сведения вносили в регистрационную форму пациента, а затем в электронную базу. Через 9 месяцев от момента завершения набора базы данных в практическую деятельность МО Курской области в качестве компонентов интегрированного подхода к ведению больных с ФП были внедрены два вида информационных ресурсов для врачей: руководство СППР-ФП, изданное типографским способом и аналогичное по содержательной составляющей приложение для смартфонов. Для обработки исходных данных и сведений, полученных в ходе динамического наблюдения, применяли различные методы статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больные с ФП, включенные в проспективное амбулаторное региональное (Курская область) исследование РЕКУР-ФП, характеризовались высокой частотой сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний (98% ХСН, 91% АГ, 48% ССН) и коморбидной патологии (хроническая болезнь почек 48,8%, СД 20%, ожирение в 30,8%). Большинство пациентов (96,3%) относились к группе высокого риска тромбоемболических осложнений (4 [3-5] баллов по шкале CHA₂DS₂VASc) и нуждались в проведении антикоагулянтной терапии, однако фактическая частота назначения ОАК составляла 18,3%. Доля необходимых диагностических методов исследований и уровень использования классов препаратов, влияющих на прогноз у больных с ФП, являлись недостаточными с позиций современных рекомендаций. Указанные положения касались пациентов, наблюдавшихся как в городских, так и в районных МО.

2. Реализация отдельных компонентов интегрированного подхода, как составляющая системной оптимизации ведения больных с ФП, вносила положительный вклад в изменение антитромботической терапии, выразившийся в достоверном ($p < 0,05$) увеличении в конце срока мониторинга числа пациентов, принимавших ОАК (18,3%, 19,5% и 26,1% - исходно, через 9 и 18 месяцев наблюдения соответственно) и снижении частоты ($p < 0,01$) использования антитромбоцитарных препаратов (68,5%, 60,4% и 57,1% - исходно, через 9 и 18 месяцев наблюдения соответственно). Динамика прироста частоты использования ОАК была значимой ($p < 0,01$) в группе пациентов, наблюдавшихся в городских МО в отличие от когорты районных больных, у которых отмечалась тенденция ($p > 0,05$) к увеличению использования антикоагулянтов.

3. Системный статистический анализ факторов, имевшихся у обследованных больных с ФП, позволил выявить предикторы неблагоприятного исхода, к числу которых принадлежали: отсутствие приема ОАК, возраст, форма ФП, ФК ХСН, наличие СД, госпитализации за последний год, предшествующий включению больных в исследование. Прием ОАК являлся детерминантой более высокого ($p < 0,05$) уровня выживаемости у больных с наиболее тяжелыми категориями вышеуказанных предикторных характеристик. Достижение конечной точки среди пациентов с ФП, получавших и не принимавших ОАК, различалось статистически значимо ($p < 0,05$) на сроках 9 (0,6% и 10,7%, соответственно) и 18 месяцев (0,7% и 7,8%, соответственно) наблюдения.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала во всех этапах диссертационного исследования, в планировании научной работы, наборе базы данных пациентов, углубленном анализе отечественных и зарубежных источников литературы, анализе и интерпретации клинических и лабораторно-инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе. Доля личного участия автора – 85-90%.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного научного исследования внедрены в работу 38 МО г. Курска и Курской области.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов исследования, сформулированных в диссертации, обусловлена анализом большого объема клинического материала исследования: информацией из амбулаторных карт 896 пациентов с ФП и данных опроса пациентов или их родственников в ходе динамического наблюдения. Проведена оценка результатов исходной фармакотерапии и ее динамики через 9 и 18 месяцев наблюдения, что способствовало наилучшему изучению факторов риска, оценки исходов у больных с фибрилляцией предсердий. Обработка полученного материала выполнена с использованием современных методов статистического анализа. Для определения различий уровня выживаемости в подгруппах пациентов с изучаемыми клиническими и фармакологическими факторами использовали таблицы дожития (выживаемости), одно- и двухфакторный анализ Каплана-Мейера. Оценка характера и значимости влияния исследуемых факторов на прогноз у больных с ФП проведена с помощью регрессии Кокса.

Апробация диссертации и публикации

По материалам диссертации опубликованы 22 работы, из них 5 статей в журналах, определенных перечнем ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях и конгрессах: X юбилейная международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков. (Курск, 2016); XII и XIV международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2017 и 2019); XIV Всероссийская Бурденковская студенческая научная конференция (Воронеж, 2018); XII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых-медиков «Молодежь – практическому здравоохранению» (Тверь, 2018); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность фармакотерапии: Noli посеге!» (Казань, 2019); XIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Нижний Новгород, 2019).

Предварительная экспертиза диссертации состоялась 4 мая 2018 г. на базе ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, три главы, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, список литературы, включающий 154 источника, из них 75 иностранных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В основу дизайна РЕгионального исследования КУРской области больных с ФП – РЕКУР-ФП взяты следующие принципы: амбулаторный характер исследования; включение больных, проживающих в г. Курске и в семи районах Курской области; проспективный и динамичный подход (оценка исходного состояния пациентов при включении в исследование, контроль изучаемых

параметров через 9 и 18 месяцев от момента завершения набора больных); использование компонентов интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП; автоматизация хранения и анализа данных за счет создания программных продуктов, обеспечивающих функциональность исследования.

Выборка данных для исследования осуществлялась из амбулаторных карт пациентов, проживающих в районе обслуживания 7 МО г. Курска и 7 МО районов Курской области. Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, наличие любой формы ФП, наличие информированного согласия пациента.

Для внесения информации о пациентах разработана индивидуальная регистрационная карта, включающая в себя анкетные данные пациента, анамнестические сведения, касающиеся основной и сопутствующей патологии, клинические данные больного, результаты лабораторно-инструментальных исследований, сведения о назначенных классах ЛС, конкретных препаратах и их суточной дозе. Персональные данные больных подвергались кодированию и представлены в базе в обезличенной форме, что соответствовало условиям информированного согласия. Учитывая специфику включенных в исследование пациентов, проводился расчет риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc и балльной оценки риска кровотечений по шкале HAS-BLED.

Для хранения и обработки данных создана и зарегистрирована информационная система оценки проводимой фармакотерапии у больных с ФП.

Характеристика этапов исследования

Исследование РЕКУР-ФП включало несколько этапов. Первый заключался в наборе базы данных пациентов с ФП, обратившихся к врачам терапевтического или кардиологического профиля с сентября 2015 г. по август 2016 г. за медицинской помощью. Полученные сведения вносили в регистрационную форму больного и специально созданную электронную информационную базу (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016619658). На втором этапе осуществлялся телефонный контакт с больными (либо их родственниками) для получения сведений об исходах, изменениях в лечении и госпитализациях через 9 месяцев от момента завершения набора пациентов. Аналогичным образом, через 18 месяцев после окончания формирования базы данных, проведен третий этап, позволявший реализовать задачи идентичные второму этапу, но в отношении последних 9 месяцев наблюдения.

После завершения второго этапа исследования, в практическую деятельность 38 МО Курской области в качестве компонентов интегрированного подхода к ведению больных с ФП внедрены два вида информационных ресурсов для врачей: руководство СППР-ФП, изданное типографским способом и аналогичное по содержательной составляющей приложение для смартфонов на базе Android. Эффективность их использования оценивалась на 18-месячном сроке мониторинга пациентов.

В наблюдаемой когорте пациентов в качестве исхода («конечной точки») рассматривали «смерть от любой причины». Для изучения отличий выживаемости в подгруппах больных с различными характеристиками анализировали две группы категоризированных факторов - клинические и фармакологические. В первую группу вошли следующие предикторы: пол (женский, мужской), возраст (до 60 лет; 60-75 лет; более 75 лет), форма ФП (пароксизмальная, персистирующая,

постоянная), длительность ФП (менее 5 лет; 5-10 лет; более 10 лет), ССН (нет/есть), ИМ в анамнезе (нет/есть), ФК ХСН (\leq II ФК; III ФК; IV ФК), СКФ (более 50; 30-50; менее 30 мл/мин), СД (нет/есть), МИ в анамнезе (нет/есть), наличие и стадия АГ (нет; 1; 2; 3), наличие госпитализаций в течение года, предшествующего включению в исследование (нет/есть), число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc (\leq 2; 3-5; более 5 баллов), ЧСС (\leq 70; 71-80; 81-90; более 90 ударов в минуту). Фармакологические факторы включали использование различных классов препаратов: ОАК (нет/есть), антиагрегантов (нет/есть), иАПФ (нет/есть), АРА II (нет/есть), БАБ (нет/есть), блокаторы кальциевых каналов (нет/есть), назначение диуретиков (нет/есть), АМКР (нет/есть), антиаритмических препаратов (нет/есть), сердечных гликозидов (нет/есть), статинов (нет/есть).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с общепринятыми методическими подходами (Боровиков В.П., 1998, Гланц С.А., 1999). При нормальном распределении, для количественных параметров рассчитывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При распределении показателей отличным от нормального, их описание осуществляли с помощью медианы и квартилей (Me [25-75 квартили]). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных значениях (%). Сравнение дискретных величин в системе четырехпольных таблиц осуществлялось с помощью критерия χ^2 . Последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Сравнение количественных параметров проводили с помощью критерия Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни (в зависимости от типа распределения показателей).

Изучение различий уровня выживаемости в подгруппах пациентов с изучаемыми клиническими и фармакологическими факторами осуществляли с помощью таблиц дожития (выживаемости), одно- и двухфакторного анализа Каплана-Мейера. Последний использовали для изучения влияния медикаментозного фактора – назначение ОАК – на уровень выживаемости пациентов с ФП в зависимости от наличия различных категорий изучаемых клинических характеристик. Для оценки характера и значимости влияния исследуемых факторов на прогноз у больных с ФП использовали регрессию Кокса, в которой, в качестве метода ввода факторов в модель, применяли способ «Forward stepwise» (Шарашова Е.Е., 2017). Технический алгоритм построения модели определял наиболее тяжелую категорию клинического фактора (например, возраст старше 75 лет, постоянная форма ФП, наличие СД, IV ФК ХСН, наличие предшествующих госпитализаций) и прием ОАК в качестве критерия сравнения для оценки характера влияния градаций исследуемых предикторов на риск развития исхода. В процессе проведения регрессии Кокса основными оценочными параметрами были: отношение шансов (ОШ), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая значимость показателей оценивалась по следующим критериям: тест Wilcoxon (Gehan) при реализации таблиц дожития; совокупность трех критериев – Log rank, Breslow, Tarone-Ware - при проведении анализа Каплана-Мейера; критерий Wald при использовании регрессии Кокса. Проводили оценку значимости как фактора в целом, так и вклад отдельных

категорий фактора (при наличии в нем более двух категорий). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных больных, оценка адекватности диагностических методов исследования пациентов с ФП

В исследование РЕКУР-ФП включены 896 пациентов с ФП, из них почти 1/4 больных проживала в районах Курской области. Эти пропорции согласуются с общим населением в г. Курске и исследуемых районах Курской области на начало 2016 г. – 81% и 19% соответственно (Курскстат, 2018). Сравнительная возрастная и гендерная характеристика включенных в исследование пациентов, относящихся к городским и районным МО, представлена в таблице 1. Распределение по полу больных с ФП в группах сравнения сопоставимо, а включенные в базу пациентки достоверно старше больных мужского пола.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с ФП, включенных в исследование

Показатель	Количество человек	%-е отношение	Средний возраст, лет
Общее число пациентов	896	100	69 [62-77]
- в т.ч. в г. Курске	684	76,3	69 [62-77]
- в т.ч. в районах области	212	23,7	68 [61-76]
Мужчины	435	48,6	65 [59-74] ***
- в т.ч. в г. Курске	333	37,2	65 [59-73] ***
- в т.ч. районах области	102	11,4	65 [58-75] **
Женщины	461	51,4	74 [66-78]
- в т.ч. в г. Курске	351	39,2	74 [66-79]
- в т.ч. районах области	110	12,2	72,5 [65-77]

Примечание: достоверность различий показателей в группах мужчины/женщины – ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Пароксизмальная форма ФП зафиксирована у 163 (18,2%), персистирующая у 243 (27,1%) и постоянная у 490 (54,7%) больных. Среди городских пациентов превалировала доля пароксизмальной ($p < 0,05$) и персистирующей ($p < 0,001$) форм ФП, а у жителей районов врачи достоверно чаще регистрировали постоянную форму ($p < 0,001$).

Наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ФП были: ХСН – 97,7%; АГ – 91%; ИБС – 52,3%, включающая ССН (48%) и/или перенесенный ИМ (22,7%). МИ в анамнезе отмечен у 110 (12,3%) больных.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: хроническая болезнь почек (48,8% больных с ФП), ожирение (30,8%), СД 2 типа (20,2%), заболевания желудочно-кишечного тракта (18,1%), заболевания органов дыхания (10,9%). При анализе частоты коморбидной патологии у пациентов с ФП было

зарегистрировано 5 [4-6] диагнозов, из них 4 [3-4] – кардиоваскулярные заболевания, 1 [1-2] – сопутствующая патология.

При сравнении уровня встречаемости вышеописанной патологии у пациентов с ФП города и районов области выявлена сопоставимая частота большинства заболеваний (ХСН, АГ, ССН, МИ в анамнезе, СД и др.). У больных с ФП, проживающих в городе, среди сердечно-сосудистых заболеваний чаще регистрировали ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), из сопутствующей патологии – хроническая болезнь почек ($p < 0,001$) и заболевания желудочно-кишечного тракта ($p < 0,01$). У пациентов, прикрепленных к районным МО отмечается значимо больший уровень заболеваний органов дыхания ($p < 0,001$). Общее количество имеющихся нозологий достоверно больше ($p < 0,001$) у пациентов городских МО, чем у исследуемых в районах, за счет сопутствующей патологии: 5 [5-7] и 5 [4-6] диагнозов соответственно.

За год, предшествовавший включению больных в исследование, было госпитализировано 68,3% пациентов в среднем 1 [0-1] раз. Причинами необходимости в стационарном лечении чаще всего служили: декомпенсация ХСН – 32,1%, ФП – 32,6%, дестабилизация АГ – 15,4%, дестабилизация ИБС – 13,4%, МИ – 2,1%, прочие – 4,4%. Больные с ФП, прикрепленные к МО города, за отчетный период были госпитализированы достоверно чаще исследуемых больных в районах – 1 [1-1] и 0 [0-1] раз в год соответственно ($p < 0,001$).

Уровень АД, регистрируемый у больных с ФП на приеме у врача, по данным амбулаторных карт составлял: систолическое АД – 140 [125-150], диастолическое АД – 80 [80-90] мм.рт.ст.; ЧСС – 74 [67-82] ударов в минуту. При объективном обследовании у пациентов с ФП, проживающих в районах, зафиксированные показатели АД и ЧСС были значимо выше ($p < 0,001$), чем у больных, относящихся к городским МО: систолическое АД – 140 [137,5-160] и 135 [120-150] мм.рт.ст.; диастолическое АД – 90 [80-97,5] и 80 [80-90] мм.рт.ст.; ЧСС – 78 [72-86] и 72 [64-80] ударов в минуту, соответственно.

Различные лабораторные показатели у пациентов с ФП за последний год контролировались со следующей частотой: общий холестерин – 84%, креатинин – 79,6%, гемоглобин – 77,7%, аланинаминотрансфераза – 77,7%, аспаратаминотрансфераза – 77,7%, мочевины – 72,4%, глюкоза – 72,3%, общий билирубин – 65,2%, триглицериды – 49,9%, общий белок – 43,4%, калий – 20,3%, МНО – 13%. Последний показатель был определен у 70,9% пациентов, получавших варфарин. Частота применения диагностических методов исследования у пациентов с ФП была следующей: ЭКГ – 95,7%, рентгенография органов грудной клетки – 78,7%, ЭхоКГ – 67,1%, ХМ-ЭКГ – 29,6%, фиброгастроуденоскопия – 19,9%, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей – 3,8%, коронароангиография – 2,68% пациентов. Частота назначения 68% вышеуказанных лабораторно-инструментальных методов исследования была достоверно меньше у больных с ФП, наблюдавшихся в районных МО ($p < 0,05-0,001$), что могло повлиять на степень верификации нозологических форм у указанного контингента пациентов.

Среднее значение риска тромбоэмболических осложнений, оцениваемого по шкале CHA₂DS₂VASc, у всех пациентов, включенных в базу, составляло 4 [3-5] баллов. В 96,3% случаев зафиксирован высокий риск, который, в большинстве случаев, был обусловлен наличием ХСН, АГ, пожилого возраста и женского пола.

При балльной оценке риска тромбоэмболий в группах пациентов с ФП города и районов была установлена паритетность соотношений ($p > 0,05$): 0 баллов – 0,7% и 0,5%; 1 балл – 2,8% и 3,8%; 2 балла – 11% и 12,7%, 3 и более баллов – 85,5% и 83% больных соответственно. При оценке риска кровотечений по шкале HAS-BLED средний балл для всех больных был равен 3 [2-3]. Индивидуальный анализ показал, что у 58,6% пациентов имелся высокий риск геморрагических осложнений, складывающийся чаще всего за счет приема ЛС, повышающих кровоточивость, возраста и АГ у больных с ФП. Показатели больных, наблюдавшихся в городских и районных МО, были следующими: 0 баллов – 1,3% и 2,8% ($p > 0,05$), 1 балл – 10,5% и 13,2% ($p > 0,05$), 2 балла – 27,1% и 33,5% ($p > 0,05$), 3 и более баллов – 61,1% и 50,5% ($p < 0,01$) соответственно.

Большинство полученных результатов согласуется в данными литературы – в ранее выполненных исследованиях, включающих пациентов с ФП, фиксировалась высокая частота коморбидных заболеваний – ХСН страдали 30,3-96,8%, АГ – 65,0-100%, ИБС – 36,4-97,2% пациентов, ИМ и МИ встречался у 7,3-38,6% и 8,7-29,4% больных, соответственно. Из сопутствующей патологии чаще всего присутствовали данные о СД (12-52,6%) и ожирении (9,7-45,3%). Также, пациенты с ФП имели очень высокий риск тромбоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc – 3,2-4,8), а средний риск кровотечений по шкале HAS-BLED составил 1-3 балла (Лукьянов М.М., 2014, Кореннова О.Ю., 2015, Валиахметов М.Н., 2017, Михин В.П., 2017, Эрлих А.Д., 2017).

Характеристика исходной фармакотерапии, ее динамики в процессе наблюдения и в результате внедрения компонентов интегрированного подхода к ведению больных с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование РЕКУР-ФП

На втором и третьем этапе исследования удалось установить данные о 532 и 436 пациентах, среди которых было 50,8% и 49,8% мужчин соответственно. Через 9 месяцев наблюдения летальный исход был зафиксирован у 60 (11,3%) человек, через 1,5 года – у 37 (8,5%) пациентов. Причинами фатальных исходов на 2 и 3 этапе наблюдения была сердечно-сосудистая патология (60% и 54,1% соответственно), в числе которой чаще всего зафиксирована декомпенсация ХСН и МИ. Последний был наиболее частым из регистрируемых нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. В стационарном лечении за предшествующий 9-месячный период нуждалось 36,9% больных на втором этапе работы и 30,6% пациентов, доступных для опроса через 18 месяцев наблюдения. Наиболее частыми причинами для госпитализации были пароксизмы ФП и декомпенсация ХСН.

Сведения о лекарственной терапии кардиоваскулярной патологии у пациентов с ФП, включенных в исследование, представлены в таблице 2. При включении больных с ФП в исследование, лидирующими по частоте использования были группы иАПФ, антиагрегантов, БАБ, диуретиков, статинов, АМКР, каждая из которых превосходила 50% порог назначения. В среднем пациенты с ФП использовали 5 [4-6] лекарственных препаратов, причем, у больных с ФП, проживающих в городе, этот показатель был значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов районных МО (5 [4-6] и 4 [4-5] назначений соответственно), за счет достоверно большей ($p < 0,001$) частоты назначения иАПФ, диуретиков, антиаритмических препаратов и статинов. Последний факт может быть обусловлен

высокой преемственностью стационарного и амбулаторного лечения городских пациентов с ФП, которые характеризовались большей частотой госпитализаций за последний год, предшествовавший включению в исследование, по сравнению с районными больными.

При сравнении частоты использования ЛС на втором этапе исследования по сравнению с исходными данными, регистрируется значимое уменьшение уровня антиагрегантных препаратов, статинов, иАПФ и диуретиков. Через 18 месяцев наблюдения отмечается дальнейшее значимое уменьшение частоты использования вышеперечисленных групп препаратов по сравнению с исходными данными. Колебания уровня использования других классов ЛС в течение исследования были недостоверны (табл. 2). Вышеописанную негативную динамику возможно объяснить несколькими причинами: коморбидная патология у пациентов с ФП обуславливает необходимость назначения большого количества препаратов, что вызывает низкую приверженность к лечению; при включении пациентов в исследование регистрировались назначения врача из амбулаторной карты, а через 9 и 18 месяцев, при телефонном контакте, фиксировались реально употребляемые больными ЛС.

Таблица 2 – Динамика частоты назначения групп препаратов для лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов с ФП в течение всего исследования

Группа ЛС	1 этап (n=896), %	2 этап (n=472), %	3 этап (n=399), %
иАПФ	67,7	58,1 ^{***1}	55,6 ^{***1}
АРА II	16,2	15,5	17,0
БАБ	65,2	61,7	63,4
Блокаторы кальциевых каналов	16,3	16,1	16,3
Антиаритмики	31,8	33,3	30,6
Сердечные гликозиды	26,5	23,3	23,1
Статины	64,7	54,2 ^{***1}	53,9 ^{***1}
Миокардиальные цитопротекторы	7,9	7,2	9,3
АМКР	52,8	49,6	47,9
Диуретики	62,1	56,1 ^{*1}	48,6 ^{***1,*2}
Антиагреганты	68,5	60,4 ^{**1}	57,1 ^{***1}
Антикоагулянты	18,3	19,5	26,1 ^{**1,*2}

Примечание: здесь и в таблице 3 – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

¹ – различия достоверны по сравнению с 1 этапом работы.

² – различия достоверны по сравнению со 2 этапом работы.

Уровень назначения антикоагулянтной терапии, необходимой большинству исследуемых больных, был недостаточен с позиций современных клинических рекомендаций. Анализ результатов первого этапа исследования, подтвердивший литературные данные о низкой частоте использования прогностомодифицирующей терапии для лечения ФП, указал на целесообразность разработки элементов, облегчающих принятие клинических решений и реализацию принципов доказательной медицины. Таким способом для исполнения комплексного подхода к

лечению исследуемого контингента больных стало создание и внедрение СППР-ФП. Указанное практическое руководство содержало информацию о тактике антитромботической терапии больных с ФП в различных клинических ситуациях. Содержательная составляющая СППР-ФП была основана на действующих национальных и международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП и коморбидной патологии. СППР-ФП была реализована в типографском варианте и, после окончания второго этапа исследования, внедрена в 38 МО Курской области. Кроме того, учитывая широкое распространение смартфонов и удобство их использования в повседневной жизни, руководство было выпущено в виде приложения для смартфонов на базе Android (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017662501) и доступно на Google Play (<https://play.google.com/store/apps/category/MEDICAL?hl=ru>). Программное устройство имеет активные ссылки на все используемые источники литературы, возможность «поделиться» нужным разделом через социальные сети (Viber, WhatsApp, ВКонтакте и др.) или электронную почту для обеспечения быстрого доступа к необходимой информации, коммуникации с другими специалистами для оказания помощи в принятии клинического решения (рис. 1).

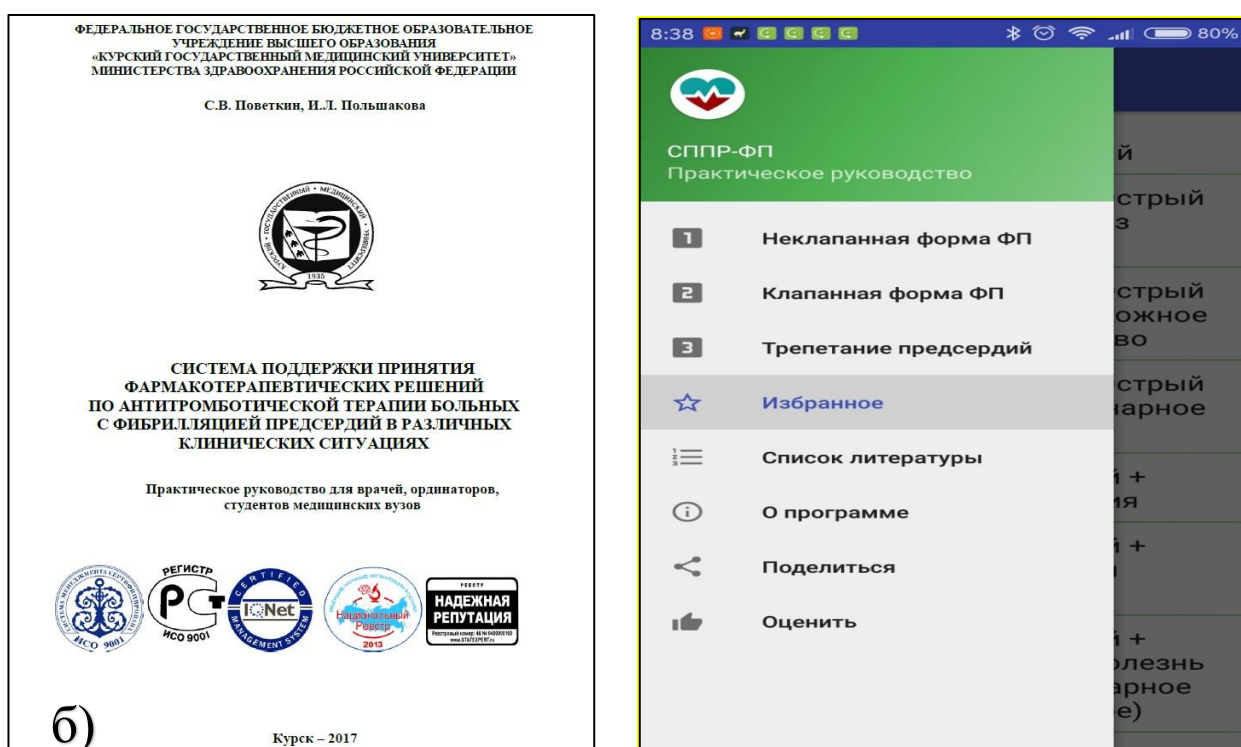


Рисунок 1 – Руководство (а) и приложение для смартфонов (б) СППР-ФП

Предложенная система, в совокупности с другими мероприятиями, проводимыми в регионе и направленными на оптимизацию фармакотерапии указанной категории больных, способствовала достоверному увеличению уровня потребления ОАК - частота назначения этой группы препаратов значимо увеличилась через полтора года наблюдения за счет последнего 9-месячного периода (см. табл. 2). Из группы ОАК пациенты использовали новые пероральные антикоагулянты и варфарин: исходно – 47,6% и 52,4%, через 9 месяцев – 46,7% и

53,3%, 18 месяцев – 49,0% и 51,0% соответственно. Представителями новых пероральных антикоагулянтов были ривароксабан и дабигатран, причем в ходе динамического наблюдения имелась тенденция к уменьшению доли последнего в структуре этого класса препаратов: исходно 65,4%, через 9 месяцев 60,4%, 18 месяцев 49%. Этот факт обусловлен территориальными различиями антикоагулянтной терапии (табл. 3). На протяжении всего исследования отмечается тенденция к преобладанию уровня использования ОАК врачами городских МО по сравнению с коллегами из районов за счет значимо большего назначения новых пероральных антикоагулянтов (через 1,5 года наблюдения достоверно увеличилась частота потребления ривароксабана городскими пациентами с ФП).

Среднее количество препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний значимо не изменилось: через 9 месяцев наблюдения – 5 [4-6], полтора года – 5 [3-6] ЛС.

Сведения о частоте использования большинства групп исследуемых ЛС, а также среднее число назначений по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, полученные в исследовании РЕКУР-ФП, соответствуют литературным данным. В частности, в регистрах РЕКВАЗА уровень лекарственной нагрузки на пациента с коморбидной кардиальной патологией составил 3,6-4,8 лекарственных препаратов. Приоритетность применения иАПФ, антиагрегантов, БАБ, диуретиков, статинов, АМКР в значительном числе случаев могла быть обусловлена наличием сочетанной сердечно-сосудистой патологии у обследованных больных, а, следовательно, необходимостью применения ЛС, преимущественно влияющих на прогноз. Однако, применительно к ФП использование ОАК проигрывало по частоте назначения антиагрегантам, что не согласуется с действующими клиническими рекомендациями (Лукьянов М.М., 2014). По литературным данным частота назначения антикоагулянтной терапии в регионах России колеблется от 0,6% до 88,4%, и в большинстве случаев не соответствует должной (Решетько О.В., 2019). Отличия в антитромботической терапии, скорее всего, обусловлены разным уровнем МО, на базе которых проходило исследование, уровнем информированности врачей и критериями включения в исследования.

Таблица 3 – Частота (%) использования антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП города и районов области в различные периоды исследования

Группа	Город			Районы			p		
	1 этап (1), n=684	2 этап (2), n=351	3 этап (3), n=303	1 этап (4), n=212	2 этап (5), n=121	3 этап (6), n=96	1-4	2-5	3-6
ОАК	18,9	21,4	27,4 ^{##}	16,5	14,1	21,9	нд	нд	нд
Антагонисты витамина К	8,8	10,3	11,9	12,3	10,7	17,7	нд	нд	нд
НОАК	10,1	11,1	15,5 [#]	4,2	3,3	4,2	*	**	**
Дабигатран	7,0	6,8	8,2	1,4	1,65	0	**	*	нд
Ривароксабан	3,1	4,3	7,3 ^{##}	2,8	1,65	4,2	нд	нд	нд

Примечание: # – достоверность различий по сравнению с 1 этапом исследования (# – p<0,05; ## – p<0,01).

Таким образом, по данным амбулаторного проспективного исследования РЕКУР-ФП у пациентов с ФП за 18 месяцев наблюдения выявлено превалирование сердечно-сосудистых событий в структуре причин смерти и как обоснования для стационарного лечения. Этот факт может быть обусловлен недостаточным уровнем использования препаратов, обладающих положительным влиянием на прогноз (в первую очередь ОАК) в течение всего исследования. Реализация отдельных компонентов интегрированного подхода, как составляющая системной оптимизации ведения больных с ФП, вносила определенный вклад в изменение антитромботической терапии, отражающееся в достоверном увеличении числа пациентов, принимающих ОАК, и снижении частоты использования антитромбоцитарных препаратов.

Анализ факторов, влияющих на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, вошедших с исследование РЕКУР-ФП

Существенные отличия по доле выживших пациентов были зафиксированы между подгруппами, сформированными на основе следующих клинических факторов: возраст ($p < 0,001$), форма ФП ($p < 0,01$), наличие ССН ($p < 0,05$), СД ($p < 0,05$), тяжесть ХСН ($p < 0,001$), уровень СКФ ($p < 0,05$), наличие госпитализаций за год, предшествующий включению больных в исследование ($p < 0,001$). Среди медикаментозных факторов достоверное отличие по частоте исхода было зарегистрировано при рассмотрении подгрупп с наличием и отсутствием назначения ОАК ($p < 0,05$).

При анализе факторов, имеющих несколько категорий, проводилось попарное сравнение последних, для выявления их значимостных уровней. В отношении фактора «возраст» установлено, что группа больных старше 75 лет имела достоверно меньший уровень выживаемости, нежели когорта пациентов младше 60 лет ($p < 0,001$), 60-75 лет ($p < 0,01$). Пациенты с пароксизмальной ($p < 0,05$) и персистирующей ($p < 0,01$) формами ФП характеризовались достоверно большим уровнем выживаемости, нежели больные с постоянной формой. Среди больных ХСН, лица, имеющие III ($p < 0,05$), и особенно IV ФК ($p < 0,001$), характеризовались существенно худшим показателем дожития, в отличие от больных со I-II ФК сердечной недостаточности. Проведенный субанализ категорий фактора «СКФ» показал, что пациенты с хронической болезнью почек 4-5 стадии имеют значимо более низкий уровень выживаемости по сравнению с больными, имеющими СКФ > 50 мл/мин ($p < 0,05$). «ЧСС» как целостный фактор не достигал статистически значимого уровня. Однако попарный анализ категорий указанного фактора показал, что выживаемость у больных с ФП, имеющих ЧСС более 90 уд./мин., характеризуется достоверно более низким уровнем по сравнению с пациентами, у которых регистрируется меньший уровень ЧСС. Показатель риска тромбоэмболических осложнений в целом не обуславливал достоверного различия уровня выживаемости у больных с ФП, включенных в исследование, однако, при попарном сравнении категорий шкалы CHA₂DS₂VASC выявлено, что пациенты с 0-2 баллами имеют значимо больший уровень выживаемости по сравнению с больными, набравшими более 5 баллов ($p < 0,05$).

Однофакторный анализ Каплана-Мейера, проведенный в отношении

приоритетных факторов и их категорий, подтвердил данные, полученные при расчете таблиц выживания в исследуемой когорте пациентов. Все оценочные критерии (Breslow, Tarone-Ware и LongRank) имели значимый уровень ($p < 0,05-0,001$) в отношении следующих факторов: возраст, форма ФП, наличие СД, ФК ХСН, уровень СКФ, назначение ОАК. Два фактора – «наличие ССН» и «ЧСС» – продемонстрировали достоверный уровень значимости ($p < 0,05-0,01$) по большинству статистических оценочных критериев. Количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ не было ассоциировано с достоверным различием ($p > 0,05$ для всех оценочных критериев) уровня выживаемости больных с ФП.

Факт назначения ОАК характеризовался существенным ($p < 0,05-0,01$) превалированием уровня выживаемости больных с ФП в подгруппах с различными клиническими параметрами, что наиболее выражено проявлялось у пациентов с тяжелыми категориями исследуемых факторов. Наименьший уровень выживаемости (менее 70%) в исследуемый период наблюдения зарегистрирован у обследованных пациентов, не получающих ОАК и имеющих одну из следующих категорий изучаемых факторов: IV ФК ХСН, СКФ менее 30 мл\мин, ЧСС более 90 уд\мин, более 5 баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$. Больные с теми же категориями, но принимающие ОАК имели уровень выживаемости от 91,7% до 100%. Остальные когорты пациентов (старше 75 лет, с постоянной формой ФП, наличием ССН или СД или госпитализаций в течение года перед включением в исследование), не получавшие ОАК, имели выживаемость от 78,2% до 85%, в то время как в аналогичных подгруппах больных, но принимающих антикоагулянты, оцениваемый параметр достигал 88,2-100%.

В процессе выполнения регрессионного анализа Кокса, в итоговую модель, определяющую приоритетные предикторы, значимо влияющие на прогноз у больных с ФП, были включены следующие факторы: возраст, форма ФП, ФК ХСН, наличие/отсутствие СД, наличие/отсутствие предшествующих госпитализаций, наличие/отсутствие приема ОАК. Наличие у пациентов с ФП нетяжелых категорий вышеуказанных клинических факторов, способствовало уменьшению шансов развития неблагоприятного исхода: возраст 60-75 лет или менее 60 лет – снижение риска летального исхода у обследованных больных на 65,8% и 60,3%, соответственно, по сравнению с лицами старше 75 лет; пароксизмальная или персистирующая формы, по сравнению с постоянной ФП, уменьшали шансы неблагоприятного прогноза почти на $\frac{3}{4}$ и $\frac{2}{3}$, соответственно; наличие ФК ХСН менее IV сопровождалось снижением вероятности смерти от любой причины на 72,2% для ФК \leq II и на 48,7% для III ФК. Отсутствие СД или предшествующих госпитализаций обеспечивали у включенных в исследование пациентов с ФП уменьшение шансов достижения конечной точки на 65,0% и 77,8%, соответственно. Отсутствие назначения ОАК сопровождалось увеличением риска летального исхода в 3,66 раза (см. табл. 4).

В результате проведенного исследования РЕКУР-ФП были верифицированы клинические факторы и их категории, наличие которых характеризовалось различным уровнем выживаемости обследованных больных с ФП. Значимо более высокий показатель развития неблагоприятного исхода у пациентов с ФП был

характерен для лиц с одним из нижеуказанных состояний: возраст старше 75 лет; постоянная форма ФП; IV ФК ХСН; наличие ССН, СД, госпитализаций в течение года, предшествующего включению в исследование; СКФ менее 30 мл\мин; ЧСС более 90 уд\мин; СНА₂DS₂VASc более 5 баллов; отсутствие назначения ОАК. Подгруппы больных с вышеуказанными характеристиками, но получающие ОАК имели лучший показатель выживаемости по сравнению с лицами из той же когорты, но без антикоагулянтной терапии.

Регрессионный анализ Кокса позволил определить прогностические факторы и их характер влияния на прогноз у больных с ФП. К числу предикторов, способствующих снижению риска развития неблагоприятного исхода, относились: возраст менее 75 лет, пароксизмальная или персистирующая формы ФП, ФК ХСН менее IV, отсутствие СД и госпитализаций в течение года до включения пациентов в исследование. Отсутствие назначения ОАК сопровождалось достоверным увеличением риска летального исхода.

Таблица 4 - Характеристика факторов, включенных в модель оценки риска исходов у обследованных больных с ФП

Факторы	ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст				**
Возраст <60 лет	0,397	0,182	0,866	*
Возраст 60-75 лет	0,342	0,188	0,624	***
Форма ФП				***
Пароксизмальная ФП	0,277	0,098	0,781	*
Персистирующая ФП	0,322	0,164	0,634	**
ФК ХСН				**
I-II ФК ХСН	0,278	0,129	0,598	**
III ФК ХСН	0,513	0,278	0,948	*
Отсутствие СД	0,350	0,201	0,643	**
Отсутствие госпитализаций	0,222	0,076	0,653	**
Отсутствие ОАК	3,66	1,129	11,892	*

Примечание: p – уровень значимости фактора в отношении риска исхода у больных с ФП.

В доступной литературе имеются данные ряда исследований, подтверждающих полученные нами результаты. Так, в регистре РЕКВАЗА (n=530), у пациентов с ФП, ИБС, АГ и ХСН, выявлено значимое влияние на прогноз факторов наличия постоянной формы ФП, СД, и ЧСС \geq 90/мин, а в регистре РЕКВАЗА ФП-Курск, изучавшим пациентов с ФП и ИБС (n=480), значимое негативное влияние на прогноз оказывали следующие факторы: возраст, III-IV ФК ХСН, ЧСС $>$ 90 уд\мин (Бойцов С.А., 2015, Михин В.П., 2017). При субанализе результатов регистра J-RHYTHM (n=6052), выявлено, что СКФ $<$ 50мл\мин. является независимым предиктором смерти от всех причин, что согласуется с данными нашей работы (Kodani E., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования

В работе обоснован способ оптимизации антикоагулянтной терапии больных с фибрилляцией предсердий в условиях регионального центра, заключающийся в разработке и внедрении в практическую деятельность МО Курской области системы поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с ФП. Использование технологических компонентов интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП наряду с действующим в области комплексом образовательных мероприятий привело к увеличению частоты использования препаратов группы ОАК у исследуемой когорты больных.

В результате проведения амбулаторного проспективного исследования пациентов с ФП г. Курска и районов Курской области получен клинический портрет больного с ФП (пожилой возраст, выраженная коморбидность, высокий риск тромбоэмболических осложнений), выявлено несоответствие частоты применения лабораторно-инструментальных методов диагностики и ряда прогнозмодифицирующих классов препаратов, прежде всего антикоагулянтной терапии, действующим клиническим рекомендациям.

В исследовании определены предикторы достоверно влияющие на достижение конечной точки (смерть от любой причины) у пациентов с ФП: возраст, форма ФП, ФК ХСН, наличие СД, госпитализации за год, предшествующий включению в исследование, отсутствие антикоагулянтной терапии. При наличии приема ОАК в подгруппах пациентов с вышеуказанными клиническими характеристиками отмечалось увеличение уровня выживаемости.

Практические рекомендации

В амбулаторной практике рекомендуется использовать интегрированный подход к ведению пациентов с ФП с применением новых технологических методов, направленных на помощь специалистам в принятии решений по определению тактики лечения больных с ФП. Для оптимизации антикоагулянтной терапии данного контингента больных в сложных клинических ситуациях рекомендовано использование разработанной системы поддержки принятия фармакотерапевтических решений (СППР-ФП), имеющейся в виде практического руководства и приложения для устройств с операционной системой Android (находящегося в свободном доступе на Google Play: <https://play.google.com/store/apps/category/MEDICAL?hl=ru>).

Больных с ФП, имеющих ряд немодифицируемых факторов (возраст, наличие СД, постоянная форма ФП, стационарное лечение в течение последнего года) и корригируемые факторы (ЧСС > 90 уд./мин., выраженная ХСН (IV ФК), значимое нарушение функции почек (СКФ < 30 мл/мин.), отсутствие приема ОАК), повышающие риск развития конечной точки, необходимо включать в группу активного наблюдения на амбулаторном этапе.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Исходя из результатов, полученных в ходе оценки данных исследования РЕКУР-ФП, дальнейшая работа может быть посвящена:

– продлению динамического мониторинга за больными с ФП, включающую оценку изменений фармакотерапии на основе длительного использования интегрированного подхода к лечению изучаемого контингента больных;

- выявлению факторов, влияющих на приверженность к лечению у пациентов с ФП, а также проведению мероприятий по ее повышению.
- более широкому использованию интегрированного подхода у больных с ФП: создание второй версии системы поддержки принятия фармакотерапевтических решений по лечению пациентов с ФП и обновление методических руководств в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

ВЫВОДЫ

1. По данным регионального наблюдательного исследования амбулаторных больных с ФП (РЕКУР-ФП) у 96,3% пациентов зарегистрирован высокий риск тромбэмболических осложнений (4 [3-5] баллов по шкале CHA₂DS₂VASc), что ассоциировалось с высокой степенью коморбидности и требовало использования у указанного контингента больных ОАК, однако частота назначения данной группы лекарственных средств в условиях рутинной практики составляла 18,3%. У большинства (68,5%) пациентов с ФП в качестве антиромботической терапии использовались антиромбоцитарные препараты, что не согласуется с клиническими рекомендациями.

2. У включенных в исследование пациентов с ФП выявлен недостаточный уровень использования лабораторных (показатели биохимического анализа крови 20,3-84,0%), инструментальных (ЭКГ 95,7%, ЭхоКГ 67,1%, ХМ-ЭКГ 29,6%) методов исследования. Указанные факты характерны как для пациентов районных, так и городских МО. В последней когорте больных, большинство диагностических исследований (83,3% лабораторных и 71,4% инструментальных) выполнялись достоверно ($p < 0,05-0,001$) чаще по сравнению с пациентами районных МО.

3. Разработанная и внедренная в практическую работу МО Курской области система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антиромботической терапии как компонент интегрированного подхода к ведению больных с ФП, наряду с реализуемыми системными образовательными мероприятиями, позволила оптимизировать на региональном уровне прогнозмодифицирующую фармакотерапию лиц с ФП, что выразилось в достоверном ($p < 0,05$) увеличении числа пациентов, принимавших ОАК (26,1%). Степень прироста частоты использования ОАК была достоверной ($p < 0,01$) в когорте больных, наблюдавшихся в городских МО в отличие от группы районных пациентов, у которых имелась тенденция ($p > 0,05$) к увеличению использования антикоагулянтов.

4. Факторами, достоверно влияющими на развитие конечной точки (смерть от всех причин) у включенных в исследование пациентов с ФП были: отсутствие приема ОАК, возраст, форма ФП, ФК ХСН, наличие СД, госпитализации за последний год, предшествующий включению больных в исследование. Факт назначения ОАК характеризовался существенным ($p < 0,05-0,01$) превалированием уровня выживаемости больных с ФП в подгруппах с различными клиническими параметрами, что наиболее выражено проявлялось у пациентов с тяжелыми категориями исследуемых факторов. Частота конечной точки в группах больных с ФП, получавших и не принимавших ОАК, достоверно различалась ($p < 0,05$) на всех сроках наблюдения (0,6% и 10,7% - 9 месяцев; 0,7% и 7,8% - 18 месяцев, соответственно).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Польшакова, И. Л. Сравнительная характеристика структуры назначения антиаритмических, антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов у больных с фибрилляцией предсердий в ЛПУ Курской области / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 12 : Материалы XXI междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения» (29–10 декабря 2015 г.). – С. 102–105.
2. Польшакова, И. Л. Изучение структуры назначения антиаритмических препаратов, антикоагулянтов и антиагрегантов у больных с фибрилляцией предсердий в Курской области / И. Л. Польшакова // Университетская наука: взгляд в будущее : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета (4–5 февраля 2016 г.). – Курск : КГМУ, 2016. – Т. I. – С. 427–430.
3. Польшакова, И. Л. Изучение структуры назначения антиаритмических, антикоагулянтных и антиагрегантных средств у больных с фибрилляцией предсердий в ЛПУ г. Курска / И. Л. Польшакова // Материалы X юбилейной междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых-медиков (26–27 февраля 2016 г.). – Курск : КГМУ, 2016. – Т. II. – С. 204–206.
4. Польшакова, И. Л. Влияние гендерных особенностей на частоту назначения препаратов, используемых при сердечно-сосудистых заболеваниях у больных с фибрилляцией предсердий в Курской области / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни : материалы междунар. науч.-практ. конф. (Курск, 29 марта 2016 г.). – Курск : КГМУ, 2016. – С. 511–518.
5. Польшакова, И. Л. Структура сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний у больных с фибрилляцией предсердий в ЛПУ города Курска / И. Л. Польшакова // Молодежная наука и современность : материалы 81-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, посвященной 81-летию КГМУ (20–22 апреля 2016 г.). – Курск : КГМУ, 2016. – С. 359.
6. Информационная система оценки проводимой фармакотерапии у больных с фибрилляцией предсердий (СОФТ) : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016619658 Российская Федерация / И. Л. Потолова, С. В. Поветкин, Г. В. Бабкин. – № 2016616826 ; заявл. 28.06.16 ; опубл. 20.09.16, Бюл. № 9. – 1 с.
7. Стояни, Д. Ю. Фармакоэпидемиологическая характеристика антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий в МО г. Курска / Д. Ю. Стояни, И. Л. Польшакова // Форум молодых ученых. – Саратов, 2017. – № 6. – С. 1654–1657. – Режим доступа: https://forum-nauka.ru/domains_data/files/10/STOYaNI%20D.%20Yu.%20-1.pdf, свободный.
8. Поветкин, С. В. Система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях : практическое руководство для врачей, ординаторов, студентов медицинских вузов / С. В. Поветкин, И. Л. Польшакова. – Курск : КГМУ, 2017. – 29 с.
9. Система поддержки принятия фармакотерапевтических решений по антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях (СППР-ФП) : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017662501 Российская Федерация / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин, Е. В. Чернышков. – № 2017619104 ; заявл. 11.09.17 ; опубл. 09.11.17, Бюл. № 11. – 1 с.
10. Польшакова, И. Л. Структура использования лекарственных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях рутинной практики (данные регистра РЕКУР-ФП) / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // XII междунар. науч. конгресс «Рациональная фармакотерапия» : сб. науч. материалов. – СПб. : СПбГЭУ, 2017. – С. 140–141.
- 11. Польшакова, И. Л. Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области (РЕКУР-ФП): дизайн и стратегия исследования / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 19–22.**

12. Польшакова, И. Л. Диагностика и лечение пациентов с фибрилляцией предсердий курской городской поликлиники № 5 / И. Л. Польшакова, Т. А. Воликова, М. А. Яценкова // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. науч. тр. по материалам междунар. науч.-практ. конф., посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (2 февраля 2016 г.). – Курск : КГМУ, 2018. – Т. II. – С. 145–149.
13. Анализ структуры назначений лекарственных средств у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях Медвенской центральной районной больницы / И. Л. Польшакова, А. А. Локтионова, Н. С. Гулидова, М. А. Яценкова // Материалы II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Фармакология разных стран» (19–20 марта 2018 г.). – Курск : КГМУ, 2018. – С. 24–26.
14. Клинико-anamнестическая характеристика и лечение пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях Курчатовской районной больницы / И. Л. Польшакова [и др.] // Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями : материалы междунар. науч.-практ. конф. (27–28 марта 2018 г.). – Курск : КГМУ, 2018. – С. 224–232.
15. Характеристика фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях Курчатовской центральной районной больницы / И. Л. Польшакова, Н. С. Гулидова, А. А. Локтионова, Т. А. Воликова // Молодежная наука и современность : материалы 83-й Всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, посвященной 83-летию КГМУ и 85-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, профессора А. В. Завьялова (18–19 апреля 2018 г.). – Курск : КГМУ, 2018. – С. 353.
16. Клинико-anamнестическая характеристика и диагностика пациентов с фибрилляцией предсердий Медвенской центральной районной больницы / И. Л. Польшакова, А. А. Локтионова, Н. С. Гулидова, Д. И. Борсук // Молодежь – практическому здравоохранению : материалы XII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых-медиков (18 мая 2018 г.). – Тверь : Тверской ГМУ, 2018. – С. 817–819.
17. Анализ фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях курской городской поликлиники № 6 / И. Л. Польшакова, Г. Р. Грошева, А. А. Чернухина, М. А. Яценкова // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. VII, прил.: Материалы XIV Всерос. Бурденковской науч. конф. – С. 304.
- 18. Польшакова, И. Л. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией, предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 733–740.**
19. Польшакова, И. Л. Оценка особенностей антикоагулянтной терапии, ее влияние на летальность у пациентов с фибрилляцией предсердий в городской и сельской местности на региональном уровне / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2018. – С. 185–186.
- 20. Польшакова, И. Л. Сравнительная многоаспектная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, наблюдающихся в медицинских организациях города Курска и районов области / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, № 1. – С. 39–48.**
- 21. Польшакова, И. Л. Отдаленные исходы и динамика фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 3. – С. 5–11.**
- 22. Польшакова, И. Л. Сравнительный анализ факторов, влияющих на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий по результатам исследования РЕКУР-ФП / И. Л. Польшакова, С. В. Поветкин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 649–655.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРА II - антагонисты рецепторов ангиотензина II
БАБ – бета-адреноблокаторы
иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛС – лекарственное средство
МИ – мозговой инсульт
МО – медицинские организации
НОАК – новые пероральные антикоагулянты
ОАК – пероральные антикоагулянты
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССН – стабильная стенокардия напряжения
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.

Сдано в набор 18.09.2020 г. Подписано в печать 21.09.2020 г.

Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № «А».

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

