

АНТИКОАГУЛЯНТЫ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИБС: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В. Н. Силакова, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии,
эндокринологии, аллергологии и иммунологии
О. Г. Смоленская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской
терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии
П. А. Измоленов, студент 5 курса ЛПФ
А. А. Люберцева, студентка 5 курса ЛПФ

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3)*

ANTICOAGULANTS AND TREATMENT PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CHD: PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS

V. N. Silakova, O. G. Smolenskaya, P. A. Izmodenov, A. A. Lubertseva

*Department of Faculty Therapy, Endocrinology, allergology and Immunology,
Ural State Medical University
(Russian Federation, Ekaterinburg)*

Аннотация. Изучен рациональный подход к применению антикоагулянтов у больных с ФП в условиях стационара. Выполнен фармакоэкономический анализ эффективности применения варфарина и апиксабана у больных неклапанной фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, непрямые антикоагулянты, фармакоэкономическая эффективность, шкала CHA₂DS₂VASc, тромбоэмболические осложнения.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций в стационары по поводу нарушений ритма сердца [1, 2]. Это патологическое состояние приводит к большому количеству тяжелых осложнений течения болезни. Одним из таковых является тромбоэмболический синдром. Тромбоэмболия в сосуды головного мозга с развитием ишемического инсульта часто является причиной смерти больных и почти всегда приводит к развитию тяжелого неврологического дефицита и инвалидности выживших больных [3]. У больных, страдающих ФП, риск ишемического инсульта увеличивается в 5 раз, а риск смерти — в 2 раза по сравнению с аналогичными пациентами без нарушений сердечного ритма. Причиной тромбоэмболических осложнений при ФП без поражения клапанного аппарата сердца в большинстве случаев является тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка [4]. Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта у пациентов с ФП, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется шкала CHADS₂ [5], в основе которой лежит балльная оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. Эту шкалу рекомендуется использовать для первоначальной оценки риска инсульта у больного с неклапанной ФП [6].

В 2010 году шкала CHADS2 подверглась модификации, в нее добавился ряд новых факторов риска возникновения инсульта. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название CHA2DS2VASc [1].

С внедрением в терапию пероральных антикоагулянтов ситуация с профилактикой тромбоэмболических осложнений значительно улучшилась. Назначение антагонистов витамина К на 2/3 уменьшает риск развития ишемического инсульта и системных эмболий по сравнению с плацебо [7]. Однако применение антагонистов витамина К имеет ряд значимых ограничений. Среди них межлекарственные и пищевые взаимодействия, узкое терапевтическое окно, необходимость в частом мониторинговании МНО, частое изменение дозы препарата, непредсказуемый ответ, медленное начало и прекращение действия, наличие пациентов с резистентностью, увеличение риска кровотечений, особенно внутримозговых кровоизлияний в первый месяц от начала терапии [8, 9]. Кроме этого, нестабильное МНО достоверно снижает эффективность лечения и повышает риск тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время в качестве альтернативы варфарину доступны «новые» пероральные антикоагулянты (НОАК). Как показывают данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), применение НОАК может положительно сказываться не только на уменьшении частоты ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений, но и на снижении сердечно-сосудистой смертности в целом. Согласно последним европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению ФП, дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан являются препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП [10–13].

Цель исследования. Провести анализ частоты использования непрямых антикоагулянтов в реальной клинической практике кардиологического стационара многопрофильной больницы города Екатеринбурга. Сравнить клиническую эффективность и экономические затраты при использовании варфарина и апиксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы

Ретроспективно было проанализировано 650 историй болезни пациентов кардиологического отделения ЦГКБ №1 города Екатеринбурга, которые проходили лечение в 2016 году. Из них отобрано 186 историй болезни, где в клиническом диагнозе фигурировала ФП. Большинство больных составляли женщины (115 человек, 62%), мужчин было 38% (71 человек). Средний возраст больных $69,35 \pm 1,75$ лет. Все больные были госпитализированы в кардиологическое отделение в неотложном порядке. Сопутствующая патология была выявлена у всех госпитализированных больных. Различные формы ИБС имели 100% больных, АГ 2 – 3 ст с высоким и очень высоким сосудистым риском была у 86% больных, большинство пациентов имели ХСН III функционального класса (74%). Кроме этого у больных были отмечены наличие сахарного диабета 2 типа, хронического холецистита, панкреатита, пиелонефрита, ХОБЛ. Проведена оценка прогнозируемого риска ишемического инсульта и системного тромбоэмболизма при фибрилляции предсердий при помощи шкалы CHA2DS2VASc .

Проведен анализ лечения 45 больных неклапанной фибрилляцией предсердий, которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении ЦГКБ №1 с диагнозом ИБС, ОКС, парасизмальная или постоянная форма ФП с 2017 по 2018 год. Средний возраст $69,54 \pm 1,8$ года. Мужчин было 23 человек, женщин 22. У всех больных в анамнезе была АГ, у 6 больных ТИА. Больные слепым методом были рандомизированы в 2 группы. В группу 1 попали 20 человек (9 женщин и 11 мужчин), средний возраст $66,2 \pm 5,14$ года. Средняя продолжительность ИБС $59,4 \pm 65,46$ месяцев, продолжительность ФП $40,1 \pm 51,44$ месяцев. Всем больным был назначен варфарин. В группу 2 вошли 25 больных (13 женщин и 12 мужчин), средний возраст $71,12 \pm 6,12$ года, $p < 0,05$, Средняя продолжительность ИБС $71,28 \pm 68,18$ месяцев, продолжительность ФП $21,48 \pm 21,37$ месяцев. Всем больным этой группы был назначен апиксабан. Группы больных были сопоставимы по сопутствующей патологии, основным

биохимическим показателям крови, данным ЭКГ и ЭХО КГ. Назначение непрямых антикоагулянтов проводилось на 3 - 5 день стационарного лечения, все больные наблюдались в течение 6 месяцев амбулаторно с плановым посещением врача 2 раз в месяц (3 визита, 4 телефонных звонка) и титрованием дозы варфарина до оптимальных значений МНО от 2,0 до 3,0. При необходимости при лабильных показателях МНО или любых нежелательных побочных эффектах проводились внеплановые визиты. Результаты лечения оценивались по наличию тромбоэмболического синдрома [14], достижению целевых показателей МНО в группе варфарина, наличию побочных эффектов и приверженности больного к лечению.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ 186 историй 2016 года по шкале CHA₂DS₂VASc, который составил $3,86 \pm 1,6$, причем 74% больных имели больше 3 баллов, что означает высокий риск развития ишемического инсульта и обязывает врача использовать антикоагулянтные препараты для профилактики этого осложнения у больных. При поступлении в кардиологическое отделение только 29 больных (15,6%) получали антикоагулянтную терапию. Все эти больные имели постоянную форму ФП, но и среди них меньше, чем у половины (44,6%) проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений. Среди больных ЦГКБ №1 только 38 (20,43%) получало лечение препаратами из группы НОАК. МНО составило $1,44 \pm 0,25$ у больных, которые принимали варфарин до поступления в стационар, средняя доза варфарина была $4,05 \pm 0,58$ мг в сутки. То есть доза варфарина была явно недостаточной, и уровень МНО не был в рекомендуемом терапевтическом диапазоне 2,0 – 3,0. У тех больных, которым в лечение амбулаторно не был включен варфарин, уровень МНО был $0,82 \pm 0,19$. При выписке из стационара количество больных, получающих для профилактики тромбоэмболических осложнений, варфарин не изменилось и осталось 29 человек. Была произведена попытка титрования дозы препарата, которая не привела к достижению целевых уровней МНО в пределах 2,0 – 3,0. Средняя доза варфарина при выписке составила $4,60 \pm 0,56$ мг в сутки. МНО при выписке $1,47 \pm 0,13$. 1 пациент был переведен с варфарина на прием НОАК и 8 пациентам вновь были назначены препараты НОАК, 38 больных продолжали получать НОАК, а 107 больных были выписаны без назначения препаратов для профилактики ишемического инсульта.

Все 45 больных благополучно закончили период наблюдения в 6 месяцев. В группе варфарина у всех были достигнуты целевые показатели МНО. ТЭ синдрома не наблюдалось ни у одного из 45 больных. В группе 1 было 8 госпитализаций по поводу осложнений лечения варфарином, средний показатель по группе $0,4 \pm 0,52$ на одного больного. В группе 2 госпитализация была 1. Выраженная лабильность МНО отмечена у 12 больных (60%), что обусловлено возрастом больных и большим количеством сопутствующей патологии и сопутствующего лечения. Лабильность МНО потребовала дополнительных визитов к врачу и проведения дополнительных анализов МНО, что снижало приверженность больных к лечению. В группе 1 комплаентными оказались 12 больных (60%), в группе 2 - 23 человек (88%), $p < 0,05$. Количество визитов к врачу в группе 1 оказалось в среднем $12 \pm 2,25$ на одного больного, из них внеплановых визитов было $4 \pm 2,38$. В группе апиксабана было в среднем $7,05 \pm 0,14$ визитов (всего 1 внеплановый визит у 1 больного). Начальная доза варфарина составила $2 \pm 0,91$ мг\сут, апиксабана 10 мг\сут. Конечная доза варфарина при достижении целевого МНО $4 \pm 1,84$ мг\сут. Доза апиксабана не менялась. В группе 1 в среднем проводили $6,65 \pm 1,65$ раз исследование МНО, в группе апиксабана лабораторный контроль не нужен. В связи с выше изложенным становится очевидным, что административно-организационные мероприятия лечения больных варфарином значительно сложнее, чем при назначении апиксабана [14]. Ограничения применения апиксабана в основном обусловлены финансовым компонентом, так стоимость 1 табл. варфарина составляет 1,5 руб., а апиксабана 42 руб. (по данным сайта Аптека.ru). Если учесть все сопутствующие расходы (стоимость визита к врачу, стоимость проведения МНО), то разница в итоговой стоимости лечения становится значительно меньше. По группе 1 это $12191,35 \pm 3488,315$ руб. за 6 месяцев, по группе 2 – $21367,2 \pm 683,776$ руб. В группе

1 госпитализация в кардиологическое отделение стоит около 50 000 рублей, с учетом того, что было 8 госпитализаций у 20 больных, предположительно стоимость стационарного лечения в связи с осложнениями приема варфарина составляла около 20 тысяч на одного пациента. В итоге стоимость лечения варфарином равняется 31 191 рубль на человека в течение 6 месяцев, что (если учесть 1 госпитализацию в группе апиксабана) всего на 7 714 рублей дороже лечения апиксабаном. Если принять во внимание большую приверженность к лечению апиксабаном и минимальное количество нежелательных эффектов, клинико-экономическая эффективность становится еще более очевидной.

Выводы

1. Приверженность больных к использованию апиксабана достоверно выше, чем при лечении варфарином.
2. Количество нежелательных эффектов, требующих внеплановых визитов к врачу или госпитализаций достоверно выше при лечении варфарином по сравнению с апиксабаном.
3. Общая стоимость 6 месячного лечения апиксабаном превосходит стоимость 6 месячного лечения варфарином в 1,8 раза (без учета стоимости госпитализаций) при том, что стоимость 1 табл. апиксабана превосходит стоимость 1 табл. варфарина в 28 раз.
4. Не все больные, которым необходимо назначение антикоагулянтов, его получают.
5. Лабильное МНО при выписке из стационара наблюдается в каждом втором случае, что требует более строго наблюдения за пациентом, в связи с риском тромбозомболических осложнений.

Список литературы

1. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 137: 263–272.
2. Stewart S, Murphy N, Walker A et al. Cost of an emerging epidemic. an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*, 2004, 90: 286-292.
3. Бойцов С.А. РЕгистра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА): Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 44-50.
4. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009. 373. 155–166.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001, 285: 2864–2870.
6. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010, 31: 2369–2429.
7. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study, Final results. *Circulation*, 1991, 84: 527-539.
8. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. *Br. J. Gen. Pract.*, 2015, 65: 16-23.
9. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008 Jun, 133(6 Suppl): 160-198.
10. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed

- with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 2012, 33: 2719-2747.
11. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*, 2012 Mar-Apr, 28(2): 125-136.
 12. January CT, Wann ST, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. *JACC*, 2014: doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
 13. Сулимов В.А. и коллектив авторов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2012.
 14. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or TIA. *Stroke*. 2017; 48(8): 2142-2149.

УДК 61615.038

ЭРА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ИНГЛТ2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. В. Исаева, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии,
эндокринологии, аллергологии и иммунологии

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
(620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3)*

Аннотация. В статье обсуждаются вопросы применения нового класса препаратов для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2). Приведена историческая иерархия исследований эффективности иНГЛТ2 в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа, исследования по эффективности дапаглифлозина при сердечной недостаточности без сопутствующего сахарного диабета 2 типа. Обсуждаются механизмы действия иНГЛТ, обеспечивающие им кардиопротективный эффект и механизмы влияния на прогноз у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Приведено сравнение особенностей фармакокинетики основных представителей класса иНГЛТ2.

Ключевые слова: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

Финалом течения практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Важнейшим резервом снижения смертности от ССЗ и финансовых затрат системы здравоохранения является повышение эффективности лечения ХСН, доля которой в структуре смертности от ССЗ в РФ составляет 39 % [1].