

*На правах рукописи*

Грайфер Ирина Вячеславовна

**Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств,  
используемых при лечении фибрилляции предсердий в реальной  
клинической практике**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

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

Волгоград – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** **Решетько Ольга Вилоровна**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ

**Официальные оппоненты:** **Батурин Владимир Александрович**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава РФ

**Сабанов Алексей Валерьевич**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Защита состоится «\_\_\_» 2013 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.008.02 по защитах диссертаций при ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России (400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д.1).  
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор биологических наук профессор

Бугаева Любовь Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная сердечная аритмия, встречающаяся в популяции по разным данным с частотой 0,4-2 %. Распространенность этого нарушения ритма по выводам многочисленных исследований продолжает расти и увеличивается с возрастом [Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2011; ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2010; ACCF/AHA/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, 2011].

Лечение больных с ФП является актуальной и сложной задачей клинической кардиологии и фармакологии, имеющей существенное социальное значение, поскольку ФП способствует развитию и прогрессированию сердечной недостаточности, служит причиной 15-20% инсультов, является независимым предиктором смерти [Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф., 2006; Wyse D.G. et al., 2001; Steg P.G. 2010].

Данная аритмия в значительном числе случаев – симптомная и составляет примерно треть причин госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца, частота которых за последние 20 лет увеличилась на 66% [Bialy D. et al., 2006]. Медико-социальную значимость ФП обуславливают и высокие экономические затраты на лечение, включающие стоимость госпитализаций, расходы на лекарственные средства, консультации, исследования, ущерб связанный с нетрудоспособностью, в совокупности с широкой распространенностью ФП в популяции [Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2011; ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, 2006].

На современном этапе доказательной медицины лечение ФП основывается на рекомендациях. Первое руководство по лечению пациентов с ФП в Российской Федерации - рекомендации ВНОК по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2005г., которые были пересмотрены в 2011 г.

Однако, несмотря на выход рекомендаций по терапии ФП, часто назначение антиаритмических препаратов носит эмпирический характер [Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2011; Le Heuzey J.Y. et al., 2010; Steg P.G. et al., 2010]. Это связано с тем, что, с одной стороны, ФП гетерогенное нарушение ритма. Больные резко отличаются друг от друга по частоте, продолжительности приступов и характеру купирования аритмии, наличию органической патологии сердца [Рекомендации ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2011; ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, 2006; Bialy D. et al., 2006]. А с другой стороны, некоторые антиаритмические препараты, указанные в международных рекомендациях, отсутствуют на фармацевтическом рынке России [Миллер О.Н., Беялов Ф.И., 2009; Татарский Б.А., 2010].

Адекватное отражение существующей в реальных условиях терапии возможно при использовании методов фармакоэпидемиологии. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами лекарственных средств [Зырянов С.К., 2003; Петров В.И., 2008; Begaud V., Dangoumau J., 2000].

Вышеизложенное определяет интерес к изучению реальной клинической практики терапии пациентов с ФП.

**Цель исследования.** Разработать пути оптимизации фармакотерапии ФП на основании результатов фармакоэпидемиологического анализа.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить эпидемиологию, особенности клинического статуса и течения пароксизмальной и постоянной ФП в реальной клинической практике в 2000-2001 и 2008-2009 гг.
2. Проанализировать динамику структуры назначений антиаритмических и антитромботических лекарственных средств, применяемых при стационарном лечении пароксизмальной и постоянной ФП до (2000-2001 гг.) и после выхода национальных рекомендаций (2008-2009 гг.) в реальной клинической практике.
3. Оценить структуру назначений антиаритмических и антитромботических препаратов больным с постоянной ФП в специализированных стационарах различных типов (клинической и муниципальной больнице) в реальной клинической практике.
4. Изучить особенности клинического статуса и структуры назначений антиаритмических и антитромботических препаратов при стационарном лечении пароксизмальной и постоянной ФП в зависимости от пола пациентов в реальной клинической практике.
5. Исследовать особенности клинического статуса и структуры назначений антиаритмических и антитромботических препаратов у больных с пароксизмальной и постоянной ФП при наличии сахарного диабета 2 типа в реальной клинической практике.
6. Проанализировать особенности клинического статуса и структуры назначений антиаритмических и антитромботических препаратов у пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП в зависимости от возраста в реальной клинической практике.

**Научная новизна.** Впервые проведен сравнительный фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений антиаритмических и антитромботических средств при лечении постоянной ФП в специализированных стационарах разных типов.

Впервые проанализировано соответствие проводимой терапии ФП антиаритмическими и антитромботическими средствами современным рекомендациям и ее динамика после выхода национальных рекомендаций по лечению ФП.

Впервые проведен сравнительный анализ клинического статуса и особенностей назначения антиаритмических и антитромботических средств у больных с пароксизмальной и постоянной ФП в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии (сахарного диабета 2 типа).

**Практическая значимость и реализация результатов исследования.** На основании полученных результатов можно проследить особенности фармакотерапии антиаритмическими и антитромботическими средствами постоянной ФП в стационарах различных типов и определить основные пути ее оптимизации.

Полученные результаты позволяют оценить влияние появления российских рекомендаций на тактику ведения пациентов с ФП.

Данное исследование позволило выявить группы больных наиболее уязвимых в плане не назначения качественной лекарственной терапии. Это пациенты женского пола, старше 60 лет и с наличием сахарного диабета 2 типа.

Результаты фармакоэпидемиологического анализа свидетельствуют, что наиболее существенные проблемы в лечении больных с пароксизмальной и постоянной ФП связаны с назначением и контролем безопасности применения оральных антикоагулянтов, в частности варфарина. Усиление контроля за назначением оральных антикоагулянтов и повышение доступности медицинской помощи больным, принимающим варфарин, позволит оптимизировать лечение ФП.

Материалы диссертации используются в практике работы лечебно-профилактических учреждений Саратовской области.

Результаты исследования включены в материалы лекций и практических занятий на кафедрах фармакологии, клинической фармакологии Саратовского государственного медицинского университета, представлены на семинарах для практических врачей и провизоров.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Появление и внедрение национальных рекомендаций по лечению ФП позволило оптимизировать профиль назначаемой фармакотерапии и повысить ее безопасность в реальной клинической практике стационарного лечения пароксизмальной и постоянной ФП.
2. Тактика ведения пациентов и обеспечение безопасности терапии при лечении постоянной ФП в реальной клинической практике зависят от типа лечебного учреждения. Наибольшая приверженность существующим рекомендациям отмечена в высокоспециализированном кардиологическом клиническом стационаре.
3. Наименее качественная анти тромботическая терапия независимо от вида ФП в реальной клинической практике назначается пациентам с наиболее высоким риском развития тромбоэмболических осложнений: женщинам, лицам старше 60 лет и больным с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

#### **Апробация диссертации**

По результатам исследования опубликовано 16 работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования представлены и доложены на II конгрессе международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ (Москва, 2010); на III Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» (Волгоград, 2011), на национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), на конгрессе Heart Failure (Белград, 2012).

#### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований (3 главы), выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 200 источников (23 - отечественных и 177 - зарубежных). Работа иллюстрирована 38 таблицами, 13 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено ретроспективное когортное сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование. Проводился анализ индивидуальных регистрационных карт, составленных по данным медицинских историй болезней (форма 003/у).

Аналізу были подвергнуты истории болезней пациентов, последовательно поступивших по поводу ФП в отделение неотложной кардиологии и плановое кардиологическое отделение одной из КБ и МБ г. Саратова в период с 01.01.2008 г. по 31.12.2009 г. За 2008-2009 гг. был проанализирован 1041 случай терапии ФП (566 больных с пароксизмальной ФП и 475 больных с постоянной ФП). Для сравнения были изучены истории болезней пациентов, поступивших в отделение неотложной кардиологии КБ с 01.01.2000 г. по 31.12.2001 г. За 2000-2001 г. было проанализировано 266 случаев ФП (119 больных с пароксизмальной ФП и 147 больных с постоянной ФП). Выбор 2000-2001 гг., для сравнения с показателями 2008-2009 гг., обусловлен тем, что в указанном интервале времени были разработаны клинические рекомендации ВНОК по диагностике и лечению ФП 2005 г. и пересмотрены рекомендации ACC/AHA/ESC 2006 г. по лечению пациентов с ФП.

Из исследования исключались больные, у которых ФП не была зафиксирована на ЭКГ; случаи ФП, не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью, возникшие при наличии острых временных причин (инфаркт миокарда, миокардит, тромбоэмболия легочной артерии), а также умершие пациенты.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались сведения из историй болезни: демографические данные; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология, повышающая риск ФП; форма и длительность аритмии; ранее проводимое лечение; методы обследования и их результаты; лечение в стационаре: первичные мероприятия при госпитализации а также антиаритмические и антитромботические препараты, назначенные больному для постоянной терапии ФП, с указанием длительности и режима их применения (доза, кратность, путь введения), длительность госпитализации.

В рамках первичных мероприятий отмечались проведенные кардиоверсии (электрические и фармакологические), оценивалась их обоснованность, сроки проведения, подготовка, осложнения; регистрировались: название лекарственного средства, доза, способы введения, показания, противопоказания, контроль адекватности проводимой терапии. При анализе долгосрочной терапии указывалась стратегия антиаритмической терапии, ее обоснованность, выбор антиаритмического средства в зависимости от клинической ситуации, антитромботическая терапия в соответствии со стратификацией риска по шкале CHADS<sub>2</sub>. Случаи терапии пароксизмальной и постоянной ФП рассматривались отдельно.

На первом этапе работы оценивалась адекватность антиаритмической и антитромботической терапии пациентов с ФП до и после выхода рекомендаций ВНОК 2005 г. по лечению данного заболевания, а также сравнивались особенности лечения ФП в стационарах разного типа (КБ и МБ) в реальной клинической практике.

На втором этапе отдельно анализировались особенности клинического статуса и стратегии антиаритмической и антитромботической терапии ФП у мужчин и женщин, при наличии и отсутствии сопутствующего сахарного диабета 2 типа, у пациентов в возрасте до 60 лет и старше в реальной клинической практике.

Для описания количественных признаков применялась описательная статистика. Вычислялись: средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения;

медиана; мода. Для сравнения качественных бинарных признаков применялся классический критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП

В соответствии с критериями включения/исключения методом сплошной выборки была изучена 1041 история болезни пациентов: из них 54,4% (566 человек) с пароксизмальной ФП и 45,6% (475 человек) с постоянной ФП.

Больные с пароксизмальной ФП были достоверно более молодого возраста ( $p < 0,05$ ), чем пациенты с постоянной ФП. Средний возраст больных с пароксизмальной ФП составил  $62,3 \pm 8,7$  лет. Среди них преобладали мужчины – 68,9% (390 человек), женщины составили 31,1% (176 человек). Средний возраст пациентов с постоянной ФП был  $67,9 \pm 10,4$  лет. Среди них было больше женщин – 62,9% (299 человек) против 37,1% мужчин (176 человек).

В изученной когорте больных случаи идиопатической ФП были единичны. ФП была ассоциирована, главным образом, с различными органическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 1).

таблица 1.

Клинические состояния, ассоциированные с ФП

Клинические состояния	Пароксизмальная ФП (n=566)		Постоянная ФП (n=475)	
	N	%	N	%
ИБС <sup>1</sup>	467	82,5	459	96,6
Перенесенный ИМ	198	34,9	246	51,7*
АГ в сочетании с ИБС или ХСН	499	88,2	475	100
Изолированная АГ	55	9,7	0	-
ХСН	129	22,8	475	100*
Патология легких <sup>2</sup>	43	7,6	34	7,1
Гипертиреоз <sup>3</sup>	18	3,2	22	4,6
ТЭО в анамнезе <sup>4</sup>	42	7,4	56	11,8*
Идиопатическая форма	12	2,1	0	-

**Примечание:** <sup>1</sup> - стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда; <sup>2</sup> - хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; <sup>3</sup> - функциональная автономия, диффузный токсический зоб; <sup>4</sup> - транзиторная ишемическая атака, инсульт в анамнезе; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертония; \* -  $p < 0,05$  сравнению с пароксизмальной ФП

В подавляющем большинстве случаев в историях болезни пациентов с ФП отмечены состояния, рассматриваемые в качестве факторов риска ФП (табл. 2).

таблица 2.

## Факторы риска ФП

Факторы риска ФП	Пароксизмальная ФП (n=566)		Постоянная ФП (n=475)	
	N	%	N	%
Ожирение	142	25,1	137	28,8
Сахарный диабет	41	7,2	169	35,6*
Курение	112	19,8	83	17,5
Неревматические клапанные пороки <sup>1</sup>	108	19,1	112	23,6
Снижение ФВ ниже 40%	12	2,4	118	29,3*

**Примечание:** <sup>1</sup> - аортальная недостаточность, митральная недостаточность, аортальный стеноз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертония; ФВ – фракция выброса левого желудочка; \* - p<0,05 по сравнению с пароксизмальной ФП

У всех пациентов при постоянной форме ФП и у 97,9% при пароксизмальной ФП нарушение ритма сопровождалось субъективной симптоматикой (табл. 3).

таблица 3.

## Симптоматика и данные «аритмического» анамнеза больных ФП

Показатель	Пароксизмальная ФП (n=566)		Постоянная ФП (n=475)	
	n	%	n	%
Впервые выявленная	92	16,3	28	5,9*
Клиническая картина				
Бессимптомное течение	12	2,1	0	0
ФП с клиническими симптомами	554	97,9	475	100
<i>Сердцебиение</i>	520	93,8	421	88,6
<i>Слабость</i>	262	47,3	303	63,8*
<i>Перебои</i>	78	14,1	74	15,6
<i>Нарастание/появление одышки</i>	80	14,4	475	100*
<i>Боль/дискомфорт в груди<sup>1</sup></i>	73	13,2	26	5,5*
Состояния нестабильной гемодинамики				
<i>Отек легких</i>	18	3,2	4	0,84*
<i>Гипотония</i>	13	2,3	0	-
<i>Ишемия миокарда<sup>2</sup></i>	7	1,3	0	-

**Примечание:** <sup>1</sup> - нетипичные для ишемии миокарда; <sup>2</sup> - типичные боль/ дискомфорт в груди и/или ЭКГ-признаки ишемии миокарда; \* - p<0,05 по сравнению с пароксизмальной ФП

ЭКГ при поступлении зарегистрирована в 100% случаев независимо от формы ФП, при выписке - в 97% случаев (549 человек) – при пароксизмальной ФП и в 94,9% случаев (451 человек) – при постоянной ФП (p>0,05). Допплер ЭХОКГ выполнена 89% пациентов (504 человека) с пароксизмальной ФП и 84,8% больных (403 человека) с постоянной ФП (p>0,05). Так, в первой группе больных снижение фракции выброса левого желудочка ниже 40% встречалось в 2,4% случаев (12



человек), во второй группе - в 32,7% случаев (132 человека) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, постоянная форма ФП сочеталась с более серьезной органической патологией сердца, более выраженным структурным ремоделированием миокарда по данным доплер ЭХОКГ. Частота выполнения суточного мониторинга ЭКГ составила 8,1% случаев (66 человек) пароксизмальной ФП и 4,4% случаев (21 человек) при постоянной ФП ( $p < 0,05$ ). Тредмил-тест для оценки адекватности контроля ЧСС не проводился.

Таким образом, в целом, клинический профиль изученной когорты пациентов соответствовал «портрету среднестатистического больного» с ФП [RecordAF, RealiseAF, Euro Heart Survey, CARAF, FRACTAL, AFNET]. Диагностические мероприятия, проводимые в стационаре, согласовывались с минимальным планом обследования больного с ФП [ВНОК, 2005], при этом частота выполнения доплер ЭХОКГ даже превосходили западные показатели [Nabauer M. et al., 2009; Frykman V. et al., 2001].

#### Особенности фармакоэпидемиологии лекарственных средств, назначаемых для лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий до и после выхода рекомендаций ВНОК 2005 года

Проанализированы истории болезней пациентов, госпитализированных по поводу пароксизмальной ФП с 01.01.2000 г. по 31.12.2001 г. и с 01.01.2008 г. по 31.12.2009 г. В первую группу вошли 119 человек, получавших лечение по поводу ФП в 2000-2001 гг., из них 76 мужчин (63,8%), и 43 женщины (36,2%). Средний возраст пациентов -  $62,1 \pm 9,7$  лет. Во вторую группу вошло 193 человека, пролеченных по поводу ФП в 2008-2009 гг., из них 114 мужчин (59,1%) и 79 женщин (40,9%). Средний возраст пациентов этой группы составил  $64 \pm 11,3$  лет.

В качестве основной нозологии преобладали ИБС и АГ, у более половины пациентов отмечены признаки ХСН, не зависимо от года исследования. В историях болезней пациентов в 2000-2001 гг. достоверно чаще, чем в 2008-2009 гг., имелись указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения (инфаркт головного мозга и транзиторная ишемическая атака): 18,5% (22 человека) против 9,3% (18 человек) ( $p < 0,05$ ).

После выхода рекомендаций ВНОК 2005 г. в план обследования больных с ФП стало значительно чаще (в 4 раза) включаться доплер ЭХОКГ - исследование, в остальном существенных изменений диагностика больных с ФП не претерпела.

В 2000-2001 гг. антиаритмическая терапия «контроля ритма» проводилась у 43,7% больных (52 человека), «контроля ЧСС» - у 56,3% больных с ФП (67 человек), в 2008-2009 гг. «контроля ритма» - у 74,6% больных (144 человека), «контроля ЧСС» - у 25,4% больных (49 человек), различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов из подгруппы «контроль ритма» синусовый ритм был восстановлен спонтанно или в результате мероприятий бригады скорой медицинской помощи - у 11 человек (21,1%) в 2000-2001 гг. и 22 человек (15,3%) - в 2008-2009 гг. ( $p > 0,05$ ). В стационаре с помощью электроимпульсной терапии синусовый ритм был восстановлен у 3 человек (5,8%) в 2000-2001 гг. и у 30 человек (20,8%) - в 2008-2009 гг. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более частом использовании электроимпульсной терапии в 2008-2009 гг., как наиболее эффективного и безопасного вида терапии [ВНОК 2005; ВНОК и ВНОА 2011; ACC/АНА/ESC 2006; ACCF/АНА/HRS 2011]. У остальных пациентов из подгруппы «контроля ритма» - 38 человек (73,1%) в 2000-2001 гг. и 92 человека (63,9%) в 2008-

2009 гг. ( $p \geq 0,05$ ) - пароксизм ФП, послуживший причиной госпитализации, был купирован фармакологической кардиоверсией.

В 2000-2001 гг. практически все фармакологические кардиоверсии (90,7% - 49 человек) проведены с использованием амиодарона, эффективность – 70,4%. Оставшиеся 9,3% (5 человек) кардиоверсий выполнено прокаинамидом, эффективность – 60%. В 2008-2009 гг. предпочтение отдавалось прокаинамиду (60,9% - 75 человек), который был эффективен в 52%, оставшиеся 39,1% (48 человек) кардиоверсий проведены амиодароном, эффективность составила 81,3%. В 29,6% случаев (16 человек) в 2000-2001 гг. и в 25,2% случаев (31 человек) в 2008-2009 гг. ( $p > 0,05$ ) фармакологическая кардиоверсия была неэффективна, при этом только в 2008-2009 г. фармакологическая кардиоверсия проводилась повторно, в качестве второго препарата применялись пропafenон (9,7% - 12 человек), эффективность составила 83,3%, и хинидин (5,7% - 7 человек), эффективность 57,1%, не использовавшиеся в 2000-2001 гг. Эффективность фармакологической кардиоверсии пропafenоном и амиодароном была существенно выше по сравнению с прокаинамидом и хинидином ( $p < 0,05$ ), что совпадает с данными рекомендаций ВНОК 2005 г. Достоверных различий эффективности одного препарата в двух сравниваемых группах не получено. Дозы препаратов, применявшиеся для кардиоверсии и в 2000-2001, и в 2008-2009 гг., соответствовали рекомендованным.

Следует отметить, что части пациентов и той и другой группы, кардиоверсия проведена в сроки, превышающие 48 часов от момента начала пароксизма, при стабильной гемодинамике, без предшествующего исключения признаков тромбоза по данным чреспищеводной доплер ЭХОКГ и приема варфарина. Это сопровождается высоким риском тромбоэмболий независимо от метода восстановления ритма (электрическая кардиоверсия или фармакологическая кардиоверсия) [ВНОК 2005; ВНОК и ВНОА 2011; АСС/АНА/ESC 2006; АССF/АНА/НRS 2011]. Несвоевременно и без подготовки в 2000-2001 гг. выполнено 14 (24,6%) фармакологических кардиоверсий, в 2008-2009 гг. - 3 (1,9%) электрические кардиоверсии ( $p < 0,05$ ), при этом у 2 человек из первой группы в первые сутки после восстановления ритма возникло острое нарушение мозгового кровообращения, во второй группе не имелось указаний на тромбоэмболические осложнения после кардиоверсий.

Таким образом, при выборе антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной ФП в 2000-2001 гг. предпочтение отдавалось стратегии «контроль ЧСС», в 2008-2009 гг. — «контроль ритма». Для восстановления синусового ритма в 2008-2009 гг. чаще применялась электрическая кардиоверсия. Достоверно реже попытки восстановления ритма проводились в сроки, превышающие 48 часов от момента начала пароксизма. При этом у больных не наблюдалось тромбоэмболических осложнений, в отличие от 2000-2001 гг. Все случаи тромбоэмболий развились при длительности пароксизма ФП более 48 часов.

Среди пациентов с восстановленным синусовым ритмом всем больным в 2000-2001 гг. и 95,8% (138 человек) в 2008-2009 гг. назначалась долгосрочная терапия с целью удержания синусового ритма, лишь 4,2% больных (6 человек) из второй группы (2008-2009 гг.) после восстановления ритма антиаритмические препараты не рекомендовались. Частота назначения лекарственных препаратов для удержания синусового ритма представлена в таблице 4.

таблица 4.

Частота назначений антиаритмических препаратов для удержания синусового ритма до и после выхода национальных рекомендаций

Препараты	2000-2001 гг.		2008-2009 гг.	
	N	%	N	%
Всего	52		138	
β-АБ	21	40,4	54	39,1
Амиодарон	16	30,8	41	29,7
Пропафенон	0	-	19	13,8
β-АБ + дигоксин <sup>1</sup>	15	28,8	12	8,7*
β-АБ + ЛГБ	0	-	12	8,7

**Примечание:** β-АБ - бета-адреноблокаторы, <sup>1</sup> - не рекомендовано, класс рекомендаций и уровень доказательства не указаны; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с 2000-2001 гг.

И в той, и в другой группе предпочтение отдавалось бета-адреноблокаторам и амиодарону, что соответствует рекомендациям ВНОК 2005 г. Значимые отличия выявлены в использовании комбинации бета-адреноблокаторов и дигоксина, не являющейся рациональной для контроля ритма, частота назначения которой снизилась после выхода рекомендаций ( $p < 0,05$ ).

При сравнении лекарственных препаратов в подгруппах пациентов с терапией «контроль ЧСС» выявлено достоверно более частое использование амиодарона в 2000-2001 гг. ( $p < 0,05$ ). Частота предписания комбинации бета-адреноблокаторов и дигоксина достоверно не изменилась (табл. 5).

таблица 5.

Частота назначений антиаритмических препаратов для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с пароксизмальной ФП до и после выхода национальных рекомендаций

Препарат	2000-2001 гг.		2008-2009 гг.	
	N	%	N	%
Всего	67		49	
Амиодарон	15	22,4	4	8,2*
β-АБ	6	8,9	7	14,2
β-АБ + дигоксин	46	68,7	34	69,4
Пропафенон <sup>1</sup>	0	-	4	8,2

**Примечание:** β-АБ - бета-адреноблокаторы, <sup>1</sup> - не рекомендован, класс рекомендаций и уровень доказательства не указаны; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с 2000-2001 гг.

Таким образом, среди препаратов, использованных для контроля ритма, 70% назначений в 2000-2001 гг. и 90% назначений в 2008-2009 гг. соответствовали имеющимся рекомендациям, однако только 30% из них в первой группе и 45% во

второй обладают максимальной эффективностью (амиодарон и пропафенон). Предписание остальных 30% препаратов, применявшихся для контроля ритма в 2000-2001 гг. и в 10% - в 2008-2009 гг., не является рациональными.

При контроле ЧСС у больных с пароксизмальной ФП в 2000-2001 гг. все назначаемые препараты и их комбинации относились к рекомендованным, из них в 22,4% случаев лекарственное средство не являлось препаратом первой линии (амиодарон), в 2008-2009 гг. 91,8% назначений были рациональными, амиодарон, не являющийся препаратом первой линии использовался в 8,2% случаев - достоверно реже, чем в 2000-2001 гг. Кроме того, в 2008-2009 гг. в 8,2% случаев применялся не рекомендованный для контроля ЧСС пропафенон.

При стратификации риска по шкале CHADS<sub>2</sub> в 2000-2001 гг. все больные имели высокий риск тромбоэмболических осложнений. В 2008-2009 гг. также преобладали пациенты (64,25%) с высоким риском (124 человека); умеренный риск отмечен у 28,5% (55 человек), факторы риска отсутствовали у 7,3% (14 человек). Антитромботическая терапия до госпитализации и в стационаре в зависимости от степени риска представлена в таблице 6.

таблица 6.

Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> и проводимая антитромботическая терапия до и после выхода национальных рекомендаций

Степень риска	2000-2001 гг.		2008-2009 гг.	
	N	%	N	%
<b>Низкий риск (0 баллов по CHADS<sub>2</sub>)</b> назначена АСК предшествующий прием АСК предшествующий прием ОАК	<b>0</b>	-	<b>14</b> 14 14 0	<b>7,3</b> 100 100 -
<b>Умеренный риск (1 балл по CHADS<sub>2</sub>)</b> назначена АСК назначен варфарин предшествующий прием АСК предшествующий прием ОАК	<b>0</b>	-	<b>55</b> 51 4 38 4	<b>28,5</b> 92,8 7,2 69,1 7,2
<b>Высокий риск (≥ 2 балла по CHADS<sub>2</sub>)</b> назначен варфарин достигнуто целевое МНО назначена АСК имелись противопоказания к ОАК предшествующий прием АСК предшествующий прием ОАК	<b>119</b> 0  112 1 58 0	<b>100</b> -  94,2 0,8 51,8 -	<b>124</b> 37 13 83 4 96 1	<b>64,25*</b> 29,8* 35,1 66,9* 3,3 77,4* 0,8

**Примечание:** АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение; \* - p < 0,05 по сравнению с 2000-2001 гг.

После выхода национальных рекомендаций ВНОК 2005 г. по лечению ФП с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в 2008-2009 гг. стал использоваться оральным антикоагулянт – варфарин, не назначавшийся в 2000-2001 гг. Однако даже после регламентации антитромботической терапии в национальном руководстве по лечению ФП профилактика тромбоэмболий остается

недостаточной. Только трети пациентов с высоким риском по CHADS<sub>2</sub> в стационаре и менее 1% на амбулаторном этапе назначается варфарин. Для лечения остальных больных используется ацетилсалициловая кислота. При умеренном риске 7,2% (4 человека) в 2008-2009 гг. был назначен варфарин, в остальных случаях 92,8% (51 человек) применялась ацетилсалициловая кислота. В группе больных, получающих варфарин, целевое значение МНО достигнуто только в 35,1% случаев. Частота назначения ацетилсалициловой кислоты на амбулаторном этапе в 2000-2001 гг. была достоверно ниже, чем в 2008-2009 гг. ( $p < 0,05$ ).

Особенности фармакоэпидемиологии лекарственных средств, назначаемых для лечения постоянной фибрилляции предсердий до и после выхода национальных рекомендаций

В первую группу вошли 147 больных, поступивших в отделение неотложной кардиологии по поводу постоянной ФП в 2000-2001 гг., во вторую группу – 115 пациентов с постоянной ФП, дата госпитализации которых приходилась на 2008-2009 гг. Существенных различий в распределении больных по полу и возрасту в двух группах не выявлено. В 2000-2001 гг. было госпитализировано 89 мужчин, составивших 60,5% и 58 женщин (39,5%). В 2008-2009 гг. мужчин было 56,5% (65 человек), женщин - 43,5% (50 человек) ( $p > 0,05$ ). Средний возраст в 2000-2001 гг. составил  $63,5 \pm 6,4$  лет, в 2008-2009 гг. -  $66,4 \pm 8,9$  лет ( $p > 0,05$ ).

В структуре основного заболевания практически у всех больных отмечены ИБС и АГ, в 100% в обеих группах в качестве осложнения заболевания указана ХСН.

При сравнении проведенного в стационаре обследования в 2000-2001 гг. и в 2008-2009 гг. достоверные различия выявлены лишь в частоте доплер ЭХОКГ, выполненной только у 38,8% (57 человек) в 2000-2001 гг. и у 87,8% пациентов (101 человек) в 2008-2009 гг. ЭКГ при поступлении и выписке регистрировалось практически всем больным и в 200-2001 гг., и в 2008-2009 гг. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось в единичных случаях. Тредмил-тест не выполнялся.

Все больные с постоянной ФП были госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН и ухудшением качества жизни на фоне тахисистолии. Им всем была назначена пульс-урежающая терапия (табл.7)

таблица 7.

Частота назначений антиаритмических препаратов для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с постоянной ФП до и после выхода национальных рекомендаций

Препарат	2000-2001 гг.		2008-2009 гг.	
	N	%	N	%
Амиодарон	58	39,5	12	10,4*
β-АБ	7	4,8	22	19,1*
β-АБ + дигоксин	43	29,2	81	70,4*
β-АБ + амодарон	39	26,5	0	-

**Примечание:** β-АБ - бета-адреноблокаторы, \* -  $p < 0,05$  по сравнению 2000-2001 гг.

В целом, среди препаратов, использовавшихся для контроля ЧСС, все лекарственные средства, назначавшиеся и в 2000-2001 гг. и в 2008-2009 гг. соответствовали рекомендациям, при этом после выхода рекомендаций существенно снизилась частота использования амиодарона (в виде моно- и комбинированной терапии) с 65,9% - в 2000-2001 гг. до 10,4% в 2008-2009 гг.

При использовании шкалы CHADS<sub>2</sub> все больные с постоянной формой ФП имели высокий риск тромбоэмболий. В 2000-2001 гг. оральные антикоагулянты никому не были предписаны. Всем пациентам рекомендовалась ацетилсалициловая кислота. В 2008-2009 гг. только треть пациентов группы высокого риска (34,7% - 40 человек), у которых имелись очевидные показания к назначению непрямых антикоагулянтов, в стационаре получали варфарин. При этом целевое МНО (2,0-3,0) было достигнуто только в половине случаев (47,5% - 19 человек). Остальным больным назначалась ацетилсалициловая кислота, что недостаточно для компенсации имеющегося тромбоэмболического риска. В историях болезней пациентов, госпитализированных в 2000-2001 гг., отсутствовали указания на наличие противопоказаний к приему оральных антикоагулянтов. Среди больных, получавших лечение в 2008-2009 гг. в 6,1% случаев (7 человек) оральные антикоагулянты были противопоказаны. Анамнестические сведения о принимаемых ранее антикоагулянтах имелись только у 3,5% больных (4 человека) в 2008-2009 гг., отсутствовали в 2000-2001 гг. Данные о приеме ацетилсалициловой кислоты встречались в 80% (92 человека) историй болезней в 2008-2009 гг. и в 72,1% (106 человек) в 2000-2001 гг. ( $p \geq 0,05$ ).

#### Особенности фармакоэпидемиологии лекарственных средств, назначаемых для лечения постоянной фибрилляции предсердий в стационарах различных типов

Были проанализированы особенности фармакотерапии постоянной ФП в двух стационарах – в КБ и МБ. Когорты пациентов с постоянной ФП, получавшие лечение в стационарах различных типов, были идентичны по возрасту и клиническому статусу. Не выявлено достоверных отличий и в обследовании, проведенном в том и другом стационаре, которое у большинства пациентов соответствовало рекомендованному.

Всем больным проводилась пульс-урежающая терапия. С этой целью две трети пациентов как в КБ, так и в МБ получали комбинированную терапию бета-адреноблокаторами и дигоксинном, что представляется оправданным в виду наличия у всех больных с постоянной ФП симптомов ХСН. При назначении монотерапии также использовались лекарственные средства с доказанной эффективностью.

Все больные с постоянной ФП имели высокий риск тромбоэмболических осложнений по CHADS<sub>2</sub> и с учетом единичных случаев противопоказаний к оральным антикоагулянтам, практически все пациенты обоих стационаров должны были получать оральные антикоагулянты. Однако только 30% больных КБ был назначен варфарин и только половине из них в адекватной дозе (достигнуто целевое МНО), а в МБ варфарин получали всего 2 человека, составившие 0,6%. Назначаемая в остальных случаях ацетилсалициловая кислота не достаточно эффективна в нивелировании имеющегося у данной категории больных высокого риска тромбоэмболий (табл. 8).

Риск тромбоемболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> и проводимая анти тромботическая терапия в зависимости от типа стационара

Степень риска	КБ		МБ	
	N	%	N	%
<b>Низкий риск (0 баллов по CHADS<sub>2</sub>)</b>	0	-	0	-
<b>Умеренный риск (1 балл по CHADS<sub>2</sub>)</b>	0	-	0	-
<b>Высокий риск (<math>\geq 2</math> балла по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>115</b>	<b>100</b>	<b>360</b>	<b>100</b>
назначен варфарин	40	34,8	2	0,6*
достигнуто целевое МНО	19	47,5	0	-
назначена АСК	75	59,1	355	98,6*
имелись противопоказания к ОАК	7	6,1	3	0,8
предшествующий прием АСК	92	80	317	88,1
предшествующий прием ОАК	4	3,5	0	-

**Примечание:** АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с КБ

Фармакоэпидемиологический анализ терапии пароксизмальной и постоянной ФП в зависимости от пола больных

В проанализированной популяции пациентов с пароксизмальной ФП преобладали мужчины, с постоянной ФП – женщины. Независимо от формы ФП женщины были старше мужчин. Клинический статус женщин с пароксизмальной ФП характеризовался большей тяжестью сердечно-сосудистой патологии (среди них были достоверно выше распространенность ИБС (96,6% против 76,2% ( $p < 0,05$ )), частота перенесенных тромбоемболических осложнений (13,6% против 4,6% ( $p < 0,05$ )) и более значимыми коморбидными заболеваниями (чаще диагностирован сахарный диабет 2 типа – 13,1% против 4,6% ( $p < 0,05$ )) по сравнению с мужчинами. При постоянной форме ФП достоверных половых различий в клинической характеристике больных не выявлено. Распространенность курения была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) среди мужчин независимо от формы ФП.

В проведенном исследовании тактика контроля ритма достоверно чаще выбиралась у мужчин, чем у женщин (97,6% против 64,8% ( $p < 0,05$ )). Это представляется обоснованным ввиду более высокой степени тяжести патологии сердца у женщин. Половых различий при выборе антиаритмических препаратов для профилактики рецидивов ФП и для контроля ЧСС не отмечено.

Наиболее важным представляется вопрос половых различий в риске развития тромбоемболических осложнений при ФП и особенностей анти тромботической терапии.

У женщин с пароксизмальной ФП имелся достоверно более высокий риск развития тромбоемболических осложнений при оценке по шкале CHADS<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ). При постоянной ФП у всех больных независимо от пола риск инсульта был высокий. При оценке адекватности анти тромботической терапии у мужчин и женщин с высоким риском инсульта, выявлены значимые половые отличия в

применении оральных антикоагулянтов как при пароксизмальной - варфарин был назначен 43,9% мужчин и 19,4% женщин ( $p<0,05$ ), так и при постоянной ФП – предписания варфарина были у 16,5% мужчин и 4,3% женщин ( $p<0,05$ ). Противопоказания при любой форме ФП были единичны независимо от пола. Остальным больным назначалась ацетилсалициловая кислота. В категории пациентов умеренного и низкого риска тромбоэмболических осложнений, антитромботическая терапия не имела существенных отличий, связанных с полом. Большинству больных рекомендовалась ацетилсалициловая кислота (табл. 9).

таблица 9.

Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> и проводимая антитромботическая терапия в зависимости от пола больных

Степень риска	Мужчины		Женщины	
	N	%	N	%
<b>Низкий риск (0 баллов по CHADS<sub>2</sub>)</b>				
<b>Пароксизмальная ФП</b>	<b>12</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>
назначена АСК	12	100	2	100
предшествующий прием АСК	12	100	2	100
<b>Умеренный риск (1 балл по CHADS<sub>2</sub>)</b>				
<b>Пароксизмальная ФП</b>	<b>46</b>	<b>11,8</b>	<b>9</b>	<b>5,1</b>
назначена АСК	43	93,5	8	88,9
назначен варфарин	3	6,5	1	11,1
предшествующий прием АСК	40	86,9	8	88,9
предшествующий прием ОАК	3	6,5	1	11,1
<b>Высокий риск (<math>\geq</math> балла по CHADS<sub>2</sub>)</b>				
<b>Пароксизмальная ФП</b>	<b>332</b>	<b>85,1</b>	<b>165</b>	<b>93,8</b>
назначен варфарин	146	43,9	32	19,4*
назначена АСК	179	53,9	130	78,8*
имелись противопоказания к ОАК	7	2,2	3	1,8
предшествующий прием АСК	249	75	119	72,1
предшествующий прием ОАК	3	0,9	2	1,2
<b>Всего получали варфарин</b>	<b>149</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>
Достигнуто целевое МНО	24	16,1	6	18,2
<b>Постоянная ФП</b>	<b>176</b>	<b>100</b>	<b>299</b>	<b>100</b>
назначен варфарин	29	16,5	13	4,3*
достигнуто целевое МНО	10	34,5	9	69,2*
назначена АСК	143	81,2	280	93,7*
имелись противопоказания к ОАК	4	2,3	6	2
предшествующий прием АСК	140	79,5	269	89,9
предшествующий прием ОАК	4	2,3	0	-

**Примечание:** АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение; \* -  $p<0,05$  по сравнению с мужчинами

Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для терапии фибрилляции предсердий, при сопутствующем сахарном диабете

Среди пациентов изученной когорты больные с СД 2 типа составили 20,2%. Группы больных с СД 2 типа и без СД были идентичны по полу и возрасту ( $p>0,05$ ).



Среди пациентов с СД было достоверно больше лиц с ИБС (93,8% против 87,7%, ( $p<0,05$ )); у большинства имелись симптомы ХСН (90% против 49,9% ( $p<0,05$ )), чаще имелось нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (18,6% и 7,1%, соответственно ( $p<0,05$ )). Пациентам с пароксизмальной формой ФП, при наличии СД 2 типа реже, чем больным без данного заболевания проводилась кардиоверсия. Это можно объяснить тяжестью органической патологии, ограничивающей назначение антиаритмических препаратов. После восстановления ритма больным с СД 2 типа для профилактики рецидивов ФП в 100% случаях назначался амиодарон. Это представляется оправданным в связи с распространенностью ИБС, осложненной ХСН, в том числе со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Достоверных различий в выборе антиаритмического препарата для контроля ритма не выявлено в виду малочисленности группы больных с СД 2 типа, получавшим антиаритмические препараты для удержания синусового ритма. Для контроля ЧСС и в той и в другой группе чаще преимущественно назначалась комбинация бета-адреноблокаторов и дигоксина.

Все больные с СД имели более 2-х баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, каждый пятый из них имел указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения (инсульт и транзиторная ишемическая атака). С учетом стратификации риска по шкале CHADS<sub>2</sub>, действовавшей на тот период времени, всем исследованным пациентам с СД было показано назначение оральных антикоагулянтов. В стационаре варфарин был назначен, лишь в 10,9% больных с СД 2 типа и 25,9% больных высокого риска, не страдавших СД ( $p<0,05$ ) (табл. 10).

таблица 10.

Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> и проводимая анти тромботическая терапия у больных с сопутствующим СД 2 типа и без него

Степень риска	С СД 2 типа		Без СД 2 типа	
	N	%	N	%
<b>Низкий риск (0 баллов по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>14</b>	<b>1,7</b>
назначена АСК	-	-	14	100
предшествующий прием АСК	-	-	14	100
<b>Умеренный риск (1 балл по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>55</b>	<b>6,6</b>
назначена АСК	-	-	51	92,7
назначен варфарин	-	-	4	7,3
предшествующий прием АСК	-	-	48	87,2
предшествующий прием ОАК	-	-	4	7,3
<b>Высокий риск (<math>\geq</math> балла по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>762</b>	<b>91,7</b>
назначен варфарин	23	10,9	197	25,9*
назначена АСК	181	86,2	551	72,3*
имелись противопоказания к ОАК	6	2,9	14	1,8
предшествующий прием АСК	152	72,4	615	73,8
предшествующий прием ОАК	2	0,9	7	0,8
<b>Всего получали варфарин</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>197</b>	<b>100</b>
Достигнуто целевое МНО	3	13	46	23,3*

**Примечание:** АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение; \* -  $p<0,05$  по сравнению с группой больных с СД 2 типа

Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения  
фибрилляции предсердий, в зависимости от возраста больных

В исследованной когорте больных с ФП в возрасте до 60 лет было 237 (22,8%) и старше 60 лет – 804 (77,2%) человек. Среди больных до 60 лет преобладали мужчины, составившие 76,4% (181 человек), на долю женщин приходилось 23,6% (56 человек). В группе старше 60 лет женщин и мужчин было равное количество: 47,9% (385 человек) и 52,1% (419 человек), соответственно. Различия в распределении больных по полу в изученных группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

Больные с ФП старше 60 лет достоверно чаще, чем больные в возрасте до 60 лет, страдали ИБС (100% против 51,5% ( $p < 0,05$ )), ХСН (65,7% против 32,1% ( $p < 0,05$ )), СД 2 типа (22,6% против 11,8% ( $p < 0,05$ )). У них в анамнезе чаще встречались указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения (11,6% против 2,1% ( $p < 0,05$ )).

Для долгосрочной антиаритмической терапии лекарственные средства были предписаны 100% (804 человек) больных старше 60 лет и 96,6% больных, не достигших 60 лет (229 человек) (табл. 11).

таблица 11.

Частота назначений антиаритмических препаратов для удержания синусового ритма и контроля частоты сердечных сокращений в зависимости от возраста больных

Препарат	До 60 лет		Старше 60 лет	
	N	%	N	%
Антиаритмические препараты, применявшиеся для удержания синусового ритма				
Всего	121		326	
Амиодарон	18	14,9	133	40,8*
$\beta$ -АБ	48	39,7	156	47,9
Ивабрадин <sup>1</sup>	8	6,6	0	-
Пропафенон	20	16,5	5	1,5*
Соталол	14	11,6	18	5,5*
$\beta$ -АБ + дигоксин <sup>1</sup>	0	-	5	1,5
$\beta$ -АБ + ЛГБ	13	10,7	9	2,8*
Антиаритмические препараты, применявшиеся для контроля ЧСС				
Всего	108		478	
Амиодарон	14	13	72	15,1
$\beta$ -АБ	34	31,5	40	8,4*
Пропафенон <sup>1</sup>	4	3,7	0	-
$\beta$ -АБ + амодарон	4	3,7	13	2,7
$\beta$ -АБ + дигоксин	52	48,1	353	73,8*

**Примечание:**  $\beta$ -АБ - бета-адреноблокаторы, <sup>1</sup> - не рекомендован, класс рекомендаций и уровень доказательства не указаны, \* -  $p < 0,05$  по сравнению с больными в возрасте до 60 лет

При анализе антиаритмических препаратов, применявшихся для контроля ритма, выявлены достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в частоте назначения пропafenона, соталола, сочетания бета-адреноблокаторов и лапаконитина гидробромида, значительно чаще использовавшихся в лечении пациентов в возрасте до 60 лет, а также в применении амиодарона, частота назначения которого существенно превалировала в группе пожилых больных. Таким образом, в группе больных до 60 лет в 93,4% случаях, среди пациентов старше 60 лет в 98,5% случаев для контроля ритма использовались рекомендованные препараты, при этом 53,7% препаратов в первой группе и 49,1% - во второй ( $p > 0,05$ ) были лекарственными средствами с высокой степенью эффективности для контроля ритма.

При выборе препаратов для контроля частоты сердечных сокращений как у пациентов, не достигших 60 лет, так и у больных в возрасте старше 60 лет, предпочтение отдавалось сочетанию дигоксина с бета-адреноблокаторами. Однако частота назначения данной комбинации была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в более старшей группе. В группе больных до 60 лет чаще, чем среди лиц старше 60 лет, применялись бета-адреноблокаторы ( $p < 0,05$ ). Кроме того, 3,7% больным младше 60 лет назначался пропafenон, не рекомендованный для контроля частоты сердечных сокращений. Таким образом, в группе больных до 60 лет в 96,3% случаях, среди пациентов старше 60 лет в 100% случаев для контроля ЧСС использовались рекомендованные препараты, при этом в 16,7% в первой группе и в 17,8% во второй применялся амиодарон в виде моно- и комбинированной терапии, не являющийся препаратом первой линии для контроля ЧСС

Общее число нерациональных назначений антиаритмических средств в группе до 60 лет составило 10,3%, в группе старше 60 лет – 1,5% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более качественной антиаритмической терапии у данной категории пациентов.

Риск развития тромбоемболий был выше среди больных старше 60 лет ( $p < 0,05$ ). Антитромботическая терапия в соответствии со степенью риска по CHADS<sub>2</sub>, проводимая в стационаре и на амбулаторном этапе, предшествующем госпитализации, представлена в таблице 12.

таблица 12

Риск тромбоемболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub> и проводимая антитромботическая терапия в зависимости от возраста больных

Степень риска	До 60 лет		Старше 60 лет	
	N	%	N	%
<b>Низкий риск (0 баллов по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>14</b>	<b>5,9</b>	0	-
назначена АСК	14	100	-	-
предшествующий прием АСК	14	100	-	-
<b>Умеренный риск (1 балл по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>55</b>	<b>23,2</b>	0	-
назначена АСК	51	92,7	-	-
назначен варфарин	4	7,3	-	-
предшествующий прием АСК	48	87,2	-	-
предшествующий прием ОАК	4	7,3	-	-
<b>Высокий риск (≥ балла по CHADS<sub>2</sub>)</b>	<b>168</b>	<b>70,9</b>	<b>804</b>	<b>100*</b>
назначен варфарин	77	45,8	143	17,8*
назначена АСК	87	51,8	645	80,2*
имелись противопоказания к ОАК	4	2,4	16	2
предшествующий прием АСК	131	78	636	79,1
предшествующий прием ОАК	2	1,2	7	0,9

<b>Всего получали варфарин</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>143</b>	<b>100</b>
Достигнуто целевое МНО	28	34,6	21	14,7*

**Примечание:** АСК – ацетилсалициловая кислота, ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение; \* -  $p < 0,05$  по сравнению с больными в возрасте до 60 лет

При оценке адекватности антитромботической терапии в группах лиц до 60 лет и старше 60 лет, имевших высокий риск инсульта, выявлены значимые отличия в применении оральных антикоагулянтов. Варфарин был назначен 45,8% (77 человек) больных старше 60 лет и в 17,8% (143 человека) больных до 60 лет, ( $p < 0,005$ ), противопоказания - были указаны лишь у 2,4% (4 человека) в группе до 60 лет и у 2% (16 человек) пациентов жилого возраста.

Таким образом, большинству больных с большим риском тромбоэмболических осложнений ФП (женщины, лица старше 60 лет, пациенты с СД 2 типа) в реальной клинической практике не назначается адекватная антитромботическая терапия, что еще больше увеличивает риск развития подобных исходов.

В заключение следует добавить, что результаты данного исследования представляют самостоятельный интерес, однако, еще больший интерес имеет сравнение этих результатов с европейскими данными. Проведенное исследование затрагивает целый ряд самых разных сторон кардиологии и клинической фармакологии. В ходе исследования были получены основные клинические и демографические характеристики больных ФП, данные о диагностике и лечении этой группы пациентов, определены основные проблемы, связанные с ведением больных ФП. Результаты данного исследования позволят внести вклад в оптимизацию фармакотерапии данной патологии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Среди больных с пароксизмальной ФП преобладали мужчины (68,9%) ( $p < 0,05$ ), с постоянной формой ФП - женщины (62,9%) ( $p < 0,05$ ); пароксизмальной ФП страдали более молодые пациенты ( $p < 0,05$ ). Основной нозологией при ФП независимо от ее вида являлись ИБС и АГ; признаки ХСН ( $p < 0,05$ ), нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ( $p < 0,05$ ) и сахарный диабет 2 типа ( $p < 0,05$ ) чаще встречались при постоянной форме ФП.
2. После внедрения рекомендаций ВНОК по лечению ФП 2005 г. при пароксизмальной ФП чаще стала выбираться тактика «контроль ритма» ( $p < 0,05$ ), снизилась частота кардиоверсий в сроки позднее 48 часов от развития пароксизма ( $p < 0,05$ ), увеличилась частота рационального назначения антиаритмических препаратов и их комбинаций как при тактике «контроль ритма» ( $p < 0,05$ ), так и при тактике «контроль ЧСС» ( $p < 0,05$ ). После внедрения рекомендаций пациентам с высоким риском развития тромбоэмболий начали назначаться оральные антикоагулянты. Однако уровень их назначения остается низким (29,8% при пароксизмальной ФП и 34,7% при постоянной ФП), а целевой уровень МНО достигается менее, чем у половины пациентов, получавших препараты данной группы
3. Антиаритмическая терапия постоянной ФП в КБ и МБ достоверно не отличалась. У всех больных с постоянной ФП независимо от типа стационара риск

тромбоэмболических осложнений расценивался как высокий. При этом в КБ адекватная профилактика тромбоэмболических осложнений оральными антикоагулянтами проводилась 34,8% больных, а в МБ только 0,6% ( $p < 0,05$ ).

4. Женщины с ФП достоверно старше мужчин ( $p < 0,05$ ). Клинический статус женщин с пароксизмальной ФП характеризуется большей тяжестью сердечно-сосудистой патологии: выше распространенность ИБС ( $p < 0,05$ ), частота перенесенных тромбоэмболических осложнений ( $p < 0,05$ ) и СД 2 типа ( $p < 0,05$ ). При постоянной форме ФП достоверных половых различий в клинической характеристике больных не выявлено. При терапии женщин с пароксизмальной ФП реже выбирается тактика восстановления и контроля синусового ритма ( $p < 0,05$ ) и проводится электрическая кардиоверсия ( $p < 0,05$ ). Оральные антикоагулянты при высоком риске развития тромбоэмболий женщинам назначаются реже независимо от вида ФП ( $p < 0,05$ ).

5. Пациенты с сочетанием ФП и СД 2 типа имеют более выраженную структурную патологию сердца. Среди них больше лиц с ИБС ( $p < 0,05$ ), чаще встречаются симптомы ХСН ( $p < 0,05$ ) и нарушения мозгового кровообращения в анамнезе ( $p < 0,05$ ). Различия в антиаритмической терапии ФП у больных с СД 2 типа и без него отсутствуют. Оральные антикоагулянты при наличии высокого риска больным с сопутствующим СД 2 типа назначаются реже ( $p < 0,05$ ).

6. Больные с ФП старше 60 лет достоверно чаще страдают ИБС ( $p < 0,05$ ), ХСН ( $p < 0,05$ ), СД 2 типа ( $p < 0,05$ ), имеют указания на перенесенное нарушение мозгового кровообращения ( $p < 0,05$ ). Нерациональные назначения антиаритмических средств в чаще встречаются у больных моложе 60 лет ( $p < 0,05$ ). Основным отличием в лечении пожилых пациентов является неоправданно низкая частота назначения оральных антикоагулянтов, которая почти в три раза ниже (17,8% против 45,8% ( $p < 0,05$ )), чем в группе пациентов до 60 лет, несмотря на достоверно более высокий риск инсульта.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

- 1 Рекомендовать создание регионального регистра больных ФП.
- 2 При разработке стандартов оказания медицинской помощи больным ФП необходимо учитывать результаты фармакоэпидемиологических исследований.
- 3 Обеспечить адекватный мониторинг коагуляции больным принимающим варфарин, включив в стандарты оказания медицинской достаточное количество определений МНО.
- 4 Рекомендовать проведение проспективных и ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований для внесения корректив в стратегию и тактику ведения пациентов с ФП для повышения качества оказания медикаментозной помощи больным.

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

### Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Изучение структуры и эффективности антиаритмических препаратов, используемых для фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий в отделении неотложной кардиологии / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 55 – 57.

2. Фармакоэпидемиологический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т.7. – № 2. – С. 177 – 184.
3. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы /Я.П. Довгалецкий, Л.Е. Кувшинова, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т.7. – № 5. – С. 628 – 636.
4. Риск тромбоэмболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, О.В. Решетько, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т.8. – № 5. – С. 675 – 680.
5. Половые особенности клинического статуса и фармакотерапии больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий / Н.В. Фурман, И.В. Грайфер, О.В. Решетько, П.В. Долотовская // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 30 – 37.

Статьи в научных сборниках и журналах:

1. Эффективность антиаритмических препаратов для купирования фибрилляции предсердий в реальной клинической практике / И.В. Грайфер // Материалы II Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых. «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» Вестник ВолгГМУ - 2010., приложение. – С. 4-5.
2. Фармакоэпидемиология антитромботических средств и оценка риска тромбоэмболии у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий / И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова // Материалы III Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых. «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии» Вестник ВолгГМУ - 2011., приложение. – С. 108-109.
3. Эпидемиология фибрилляции предсердий в кардиологическом стационаре / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Вестник аритмологии. – 2010., приложение А. – С. 48.
4. Особенности фармакотерапии больных с фибрилляцией предсердий в плановом отделении специализированного стационара / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Актуальные аспекты кардиологии. Сборник научных трудов. – Саратов, 2010. – С.47-52
5. Анализ структуры антиаритмической терапии фибрилляции предсердий в плановом кардиологическом отделении / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Материалы XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2010. – С. 516
6. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения фибрилляции предсердий в отделении неотложной кардиологии многопрофильной больницы / О.В. Решетько, И.В. Грайфер, Н.В. Фурман // Лекарственные средства. – 2010. – № 1. – С. 71 – 76.
7. Особенности терапии и распространенность фибрилляции предсердий в отделении неотложной кардиологии / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. – Т.9. – № 6, приложение 1. – С. 85

8. Гендерный анализ клинико-эпидемиологических показателей больных фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические стационары / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Н.Ф. Пучиньян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. – Т.10. – № 6, приложение 1. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – С. 82
9. Chronic heart failure and pattern of atrial fibrillation: comparative analysis / N. Furman, O. Reshet'ko; P. Dolotovskaya; I. Graifer; L. Malinova // European Journal of Heart Failure Supplements. 2012. – Vol.11., Supplement 1. – S29
10. Сравнение уровня риска тромбоэмболических осложнений у больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий при использовании прогностических шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASC в реальной клинической практике / Л.Е. Кувшинова, И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман, Я.П. Довгалевский // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – М., 2012. – С. 239-240.
11. Антитромботическая терапия постоянной и рецидивирующей фибрилляции предсердий и риска тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике / И.В. Грайфер, Л.Е. Кувшинова, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Материалы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии и нерешенные вопросы» – Самара, 2012. – С. 167-168

#### **Список принятых сокращений**

АГ	–	артериальная гипертония
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
КБ	–	клиническая больница
МБ	–	муниципальная больница
МНН	–	международное непатентованное наименование
МНО	–	международное нормализованное отношение
СД	–	сахарный диабет
ФП	–	фибрилляция предсердий
ХСН	–	сердечная недостаточность
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭХОКГ	–	эхокардиография