МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА "ОБЩА МЕДИЦИНА"

ДИСЕРТАЦИОНЕН

ТРУД

на

Д-р Анна Николаева Димитрова

за присъждане на ОНС „Доктор" в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт" по професионално направление 7.1. „Медицина" и научна специалност „Обща медицина" шифър 03.01.63

на тема:

СЪВРЕМЕННИ ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ С АКЦЕНТ ОБЩАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА

Научен ръководител:
Проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дмн

София, 2021

СЪДЪРЖАНИЕ

Съкращения 3

1. Въведение 6

2. Литературен обзор 11

Честота на ПМ в Европа и България 12

Епидемиология 14

Разпределение по възраст и пол 15

Придружаващи заболявания 17

Основни симптоми при ПМ 20

Терапевтичен подход при пациенти с ПМ 21

Лечение с ОАК 23

Предимства на пероралните антикоагуланти пред антитромбоцитната терапия 26

Преглед на използваните антикоагуланти за превенция на исхемични инциденти 28

Обобщение за НОАК 40

Регистри 41

За България 49

Сравнения и метаанализи 58

Предимства и недостатъци на НОАК 61

Интегриран подход при предсърдно мъждене 62

3. Цел, задачи, материал и методи на проучването 65

3.1. Цел 65

3.2. Задачи 65

3.3. Дизайн, материал и методи на проучването 66

4. Резултати.....80

А. Резултати от проспективно анкетно проучване.....80

Б. Резултати от неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване 91

5. Обсъждане 136

А. Световен опит.....136

Б. Данни за България 139

В. Насоки за бъдеща работа и въпроси, изискващи изясняване 150

6. Приноси на научния труд 161

7. Изводи и препоръки.....162

8. Публикации и участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд.....165

9. Библиография 167

СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

АХ – артериална хипертония
АН – артериално налягане
АСК – ацетилсалицилова киселина
АКБ – аортокоронарен байпас
БЕ – белодробен емболизъм
ВКА – витамин К антагонисти
ВЧК – вътречерепен кръвоизлив
ДАН – диастолно артериално налягане
ДВТ – дълбока венозна тромбоза
ЕКГ – електрокардиография
ЕхоКГ – ехокардиография
ЗД – захарен диабет
ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност
ИБС – исхемична болест на сърцето
ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт
КАБ – коронарна артериална болест
КПМ – клапно предсърдно мъждене
МИ – миокарден инфаркт
МСБ – мозъчносъдова болест
НОАК – нови орални антикоагуланти
НПАК – нови перорални антикоагуланти
НПОАК – нови перорални антикоагуланти
НКПМ – неклапно предсърдно мъждене
ОАК – орални антикоагуланти
ОПЛ – общопрактикуващ лекар
ОСН – обструктивна сънна апнея
ОКС – остър коронарен синдром
ПМ – предсърдно мъждене
ПКС – постоянен кардиостимулатор
ПКК – пълна кръвна картина
ПЗП – прясно замразена плазма
ПКИ – перкутанна коронарна интервенция

ПНМК – преходна недостатъчност на мозъчното кръвообращение
РСП – ревматичен сърдечен порок
САН – систолно артериално налягане
САП – стабилна ангина пекторис
СЕ – системен емболизъм
СН – сърдечна недостатъчност
ТИА – транзиторна исхемична атака
ФД – фармакодинамика
ФК – фармакокинетика
ФПК – фактор на протромбиновия комплекс
ХББ – хронична бъбречна болест
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване
ЦНС – централна нервна система

На латиница

ACA – Acetylsalicylic acid
ACC – American College of Cardiology
ACE – Angiotensin-converting enzyme
AF – Atrial fibrillation
APACHE-AF – Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation associated intra Cerebral Haemorrhage in patients with Atrial Fibrillation
ARB – Angiotensin II receptor blocker (ангиотензин-рецепторен блокер)
ARISTOTLE – Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
AV – Atrioventricular
ARNI – Angiotensin receptor/neprilysin inhibitors
BMI – Body mass index
CrCl – creatinine clearance (креатининов клирънс) CT computed tomography (компютърна томография) CV cardiovascular (сърдечно-съдов/а/о/и)
CHA_2DS_2–VASc score – Congestive Heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65-74, and Sex (female) (Застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 (по две), диабет, Инсулт (по две), съдова болест, възраст 65-74 и пол (женски)
ESC – European Society of Cardiology
EHRA – European Heart Rhythm Association
ENGAGE – Effective Anticoagulation with Factor Xa Next

ESC/ACC – European Society of Cardiology/American College of Cardiology
HASBLED – hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (> 65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each) (хипертония, абнормна бъбречна чернодробна функция (по 1 точка), инсулт, хеморагична анамнеза или предиспозиция, лабилно INR, напреднала възраст (> 65 години), едновременна употреба на опиати/алкохол (по 1 точка)
HFmrEF – Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction
HFpEF – Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrEF – Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
ICH – Intracerebral haemorrhage
INR – International normalized ratio
LVEF – Left ventricular ejection fraction
NOACs – Novel oral anticoagulants, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (невитамин К-антагонистичен перорален антикоагулант)
NYHA – New York Heart Association
OAC – oral anticoagulation/oral anticoagulant (перорална антикоагулация/перорален антикоагулант)
OR – odds ratio (отношение (коефициент) на вероятностите)
ORBIT – Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation
RE-CIRCUIT – Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to warfarIn in pulmonaRy Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted periproCedUral antIcoagulation sTrategy
RE-LY – Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
ROCKET-AF – Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
SEE – Systemic Embolic Events
SD – Standard deviation
SPAF – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
TTR – Time in the Therapeutic Range (време в терапевтични граници)
VAF/NVAF – valvular atrial fibrillation/ nonvalvular atrial fibrillation
VKA – vitamin K antagonist (витамин К-антагонист)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Най-честата аритмия в клиничната практика и фактор за мозъчен инсулт и системен тромбоемболизъм е предсърдното мъждене (ПМ). Очаква се удвояване на пациентите с ПМ в следващите 50 години. ПМ е свързано с два пъти повишен риск от смърт при жените и с 1.5 при мъжете.

Повод за написването на настоящия научен труд е обобщение на ограниченията и възможностите на терапията при пациенти с ПМ при прилагане в общата медицинска практика на орални антикоагуланти (ОАК), за превенция на мозъчен инсулт и системен тромбоемболизъм. Целта е събиране на информация и наблюдение на пациентите с предсърдно мъждене, достигнали до хоспитализация в кардиологично отделение, оптимизиране на терапията при отчитане на рисковите фактори за ПМ: ИБС, миокарден инфаркт, дислипидемия, АХ, ЗД, затлъстяване, клапни заболявания, хиперфункция на щитовидната жлеза, белодробно заболяване, сърдечна недостатъчност, тютюнопушене, възраст, намалена физическа активност, психоемоционален стрес. Всички тези фактори се наблюдават в общата медицинска практика.

Откриването на ПМ най-често се случва при преглед, свързан със сърдечно-съдова симптоматика, или при профилактичен преглед в кабинета на общопрактикуващия лекар, чрез електокардиографско изследване (ЕКГ). В ежедневната практика на ОПЛ при ПМ под 48 часа лекарят насочва пациента за евентуална регуларизация в кардиологично отделение или амбулаторно в спешен център. При ПМ над 48 часа ОПЛ насочва пациента за преценка към кардиолог, като съобразява възраст и придружаващи заболявания, здравноосигурителен и социален статус за предписване на антикоагулантна терапия. Пациентите с назначена антикоагулантна терапия от специалист кардиолог

се проследяват от ОПЛ. Отговорност на ОПЛ е: проследяване на чернодробни ензими, креатинин и нежелани лекарствени взаимодействия при рискови групи пациенти.

Множество организации (American College of Cardiology, American Heart Association, Heart Rhythm Society, European Society of Cardiology, Canadian Cardiovascular Society) разработват и издават насоки за най-добра стратегия в лечението на ПМ (Ръководни правила за поведение при ПМ на ACC/ACC/ESC 2001 г., 2006 г., 2010 г., 2012 г.,2016 г., 2020 г.). В България препоръчителни при избора на терапия при ПМ са Препоръките за поведение при ПМ на Европейското дружество по кардиология (ESC). Препоръките от 2010 година бяха обновени и допълнени през 2012, и по-късно през 2016 и 2020 година. През 2020 г. излезе нова препоръка за поведение при ПМ. След оценка и обобщение на публикуваните данни за лечение и превенция на усложненията от ПМ, екип от експерти разработва препоръки, които не заместват учебниците, а имат за цел да подпомогнат лекарите при избора им на най-добра стратегия за лечение. Използва се информация от клинични проучвания, метаанализи, ретроспективни и проспективни здравни регистри за изхода от терапията сред големи популации с преценка на съотношението риск/полза за специфичните диагностични и терапевтични подходи.

В България ежегодно се провеждат обучения за повишаване на квалификацията на общопрактикуващи лекари и специалисти кардиолози, както и в останалите специалности.

През последните години все по-голяма роля се отдава на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждене чрез откриване и овладяване на рисковите фактори и придружаващите сърдечно-съдови болести, с пълно участие на добре информирани пациенти, при съдействие от мултидисциплинарни

екипи, осигуряващи достъп до всички възможности и технологични инструменти. Като имащ най-близък контакт с пациента, тук именно е ролята на личните лекари от общата медицинска практика в организиране и провеждане, заедно с болния и неговите близки, на това интегрирано лечение. Разбиране на заболяването от пациента и добрата профилактика на усложнения на ПМ от страна на лекаря са в основата на доброто лечение.

Пациентите с предсърдно мъждене, хоспитализирани в кардиологично отделение, са групата от пациенти в една обща практика, на които трябва да се обърне по-голямо внимание и при които вложеното време и ресурси от страна на ОПЛ и здравната система ще имат изразен резултат в допълнителни години и в качество на живот без увреждания и инвалидизация.

В настоящата дисертация е използван комплексен подход към терапията на пациенти с неклапно ПМ. Описан е спектърът от пациенти с ПМ, хоспитализирани по всички причини в кардиологично отделение не само по водеща диагноза предсърдно мъждене, с придружаващи заболявания, рискови фактори за ПМ, проследени са промените в терапията им във времето, кардиоваскуларните събития и смъртността. Изследвани са предпочитанията сред българските лекари, насочени към ПМ, за избор на антикоагулантна терапия за превенция на тромбоемболични инциденти, като е обърнато внимание на познаване на етиологията на ПМ заедно с клапната патология.

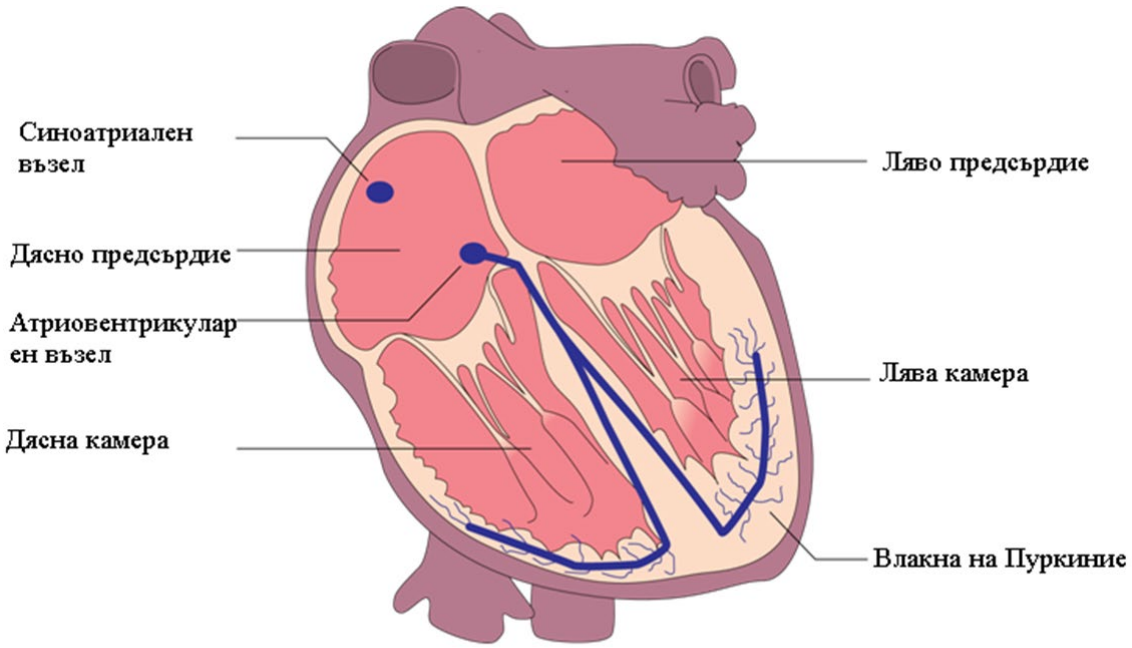
Проследяването е в продължение на 1 година след приема в Кардиологично отделение и продължаващо след дехоспитализията, за да се създаде база данни за решенията и резултатите от лечението на предсърдното мъждене. Регистрирани са усложненията на ПМ, придържането към терапията, преминаването от един антикоагулант към друг, преустановяването на терапията, нежеланите събития по време на проследяване.

Проведено е анкетно проучване на български лекари, лекуващи ПМ, по време на последващи обучения, през 2015 г. и през 2017 г. (една година след публикуването на новите препоръки на ESC през 2016), за избора между различни опции за профилактика на инсулт и системен емболизъм при ПМ. Установява се, че през 2017 г. процентът на лекарите, избрали терапевтична възможност в съответствие с препоръките на ESC, е много по-добър в сравнение с 2015 г. Това може да се дължи на ясното определяне на терапевтичното поведение с избягване на термина NVAF и на по-голямото внимание, което се отделя на ПМ в продължаващото медицинско обучение, като добре представената информация по време на последващи обучения постига яснота и добра информираност на лекарите.

Научният труд е написан в девет раздела. В раздел 2 се прави анализ на литературата по изследвания проблем. В раздел 3 са описани цел, задачи, клиничен контингент и методи на изследванията, които са основа на този научен труд. В раздел 4 се прави описание и анализ на резултатите. В раздел 5 се обсъждат резултатите. Формулират се въпроси, които остават нерешени и над които ще се работи в бъдеще. В раздел 6 са формулирани приносите на дисертационния труд. В раздел 7 се формулират основните изводи и препоръки в теоретичен и практичен аспект. В раздел 8 е представена библиография на използваната научна литература. Раздел 9 съдържа списък на авторските публикации, свързани с дисертационния труд.

Предсърдното мъждене е нерегулярно, дезорганизирано, електрическо активиране на предсърдията с висока честота (500-600 импулса в мин). Помпената дейност на предсърдията спира и голям брой електрически импулси се изпращат неравномерно към AV съединението. Част от тях се провеждат към камерите, които изпадат в безразборни съкращения, най-често с увеличена

честота, наречена пълна аритмия. Според своето протичане предсърдното мъждене е с пристъпна или трайна (хронична) форма. Електрофизиологичният механизъм най-често е тип re-entry (фиг. 1.1).



Фигура 1.1

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Най-честият тип аритмия е предсърдното мъждене, засягащо 3% от населението над 20 год. и важна причина за хоспитализация [1]. През следващите 50 години, със застаряване на населението и увеличаване продължителността на живота, се очаква удвояване на пациентите с ПМ [1]. Чрез тромбообразуване предсърдното мъждене предизвиква инсулт и системен емболизъм с последствие намалено качество на живот [1, 2]. ПМ е свързано с два пъти повишен риск от смърт при жените и 1,5-кратно при мъжете и с повишена заболямост от сърдечна недостатъчност и инсулт [4, 5, 6]. Чрез антикоагулация може да се намали рискът от инсулт, но въпреки това сърдечно-съдовата смъртност, например поради сърдечна недостатъчност, не намалява при пациенти с ПМ, третирани в съответствие с текущите препоръки [7]. Новите перорални антикоагуланти (НПАК), както и терапията с витамин К антагонисти (синтром и варфарин) са възможна терапия за профилактика [8]. Одобрени за използване в Европа са НПАК – директният тромбинов инхибитор дабигатран и антифактор Ха инхибиторите ривароксабан, апиксабан и едоксабан. Получените резултати от проучванията ARISTOTLE (apixaban) [9, 10], ROKET AF (rivaroxaban) [11], RE-LY (dabigatran) [12, 13] и ENGAGE AF-TIM (edoxaban) са доказателство за техните предимства, в сравнение с ВКА при пациенти с неклапно ПМ (НКПМ – което не е свързано с ревматична клапна болест, митрална стеноза или с имплантирани клапни протези). За ВКА са характерни: тесен терапевтичен диапазон, хранителни и лекарствени взаимодействия, бавно начало и преустановяване на действието, които изискват редовно следене на антикоагулацията, про-

менлива и непредсказуема ФК/ФД [14, 15]. НПАК са доказано ефективни колкото ВКА за превенция на инсулт, по-лесни са за използване поради това че нямат нужда от лабораторен контрол, имат по-добра безопасност, предсказуема ФК/ФД, предизвикват по-малко интракраниални кръвоизливи и са с тенденция към намаляване на инцидентите на голямо кървене [16]. В новите препоръки на ESC/ACC се препоръчва НОАК пред ВКА при повечето пациенти с НКПМ на базата на отчетената нетна клинична полза [17].

Честота на ПМ в Европа и България

Броят на мъжете и жените с ПМ през 2010 година в целия свят е бил съответно 20.9 милиона и 12.6 милиона, като по-висока е била честота в развитите страни [1, 2]. В европейските страни и САЩ един на четирима развива ПМ, и то в средна възраст. Поради тази причина след 10 години се очаква при 120 000–215 000 новодиагностицирани пациенти с ПМ годишно, общият брой в Европейския съюз да нарасне до 14–17 милиона. Регистрира се приблизително 3% разпространение на ПМ при лица на 20 или повече години, с по-голямо преобладаване при по-възрастни с хипертония, сърдечна недостатъчност, коронарна артериална болест (КАБ), клапна сърдечна болест, затлъстяване, захарен диабет или хронична бъбречна болест (ХББ). По-добро откриване на безсимптомно ПМ, както и повишение на средната възраст и предразполагащите състояния сред популацията повишават честотата на ПМ [18, 19].

В медицинската практика най-честото ритъмно нарушение е предсърдното мъждене (ПМ). От проведени епидемиологични изследвания се установява, че над 6,5 милиона пациенти от Европа [18, 19] и САЩ [21, 22] са с предсърдно мъждене – над 4 милиона в европейските страни и над 2,3 до 2,5 милиона в САЩ. С възрастта определено нараства честотата на това ри-

тъмно нарушение. Има данни от много изследователи: при хора до 35-годишна възраст 2-3 на 1000 са с мъждене, от 55 до 65 години вече са 30-40 на 1000, а над тази възраст стръмно нарастват до 50-90 на 1000; според други автори честотата на предсърдното мъждене при възрастови групи над 65 години е над 4,7%, а над 80 години – 8,8%. При проследяване от 5 до 15 години в две проучвания при хора над 60 години се установява болестност от 5 до 9% [21, 22]. Във Фрамингамското проучване 2325 мъже и 2866 жени на възраст от 30 до 62 г. със сърдечно-съдово заболяване или с рискови фактори са проследени за 22 години [21]. Предсърдно мъждене възниква при 1,89% (49 мъже, 49 жени), като само при една трета от пациентите не се установява сърдечно заболяване [22].

Данните за България са от национален, ретроспективен, многоцентров, епидемиологичен регистър на болестите [23] от 2009 г. Изграден е въз основа на представителна извадка от пациентска листа на 24 ОПЛ, намиращи се в цялата страна, при съотношение на градско/селско населението, сходно с данни от Националния статистически институт. От 35 987 пациенти над 18 г. са регистрирани 1130 българи с предсърдно мъждене, което е 3,14% от изследваното население. Пароксизмално предсърдно мъждене се установява при 378 българи, което е 1,05% от изследваното население и 33,45% (SD 0,47) от общата група с предсърдно мъждене. Персистиращо предсърдно мъждене се установява при 336 българи, което представлява 0,93% от изследваното население и 29,73% (SD 0,46) от общата група с предсърдно мъждене. Перманентно предсърдно мъждене се установява при 416 българи, т.е. 1,16% от изследваното население и 36,82% (SD 0,48) от общата група с предсърдно мъждене [23].

Епидемиология

Рискът от усложнения от ПМ при жени (особено при по-голяма възраст при жените, които могат да са по-симптомни от мъжете) и мъже (които имат повече придружаващи заболявания) дори когато са лекувани с антикоагуланти, е подобен. Поради това нуждата от прилагане на ефективни диагностични методи и диагностични подходи е еднаква при мъжете и жените. Чрез антикоагулация значително може да бъде намалена смъртността от инсулт, докато други видове сърдечно-съдова смъртност, например поради сърдечна недостатъчност или внезапна смърт, остават чести дори и при пациенти с AF, лекувани според сегашните препоръки. Поради сърдечна недостатъчност и инсулт ПМ е свързано и с повишена морбидност. От официални проучвания при 20–30% от случаите пациентите с исхемичен мозъчен инсулт имат ПМ, диагностицирано преди, по време на или след началното събитие. Преките разходи от ПМ са достигнали приблизително 1% от общите разходи за здравеопазване в Обединеното кралство и 6.0–26.0 милиарда долара в САЩ [24] през 2008 г. и се дължат на свързани с ПМ усложнения (напр. инсулт) и разходи за лечение (напр. за хоспитализации) [36, 37]. Тези разходи ще нараснат драстично, ако не се прилагат своевременна и ефективна превенция и лечение на AF.

Заболяемостта е значителна въпреки постигнатия напредък. Рязкото намаляване на смъртността при пациенти с AF е благодарение на перорална антикоагулация (OAC) с витамин К антагонисти (VKAs) или с невитамин К антагонистични перорални антикоагуланти (NOACs). Контрол на ритъма и контрол на честотата подобряват симптомите на AF и биха могли да съхранят сърдечната функция, но не са демонстрирали редукция на дългосрочната заболяемост или смъртност. В добре контролирани съвременни рандомизирани клинични изпитвания при AF средната годишна честота на инсулта е

близо 1.5%, а средногодишната смъртност е около 3% при антикоагулирани пациенти с AF. В реалния живот смъртността може да бъде различна (по-висока и по-ниска). По-малка част от тези смъртни случаи са свързани с инсулт, докато внезапната сърдечна смърт и смъртта от прогресираща сърдечна недостатъчност са по-чести, което подчертава нуждата от интервенции извън антикоагулацията [25, 26].

Разпределение по възраст и пол

Преобладаването на ПМ в развитите и развиващите се страни при жените е по-ниско, но рискът от смърт е подобен или по-голям, отколкото при мъже с ПМ. Дори и на терапия с антикоагулант, жените с ПМ, които имат допълнителни рискови фактори (особено по-напреднала възраст), са с по-висок риск от мъжете да получат инсулт. Жените с диагностицирано ПМ може да бъдат по-симптомни от мъжете и са типично по-възрастни, с повече придружаващи болести. И при двата пола хеморагичният риск на фона на антикоагулационна терапия е еднакъв. Наблюдения подчертават нуждата от предлагане на ефективни диагностични средства и терапевтични подходи в еднаква степен при жени и мъже [4].

Механизми, водещи до ПМ

Основни механизми за възникване на аритмиите: нарушено генериране на възбудни импулси, нарушено провеждане на вече образувани импулси (микро- и макро-re-entry), комбинация и от двете нарушения. Кръг тип re-entry може да се оформи, където има нормални анатомични разклонения или при повторни съединения. Този кръг може да се оформи както на малка площ в миокарда, така и между предсърдия и камери. Няколко условия са необхо-

дими за възникване на re-entry разклонения на преводната система с нормален път: абнормен път на провеждане, абнормен път с еднопосочен блок и синхронизиране на импулса, идващ по нормален път.

Спонтанното зараждане на импулс в клетките на миокарда, поради особеностите на клетъчните мембрани и акционни потенциали, определя сърдечния ритъм, а основен водач е синусовият ритъм. Синусовият възел е разположен високо в ДП. След зараждането на импулса в ДП, той се разпространява радиално по възбудно-проводната система на сърцето. Предсърдното мъждене се дължи на re-entry механизъм в предсърдния миокард. Има хаотично съкращение на отделните участъци, няма синхронизация в съкращенията и се понижава помпената функция на ЛП и ЛК.

Класификация на ПМ [8]

Въз основа на клиничната картина и продължителността на ПМ се разграничават 5 вида:

1. Диагностицирано за първи път
2. Пароксизмално
3. Персистиращо
4. Дълготрайно персистиращо
5. Перманентно

Рискови фактори

Познаването и овладяването на рисковите фактори за ПМ, на сърдечно-съдовите болести и другите придружаващи заболявания са основно средство за превенцията му. Рисковите фактори се делят на некоригируеми и коригируеми. Заболявания като артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, клапни заболявания, митрална стеноза, миокарден инфаркт, дисфункция на щитовидната жлеза, захарен диабет, хронична бъбречна болест, белодробно

заболяване, ХОББ са коригируеми. Към некоригируемите фактори спада генетичното предразположение, за което малко се говори, тъй като не могат да бъдат препоръчани рутинни тестове за чести генни варианти, свързани с ПМ. Коригируеми фактори са: тютюнопушене, алкохолна консумация, намалена физическа активност, дислипидемия, повишен общ холестерол, повишени триглицериди, психоемоционален стрес, повишен BMI (затлъстяване). Некоригирими фактори са: пол, възраст и генетична предразположеност [27, 28, 29, 30, 31].

Придружаващи заболявания

Затлъстяване. Увеличава риска от ПМ в зависимост от индекса на телесната маса (BMI). Пациентите могат да имат повишена симпатикова активност и възпаление, както и по-голяма мастна инфилтрация на предсърдията и по-голяма LV диастолна дисфункция. Затлъстяването е рисков фактор за тромбоемболизъм и смърт при пациенти с ПМ. По данни от проучвания при пациенти със затлъстяване и ПМ, 10-15 кг редукция на теглото довежда до по-ниска честота на рецидивите на ПМ и по-лека симптоматика [32, 33, 34]. Данни от тези проучвания показват позитивен ефект от редукция на теглото.

Сърдечна недостатъчност. При много пациенти едновременно се откриват сърдечна недостатъчност и ПМ. Те са свързани с общи рискови фактори и патофизиология. Структурното ремоделиране и общи неврохормонални механизми обострят СН при ПМ. Болни със сърдечна недостатъчност със запазена левокамерна изтласкваща фракция {LV изтласкваща фракция (LVEF) ≥ 50%} и намалена изтласкваща фракция (LVEF < 40%) са с по-лоша прогноза, включително повишена смъртност, когато имат и ПМ. Данни за пациентите с междинна изтласкваща фракция (HFmrEF; LVEF 40–49%) все още се събират. За да се подобри качеството на живот и да се предотвратят инциденти с неблагоприятен изход, независимо от LVEF, общия подход по отношение на поведението

при пациенти с ПМ не се различава от този при пациенти без СН. Единствената терапия при пациенти с висок риск от инсулт е подходящата антикоагулантна терапия. При пациенти с HFrEF към антикоагулантната терапия за ПМ се добавят: ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE), инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери (ARBs), минералкортикоидни антагонисти, дефибрилатори, сърдечна ресинхронизираща терапия и комбинирана ангиотензин-рецепторна неприлизинова инхибиция (ARNI) от препоръките за лечение на СН. Контролът на сърдечната честота с бета-блокери и дигоксин е подходящ при HFrEF, а поради негативния инотропен потенциал верапамил и дилтиазем не се препоръчват. От множество рандомизирани проучвания и метаанализи се установява липса на намаляване на смъртността с бета-блокери спрямо плацебо при лица с ПМ. Дигоксинът показва неутрален ефект върху смъртността при пациенти с ПМ и сърдечна недостатъчност [35, 36].

Хипертония. Неконтролираното артериално налягане при ПМ може да повиши риска от инсулт и хеморагични инциденти. Добрият контрол на АН при пациенти с ПМ е част от терапията за намаляване на усложненията. Ремоделирането при пристъпно ПМ може да се предотврати чрез инхибицията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Благоприятният ефект на ACE инхибиторите или ARBs при симптоматичното ПМ, заедно със сърдечна недостатъчност, се установява от рандомизирани проучвания, но не предотвратява рецидивите на ПМ [37, 38].

Клапна болест. Тя повишава риска от тромбообразуване, който вероятно също допринася за риск от инсулт при пациенти с ПМ. Пациентите с ПМ и вариант на клапно засягане са приблизително 30%, което се установява често само с ехокардиография. Както при ПМ и СН, така и при клапна болест и ПМ, те често взаимодействат помежду си. Пациентите с ПМ се делят на две групи: с „клапно“ и „неклапно“ ПМ. Клапното ПМ е при пациенти, които имат ревматична клапна

болест (предимно митрална стеноза) или механични клапни протези. За всички останали без митрална стеноза можем да се говорим като специфични подлежащи състояния, причина за ПМ [39, 40].

Обструктивната сънна апнея. Патофизиологичните механизми при обструктивна сънна апнея, като автономна дисфункция, хипоксия, хиперкапния и възпаление, промени в интраторакалното налягане, могат да доведат до ПМ. Голяма част от пациентите с ХОББ страдат от предсърдни тахикардии, в частност ПМ. Прилаганото често лечение с теофилин може да доведе до ПМ, затова неселективните бета-блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с бронхоспазъм. Признаците на ОСН трябва да се имат предвид при всички пациенти с ПМ [41, 42, 43].

Захарен диабет. Поради общи рискови фактори често ПМ и ЗД съществуват заедно. Те често водят до висок риск от тромбоемболизъм. При диабетици лечението с метформин е свързано както с понижен риск от ПМ, така и с понижен риск от инсулт. Ретинопатията при диабет е мярка за тежестта на болестта, която не увеличава риска от очна хеморагия при лечение с антикоагуланти [44].

Хронична бъбречна болест. Според препоръките с цел откриване на бъбречна болест и подпомагане на правилното дозиране на терапията за ПМ е необходима периодична оценка на бъбречната функция чрез изследване на серумен креатинин или креатининов клирънс при всички пациенти с ПМ. Трябва минимум веднъж годишно да се извършва изследване на бъбречната функция с цел откриване на хронична бъбречна болест.

Стадиране на ХБЗ според препоръките на KDIGO (Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative) – 2012 (**табл. 2.1**) [45].

Таблица 2.1

ГФ (ml/min/1.73 m^2)		
G1	Над 90	Нормална или висока
G2	60–89	Леко намалена
G3a	45–59	Леко до умерено намалена
G3b	30–44	Умерено до силно намалена
G4	15–29	Силно намалена
G5	Под 15	Бъбречна недостатъчност

Основни симптоми при ПМ

ПМ влошава качеството на живот на пациентите. Те имат разнообразни симптоми като сънливост, палпитации, диспнея, стягане в гърдите, нарушения на съня и психосоциален дистрес. Значително се затруднява оценката на качеството на живот от липсата на специфични показатели. Използва се EHRA симптомна скала според тежестта на симптомите. Тя може да се прилага при вземане на решение за профилактика на пациентите [19].

Диагностика на ПМ

ПМ се диагностицира най-лесно чрез електрокардиограма, показваща характерния образ на ПМ: неправилни и неравномерни интервали и липса на р-вълни. Минималният период за ПМ е 30 сек по ЕКГ и холтер-ЕКГ. Голяма част от пациентите имат симптомни, а друга част безсимптомни епизоди на ПМ. При тези с безсимптомните епизоди поради неоткриване на ПМ и съответно неприлагане на антикоагулантна терапия не се предотвратяват част от тежките последствия, като инсулт и смърт. Поради тази причина е необходимо продължително ЕКГ мониториране, което увеличава възможността да

се диагностицира безсимптомно ПМ. То е обект за продължаващи проучвания за определяне и промяна в подхода на лечение (да се започне или не антикоагулантна терапия). С навлизане на новите технологии (смарт часовници, смартфони и др., имплантиране на ПКС с предсърден електрод) се увеличава възможността за откриване на безсимптомно ПМ [46].

Препоръчан е скрининг за ПМ чрез рутинно ЕКГ изследване на пулсова честота при пациенти на възраст над 65 год. При пациенти с ТИА или инсулт препоръката е за кратък ЕКГ запис, последван от ЕКГ мониториране за повече от 72 часа. Системният ЕКГ скрининг е наложителен при пациенти над 75 години или при тези с висок риск от инсулт [47]. Краткотрайните ежедневни ECG записи повишават откриването на ПМ сред население на възраст над 75 години [48].

Терапевтичен подход при пациенти с ПМ

Три основни терапевтични цели съществуват при подхода за лечение на ПМ – възстановяване и задържане на синусовия ритъм, контрол на камерната честота и профилактика на тромбообразуването.

Първичната помощ е мястото, което предимно посещават пациентите със симптоми на ПМ. В тези служби им се правят първична неинвазивна оценка (възможност за ЕКГ) и преглед. Общият подход при тези пациенти включва: изследване на сърдечна честота, регистриране наличие на провокиращи фактори и подлежащи сърдечно-съдови заболявания (артериална хипертония, ЗД, нарушения на функцията на щитовидната жлеза и други), оценка за хемодинамична нестабилност, отчитане на симптомите и вземане на решение за контрол на ритъма, намаляване риска от инсулт и необходимост от антикоагулантна терапия [49].

Съвместната работа на лекари от първичната медицинска помощ, специалисти кардиолози, невролози, сърдечни хирурзи с помощта и важната роля на пациента и неговите близки, информираността по отношение на провежданата терапия, контролът и решения са в основата на постигане удължено и с по-добро качество живот на пациента [50].

Пациентът има централна роля в процеса на оказване на помощ при ПМ, защото се изисква промяна в начина на живот, тъй като лекарят отговаря за медицинската част, т.е. терапията, а информираността на пациента се описва като споделена отговорност. Ролята на специалистите и неспециалистите от първичната помощ за превенция на инсулт включва: първоначално лечение на ПМ, следене изпълнението на терапевтичната схема, оптимизиране на знанията на пациента относно неговото заболяване и осигуряване достъп до специализирана помощ. С навлизането и широкото използване на новите технологии се предоставя свободен достъп до смартфон приложения и дигитални средства за вземане на съвместни решения между здравни специалисти и пациенти. Прави се комплексна оценка на сърдечно-съдовия статус на пациента – анамнеза, обективно състояние, риск от инсулт и от тромбоемболизъм. Назначават се параклинични изследвания, свързани с тиреоидна, бъбречна функция, електролити и ПКК. Трансторакална ехокардиография би могла да се използва за откриване на структурни болести като например клапни заболявания. Трансезофагиалната ехокардиография е полезна за оценка на клапна сърдечна болест и откриване на вътрекухинни сърдечни тромби [51].

Проследяването на пациентите с ПМ се осъществява в първичната медицинска помощ от специално обучени сестри, общопрактикуващи лекари и се координира със специалисти кардиолози или електрофизиолози. Приетият план за проследяване трябва да осигурява участието на болния и при необходимост адаптиране на терапията. Това включва документиране с ЕКГ,

прецизна анамнеза, обстоен клиничен преглед, обсъждане на придружаващи заболявания и по преценка на специалист кардиолог или специалист по предсърдно мъждене продължително ЕКГ мониториране от 24 до 72 часа и ехокардиография [51].

Лечение с ОАК

Терапията с ОАК може да удължи живота на пациенти с ПМ, като предотвратява част от исхемичните инсулти и тромбоемболизма. Използването на АСА при пациенти с инсулт като универсална терапия не превъзхожда тази с ОАК [52]. Различни причини могат да доведат до преждевременно спиране на терапията с ОАК. Най-честите са събития на кървене, финансови съображения, непоносимост към медикамента и нежелание за прием [53]. Хора с психични нарушения са рискови за отказ от антикоагулантна терапия. Аспиринът не предотвратява ефективно инсулт и други тромбоемболии при ПМ, а хеморагичният му риск не се различава от този при терапия с ВКА и НОАК. При възрастни пациенти, приемащи АСА, рискът от кървене е значително по-висок [54, 55, 56].

Предварителното изясняване на ползата от лечение с ОАК при ПМ, независимо че не може да бъде усетена пряко, ще допринесе за по-широкото им използване.

За предписване и оценка за безопасност на ОАК при пациенти с ПМ се използват две скали. Те дават две стойности, индивидуални за всеки пациент.

Таблица 2.2. Скала CHA_2DS_2-VASc за определяне на риска от исхемичен инцидент

CHA_2DS_2-VASc критерии	Точки
ЗСН левокамерна дисфункция	1
Хипертония	1
Възраст ≥ 75 години	2
Захарен диабет	1
Инсулт, ТИА, тромбоемболизъм	2
Съдово заболяване	1
Възраст 65-74 години	1
Женски пол	1
Максимален брой точки	9

CHA_2DS_2-VASc скор опростява началното решение за прилагане ОАС при пациенти с ПМ (**табл. 2.2**). Пациенти без клинични рискови фактори за инсулт не се нуждаят от антитромбозна терапия, докато пациенти с рискови фактори за инсулт (т.е. CHA_2DS_2-VASc скор 1 или повече за мъжете и 2 или повече за жените) имат необходимост от ОАС. По-слабо потвърдени рискови фактори за инсулт включват нестабилно нормализирано отношение (INR), предшестваща хеморагия или анемия и ниско време в терапевтични граници (TTR) при пациенти, лекувани с ВКА. При мъже с CHA_2DS_2-VASc скор 1 и жени със скор 2 се търси баланс между очакваната редукция на инсулта, хеморагичния риск и предпочитанията на пациента. Възрастта (65 или повече години) води до относително висок и непрекъснато нарастващ риск от инсулт и системен емболизъм, особено когато е в комбинация с други рискови фактори, като сърдечна недостатъчност и пол. Следователно, прецизирането на риска, както и предпочитанията на пациента, трябва да се имат предвид при вземането на решение за антикоагулация при пациенти с един-единствен CHA_2DS_2-VASc рисков фактор, извън женския пол. Женският пол не повишава риска от инсулт в отсъствие на други рискови фактори [57, 58].

HAS-BLED score – хеморагичен рисков скор (табл. 2.3)

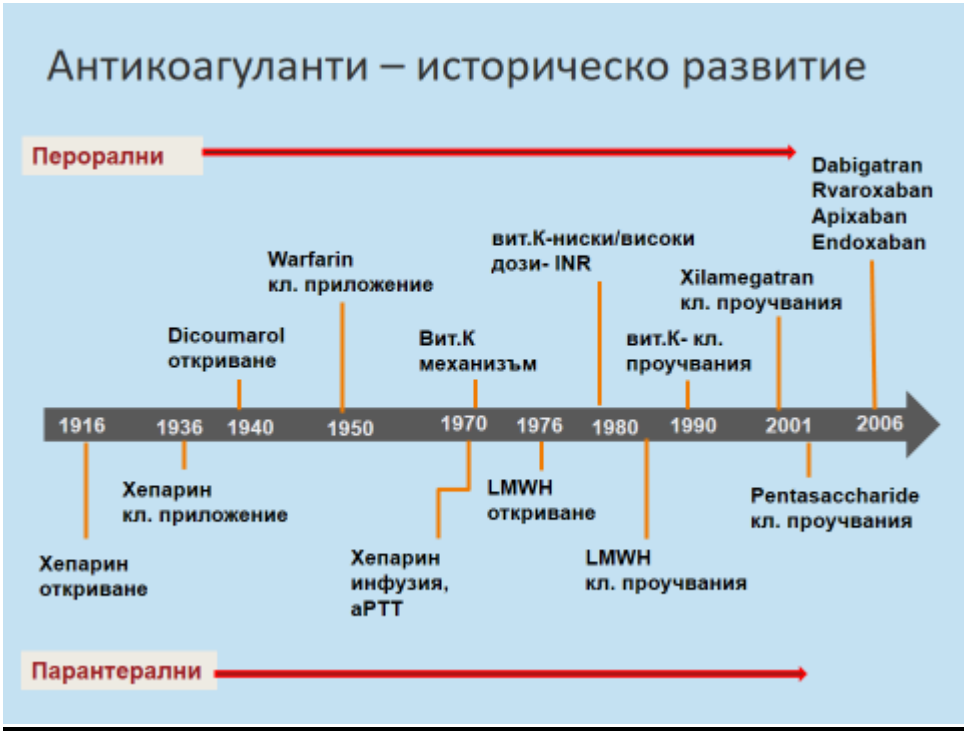
Този скор включва хипертония, абнормна бъбречна/чернодробна функция (по 1 точка за всяка), инсулт, анамнеза за хеморагия или предиспозиция, лабилен

INR, възраст (> 65 години), едновременна употреба на лекарства, увеличаващи риска от кървене/алкохол (по 1 точка за всяко). Напредналата възраст например е един от най-важните общи предиктори на исхемичен инсулт и хеморагии при пациенти с ПМ. Високият хеморагичен риск по принцип не трябва да води до въздържане от ОАС. Хеморагичните рискови фактори трябва да се идентифицират, а коригируемите – да бъдат наблюдавани и лекувани [59, 60].

Таблица 2.3. Предотвратяване на исхемични инциденти при ПМ С ОАК

HAS-BLED критерии	Точки
Хипертония (SBP >1 60 mm Hg)	1
Бъбречна или чернодробна дисфункция (всяко дава 1 точка)	1 или 2
Инсулт	1
Кървене	1
Нестабилен INR	1
Възраст на 65 години	1
Прием на лекарства или алкохол (всяко дава 1 точка)	1 или 2
Максимален брой точки Сбор ≥ 3 висок риск от кървене	9

Първите използвани антикоагуланти при пациенти с ПМ са варфарин и други ВКА (**фиг. 2.1**). Терапията с тях значително намалява риска от инсулт и смъртност, в сравнение със случаите, при които са приемани АСА или са останали без терапия. Приложението на ВКА, сравнено с ОАК, е ограничено от множество лекарствени взаимодействия, тесния терапевтичен диапазон и трудното поддържане на ТТР, което налага контрол и корекция на дозата. ВКА са единственото лечение с потвърдена безопасност при пациенти с ПМ и ревматична клапна болест (митрална клапна болест и/или механична клапна протеза). ВКА антагонистите са единствената антикоагулантна терапия при пациенти с ХБЗ и намалена гломерулна филтрация под 30 [61, 62].



Фигура 2.1

Витамин К антагонистите блокират формирането на много вит. К-зависими коагулационни фактори (II, VII, IX, и X), докато НОАК блокират активността на едно-единствено стъпало в коагулационната каскада. За превенция на инсулт при ПМ НОАК са разделени на два класа: перорални директни тромбинови инхибитори (дабигатран) и перорални директни инхибитори на фактор Xa (ривароксабан, апиксабан, едоксабан).

Предимства на пероралните антикоагуланти пред антитромбоцитната терапия

Пероралната антикоагулация с вит. К антагонисти е ефективна (ОАК) при предсърдно мъждене, но е необходимо мониториране за поддържане на международното нормализирано съотношение в терапевтичния диапазон. Изследвания показват различия във времето в терапевтичен диапазон (TTR) в различните държави при употреба на ОАК. Такова изследване е ACTIVE W с използване на клопидогрел плюс Аспирин спрямо ОАК за изчисляване на

средната стойност на TTR в 526 центъра от 15 страни. В центровете е установено разнообразие в TTRs. При пациенти с TTRs под средните стойности не се демонстрира полза от лечението, сравнено с клопидогрел плюс аспирин спрямо ОАС. Намаление на съдовите събития при TTR спрямо медианата на проучването е в полза на ОАК. Дори между различните клинични центрове съществуват различия при използването на ОАК и поддържането в терапевтичен диапазон. Различен праг има в центрове (оценен между 58 и 65%), над който се отчита полза от ОАК спрямо антитромбоцитна терапия [63, 64]. Използването на перорална антикоагулантна терапия при ПМ намалява риска от инсулт. Целта на проучването ACTIVE W е да се оцени риска от инсулт и смъртност при използването на варфарин и връзката с времето в терапевтичен интервал на международно нормализирано съотношение (INR). Включени са пациенти от обща практика във Великобритания на възраст от 40 години и по-възрастни. За лекуваните пациенти с варфарин е изчислено времето в терапевтичен диапазон. Изследвани са 27 458 пациенти, лекувани с варфарин (три измервания на INR), спрямо 10 449, които не са лекувани с антитромботична терапия. В TTR са били 63% при лечение с варфарин. Процентът не показва зависимост от CHA_2DS_2-VASc, възраст и пол. Времето в терапевтичен диапазон поне 70% намалява риска от инсулт със 79%, спрямо пациентите с TTR под 30%. Значително е намалението на смъртността в групата с терапевтичен диапазон над 70%. С намаление на риска от инсулт се свързва добрият антикоагулационен контрол [65].

Увеличена честота на определяне на нивото на INR при пациенти, лекувани с варфарин, е свързана с намалена честота на инсулт и смъртност. Ретроспективно проучване проследява пациенти, приети с диагноза НКПМ, лекувани с варфарин в терапевтичен диапазон или невитамин К антагонист.

Сравнявани са пациенти, лекувани с варфарин (> 5 теста за INR), с умерен и висок риск от инсулт, с неполучаващи варфарин. Крайни точки: времето до настъпване на инсулт или смърт. Отчита се значително подобрение във времето до инсулт при пациенти с INR контрол над 70%, когато са били в терапевтичен диапазон (2,0 до 3,0) в сравнение с групата, лекувана с невитамин К антагонист. Общата преживяемост е значително подобрена за всички групи, лекувани с варфарин, с INR контрол над 40% от времето в диапазона. В групата на пациентите с INR контрол над 70% от времето се установява значително намален риск от инсулт. Пациентите на лечение с варфарин непрекъснато трябва да се следят, за поддържане на терапевтичен INR с цел намаление на инцидентите от инсулт и смърт [66].

Преглед на използваните антикоагуланти за превенция на исхемични инциденти

Warfarin е най-често използваният ВКА:

- Бързо се абсорбира от гастроинтестиналния тракт
- Притежава висока бионаличност – достига максимална кръвна концентрация 90 мин след приемане през устата
- Времето му на полуживот е t½ = 36–42 часа
- Циркулира свързан с плазмените протеини (предимно албумин) и се акумулира в черния дроб, където се метаболизира
- ВКА са в основата на антикоагулантната терапия над 50 години
- Исторически това е ключова терапия за превенция на инсулт при пациенти с ПМ

Ограничения на традиционните антитромботични средства

С традиционните средства много пациенти не получават ефективна антитромботична профилактика:

- ASA: недостатъчна защита при пациенти с висок риск от исхемични инциденти

- VKA: тесен терапевтичен диапазон плюс хранителни и лекарствени взаимодействия, бавно начало и преустановяване на действието; изисква редовно следене на антикоагулацията, променлива и непредсказуема ФК/ФД
- Само половината от пациентите, отговарящи на условията за антикоагулация, действително използват варфарин
- Интракраниална хеморагия се наблюдава при > 10% от антикоагулираните пациенти

Витамин К антагонисти (acenocoumarol, warfarin и phenprocoumon) повлияват синтеза на ф. II, VII, IX, X, pr. C, S

Дозата е индивидуална за всеки пациент и зависи от:

- Придружаваща терапия, телесна маса
- Придружаващи заболявания – чернодробни заболявания, сърдечна недостатъчност и др.
- Генетични полиморфизми в CYP2C9 и VKORC1
- Терапевтичния оптимум на INR, който е 2.5- 4.0

Най-бързо спадат ф. VII, pr. C, S, най-бавно ф. II – около 72 часа

- Застъпване с хепарин/LMWH за 3-4 дни при започване на терапията
- При ниски нива на pr. C, S застъпването става от по-ниска доза към по-висока

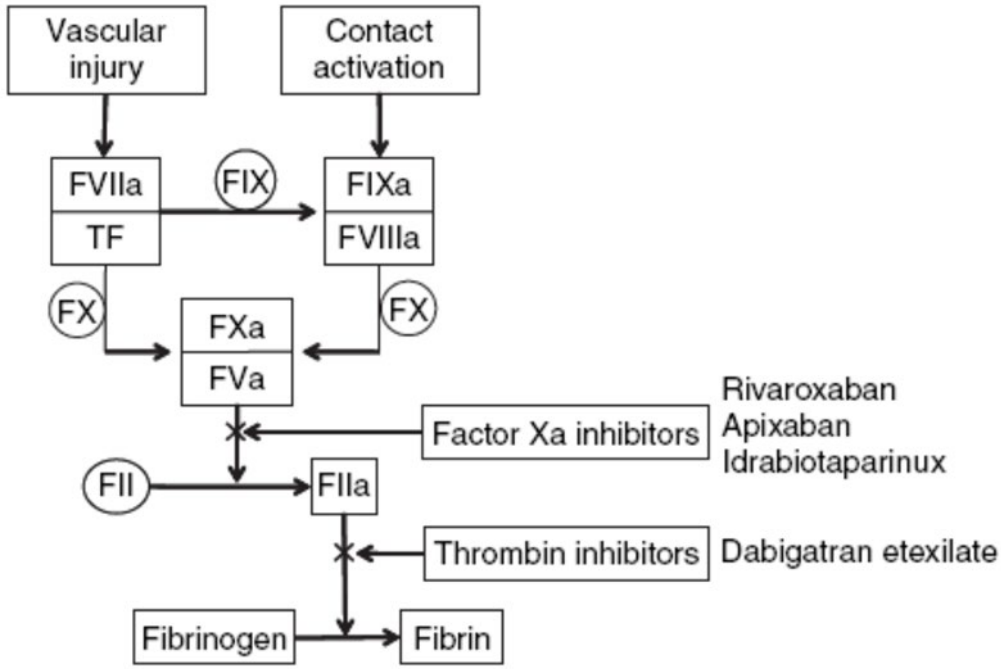
Антидот:

- Вит. К1 (Конакион) – действие след около 3 часа
- Прясно замразена плазма (ПЗП) в доза около 20 ml/kg – действие след около 1 час
- Фактори на протромбиновия комплекс (ФПК) в доза около 15-25 IU/kg – действие след 1 час [63, 64, 65, 66].

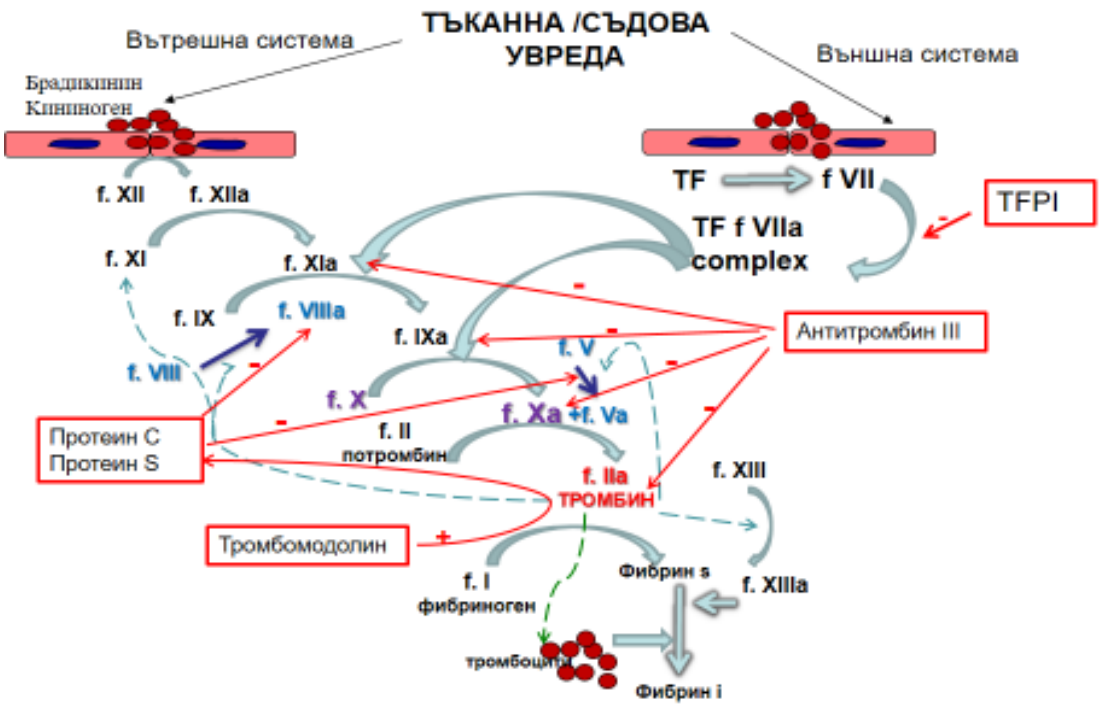
Преглед на НОАК

Те се различават от антагонистите на витамин К по механизма на действие – директна инхибиция на протеин в коагулантната каскада. НОАК са в два основи класа според механизма на действие: дабигатран – директен

тромбинов инхибитор; ривароксабан, апиксабан, едоксабан са директни инхибитори на фактор Xa (**фиг. 2.2 и 2.3, табл. 2.4**).



Фигура 2.2



Фигура 2.3

Таблица 2.4

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban *	Rivaroxaban
Директно действие върху тромбина	Инхибитор	Активиран фактор Ха инхибитор	Активиран фактор Ха инхибитор	Активиран фактор Ха инхибитор
Доза	150 mg x 2 110 mg x 2	5 mg x 2 2.5 mg x 2	60 mg x 1 30 mg x 1 15 mg x 1	20 mg x 1 15 mg x 1
Фаза III клинични изпитвания * not yet approved by EMA	RE-LY [1]	ARISTOTLE [2] AVERROES [3]	ENGAGE-AF [4]	ROCKET-AF [5]

Дабигатран

Данни за ефикасност и безопасност на дабигатран в сравнение с варфарин получаваме от проучването RE-LY (дабигатран спрямо варфарин за намаляване на риска от инсулт и кръвоизлив). Пациентите са рандомизирани в три рамена: дабигатран 110 mg или 150 mg два пъти дневно, спрямо варфарин с коригирана INR 2-3. Времето в терапевтичен диапазон (TTR) с международно нормализирано съотношение (INR) между 2-3 се свързва с ефективността и безопасността при лечение с варфарин. Поддържането на TTR за пациентите в групата на варфарин не е добро. Установена е зависимост между TTR и голямото кървене при сравняване на 150 mg дабигатран с варфарин, с по-малко събития на кървене при по-ниски TTR, но с подобни събития при по-висок TTR. Случаите на голямо кървене са по-малко при 110 mg дабигатран, отколкото варфарин, независимо от TTR. Отчита се зависимост между TTR и всички сърдечно-съдови събития и обща смъртност. Дабигатран 150 mg редуцира инсултите, 110 mg намалява кървенето и двете дози намаляват интракраниалното кървене спрямо варфарин. Предимствата са за дабигатран спрямо пациенти с нисък контрол на INR [67].

Дабигатран етексилат се абсорбира бързо и се превръща в дабигатран чрез катализирана от естераза хидролиза в плазмата и в черния дроб. Дабигатран е обратим, директен тромбинов инхибитор и е основното вещество с активно действие в плазмата. Тромбинът (серинова протеаза) позволява превръщането на фибриногена във фибрин в хода на коагулационната каскада, инхибирането му предотвратява образуването на съсирек. Дабигатран инхибира също свободния тромбин, фибрин-свързания тромбин и тромбин-индуцираната тромбоцитна агрегация. Средна геометрична пикова плазмена концентрация (след 3-дневен прием) на дабигатран, измерена около 2 часа след прилагане на 220 mg дабигатран етексилат, е 70,8 ng/ml, с граници 35,2-162 ng/ml (в интервала 25-и–75-и персентил).

При необходимост от спешна оперативна интервенция или голямо кървене приемът на дабигатран се прекратява. За бързо неутрализиране на антикоагулантния ефект може да се използва специфичното неутрализиращо средство на дабигатран – идаруцизумаб. При преустановяване на терапията с дабигатран пациентите са изложени на тромботичен риск, свързан с основното им заболяване. Лечението с дабигатран, след приложение на специфичното неутрализиращо средство идаруцизумаб, може да бъде възобновено 24 часа след прилагането му, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза.

От проучването RE-LY (Randomised Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) получаваме клинични данни за ефикасността на дабигатран при превенция на инсулт и системен емболизъм при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене с един или повече рискови фактори. Проучването е мултицентрово, мултинационално, рандомизирано, паралелно сляпо изпитване с две дози дабигатран етексилат (110 mg и 150 mg два пъти дневно) в сравнение с открит прием на варфарин при пациенти с предсърдно мъждене с умерен до висок риск от инсулт и системен емболизъм (SEE). В проучването RE-LY са проследени 18

113 пациенти на средна възраст 71,5 години. При среден CHADS2 сбор от 2,1 са получили рандомизирано дабигатран етексилат. Популацията от пациенти е 64% от мъжки пол, 70% от европеиден произход и 16% от азиатски произход. При пациентите, получавали варфарин, средният процент на времето в терапевтичния обхват (TTR) (INR 2-3) е бил 64,4% (средно TTR 67%). Първичната цел е да се определи дали дабигатран етексилат отстъпва на варфарин с понижение на крайна цел на инсулт и SEE. Анализирано е и статистическото превъзходство е в групата с дабигатран. Проучването RE-LY показа, че дабигатран етексилат при дози 110 mg два пъти дневно не отстъпва на ефекта от варфарин за превенция на инсулт и системен емболизъм при пациенти с предсърдно мъждене и е с по-нижен риск от интракраниална хеморагия (ICH), намаляване на общо кървене и голямо кървене. Дозата от 150 mg два пъти дневно понижава значимо риска от исхемичен и хеморагичен инсулт, съдова смърт, ICH и общо кървене в сравнение с варфарин. Нивата на голямо кървене при тази доза са сравними с тези при варфарин. Честотите на миокарден инфаркт са леко повишени при дабигатран етексилат 110 mg 2 пъти дневно и 150 mg 2 пъти дневно в сравнение с варфарин. С подобряване на проследяването на INR, наблюдавани ползи с дабигатран етексилат в сравнение с варфарин отслабват. Първичната крайна точка за опасност от голямо кървене е от взаимодействието между ефекта от лечението и възрастта. Рискът от кървене с дабигатран в сравнение с варфарин се увеличава с възрастта. При пациенти на ≥ 75 години относителният риск е висок и с едновременната употреба на антитромботични средства, ASA или клопидогрел приблизително се удвоява честотата на голямо кървене както при дабигатран етексилат, така и при Варфарин. Няма значимо взаимодействие на терапевтичните ефекти в субгрупите на бъбречната функция и резултата CHADS2 [69].

От проучването RE-LY, сравняващо двете дози дабигатран етексилат [110 mg b.i.d. (D110) или 150 mg b.i.d. (D150)] с доза варфарин, с контролно INR от 2.0–3.0. и главната крайна точка за ефикасност инсулт и системна емболия, D150 превъзхожда варфарин, без разлика в главната крайна точка за безопасност сериозен кръвоизлив. Хеморагичният инсулт и вътремозъчното кървене, както и интракраниалното кървене са по-ниски и при двете дози дабигатран, но гастроинтестиналните кръвоизливи са сигнификантно повече с дабигатран 150 mg. Много от пациентите с клапна патология са били включени в проучването и само пациентите с високостепенно клапно заболяване и протезна клапна болест са били изключени. Пациентите с клапно заболяване и доза от 150 mg по-често са с умерено бъбречно увреждане. При пациентите с всякакви клапни заболявания се установяват по-високи нива на големи кръвоизливи. При сравняването на двете дози дабигатран за инсулт и системен емболизъм големи кръвоизливи и смъртност с варфарин са независими от наличието на клапно заболяване. Клиницистът може да използва одобрените дози дабигатран с увереност при пациентите с неклапно заболяване, с изключение на тези с протезни клапи или с хемодинамично значимо клапно заболяване, въпреки че проучванията, които оценяват НОАК, описват пациенти с неклапно ПМ. Пациентите с протезна клапа или хемодинамично значима митрална стеноза, която вероятно ще доведе до интервенция, са били изключени от Re-Ly. Всички други състояния на сърдечната клапа са класифицирани като такива с клапна сърдечна болест. Приема се, че пациентите с митрална стеноза са с ревматично заболяване на клапите. Първичната крайна цел в проследяването е била ефикасност за инсулт (включително хеморагичен) и СЕ. Вторична крайна точка за ефикасност е общата смъртност. Основна крайна точка за безопасност е голямо кървене. Независимо от лечението, рискът от инсулт/СЕ не е бил значително различен между пациенти със и без клапно сърдечно заболяване. Пациентите с всякакъв вид клапно заболяване са с по-висок

риск от кървене, в сравнение с тези без клапно заболяване. Общата смъртност при двете групи пациенти на лечение с двете дози дабигатран и варфарин са независими от наличието на клапно сърдечно заболяване, като пациентите на двете дози дабигатран са с по-нисък риск от интракраниална хеморагия в сравнение с варфарин. При пациентите предимно с десни клапни заболявания (трикуспидална клапна патология) се демонстрират сходни резултати с пациентите без клапно заболяване [70].

Ривароксабан

Ривароксабан е директен инхибитор на фактор Ха с орална бионаличност, одобрен за използване в Европейската общност от 2008 г. Инхибирането на фактор Ха прекъсва вътрешния и външния път на коагулационната каскада, което инхибира както формирането на тромбин, така и образуването на тромби [71]. Максималното инхибиране на фактор Ха настъпва 2-4 часа след дозата, като ефектът продължава 8-12 часа. Активността на фактор Ха се връща в рамките на нормалното за 24 часа, което позволява еднократно дневно дозиране. Не е необходимо мониториране на коагулационните параметри при приложението му в клиничната практика. Ривароксабан се употребява за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене и с рискови фактори (възраст ≥ 75 години, сърдечна недостатъчност, предшестващ инсулт, хипертония, преходен исхемичен инцидент, захарен диабет) [71].

Ривароксабан се прилага още: за профилактика на венозен тромбоемболизъм при планово протезиране на тазобедрена или коленна става; лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ) и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ; едновременно с ацетилсалицилова

киселина (АСК) или с АСК плюс клопидогрел за профилактика на атеротромботични събития след остър коронарен синдром (ОКС). В единадесет клинични проучвания (фаза III), обхващащи 32 625 пациенти, е проучено приложението на ривароксабан [71].

Проучването ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) е основата за приложението на ривароксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм. Проучването е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо. От 2006 г. до 2009 г. са рандомизирани 14 264души, с проследяване до 2010 г., с усреднено лечение 590 дни и проследяване 707 дни [72, 73].

Пациентите получават 20 mg дневно ривароксабан (15 mg дневно при креатининов клирънс от 30 до 49 ml на минута) или варфарин (INR 2,0 до 3,0). Приемат се и плацебо таблетки и се изследва INR със система за генериране на фалшиви стойности за пациентите на ривароксабан, за да се поддържа заслепяването. Средната възраст на пациентите е 73 години (39,7% са жени). Съпътстващите заболявания са: 54,8% предишен инсулт, системна емболия или исхемична атака; 40,0% с диабет; 90,5% с хипертония; 62,5% със сърдечна недостатъчност. Средната стойност на CHADS2 е 3.5. Само 13% са със CHADS2 – 2. При 62,4% от пациентите е отчетена предишна употреба на антагонисти на витамин К. По време на проучването 34,9% от пациентите в групата на ривароксабан и 36,2% от тези в групата на варфарин са приемали аспирин едновременно с назначеното изследвано лекарство. Витамин К антагонист са приемали преди проучването 4443 (62.3%) и 4461 (62.5%), съответно в двете групи. Средният креатининов клирънс е 67 ml/min. Стойностите на INR при пациентите на варфарин са в терапевтичен диапазон (2,0 до 3,0), 55% по време на проучването. От пациентите на ривароксабан

23,7% и 22,2% в групата на варфарин са прекратили назначената им терапия преди крайно събитие или прекратяване на проучването [72, 73].

При всички пациенти, включени в проучването (14 171), първична крайна точка инсулт (исхемичен или хеморагичен) или системен емболизъм в групата на ривароксабан (7081) е регистрирана при 269 пациенти (2,1% годишно), а в групата на варфарин (7090) – при 306 пациенти (2,4% годишно) (рисково съотношение 0,88; %CI, 0.74 до 1.03; коефициенти P < 0.001 за неинфериорност; P = 0.12 за превъзходство). Инсулт или системен емболизъм в групата на пациенти, получавали терапията (13 692), са се случили при 188 (1,7% годишно) в групата на ривароксабан (6958) и при 241 (2,2% годишно) в групата на варфарин (7004) (рисково съотношение 0,79; 95% доверителен интервал [CI], 0,66 до 0,96; P < 0,001). И в двете групи (включени в проучването и получавали терапия) при пациентите на ривароксабан се отчита по-ниска честота на инсулт или системен емболизъм [72, 73].

При 1475 пациенти на ривароксабан (14,9% годишно) и при 1449 пациенти на варфарин (14,5% годишно) е регистрирано голямо или клинично значимо кървене (HR 1.03; 95% CI, 0.96 to 1.11; P = 0.44). Само голямо кървене е регистрирано при 3,6% на ривароксабан и при 3,4% на варфарин (съответно P = 0,58). При ривароксабан се установява по-често намаляване на хемоглобина от 2 г на децилитър и нужда от трансфузии 305 (4.3%) и 254 (3.6%) съответно, но по-рядко фаталното кървене – 27 (0.4%) и 55 (0.8%), съответно в двете групи. Интракраниалният кръвоизлив в групата на ривароксабан е регистриран при 55 (0.8%) пациенти, значително по-малко от 84 (1.2%) в групата на варфарин. Голямото кървене от гастроинтестиналния тракт е по-често при ривароксабан 224 (3,2%), в сравнение със 154 (2,2%) при варфарин [72, 73].

По време на лечението има 208 (1.9% на година) смъртни случая в групата на ривароксабан и 250 (2.2% на година) в групата на варфарин. След проследяване са регистрирани 582 (4.5% на година) смъртни случая в групата на ривароксабан и 632 (4.9% на година) в тази на варфарин. Случаите на миокарден инфаркт са съответно 101 и 126 (0.9% и 1.1% на година) по време на лечението.

Изводите от рандомизираното проучване ROCKET AF на пациенти с ПМ с умерен до висок риск от инсулт на лечение или с ривароксабан 20 mg o.d. [15 mg дневно за тези с креатининов клирънс (CrCl) 30-49 ml/min], или варфарин за превенция на инсулт или системна емболия са, че ривароксабан не отстъпва на варфарин по първичната крайна точка за инсулт и системен емболизъм. След анализ за всички пациенти в проучването и за групата на пациенти на терапия се установи, че инсултите и системният емболизъм са редки при ривароксабан. Редукция в честотите на смъртност или исхемични инциденти няма, но се отчита намаление на хеморагичния инсулт и вътречерепния кръвоизлив и поради това намаление на кървенето с фатален изход [72, 73].

Апиксабан

Апиксабан е мощен перорален, обратим, директен и високо селективен инхибитор на активното място на фактор Xa. Не се нуждае от антитромбин III за антитромботична активност. Апиксабан инхибира свободния и тромб-свързан фактор Xa и протромбиновата активност. Той няма директен ефект, но индиректно инхибира тромбоцитната агрегация, индуцирана от тромбин. Като инхибира фактор Xa, апиксабан предотвратява формирането на тромбин и образуването на тромби [74].

В двете клинични проучвания – ARISTOTLE (апиксабан спрямо варфарин) и AVERROES (апиксабан спрямо ASA), са включени 23 799 пациенти, от тях рандомизирани 11 927 на апиксабан. Целта е да се демонстрират ефикасността

и безопасността на апиксабан за профилактика на инсулт и системен емболизъм при пациенти с неклапно предсърдно мъждене (NVAF) и един или повече допълнителни рискови фактора, като: предходен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), възраст ≥ 75 години, хипертония, захарен диабет, симптоматична сърдечна недостатъчност (Клас по NYHA ≥ II) [75, 76, 77].

В ARISTOTLE (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) общо 18 201 пациенти са рандомизирани на двойносляпа терапия с апиксабан 5 mg два пъти дневно (или 2,5 mg два пъти дневно при избрани пациенти според креатининовия клирънс) или варфарин (целеви INR обхват 2,0-3,0), за среден период 20 месеца. Средна възраст е 69,1 години, средният CHADS2 скор е 2,1 и 18,9% от пациентите имат предходен инсулт или ТИА. Апиксабан постига статистически значимо превъзходство по отношение на първичната крайна точка за превенция на инсулт (хеморагичен или исхемичен) и системен емболизъм сравнено с варфарин, без разлика в честотата на голямо кървене [75, 77].

В проучването AVERROES при сравнение на апиксабан с аспирин се отчита сигнификантно намаление на инсулта и системния емболизъм [75, 77].

Едоксабан

Едоксабан е показан за профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклапно предсърдно мъждене (НКПМ), с един или повече рискови фактори като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестващ инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА). Едоксабан е показан за лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни. Препоръчителната доза при НКПМ и ВТЕ (ДВТ и БЕ) е 60 mg едоксабан веднъж дневно. Препоръката за пациенти

с един или повече от следните клинични фактори – бъбречно увреждане, умерено тежко или тежко (CrCl 15-50 ml/min), ниско телесно тегло ≤ 60 kg, при използване на инхибитори на P-gp циклоспорин, дронедарон, еритромицин, кетоконазол, е 30 mg едоксабан веднъж дневно.

Механизъм на действие: Едоксабан е високоселективен, директен и обратим инхибитор на FXa, серинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния FXa и активността на протромбиновия комплекс. Инхибирането на FXa в коагулационната каскада понижава образуването на тромбин, удължава времето на съсирване и понижава риска от образуване на тромб.

Обобщение за НОАК

От изследванията с НОАК се демонстрира, че те имат по-добра безопасност при пациенти с ПМ, намаляват броя на вътремозъчните кръвоизливи, прилагат се с по-голям успех по отношение на инсулт и смърт при ПМ спрямо варфарин, по-адекватно е придържането към дозовия режим [79]. От проучванията има ограничения при използването на тези ОАК, тъй като са изследвани при различна популация от пациенти. Изключени са пациентите с клапна патология, а те често се срещат в общата медицинска практика. Поради липса на сравняване на НОАК помежду им и различен профил на пациентите в различните проучвания не може да се каже кой НОАК е най-добър. Опитът от тези медикаменти е все още ограничен при определени групи пациенти, а именно при тези с намалена бъбречна функция и с клапни заболявания. От немалко значение е поносимостта на пациентите към НОАК, а също и тяхната цена/ефективност. Важно значение има приложението им при много възрастни пациенти, които са с коморбидни заболявания и често се лекуват при общопрактикуващи лекари. Лекарите от общата практика нямат достъп до специфични антидоти.

- Всички НОАК имат някои лекарствени взаимодействия
- Всички НОАК могат да причинят сериозно кървене
- Популацията с ПМ е от по-крехки пациенти
- Пациентите трябва да провеждат текущи прегледи съгласно предварително зададен график
- Последващи действия могат да бъдат предприети от специалист или GP с опит в областта

Регистри

Започнатите проучвания и регистрите могат да дадат важна информация за подобряване на антитромботичната терапия, за осигуряване на по-добра превенция относно инсулт и системен емболизъм на пациентите с предсърдно мъждене и за събиране на информация от клинична практика за предписваното антитромботично лечение и за резултатите от него.

В регистрите за клинични данни се събира информация за здравословното състояние на пациентите и за тяхното лечение. Обикновено те са насочени към определено заболяване, състояние, процедура или работа на устройство, но има и такива с обща насоченост. Информацията се използва за подобряване на лечението и за информиране на професионалистите в здравеопазването и пациентите при вземане на решения за начина на лечение, за подобряване качеството на живот и безопасността. Информацията се събира от болници, специалисти и общопрактикуващи лекари. Тя може да се използва за сравняване на ефективността и безопасността на различните лечения за едно заболяване. Регистрите могат да имат различен епидемиологичен дизайн [80].

Регистър **Garfield-AF** (Global Anticoagulant Registry in the FIELD) включва непрекъснато набиране и наблюдение на възрастна популация пациенти с новодиагностицирано НКПМ в ретроспективно и проспективно проследяване.

Пациентите са с еднакви изходни характеристики, регистрирани при първото посещение, и се наблюдават проспективно след започване на терапията. Ретроспективната кохорта включва лица с установено ПМ и инсулт/СЕ. Проследен е рискът от инсулт/СЕ и голямо кървене в период от 2 години. Включени са по-голям брой жени спрямо мъже. Средната възраст на участниците е 69 години, средният CHADSVASC е 3.3. Пациентите ретроспективно са приемали в по-голяма част вит. К антагонисти. Кохортата включва пациенти с установено ПМ и инсулт/СЕ. Проследявани са за период от 0 до 18 месеца, като се регистрират и проследяват всички усложнения. Проспективно включените за наблюдение пациенти с новодиагностицирано ПМ (по-малко от 6 седмици от поставената диагноза) са наблюдавани в продължение на 24 месеца за регистриране на инсулти и СЕ на фона на антикоагулантна терапия. По-голям е делът на пациентите, включени ретроспективно. Проспективно проследяваните пациенти са с по-малко придружаващи заболявания. При ретроспективното проследяване смъртността е по-висока в сравнение с кохортата на проспективно проследяваните. С навлизането на НОАК се установява промяна в лечението при проспективно проследяваните пациенти, сравнено с ретроспективно проследяваните. Проспективно проследяваните пациенти са по-надеждни за анализ на събитията в сравнение с ретроспективно проследяваните. Най-висок риск от ОКС, внезапна смърт, инфекции и ЗСН се наблюдава през първите четири месеца, когато и разходите за лечение са най-високи. При прилагането на антикоагулантно лечение се установява по-нисък процент на обща смъртност от всички причини. Предписването на антикоагулантна, антитромбозна терапия или комбинация при определени групи пациенти намалява риска от инсулт/СЕ и голямо кървене в проследяването. Повишаване на честота на трите основни събития (инсулт, СЕ и го-

лямо кървене) се наблюдава през първите 4 месеца. Антитромбоцитната терапия се препоръчва при специална група пациенти както самостоятелно, така и в комбинация с антикоагулантна терапия. Регистърът е набирал проспективно пациенти от различни страни. Регистриран е висок процент на проследени пациенти с предписана антикоагулантна терапия, монотерапия с антитромбозен медикамент и комбинация от антикоагуланта терапия и антитромбозна терапия. Причина за непредписване на антикоагулантна терапия най-често е млада възраст или пароксизмално ПМ. С по-голям дял са инсултите от исхемичен произход спрямо тези от хеморагичен. Най-често е кървенето от стомашно-чревния тракт. Кървенето при двегодишно проследяваните нараства, с увеличението на HASBLED и CHADSVASC скор. Наблюдаваните исхемични събития са по-чести при започване на антикоагулантната терапия с витамин К антагонисти, отколкото с НОАК. След първите 4 месеца честотата на крайните събития е намаляла. Най-висока смъртност е регистрирана при възрастните пациенти, със захарен диабет, СН и други придружаващи заболявания. От регистрираните събития смъртността е по-често резултат от инсулт, СЕ и голямо кървене. Инсултът не е основна причина за смърт при НКПМ, което предполага насочване вниманието към пациентите с други рискови фактори за смърт, освен към антикоагулантното лечение [81, 82].

GLORIA™-AF (Global RegIstry on long-term oral Anti-thrombotic treatment in patients with Atrial Fibrillation) е глобален регистър за дългосрочна орална антитромботична терапия при пациенти с предсърдно мъждене. Регистърът е международен, неинтервенционален, с три фази. Втората фаза започва с одобрение употребата на дабигатран и се събира информация за характеристики на пациентите (възраст, пол, придружаващи заболявания, други терапии) и продължава 2 години за определяне безопасност и ефективност.

Регистрирани събития са инсулт (исхемичен или хеморагичен), системен емболизъм, голямо кървене, животозастрашаващо кървене, миокарден инфаркт, смърт поради кардиоваскуларни и всички причини. Включени са 15 092 пациенти от 44 държави, с CHA_2DS_2-VASc ≥ 1, ПМ, диагностицирано в последните три месеца между 2011 и 2014, с последващи визити през 3 месеца до 2 години (2016 г.). От тях на 2937 е предписан дабигатран [83].

Dresden NOAC Registry

Регистърът включва проследяване и оценка на ефективност и безопасност на НОАК в ежедневната клинична практика. Започнат е през 2011 год. в. Дрезден – Германия. Планувано е приемане на 5000 пациенти. Проследяването е от 2010 г. Регистърът включва 2700 пациенти с ПМ на терапия с НОАК, с проследяване до 2016 г. Пациентите се проследяват чрез телефонни обаждания 30 дни след включването и през 3 месеца след това. Отразяват се ефективността, безопасността и придържането към терапията с НОАК. През март 2013 г. регистърът се разширява с пациенти, които продължават терапия с ВКА. *Изводи* – потвърдена безопасност на ривароксабан и по-добър къмплайънс, сравнено с вит. К-антагонистите. Безопасността при дабигатран е потвърдена, като прекъсването на терапията не е по-ниско от тази при вит. К антагонисти [84].

Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF)

Проспективно наблюдавани са 10 000 пациенти с ПМ, включени от 167 амбулаторни практики в САЩ и проследявани за период от около 3 години. От тях 1330 са с контраиндикации, документирани при началната визита: предишно кървене, отказ на пациента, висок риск от кървене, чести падания, необходимост от двойна антиагрегантна терапия, невъзможност за придържане към мониториране на терапията с варфарин, придружаващи заболявания,

предходно интракраниално кървене, алергии, бременност. От пациентите с контраиндикации 20.3% са приемали варфарин или дабигатран, сравнено с 83% от тези, които не са. Проследяването е започнато през 2010 год. Регистърът включва информация за разходите, качеството на живот и използването на НОАК. Резултати от наблюдението – приемът на антикоагуланти се увеличава, въпреки че значителна част от пациентите не са използвали подходящи ОАК. Кардиолози и елекрофизиолози предписват значително почесто антикоагулантна терапия. При риск от инсулт се отчита значимо използване на ОАК при пациенти с нисък риск от кървене. Употребата е по-ниска при пациенти с висок риск от кървене, независимо от риска за инсулт. Пациентите често за получавали АСК при липса на индикация, като например сърдечно-съдово заболяване. АСК заедно с ОАК е свързана с по-висок риск от кървене. Повечето от пациентите със сърдечно-съдови заболявания не са получавали препоръчителните лекарства. Много от пациентите са получавали ОАК, въпреки че са имали противопоказания, което предполага полза вместо вреда от терапията. В млада възраст пациентите с фамилна анамнеза за ПМ развиват ПМ с по-малко придружаващи заболявания и повече симптоми. В сравнение с бялата и латиноамериканската раса, чернокожите пациенти са с повече симптоми, по-малко са приемали терапия за контрол на ритъма и са малко са се придържали към терапия с варфарин. В следващия регистър ORBIT-AF II ще се включат 15 000 пациенти с новодиагностицирано AF за проследяване от 2 години, като ще се отчитат резултати, свързани с големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития, кървене и лечение с антикоагулантна терапия [85, 86].

The Central Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation (AFNET) registry

AFNET е национален регистър, финансиран от германското федерално правителство за диагностика, лечение, проследяване на усложнения при пациентите с ПМ в Германия.

В периода от 2004 до 2006 г. в регистъра са включени 9577 пациенти, от 191 центрове (районни болници, кардиолози, общопрактикуващи лекари, интернисти).

Регистрирани са 9,4% пациенти с предишен исхемичен инсулт или преходна исхемична атака. като 76,4% от всички пациенти с инсулт без противопоказания са получили антикоагулация. При пациенти с предишен инсулт общопрактикуващите лекари, интернистите и в регионалните болници са предписвали по-рядко антикоагулация, в сравнение с университетските болници и самостоятелните кардиолози [87].

Kirchhof et al. правят извод, че лечението на ПМ се влияе от обучението и центъра, в който работят лекуващите лекари, като пациентите, приети в болница, по-често получават терапия за контрол на ритъма, а подходяща антитромботична терапия по-често се предписва в специализираните кардиологични центрове [88].

REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation (Record-AF)

RecordAF е първият международен, проспективен регистър, събиращ данни от реалната практика за лечението на пациентите с ПМ. Регистрирани са 5814 пациенти, в 21 страни в Европа, Северна Америка и Азия.

Резултатите показват, че стратегията за поддържане на пациентите в синусов ритъм е значително по-ефективна от лечение с бета-блокери, блокери на калциевите канали и Дигоксин за намаляване преминаването към перманентно ПМ [89].

Xarelto® on Prevention of Stroke and Non-central Nervous System Systemic Embolism in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation (XANTUS)

Употребата на ривароксабан при пациенти с ПМ се регистрира в международното проспективно, обсервационно проучване XANTUS. Между 2012 г. и 2013 г. са включени 6785 пациенти от 311 центъра в Европа, Израел и Канада. Средната възраст на пациентите е 71,5 години, 9,4% с тежко или умерено бъбречно увреждане. Средните стойности на CHADS2 2.0 и CHA_2DS_2-VASc са 3.4. Продължителността на лечението е средно 329 дни. Голямо кървене е регистрирано при 128 пациенти, 118 са починали, а 43 са претърпели инсулт. Установено е, че в рутинната клинична практика честотата на големите кръвоизливи и инсултите е ниска [90].

Paul Coverdell National Acute Stroke Registry

Регистърът е създаден през 2001 г. от Американския конгрес, финансиран през 2012-2015 от Центровете за контрол и превенция на заболяванията (CDC-Centers for Disease Control and Prevention). Целта му е: регистриране, проследяване и подобряване на лечението на пациентите с остър мозъчен инсулт, постигане на по-добри резултати чрез подкрепа на превенцията, както и отговор на въпросите има ли подобрение в грижата за пациентите с инсулт и кои особености на лечението са свързани с по-добри резултати. Ус-

тановено е подобрение на времето от пристигане в спешно отделение до администриране на тромболиза. В регистъра са включени над 56 000 пациенти с инсулт, от 195 болници. Отчитат се пропуски в спазването на препоръките при инсулт, но значително подобрение при тестване на липидите, антитромботичната терапия и отказване от тютюнопушене [91].

Real-life global survey evaluating patients with Atrial Fibrillation (RealiseAF)

Започнат е през 2009 г. и включва повече от 10 000 пациенти с ПМ от 26 страни. Цел: регистриране, проследяване и подобряване на лечението на пациентите с предсърдно мъждене. Събира се информация за използваните стратегии на лечение, профила на пациентите, рисковите фактори, кардиоваскуларните събития и събитията на кървене, предписваните антикоагулантни и антитромботични терапии според CHADS2 оценката на пациентите. Установени са някои девиации от препоръките, предпочитание към контрола на честотата, а не на ритъма, и нужда от подобрение на знанията на специалистите [92].

PREvention oF thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF)

Включва проследяване на над 7000 пациенти за 1 година в 7 страни, от 461 центъра за набиране на пациенти. Събирани са данни от реалната практика за лечението на пациентите с предсърдно мъждене, за причините за инсулт, влиянието на НОАК за превенцията на инсулт, удовлетвореността на пациентите от лечението за ПМ, качеството на живот на пациента, икономическото бреме от ПМ. Достига се до извод за промяна на лечението след препоръките на Европейското кардиологично дружество за 2010 г., като на над 80% от пациентите, отговарящи на изискванията, се дават VKAs или NOACs, дори при риск от кървене [93].

Установена е хомогенност на характеристиките на пациентите в различните страни. Варфарин е използван предимно във Великобритания и Италия, фенопрокумон в Германия, аценокумарол в Испания и флуиндион във Франция. Установено е като цяло хомогенно качество на контрол на INR. TTR е в граници 70-80 % [94].

Установено е комбинираното, но понякога неподходящо антитромбоцитно и НОАК лечение при пациенти с коронарна артериална болест или периферна артериална болест при невинаги отчитане риска от кървене [95].

За България

В България е проведено епидемиологично проучване [23] за получаване на информация за честотата на предсърдното мъждене и на утвърдените рискови фактори и зависимостта между тях. В клиничната практика ПМ е най-честото ритъмно нарушение и честотата му нараства с възрастта. ПМ е регистрирано при 1,89% (49 мъже, 49 жени), като само при една трета от пациентите не се установява сърдечно заболяване. Ревматичното сърдечно заболяване и сърдечната недостатъчност увеличават 6 пъти риска от мъждене. Поради широко разпространение на артериалната хипертония, тя е най-честият рисков фактор в популацията. Други рискови фактори са захарен диабет и левокамерна хипертрофия, за които се наблюдава увеличаване на ПМ с възрастта в групата пациенти от 65 години до 84 години и с честота на преобладаване с 1,5 пъти повече при мъжете. Регистриран е годишен ръст, като с над 3% е увеличена честотата на ПМ. За нашата страна няма епидемиологичен регистър за ПМ. През август 2009 година в България е направен национален многоцентров, ретроспективен регистър. Основната цел е била да се установи честотата на ПМ сред българската популация. Второстепенни цели са: регистриране на ПМ по пол и възраст при градско и селско население,

видове и честота на ПМ, установяване на хоспитализациите през последните 12 месеца при хора с ПМ, оценка на инвазивни и сърдечни процедури за пациенти с ПМ. Включени са мъже и жени на възраст ≥ 18 години, регистрирани при ОПЛ в градски и селски райони на страната – от пациентски листи от градски райони на 17 ОПЛ и 7 ОПЛ от селски райони. Събраните данни включват: възраст, пол, местоживеене (градско/селско), синусов ритъм/ предсърдно мъждене; вид предсърдно мъждене, рискови фактори, коморбидност, брой хоспитализации през последната година и причина, както и проведена сърдечна инвазивна процедура. Общо са проследени 35 987 души, от които 27 270 – градско население, и 8714 – селско население от пациентските листи на 24 ОПЛ. С пароксизмално ПМ са 378 българи от общата група изследвани, с персистиращо ПМ са 336 българи и с перманентно ПМ – 416. Най-високо по декади е разпределението на ПМ в групата над 81 години – 11,54%. Честотата по разпределение в градски и селски райони е приблизително еднаква. Като придружаващо заболяване артериалната хипертония се наблюдава при 80% от българите с предсърдно мъждене, исхемична болест на сърцето – при 48,4%, сърдечна недостатъчност – при 45,3%, мозъчносъдова болест – при 23,2%, захарен диабет – при 14,6%, заболяване на щитовидната жлеза – при 6,99%, периферна артериална болест – при 6,4%, ревматизъм – при 5,7%. Хоспитализациите са: 186 са с една хоспитализация, 25 – с по две хоспитализации, 4 – с три хоспитализации, и 1 пациент – с 4 хоспитализации през изминалата година. На първо място, повод за хоспитализацията е сърдечна недостатъчност, последвана от предсърдно мъждене (персистиращо ПМ с кардиоверзио 73 пациенти), исхемична болест на сърцето (остър коронарен синдром) – 41 случая, от които при 8 пациенти е поставен коронарен стент; исхемична болест на сърцето (стабилна ангина), (17 хоспитализации, като при 6 пациенти е поставен стент, при двама са поставени коронарни

байпаси, при един е имплантиран пейсмейкър при пълен A-V блок), артериална хипертония (хипертонична криза) – 8 и исхемичен инсулт – 16. Проведени са 54 инвазивни процедури: перкутанна коронарна интервенция със или без стент – 44, коронарна байпас хирургия – 8, поставяне на пейсмейкър – 2, при двама – байпас хирургия, и при един е имплантиран пейсмейкър. При перманентно мъждене има три значими предиктора: възраст, ревматизъм и сърдечна недостатъчност, като последният фактор е минимум 2 пъти по-силен от останалите. Установява се честотата на предсърдното мъждене 3,14% от изследваната популация над 18 години. С висок дял е пароксизмално ПМ – 33,45%, персистиращо –29,73% и перманентно – 36,82%. Увеличение на ПМ след 50-60-годишна възраст, под 40-годишна възраст под 1%. Висок е броят на пациентите с ПМ с три и повече рискови фактори за ПМ [23].

Още информация за ПМ в България получаваме от регистъра REALIZE AF. Данните са за 58% от индикираните болни, лекувани с ВКА, като INR е в терапевтични граници само при половината от тези болни. Непрофилактирани за инсулт и неадекватно лекувани са 2/3 от болните с ПМ и с висок емболичен риск (някои от тях получават терапия с ВКА) [96].

Информация за пациенти с неклапно предсърдно мъждене, лекувани с ВКА в България, получаваме и от проведено многоцентрово проучване за периода февруари 2012 – юни 2012 [97, 98]. Включени са 1218 пациенти от 147 медицински практики от 244 изследователи – специалисти кардиолози. Цел на проучването е да се съберат данни за оценка на предизвикателствата, свързани с приложението на ВКА. Мнозинството от включените пациенти са с перманентно предсърдно мъждене (78%), като случаите на пароксизмално или персистиращо ПМ са по-редки, в рамките на до 10%. Съпътстваща патология – голяма честота на коморбидност: рискът от мозъчен инсулт/системен

емболизъм е оценен като висок при 64% от пациентите, като 98% от включените в проучването кардиолози използват препоръчваните от ръководните правила рискови скали CHADS2 и CHADS2VASC. Рискът от кървене е определен като висок при 43%, като HASBLEED е използвана като скала при 92%. Един на всеки 5 пациенти е претърпял емболичен инцидент в хода на терапията (n = 247), главно исхемичен мозъчен инсулт 45%, ПНМК 46% и системен емболизъм 15%. Около 15% от пациентите са претърпели епизод на кървене в хода на терапията с VKA при среден брой на проведени INR тестове в хода на терапията с VKA за 12-месечен период 6 пъти годишно. Най-рядко INR контрол се провежда при по-възрастните пациенти над 75 год. и особено над 80 год. възраст, където преобладава изследването 1-2 пъти и 3-4 пъти годишно, респективно. В по-голяма част от случаите коригирането на дозировката на VKA се налага от 3 до 4 пъти годишно, като най-голям е делът на некоригирана дозировка при най-възрастните пациенти, над 80-годишна възраст. Водещи проблеми: нуждата от честа промяна на дозировката при пациенти на възраст под 70 год., нередовен INR контрол и лошо съдействие от страна на пациентите, характерни за по-напредналата възраст над 80 год., висока честота на лекарствени и други взаимодействия в хода на терапията.

BALKAN-AF: превенция на мозъчен инсулт при ПМ и спазване на препоръките от ръководствата в реалния живот. В това проучване са изследвани съвременните реални модели на управление на ПМ в Балканския регион чрез проспективно 14-седмично проучване на последователни пациенти с ПМ в клиничната практика и са докладвани резултатите, свързани с превенцията на мозъчния инсулт [99, 100, 101]. *Метод на изследването*: 14-седмично проспективно, многоцентрово изследване на последователни пациенти с електрокардиографски документирано ПМ, наблюдавани от кардиолози или

специалисти по вътрешни болести (в центрове, в които не е бил наличен кардиолог) в Албания, Босна и Херцеговина, България, Хърватия, Черна гора, Румъния и Сърбия (общо около 40 милиона жители), проследяване на пациенти с ПМ от Балкански региони. Сръбската асоциация за предсърдно мъждене (SAFA) е разработила и провела проучването. Пациенти под 18-годишна възраст и пациенти с механични сърдечни клапи или значителни клапни заболявания, изискващи хирургична интервенция, не са включени. Данните са събрани чрез уеб базирана електронна форма за докладване на случаи (CRF). CRF е използван, за да се събере информация за характеристиките на пациентите (включително демографски), кардиоваскуларните рискови фактори, анамнезата, свързани с AF данни относно симптоми, предшестваща анамнеза за AF, клиничен тип AF, предишна употреба на антитромботични лекарства, антиаритмични лекарства или други терапии, здравни заведения (т.е. университетски/неуниверситетски здравен център, във или извън столицата, в болница или извънболнична, специалист по вътрешни болести или кардиолог, основна причина за текущо посещение или хоспитализация – спешна или планова, продължителност на хоспитализация и т.н.) и представяне на пациента, лечение за ПМ при хоспитализацията или амбулаторното посещение (напр. медикаменти, кардиоверзио, аблация и по-нататъшна стратегия за управление на предсърдното мъждене), както и диагностични процедури, извършени поради AF по време на посещението/хоспитализацията или в рамките на 12 месеца (последното не е приложимо за пациенти с първа диагноза AF). Подробно са описани кардиоваскуларните рискови фактори, болестите и дефинициите на рисковите оценки, използвани в проучването на Балкан-АФ. Проведен е статистически анализ. Включени са общо 2712 пациенти от 49 центъра от седем балкански страни; 27 центъра (55.1%)

са университетски болници, в които са включени 2161 пациенти (86.6%). Осемнадесет центъра (36,7%) са разположени в столиците и са включили 1241 пациенти (45,8%). Общо 2147 пациенти (79,2%) са наблюдавани от кардиолози и 717 пациенти (26,8%) – в амбулаторни условия. Антитромботичната терапия до сегашното посещение и включване е осъществявана при 2663 пациенти. Средната възраст е 69.1 ± 10.9 години, Средният CHA_2DS_2-VASc резултат е 3.48 ± 1.77, а резултатът ≥ 2 присъства при 2290 пациенти, 264 пациенти не са получили антитромботична терапия, на 1960 пациенти са били предписани ОАК и 762 пациенти са получили антитромбоцитно лекарство. Като самостоятелно лекарство ОАК е дадено при 1637 пациенти, антитромбоцитно лекарство е прилагано само на 320 пациенти. НОАК – дабигатран, ривароксабан или апиксабан, са приемали 338 пациенти. В нискорисковата група (т.е. CHA_2DS_2-VASc оценка 0 при мъже или 1 при жени) са 44 пациенти, които не са получавали никаква антитромботична терапия, докато 74 пациенти са получили ОАС и 18 пациенти са получили антитромбоцитна терапия, самостоятелно или в комбинация с ОСА. От 2290 пациенти с CHA_2DS_2-VASc ≥ 2, 194 не са получили антитромботична терапия, 1401 са само с ОАС и 393 пациенти са получили само антитромбоцитно лекарство. При 302 пациенти е дадена комбинация от ОАК и антитромбоцитно средство. Употребата на ОАС се увеличава с увеличаване на HASBLED и прилагането на антитромбоцитни лекарства е значително свързано с CHA_2DS_2-VASc. Пациентите с хипертония са по-склонни да използват ОАС, докато по-голямата възраст (≥ 80 години) и коронарната болест (CAD) са обратно свързани с използването на ОАС. При повишаване на индекса на телесна маса, заболяване на митрална клапа, дилатативна кардиомиопатия и заболяване на щитовидната жлеза при пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБН) на диализа и па-

циенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) е по-малко вероятно да се използват ОАС. Предишната история на ПМ е свързана с повишена употреба на ОАС, докато пациентите с пароксизмално ПМ са по-малко склонни да приемат ОАС. Пациентите, лекувани в здравни центрове в столица и от кардиолог, са по-склонни да използват ОАК, от тези, които са лекувани в малки населени места и неуниверситетски клиники. Независими предиктори за монотерапията с аспирин са били възраст ≥ 80 години, CAD, заболяване на аорта клапа, COPD и пароксизмално ПМ, докато BMI, известна история на ПМ и лечение в столичен здравен център или от кардиолог са били отрицателно свързани с употребата на аспирин. Увеличаването на HASBLED е положително свързано с използването на комбинирана терапия. За вит. К антагонистите международно нормализирано съотношение (INR), получено през предходните 3 седмици, е било налично при 946 от 1198 пациенти, които преди това са приемали VKA за най-малко 6 месеца или повече. Вариращите стойности на INR са от 1 до 10, целевият диапазон от 2,0 до 3,0 е при 522 пациенти, докато при 281 и 143 пациенти INR е съответно под и над целевия диапазон. Придържането в терапевтичен диапазон за предходните 3 месеца е отчетено само при 224 пациенти. Средната стойност на TTR е 50,0%, като само 66 пациенти имат TTR от ≥ 65%. Лабилна INR се съобщава при 439 пациенти, при които TTR не е в терапевтичен диапазон. Основна причина за посещение или хоспитализация при 1329 пациенти е ПМ. В основната си група тези пациенти са били по-млади (средна възраст 66.9 ± 11.3 години), с по-ниска CHA_2DS_2-VASc (средно 2.95 ± 1.74) и по-нисък HASBLED резултат (1.72 ± 1.19). Остър коронарен синдром е основната причина за хоспитализация при 206 пациенти и те са изключени от този анализ. В оставащата група от 2457 пациенти (средна възраст 68.9 ± 11.0 години,

средна CHA_2DS_2-VASc 3.42 ± 1.77, средно HASBLED 1.97 ± 1.23) ОАС е предписан на 1843 пациенти [99, 100, 101].

Това проучване осигурява за първи път съвременен поглед върху рутинната клинична практика на лечение при ПМ в голям регион на Европа, където данните за автономните области като цяло са оскъдни, особено сред страните, участващи в това проучване, и са до голяма степен недостатъчно представени в последните европейски проучвания по проблема. Изводите показват, че общото използване на ОАК за профилактика на инсулт в Балканския регион е сравнително високо (~ 74%), но слабо се свързва с индивидуалния риск за мозъчен инсулт, както се препоръчва от Европейското дружество по кардиология. Предимно се прилага VKA, качеството на антикоагулацията е лошо, като по-малко от една трета от пациентите имат TTR ≥ 65%. Употребата на NOACs е малко по-висока, а на антиагрегантни лекарства е сравнително висока, както в другите части на Европа. Наблюдавани са също значителни разлики при прибягването до антитромботични терапии според местоположението на лекаря специалист и здравния център. Това проучване е с цел подобряване на лечението на пациентите с ПМ и риск от инсулт в ежедневната клинична практика на Балканския регион. Рискът от кървене е повисок при лабилен INR при много пациенти. Цялостната употреба на ОАС в кохортата на Balkan-AF е била близка до тази в последните европейски проучвания, но не е била значително свързана с CHA_2DS_2-VASc оценка. Някои отклонения от препоръките за предотвратяване на инсулт са отчетени в кохортата на Balkan-AF. Например пациентите в напреднала възраст са по-склонни да получават аспирин, въпреки ясните доказателства за нетна полза от ОАС. Друг пример – пациентите със стабилна CAD са по-склонни да получават аспирин или DAPT или ОАС плюс антитромбоцитни лекарства, вместо

ОАС като монотерапия, въпреки че доказателствата показват, че комбинирането на ОАС с антиагрегантни лекарства при пациенти с АФ със стабилно съдово заболяване създава само повишен риск от тежко кървене без допълнително намаляване на тромбоемболични инциденти. Независими предиктори на по-голяма употреба на ОАК в проучването на Балкан-АФ са хипертония, дилатативна кардиомиопатия и лека до умерена митрална клапна регургитация. За разлика от митралната стеноза, данните за риска от инсулт при пациенти с ПМ с митрална регургитация са противоречиви и решенията за ОАС трябва да се ръководят от наличието на добре документирани рискови фактори за инсулт. Типът AF е независим предиктор за инсулт. Рискът от инсулт при пароксизмално ПМ все още е достатъчно висок, следователно решението за ОАС трябва да бъде вземано в зависимост от наличието на допълнителни рискови фактори. Аспиринът все още се използва като монотерапия при около 15% от пациентите с ПМ. Характеристики на пациента като напреднала възраст, пароксизмално AF, COPD, лека до умерена болест на аортната клапа са предиктори за използването на аспирин и вероятно отразяват смес от погрешни схващания за по-добра безопасност на аспирина (например при възрастни хора) или на по-нисък риск от инсулт (напр. пароксизмално AF, COPD и т.н.) и неоправдано предпочитание за аспирин пред ОАК (например при пациенти със стабилна CAD или заболяване на аортна клапа). Резултатът от HASBLED не е значителен фактор за използване на ОАК в кохортата (всъщност назначаването на ОАС се увеличава с увеличаване на HASBLED), което предполага, че или ролята на HASBLED е правилно интерпретирана (т.е. маркиране на модифицируеми рискови фактори на кървене, а не за изключване на употребата на ОАС), или може би резултатът е

неверен. Висок процент (около 80%) са прегледани от кардиолог и тези пациенти са по-склонни да получат ОАК, вместо аспирин. На пациентите, лекувани в големи градове и университетски болници, рядко е назначаван аспирин. Въпреки това присъствието на кардиолог с подходящо ниво на компетентност за управление на риска от инсулт при пациенти с ПМ в реалния свят може значително да се различава в отделните страни. Ниското качество на антикоагулацията с VKA в кохортата на Balkan-AF (отразено от малък процент пациенти с TTR от ≥ 65% и висок процент пациенти с лабилни INR), е особено тревожно и трябва да се обърне внимание, тъй като TTR е субоптимален (70% се препоръчва, когато се използват VKA). Липсващата TTR при > 80% от пациентите в кохортата на Balkan-AF може да показва, че изчисляването на TTR не се използва често в рутинната клинична практика. По-високата употребата на NOAC (17% от всички пациенти, приемащи ОАС) е окуражаващо, тъй като може да улесни адекватна профилактика на мозъчния инсулт в балканските страни. Тенденцията за избор на НОАК над ВКА в този регион е в ход [99, 100, 101].

Сравнения и метаанализи

Досега няма проведено клинично изпитване за директно сравнение за трите антикоагуланта по ефикасност и безопасност. Има публикувани директни и индиректни сравнения от анализи на клинични проучвания и регистри.

Един от тези анализи е директно сравнение, което се основава на голяма база данни за медицински болнични искове в САЩ и изследва ефективността и безопасността на дабигатран, ривароксабан и апиксабан в клиничната практика. Създадени са три кохорти от пациенти с НКПМ, използвали НОАК между 2010 г. и 2015 г. (ривароксабан срещу дабигатран – 31,574 пациенти; апиксабан срещу дабигатран – 13,084; и апиксабан срещу риварок-

сабан – 13,130). Не са открити значими разлики между трите НОАК по отношение на ефективност (риска от инсулт и системен емболизъм). По-малък е рискът за голямо кървене на апиксабан спрямо другите НОАК. Повишен е рискът от сериозно кървене и интракраниално кървене при ривароксабан в сравнение с дабигатран [102].

От три различни индиректни анализа, сравняващи НОАК по ефективност и безопасност въз основа на проучванията RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE, има различия в изводите и липса на увереност за убедително предимство на един антикоагулант спрямо останалите.

Пинк и съавтори оценяват значителни различия в трите кохорти по стойността на CHADS2 и броя пациенти с инсулт, преходна исхемична атака или системна емболия, без значителна разлика между дабигатран 150 mg и апиксабан за предотвратяване на инсулт или системна емболия. Апиксабан се оценява с по-малък риск от кървене спрямо дабигатран 150 mg или ривароксабан. Ривароксабан е преценен като по-малко ефективен от дабигатран 150 mg. Авторите посочват, че това непряко сравнение трябва да се използва само за генериране на хипотези, които да се тестват в директно сравнение на трите антикоагуланта [103].

Мантал и съавтори правят извод за близки резултати относно ефикасността на апиксабан и дабигатран 150 mg. При непрякото сравнение между трите нови агента е видно, че апиксабан има еквивалентна ефикасност и може да бъде по-безопасен от дабигатран 150 mg и ривароксабан по отношение на голямо кървене, с относително намаляване на риска с около една четвърт в сравнение с дабигатран 150 mg и около една трета в сравнение с ривароксабан. Както и при другите антикоагуланти, рискът от кървене с ривароксабан изглежда свързан с дозата, поне при наличието на антитромбоцитна терапия. Възможно е, ако е използвана различна доза в ROCKET AF,

резултатът от сравнението с дабигатран би бил различен по отношение на усложненията при кървене. Първоначалните проучвания показват, че в сравнение с warfarin дабигатран 150 mg и апиксабан са по-добри от warfarin за предотвратяване на инсулт или системна емболия, като общото намаление на относителния риск е около 30%; само дабигатран 150 mg два пъти дневно показва значително намаляване на исхемичния инсулт. В случая с апиксабан се отчита значително подобрение на смъртността. Прилагането на дабигатран 150 mg, от друга страна, е свързано с тенденция към подобряване на преживяемостта, която е с гранична статистическа значимост. Стомашната непоносимост изглежда е проблем при малка част от пациентите, приемащи дабигатран. Това не е съобщено при ривароксабан или апиксабан [104].

В обобщение, и трите нови агента демонстрират превъзходство пред варфарина по отношение на риска от ICH, като цяло наполовина намалява скоростта на това сериозно усложнение, което често води до значителна смъртност или инвалидизация и повишени финансови разходи от страна на здравеопазването [104].

Лип и съавтори достигат до следните изводи по отношение ефективността: по-малък риск от инсулт, системна емболия, исхемичен инсулт и неинвалидизиращ инсулт за дабигатран (150 mg два пъти дневно) в сравнение с ривароксабан, без значителни разлики за апиксабан спрямо дабигатран и ривароксабан, без значителни разлики за ривароксабан спрямо дабигатран 110 mg, без съществени разлики за трите НОАК за превенция на исхемичен инсулт. Изводи за безопасност: по-ниско голямо кървене при апиксабан в сравнение с дабигатран 150 mg и ривароксабан, без съществени разлики между апиксабан и дабигатран 110 mg, по-ниско голямо и клинично значимо кървене на апиксабан спрямо ривароксабан, по-ниско голямо и интракраниално кървене при дабигатран 110 mg спрямо ривароксабан. Не са установени съществени различия за превенцията на миокарден инфаркт при трите НОАК [105].

Предимства и недостатъци на НОАК

Ограниченията на ОАК в общата медицинска практика са предимно при полиморбидни пациенти, тези с бъбречна недостатъчност, клапни заболявания и проблем с къмплайънса. Трудният контрол на INR, превключването от ВКА към НОАК и прецизиране в употребата при различния профил на пациента е ограничение в общата практика. Преминаване от НОАК към ВКА трябва да започне след период, който зависи от бъбречната функция, за да постигне терапевтична антикоагулация. Поради късия полуживот на тези медикаменти (НОАК) пациентът може да бъде оставен без антикоагулантна протекция, ако се пропусне повече от една доза (особено при дабигатран и апиксабан). Отчитането на креатининовия клирънс е много важно, тъй като бъбречната екскреция при НОАК е значителна. Важна е оценката на бъбречната функция ежегодно, дори при пациенти с леко увредена бъбречна функция и приемащи ОАК (e-GFR над 60), при пациенти с намалена бъбречна функция (e-GFR 30-49) проследяването трябва да бъда два-три пъти годишно. С неспецифични коагулационни тестове може да бъда установено присъствието на антикоагулационен ефект. При дабигатран екариновото и тромбиновото време отразяват инхибицията на тромбина. Може да се използва тромбопластиново време (aPTT), въпреки че няма линеарна зависимост. Протромбиновото време (PT) се удължава при ривароксабан. Поради бързото начало и край на действие на НОАК, за повечето от малките хирургични интервенции не се налага припокриваща терапия с НМХ. След малки хирургични интервенции може да се започне веднага прием на НОАК след ефективна хемостаза. След първите няколко часа от приема на първата доза се постига ефект на антикоагулация.

Невитамин К антагонисти – апиксабан, дабигатран, ривароксабан и едоксабан (разрешен за употреба в България, но не се предлага в търговската мрежа).

Предимства: Доказана безопасност и ефективност спрямо ВКА. Намаляване на ВЧК. Предсказуема ФК/ФД. Предсказуем полуживот. Малко взаимодействие с храни и лекарства. Не се нуждаят от специфични тестове. Бързо насищане при първа доза и бърза антикоагулация. Намален хоспитализационен минимум. По-добър къмплайънс от страна на пациента. Без нужда от прекъсване на антикоагулантната терапия при малки хирургични интервенции. Неутрализиране на действието чрез антидот за един от антикоагулантите (дабигатран) само с един прием на идаруцизумаб.

Недостатъци: Ограничена употреба при клапно ПМ (митрална стеноза, РСП, механична клапна протеза), при бъбречно увреждане с намален креатининов клирънс под 30. Без специфичен антидот. Висока цена. Не са сравнявани един срещу друг различните НОАК с цел превъзходство. Не се извършва лабораторен контрол.

Въпроси и разногласия: Рискът от исхемичен инсулт може да се намали чрез антикоагулация, но въпреки това сърдечно-съдовата смъртност, например поради сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, не намалява при пациенти с ПМ, третирани в съответствие с текущите препоръки.

Интегриран подход при предсърдно мъждене

През последните години все по-голяма е ролята на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждене чрез откриване и овладяване на рисковите фактори и придружаващите сърдечно-съдови болести, с пълното участие на добре информирани пациенти, при възможност от мултидисциплинарни екипи, осигуряващи достъп до всички възможности и технологични инструменти. При лечението пациентите трябва да имат централна роля с промяна в начина на живот и придържане към терапия. Обучението на пациентите им дава на възможност да участват в споделено вземане на решенията [106]. Като лицата с най-близък контакт с пациента, тук именно е ролята на личните лекари от общата медицинска практика в организиране и провеждане заедно с болния и неговите близки на това интегрирано поведение.

Полезно е по време на проследяването на пациенти с ПМ на антикоагулантна терапия при всяко посещение личните лекари да следват препоръчителния списък на EHRA от 2018 година [107].

– **Придържане към терапията – при всяко посещение:**

– Инструктиране на пациента да донесе карта NOAC и пълен списък на лекарствата: отбележете в досието на пациента и оценете средния комплаянс;

– Обърнете внимание на важността на режима за приемане;

– Информирайте за помощните средства за придържане (специални кутии; приложения за смартфон).

– **Данни за тромбоемболии – при всяко посещение:**

– Системна циркулация (TIA, инсулт, периферна тромбоза);

– Белодробно кръвообращение.

– **Кървене – при всяко посещение:**

– Превантивни мерки за малко кървене. Мотивиране на пациента за продължаване на антикоагулацията;

– Кървене с въздействие върху качеството на живот или с риск за живота: възможност за превенция? При необходимост преразглеждане на индикациите, дозата или времето на приема.

– **Преценка за други странични ефекти – при всяко посещение**: Внимателно преценете връзката с NOAC: вземете решение за продължаване, временно прекратяване или промяна на антикоагулантното лекарство.

– **Съпътстващи медикаменти – при всяко посещение**: Лекарства с рецепта и без рецепта (фармакокинетика и лекарствени взаимодействия).

– **Лабораторни изследвания** (вкл. хемоглобин, бъбречна и чернодробна функция):

– Веднъж годишно за всички пациенти;

– На 6-месеца при по-възрастни от 75 години (особено на дабигатран);

– Ако бъбречната функция CrCl ≤ 60 ml/min: на 10 месеца;

– При необходимост: при съпътстващо състояние, което може да повлияе на бъбречната или чернодробната функция.

– **Оценка и свеждане до минимум на модифицираните рискови фактори за кървене – при всяко посещение**:

– Неконтролирана хипертония (систолно > 160 mm Hg);

– Медикаменти, предразполагащи за кървене (напр. аспирин, НСПВС);

– Лабилен INR (при VKA);

– Прекомерен прием на алкохол.

– **Преценка за оптимален NOAC и правилно дозиране – при всяко посещение**: Преоценете дали избраният NOAC е най-добрият за пациента и дали избраната доза е правилна [107].

Извод от литературните данни: От всички рандомизирани проучвания предимствата са в полза на НОАК спрямо антагонистите на вит. К за превенция на инсулт и системен емболизъм. Отчетено е и намаление на интракраниалната хеморагия в полза на НОАК спрямо варфарин.

В новите европейски ръководства терапията с НОАК е показана при пациенти с клапна болест, тежка аортна стеноза, трикуспидална инсуфициенция, инсуфициенция на митрална клапа, ограниченията са за умерена и тежка митрална стеноза. Ръководствата препоръчват пациенти с механични сърдечни клапи и с умерена и тежка митрална стеноза да се лекуват с варфарин.

3. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕТО

3.1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е извеждането на някои ограничения и възможности при употребата на орални антикоагуланти при профилактика на инсулт/системен емболизъм при предсърдно мъждене

А. Чрез анализиране прескрипционните навици на две групи медицински специалисти, проследяващи пациенти с предсърдно мъждене – общопрактикуващи лекари и кардиолози;

Б. Чрез анализиране на реалната употреба на ОАС при неселектирана група пациенти с предсърдно мъждене и тяхното проследяване в рамките на едногодишен период.

3.2. Задачи

А. Анкетно проучване на лекари – кардиолози и общопрактикуващи лекари (ОПЛ), лекуващи ПМ, участващи в продължаващо медицинско обучение за избор между различните опции за профилактика на инсулт и системен емболизъм (НОАК, ВКА).

Б. Неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване

1. Да се създаде на въпросник и да се проведе анкетно проучване сред лекари, проследяващи пациенти с предсърдно мъждене, с оглед възприемане на различни аспекти от дефиницията на заболяването и значението на съпътстващата патология с цел установяване потенциални нагласи, определящи прескрипционните им навици.

2. Да се направи оценка на клиничната характеристика, наличните рискови фактори, съпътстващата патология и терапия при последователни болни с предсърдно мъждене, лекувани в клиника по вътрешни болести на

УМБАЛ „Света Анна“ за период на включване от 1 януари до 31 декември 2015 г. и едногодишен период на проследяване.

3. Да се проведе едногодишно проследяване и да се установят предиктори на исхемични усложнения и смъртност сред тази група болни.

4. Да се извърши анализ на честотата на исхемични инциденти и смъртност при пациенти с предсърдно мъждене на базата на изходна бъбречна функция и нейната динамика при проследяването

3.3. Дизайн, материал и методи на проучването

А. Проспективно анкетно проучване

През 2015 г. е проведено проспективно, анкетно проучване сред група лекари, лекуващи ПМ, участващи в продължаващо медицинско обучение за избора между различните начини за профилактика на инсулт и системен емболизъм (НОАК, ВКА, хепарин). Включени са две групи – кардиолози и общопрактикуващи лекари (ОПЛ). Въпросите са раздадени при участието им в рамките на проведеното от Дружеството на кардиолозите в България на 9-10 май 2015 год. училище за антиагреганти и антикоагуланти. Изследването е доброволно и без заплащане, като представените данни са на база проведен анализ на върнатите попълнени въпросници.

Въпросникът за настоящата анкета се основава на дефинициите за клапно и неклапно ПМ в ръководните правила на Американското и Европейското дружество по кардиология. В публикуваните през 2001 г. *Ръководни правила за поведение при ПМ* на ACC/ACC/ESC терминът неклапно предсърдно мъждене е ограничен в случаите, при които ритъмното нарушение се появява при отсъствие на ревматично митрално клапно заболяване или имплантирана клапна протеза. В поправката от 2006 год. дефиницията се допълва и с митрално клапна пластика като изключващ критерий. В препоръките на ESC от 2012 г. терминът КПМ се използва при ПМ, свързано с ревматична клапна болест (преди всичко митрална стеноза) или с имплантирани клапни протези. В тях насоката за пациенти с КПМ, включително ревматична клапна болест и клапни протези, е за използване на витамин К антагонисти [8].

Непряко разграничаване на НКПМ и КПМ има в изключващите критерии на клиничните изпитвания, сравняващи НОАК с варфарин:

- RE-LY (Dabigatran) – данни за заболявания на сърдечните клапи (например клапна протеза или хемодинамично значимо клапно заболяване) [67, 68];
- ROKET AF (Rivaroxaban) – хемодинамично значима стеноза на митрална клапа. Клапна протеза (анулопластика със или без протезен пръстен, комисуротомия и/или валвулпластика са разрешени) [72, 73];
- ARISTOTLE (Apixaban) – основен изключващ критерий са умерена или тежка митрална стеноза, състояния (без ПМ), които изискват антикоагулация (например клапна протеза) [75, 76].

Част от въпросите бяха насочени към неяснотата относно термина НКПМ.

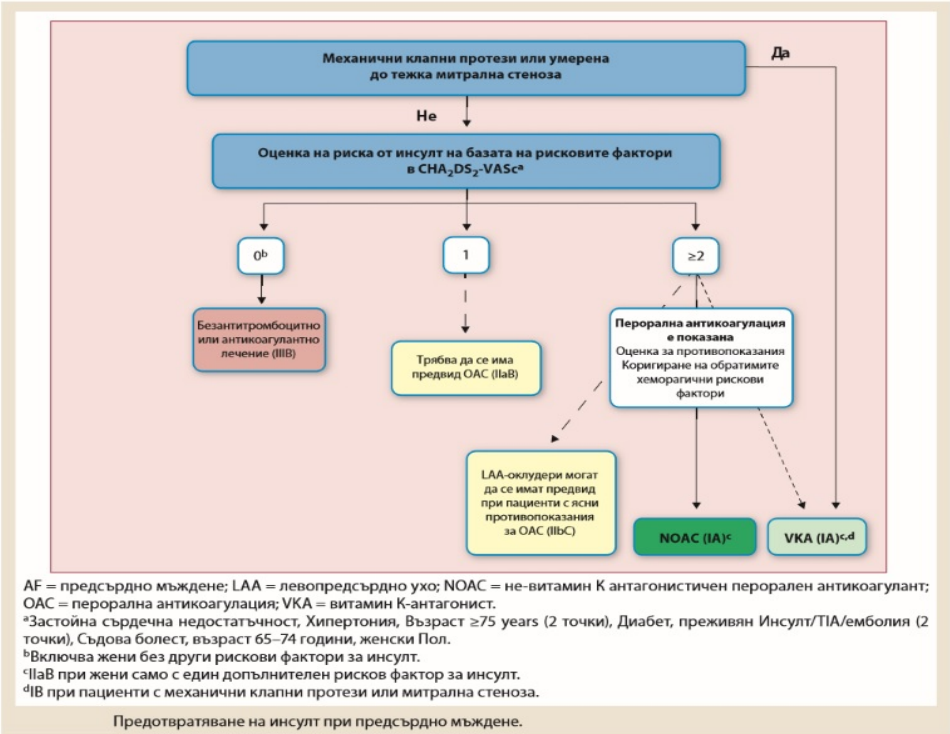
Целта на разработването на въпросника бе проучване на предпочитанията в различните групи лекари за избор на НОАК и ВКА за тромбопрофилактика. Бяха разработени 4 групи въпроси:

- Първата група включва 4 въпроса за влиянието на мястото на засягане (митрална, аортна клапа), типа (регургитация и стеноза) и степента (умерена и високостепенна) на съпътстващо предсърдното мъждене клапно заболяване върху избора на терапия;
- Втората група включва 2 въпроса, свързани със съпътстващата патология и начина на оценка на риска;
- Третата група включва 2 въпроса относно нуждата от профилактика с хепарин при предстояща хирургична интервенция при преустановен НОАК;
- Четвърта група включва 3 въпроса за значението на наличието на антидот при избор на терапия с НОАК.

Таблица 3.1. Използван въпросник 2015 г.

1. Според Вас какви са терапевтичните опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща умерена митрална стеноза: a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA
2. Според Вас какви са терапевтичните опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща високостепенна аортна стеноза: a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA
3. Според Вас какви са терапевтичните опции за пациент с предсърдно мъждене и комбинирана умерена митрална регургитация и лекостепенна аортна стеноза: a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA
4. Какъв е обичайният Ви избор на антикоагулант при предсърдно мъждене и нарушена бъбречна функция (C1Cr < 30): a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA
5. При изписването на антикоагулант при предсърдно мъждене се ръководите главно от (подредете от 1 до 5, като 1 е най-важното, 5 – най-маловажното): • Данни за ефикасност и безопасност от рандомизирани проучвания • Данни от проведени регистри, отразяващи ежедневна практика • Бъбречна функция на пациента • Възраст на пациента • Рискови скали
6. Бихте ли назначили профилактика с хепарин при пациент с предсърдно мъждене, умерен исхемичен и хеморагичен риск и нужда от имплантация на постоянен електрокардиостимулатор при спрян НОАК в рамките на 24 часа: a) Да, b) Не, c) Не мога да преценя
7. Бихте ли назначили профилактика с хепарин при пациент с предсърдно мъждене, умерен исхемичен и хеморагичен риск и нужда от ортопедична интервенция при спрян НОАК в рамките на 24 часа: a) Да b) Не c) Бих препоръчал отлагане на интервенцията без профилактика d) Бих препоръчал осъществяване на интервенцията след минимум 48 часа на фона на профилактика
8. Важно ли е за Вашата ежедневна практика при назначаване на антикоагулантна терапия наличието на антидот? a) Да b) Не c) Да при пациенти, d) Да при възрастни с бъбречна дисфункция
9. Наличието на антидот дава ли Ви по-голяма сигурност при назначаване на антикоагулантна терапия? a) Да, b) Не, c) Не мога да преценя
10. Бихте ли предписвали повече определен антикоагулант, ако съществува антидот за него? a) Да, b) Не, c) Да при отделни пациенти d) Не мога да преценя

През 2017 г. е проведено анкетно проучване сред кардиолози и общопрактикуващи лекари (ОПЛ), лекуващи ПМ и участващи в продължаващо медицинско обучение. Изследването е доброволно и анонимно като представените данни са на база анализ на попълнените въпросници. Анкетата през 2017 г. е проведена една година след публикуването на новите препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC) през 2016 г. В тях за предотвратяване на инсулт при предсърдно мъждене при пациенти с механични клапни протези или умерена до тежка митрална стеноза се препоръчват витамин К антагонисти, като се избягват термините клапно/неклапно ПМ и ревматична клапна болест (**фиг. 3.1**). Анкетата включва първите три въпроса за влиянието на мястото на засягане (митрална, аортна клапа) и степента (умерена и високостепенна) на съпътстващо предсърдното мъждене клапно заболяване върху избора на терапия. Цели се сравнение относно аспекта от препоръките, където има неясната за доста лекари – клапно и неклапно ПМ (VAF/NVAF). Проследена е промяната в предпочитанията на лекарите.



AF = предсърдно мъждене; LAA = левопредсърдно ухо; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулация; VKA = витамин К-антагонист.
[a]Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 years (2 точки), Диабет, преживян Инсулт/TIA/емболия (2 точки), Съдова болест, възраст 65–74 години, женски Пол.
[b]Включва жени без други рискови фактори за инсулт.
[c]IIaB при жени само с един допълнителен рисков фактор за инсулт.
[d]IB при пациенти с механични клапни протези или митрална стеноза.

Предотвратяване на инсулт при предсърдно мъждене.

Фигура 3.1

Таблица 3.2. Използван въпросник 2017 г.

1. Според Вас какви са терапевтичните опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща умерена митрална стеноза: ***a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA***
2. Според Вас какви са терапевтичните опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща високостепенна аортна стеноза: ***a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA***
3. Според Вас какви са терапевтичните опции за пациент с предсърдно мъждене и комбинирана умерена митрална регургитация и лекостепенна аортна стеноза: ***a) Sintrom, b) Dabigartan, c) Rivaroxaban, d) Apixaban, e) ASA***

Статистически анализ: Всички изследвани качествени показатели са представени като брой и процент (n, %). За сравнение на качествени показатели по групи е използван χ^2 тестът на Pearson и тестът на Fischer. Статистическият анализ на данните е извършен с помощта на SPSS-19 версия за Windows. При всички анализи стойностите на $p < 0,05$ се приемат като сигнификантни за отхвърляне на нулевата хипотеза.

Б. Неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване

Период на включване в проучването на пациентите: от 1 януари 2015 г. до 31 декември 2015 г. Включване на пациенти в продължение на 12 месеца, проследяване 12 месеца до 31 декември 2016 г. Бяха включени всички пациенти с НКПМ, преминали през Клиника по вътрешни болести, Кардиологично отделение УМБАЛ „Света Анна", София, отговарящи на включващите критерии и без нито един от изключващите. Състоянието на пациентите бе проследено за период от 12 месеца.

Включващи критерии: Мъже и жени на възраст ≥ 18 год. с диагностицирано неклапно предсърдно мъждене, на които е предписан перорален антикоагулант според препоръките на Европейското дружество по кардиология (ESC) ОТ 2012 г., за поведение за превенция на инсулт при пациенти с ПМ: CHA_2DS_2-VASc ≥ 1, CrCl > 30 ml/min, при оценка на риска от кървене (HAS-BLED).

Изключващи критерии са: наличие на клапно протезиране, обилно кървене, пейсмейкър, хеморагичен инсулт през последните 30 дни.

Клиничен метод

Клинична характеристика на изследваните пациенти. От анамнезата и предишна документация са изяснени наличието на съпътстващи заболявания и медикаментозна терапия, на клапно сърдечно заболяване и по-точно – на механична клапна протеза, и умерена и високостепенна митрална стеноза. Уточнени са наличието на АХ, ИБС, ХСН, захарен диабет, предхождаща ХБЗ, настояща ХБЗ, МСБ, ХОББ, на болести на щитовидната жлеза, на миокарда и перикарда.

Критериите, които са използвани при дефинирането на пациентите с АХ, са основани на препоръките на ESH/ESC от 2013 год. [108]. За наличие на АХ е прието АН над 140 за систолно /и за диастолно 90 mm Hg или прием на антихипертензивни медикаменти за лечение на АХ. За наличие на захарен диабет са приети анамнестични данни за захарен диабет, прием на антидиабетна терапия и проведени консултативни прегледи от ендокринолог по време на хоспитализацията и преди това. Критериите за дефиниране групата от пациентите с ИБС са както следва: анамнестични данни за САП – типична гръдна болка при физическо усилие, позитивен стрес-тест, позитивна СКАГ или предишна ПКИ, АКБ и преживян МИ – с клинични доказателства за остра оклузия на коронарна артерия. Критериите за дефиниране на групата с ХСН се основават на анамнестични и документални данни (както и предишни пролежавания). Критериите за дефиниране на МСБ са анамнестични и документални данни за ИМИ или ПНМК. Критерии за дефиниране на ХОББ – анамнестични и документални данни за ХОББ.

Класификация на тежестта на симптомите на сърдечна недостатъчност според New York Heart Association (NYHA):

I функционален клас – Без ограничения при физическа активност. Обичайните физически усилия не водят до умора, сърцебиене или задух.

II функционален клас – Леки ограничения при физическа активност. Без симптоми в покой, но обичайните физически усилия водят до умора, сърцебиене или задух.

III функционален клас – Значителни ограничения при физическа активност. Без симптоми в покой, но по-леки от обичайните физически усилия водят до умора, сърцебиене или задух.

IV функционален клас – Невъзможност да се направи каквото и да е физическо усилие без дискомфорт. Симптоми в покой. При физическа активност дискомфортът се увеличава.

На всички пациенти е снет пълен физикален статус по време на първоначален преглед. Оценена е сърдечната честота в покой, АН, ръст, телесна маса и BMI, ЕКГ. По време на проследяването на 6 и 12 месеца също са проследявани АН и сърдечна дейност.

На 6 и 12 месеца след хоспитализацията е проведен преглед, при който пациентът е попитан за нежелани събития и промени в медикаментозната и съпътстващата терапия, за преминаване от един антикоагулантен медикамент към друг, за изследване INR в групата на синтром.

Регистрираните събития включват инсулт, транзиторни исхемични атаки, системен емболизъм, миокарден инфаркт, събития на кървене, смърт от всички причини, смърт от тромбоемболизъм, промени в терапията, креатинин, INR при лечение със синтром.

Изготвен е ***Протокол за проследяване на пациентите*** (*Приложение 1*)

Приложение 1

ПРОТОКОЛ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ И ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ ЗА ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ НА АНТИКОАГУЛАЦИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ПМ

Име .....

1. **ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ НА ВХОДЯЩО НИВО**.

1.1. Възраст .....

1.2. Пол: М/Ж

1.3. Рискови фактори за ПМ:

– **Исхемична болест на сърцето**: Да/Не
– **Миокарден инфаркт**: Да/Не
– **Тютюнопушене**: Да/Не
– **Алкохолна консумация**: Д /Не
– **Дислипидемия**: Да/Не
Общ холестерол: ..... ммол/л (> 4.9 ммол/л)
Триглицериди: ..... ммол/л (> 1.7 ммол/л)
– **Артериална хипертония**: Да/Не **От колко години** .....
САН – при откриване ..... ДАН – при откриване ..... СЧ при откриване .....
САН – с терапия ..... ДАН – с терапия .....

	Systolic BP	Diastolic BP
Office BP	< 140	< 90
	140-159	90-99
	160-179	100-109
	≥ 180	≥ 110
Home BP	≥ 135	≥ 85

– **Кръвна захар на гладно**: ..... ммол/л
Захарен диабет тип 2: Да/Не
Инсулинолечение: Да/Не
Перорална терапия: Да/Не
– **BMI**: ..... kg/m^2
– **Абдоминално затлъстяване**: Да/Не (обиколка на талията мъже ≥ 102 см, жени ≥ 88 см)
Обиколка на талията: ..... см
– **Намалена физическа активност**: Да/Не
– Психоемоционален стрес: Да/Не
– Клапни заболявания: Да/Не
– Митрална стеноза: Да/Не (чрез представена медицинска документация и проведена ЕхоКГ)
– **Хиперфункция на щитовидната жлеза**: Да/Не
TSH: ..... (0.35-5.50 mlU/l)
– **Белодробно заболяване**: Да/Не
Хронично (ХОББ и др.)
Остро възпалително
– **Сърдечна недостатъчност**: Да/Не
– **Класификация NYHA**

1.4. ПМ – симптоми:

– Сърцебиене
– Задух
– Умора при обичайни физически усилия
– Главоболие
– Световъртеж
– Синкоп

1.5. Медицинска анамнеза – минали заболявания:

– Анамнеза за тромбоемболични заболяване: Да/Не
– Анамнеза за сърдечносъдово заболяване: Да/Не
– Анамнеза за епизоди на кървене: Да/Не

1.6. Предишни и настоящи терапии:

– Антикоагулантна терапия
– Антитромботична терапия
– Липидопонижаваща терапия
– Перорална терапия за захарен диабет и инсулинолечение
– Терапии за придружаващи заболявания

Дози	**Диуретик**	**Бета-блокер**	**ACE инхибитор**	**Калциеви антагонисти**	**Ангиотензин рецепторни блокери**	**Други**
Терапия преди ПМ						
Терапия след ПМ						

1.7. Показател за оценка на риска от тромбоемболизъм

CHA_2DS_2-VASc – максимално **9 точки**

	Показател	**Точки**	
C	Застойна сърдечна недостатъчност – левокамерна дисфункция	1	
H	Хипертония	1	
A2	Възраст ≥ 75 години	2	
D	Диабет	1	
S2	Инсулт, транзиторна исхемична атака, тромбоемболизъм	2	
V	Съдово заболяване	1	
A	Възраст 65-74 години	1	
Sc	Женски пол	1	

Точки	**Риск**	**Поведение**
0	Нисък	При възраст < 65 г. с изолирано ПМ без рискови фактори не се препоръчва антитромботична терапия
1	Умерен	Антикоагулантна терапия с ВКА (INR 2-3) или директен тромбинов инхибитор или инхибитор на фактор Ха
2 и повече	Висок	Антикоагулантна терапия с ВКА (INR 2-3) или директен тромбинов инхибитор или инхибитор на фактор Ха

1.8. ***Показател HAS-BLED – за риска от кървене (≥ 3 точки висок), максимално 9 точки***

Риск от кървене	**Точки**	
H – Хипертония	1	
A – Бъбречна или чернодробна дисфункция	1 или 2	
S – Инсулт	1	
B – Кървене	1	
L – Нестабилен INR	1	
E – Възраст над 65 години	1	
D – Прием на лекарства или алкохол	1 или 2	

1.9. Самотно ПМ: Да/Не

1.10. Изключващи критерии

– Наличие на клапно протезиране – обилно кървене, вече включен в проучване пейсмейкър

– Хеморагичен инсулт

2. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПМ ПРИ ПАЦИЕНТА

2.1. Новооткрито

2.2. Пароксизмално – спонтанно или с кардиоверзио, прекратено до 7 дни

2.3. Персистиращо – повече от 7 дни с възможност за възстановяване

2.4. Продължително персистиращо – повече от 1 год.

2.5. Перманентно – няма намерение да се възстанови синусовия ритъм

3. ИЗМЕРВАНИЯ И ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

3.1. ЕКГ ритъм: в началото 6 месец 12 месец

Честота: в началото 6 месец 12 месец

3.2. Амбулаторно артериално налягане (АМАН)

в началото 6 месец 12 месец

3.3. INR при лечение с Варфарин (Синтром)

в началото 6 месец 12 месец

Честота на следене последни 6 месеца

в началото 6 месец 12 месец

3.4. Протромбиново време PT в началото

3.5. aPTT в началото

3.6. Хемоглобин

в началото 6 месец 12 месец

3.7. Маркери на бъбречна увреда

Креатинин (mcmol/L): в началото 6 месец 12 месец

Изчислена e-GFR: в началотоа 6 месец 12 месец

K (mmol/l): в началото 6 месец 12 месец

3.8. АЛАТ в началото 6 месец 12 месец

3.9. АСАТ в началото 6 месец 12 месец

4. Терапия

4.1. Acenocoumarol – коригирана доза – терапевтична област INR 2.0 до 4.0

4.2. Dabigatran – 150 мг два пъти дневно при креатининов клирънс > 50 мл /мин, 110 мг два пъти дн. при креатининов клирънс > 30 мл/мин и 5мл/мин.

4.3. Rivaroxaban – 20 мг дневно при креатининов клирънс > 50 мл/мин, или 15 мг дневно при пациенти с креатининов клирънс от 15-50 мл/минута

4.4 Apixaban – 5 мг, приемана перорално два пъти дневно, 2,5 мг, приемана перорално два пъти дневно при пациенти с NVAF и поне две от следните характеристики: възраст ≥ 80 години, телесно тегло ≤ 60 кг, или серумен креатинин ≥ 1,5 мг/дл (133 μмол/л). По кратка характеристика при e-GFR 15 до 30 мл/мин 2,5 мг перорално два пъти дневно при контролиране на 3 месеца на креатинин и чернодробни ензими.

5. Регистрирани събития:

	За 6 месеца	**За 1 година**
Инсулт		
Транзиторни исхемични атаки		
Системен емболизъм БТЕ		
Миокарден инфаркт		
Събития на кървене		
Смърт от всички причини		
Смърт от тромбоемболизъм		
Промяна от ОАК към синтром		
Промяна от синтром към ОАК		
Промяна от ОАК към друг ОАК		
Промяна от ОАК към антитромботична терапия		
Намаляване на дозата на ОАК		
Оперативна интервенция		
Кардиоверзио		

	Диуретик	Бета-блокер	ACE инхибитор	Калциеви антагонисти	Ангиотензин рецепторни блокери	Анти-аритмична терапия
След 6 месеца						
След 12 месеца						

Методи на изследване

ЕКГ

На всички пациенти са направени 12-канални стандартни ЕКГ със скорост 25 mm/s по време на болничния престой. Оценка на ПМ. Форма на ПМ – нормофреквентно, тахиаритмична форма, брадиаритмична форма, синусов ритъм при пристъп на ПМ.

Лабораторни изследвания

В рамките на болничния престой са а изследвани левкоцити, хемоглобин, CRP, калий, натрий, магнезий, кръвна захар и креатинин, общ холестерол, TCH . Изчислен е креатининовият клирънс по формулата на Cockcroft-Gault:

креатининов клирънс = (140 – възраст в години) x (тегло в kg) x (0,85 при жени) / креатинин в µmol/

ЕхоКГ

На всички участници в проучването е проведена конвенционална трансторакална едноразмерна, 2D и 4D и доплер ЕхоКГ с ТДЕ в рамките на болничния престой. Използван е ехокардиографски апарат, оборудван с 2,5 MHz трансдюсер. Пациентите са изследвани в легнало, ляво полустранично положение. Измерванията са извършени в краен експириум или при невъзможност – при леко повърхностно дишане на изследвания пациент. Спазени са препоръките на Европейската асоциация по ехокардиография за стандартизация на изследването и докладване на ехокардиог-

рафски проучвания. Всички изследвания са правени при 3 последователни сърдечни съкращения. Конвенционална ЕхоКГ. Левокамерни размери – ЛКТДР,ЛКТСР, ЛКТДО, ЛКТСО и дебелина на стените са измерени по парастернална дълга ос с 2D ЕхоКГ с позициониране на M-mode курсора на нивото на върха на митралните платна перпендикулярно на камерата. Оценена е и фракция на изтласкване.

Статистически методи

За обработка на данните от проведените изследвания са приложени последователно подходящи статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на проучването, от една страна, и вида и обема на получените данни, от друга. Статистическият анализ е извършен със статистически софтуер SPSS-19. Като статистически сигнификантно е прието $P < 0,05$.

Описателни методи за оценка

– Вариационен анализ с описателна характеристика на количествени променливи – средна стойност, СО и 95% ДИ над средната.

– Честотен анализ на качествените променливи с абсолютна и относителна честота и кумулативна честота в проценти.

– Графични изображения, подходящи за количествени и качествени променливи.

Методи за проверка на хипотези

– **Непараметрични методи:** Хи-квадрат тест (Chi-square test) или тест на Фишер (Fisher's exact test) за анализ на взаимни връзки между ка-

чествените променливи. Голяма част от променливите в настоящата работа са дихотомни, т.е. представени са с по две възможни значения. В анализа на връзки между явленията участват и променливи от номинален тип, които също изискват приложението на непараметричен метод.

– **Параметрични**: Т-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) и за две зависими извадки (Paired Samples T-Test).

Логистичен регресионен анализ. Използва се за описание на зависимостта между една зависима променлива и една или повече независими променливи. Приложен е за оценка на вероятността за зависимост от различни демографски, клинични, лабораторни и ехокардиографски фактори, имащи отношение към заболяването.

С помощта на **тестовете за ревизия на хипотезите** се проверява нулевата хипотеза, че няма статистически значима връзка между две изследвани явления, срещу алтернативната хипотеза, че съществува такава. При всички проверки е използван 5% риск за грешка. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато стойността на p е по-малка от α. Като потенциални фактори, които участват в множествения логистичен регресионен анализ, се смятат променливи, за които $p < 0,1$ при изучаване на самостоятелното им действие.

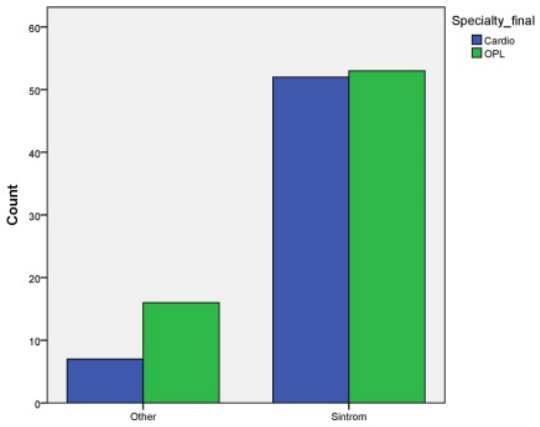
4. РЕЗУЛТАТИ

А. Резултати от проспективно анкетно проучване

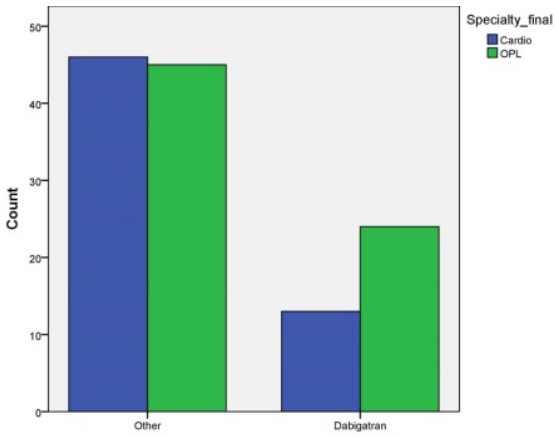
В анкетата участваха 128 лекари, от които 59 (46%) кардиолози и 69 (54%) ОПЛ.

На ***въпрос 1***, касаещ антикоагулантна терапия при предсърдно мъждене и умерена митрална стеноза (**В1**), 52-ма (88.1%) от кардиолозите и 53-ма (76.8%) от ОПЛ смятат синтром за подходяща опция, като останалите са избрали друга терапевтична възможност (**фиг. 4.А.1.1**). Дабигатран е счетен за подходящ от 13 (22.0%) от кардиолозите и от 24 (34.8%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.1.2**), ривароксабан – от 12 (20.3%) от кардиолозите и от 14 (20.3%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.1.3**), апиксабан – от 12 (20.3%) от кардиолозите и от 6 (8.7%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.1.4)**. Ацетилсалицилова киселина (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 1 (1.7%) от кардиолозите и за 3 (4.3%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.1.5**).

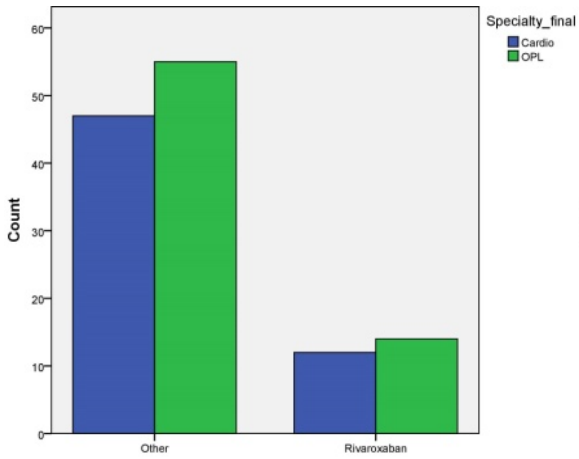
Извън дългогодишната употреба на витамин К антагонисти, получените резултати могат да се свържат с информираността относно етиологията на митрална стеноза (сега този клапен порок е почти изцяло ревматичен, респективно клапен по своя произход).



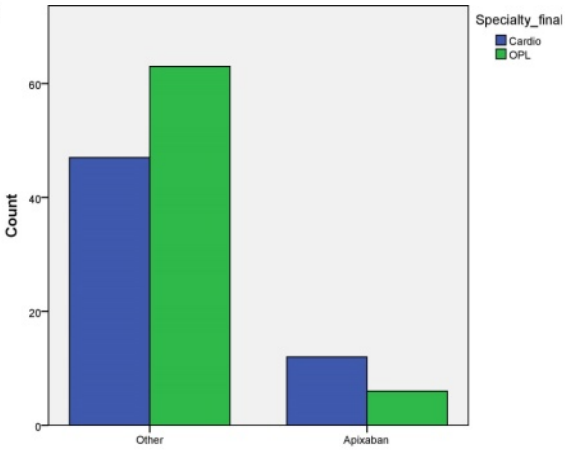
Фигура 4.А.1.1



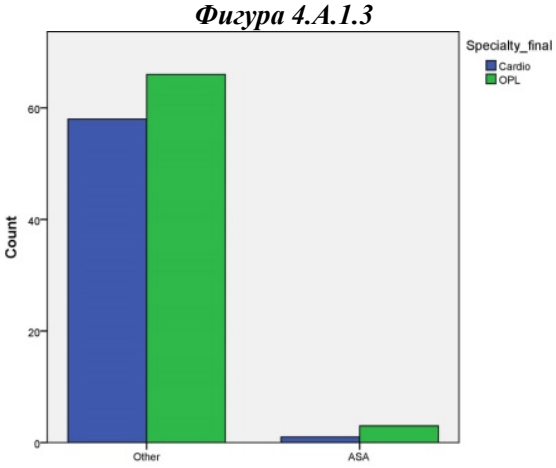
Фигура 4.А.1.2



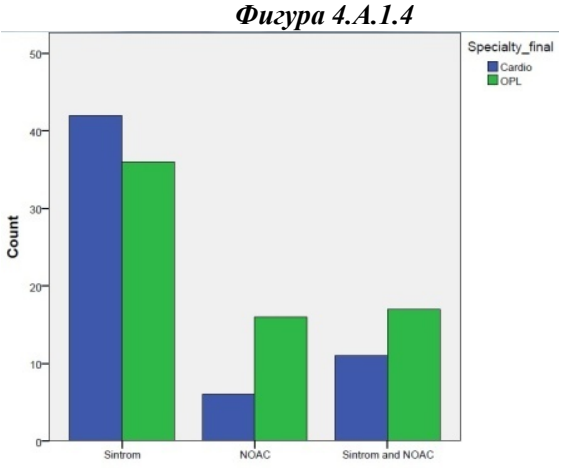
Фигура 4.А.1.3



Фигура 4.А.1.4



Фигура 4.А.1.5



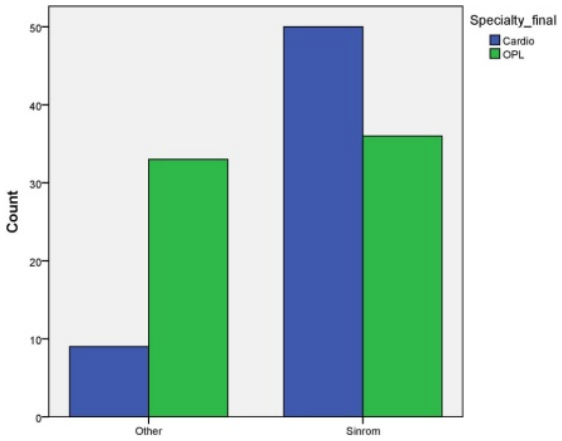
Фигура 4.А.1.6

Фигура 4.А.1. Предпочитани терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща умерена митрална стеноза

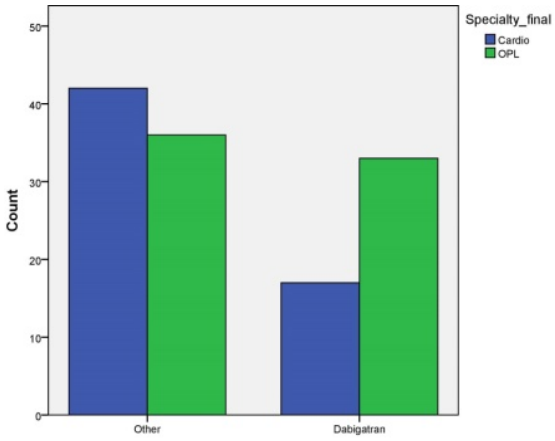
Ако групираме отговорите на въпрос 1 в три групи – синтром, НОАК и двете възможности за третиране (**фиг. 4.А.1.6**), установяваме, че само синтром е избран преобладаващо и от кардиолози 42 (71,2%), и от ОПЛ 36 (52,2%). Значително по-малък брой кардиолози са избрали НОАК или и двете терапевтични възможности 6 (10,2%), респективно 11 (18,6%), като броят ОПЛ с предпочитание за употреба на НОАК – самостоятелно или в комбинация, е значимо по-голям – НОАК 16 (23,2%), и двете 17 (24,6%) (p = 0.06).

На ***въпрос 2***, касаещ антикоагулантния режим при ПМ и съпътстваща високостепенна аортна стеноза **(B2**), 50 (84.7%) от кардиолозите и 36 (52.2%) от ОПЛ смятат синтром за подходяща терапевтична опция, като останалите са избрали друга терапевтична възможност (**фиг. 4.А.2.1**). Дабигатран е подходяща опция за 17 (28.8%) от кардиолозите и за 33 (47.8%) от ОПЛ (**фиг.**

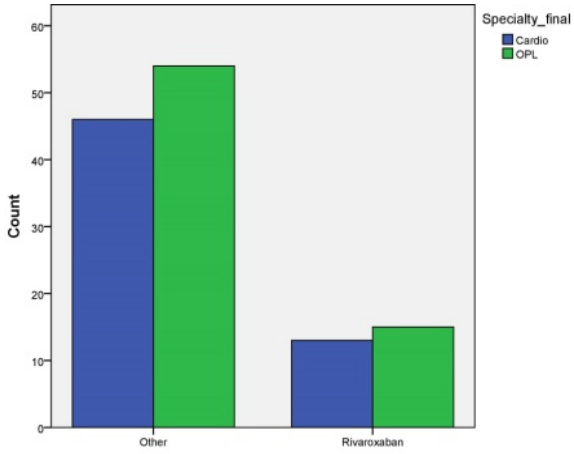
4.А.2.2), ривароксабан за 13 (22.0%) от кардиолозите и за 15 (21.7%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.2.3**), апиксабан за 11 (18.6%) от кардиолозите и за 7 (10.1%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.2.4**). Ацетилсалицилова киселина (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 2 (3.4%) от кардиолозите и за 5 (7.2%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.2.5**).



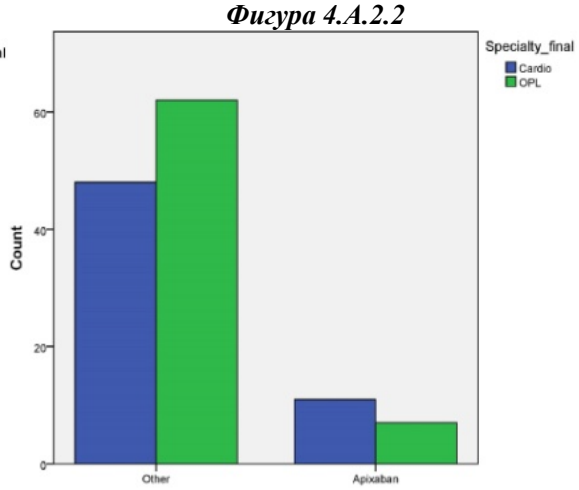
Фигура 4.А.2.1



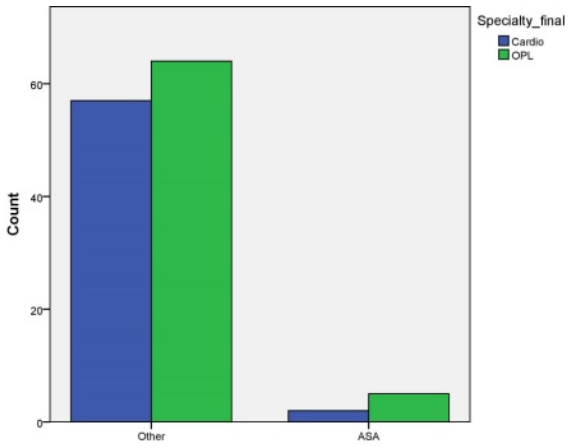
Фигура 4.А.2.2



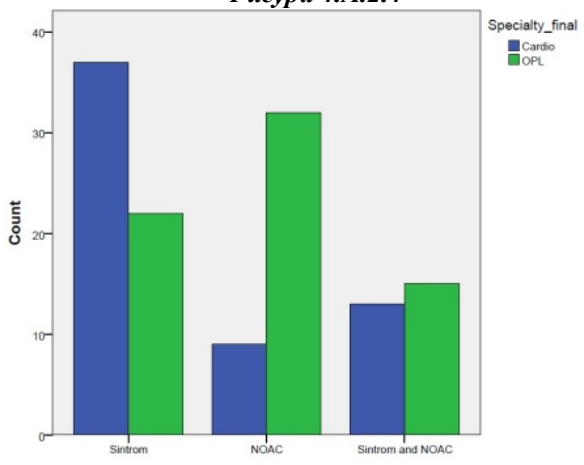
Фигура 4.А.2.3



Фигура 4.А.2.4



Фигура 4.А.2.5

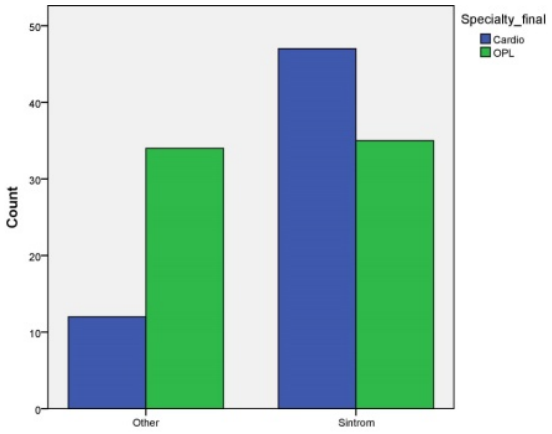


Фигура 4.А.2.6

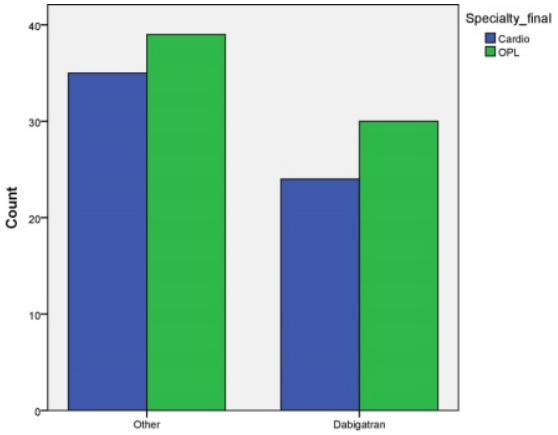
Фигура 4.А.2 Предпочитани терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща високостепенна аортна стеноза

При групиране отговорите на въпрос 2 – синтром, НОАК и двете възможности за третиране (**фиг. 4.А.2.6**), установяваме, че двете възможности едновременно са избрани приблизително от еднакъв брой кардиолози 13 (22,0%) и ОПЛ 15 (21,7%). По-голяма част от кардиолозите 37 (62,7%) са избрали синтром сравнено с ОПЛ, по-голяма част от които 32 (46,4%) са избрали като опция за третиране НОАК ($p < 0.001$). Тези различия в отговорите до голяма степен се дължат на недостатъчната яснота на дефиницията за клапно ПМ и дали ПМ със съпътстваща високостепенна аортна стеноза се класифицира като клапно или неклапно.

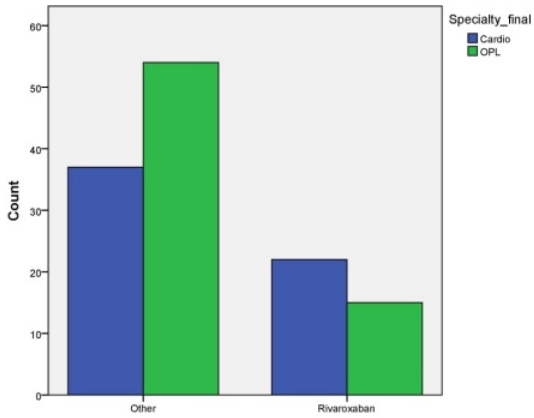
На ***въпрос 3***, касаещ антикоагулантния режим при ПМ и комбиниран митрален и аортен клапен порок (**В3**), 47 (79.7%) от кардиолозите и 35 (50.7%) от ОПЛ смятат синтром за подходяща терапевтична опция, като останалите са избрали друга терапевтична възможност (**фиг. 4.А.3.1**). Дабигатран е подходяща терапевтична опция за 24 (40.7%) от кардиолозите и за 30 (43.5%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.3.2**), ривароксабан – за 22 (37.3%) от кардиолозите и за 15 (21.7%) от ОПЛ (фиг. 4.А.3.3). Апиксабан е подходяща терапевтична опция за 15 (25.4%) от кардиолозите и за 8 (11.6%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.3.4**). Ацетилсалицилова киселина е неподходяща терапевтична опция за кардиолозите и за 5 (7.2%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.3.5**).



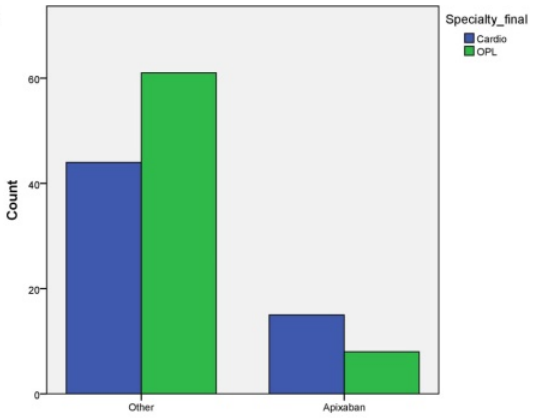
Фигура 4.А.3.1



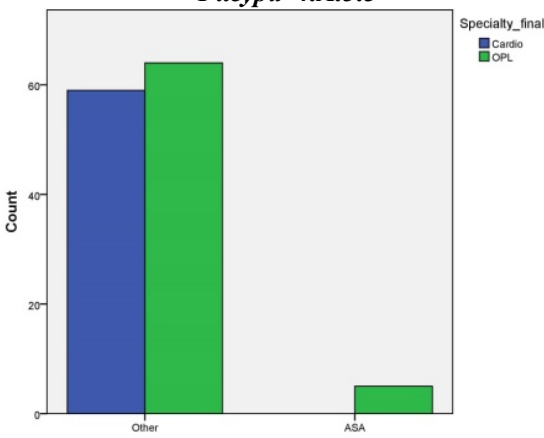
Фигура 4.А.3.2



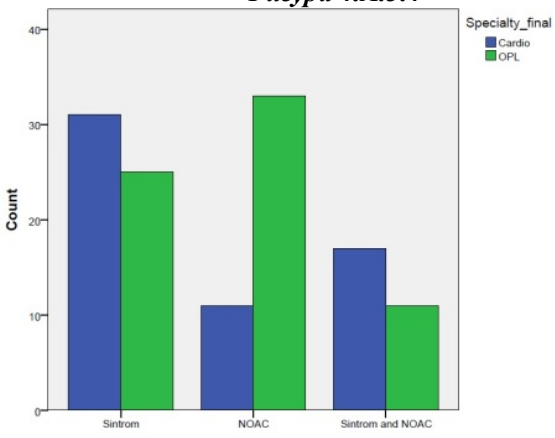
Фигура 4.А.3.3



Фигура 4.А.3.4



Фигура 4.А.3.5

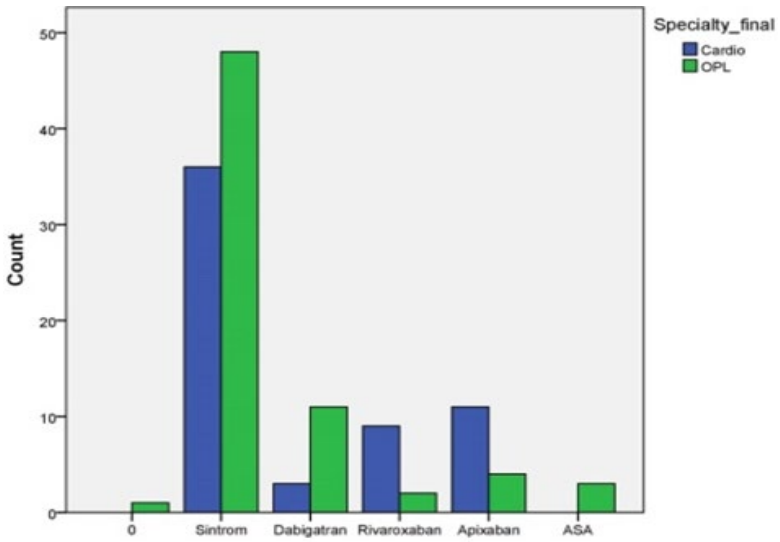


Фигура 4.А.3.6

Фигура 4.А.3. Предпочитани терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и комбинирана умерена митрална регургитация и лекостепенна аортна стеноза

При групиране отговорите на въпрос 3 в три групи – синтром, НОАК и двете възможности за третиране (**фиг. 4.А.3.6**), установяваме, че по-голяма част от кардиолозите 31 (52,5%) са избрали синтром, по-малко 17 (28,8%) и двете и най-малко е предпочитанието към НОАК 11 (18,6%). При ОПЛ най-голяма част 33 (47,8%) са избрали като опция за третиране НОАК, близък брой – 25 (36,2%), са избрали синтром, и двете опции за третиране – 11 (15,9%) (p = 0.002). Синтром е предпочетен, на първо място, вероятно поради неяснота дали ПМ със съпътстваща умерена регургитация и лекостепенна аортна стеноза се класифицира като клапно.

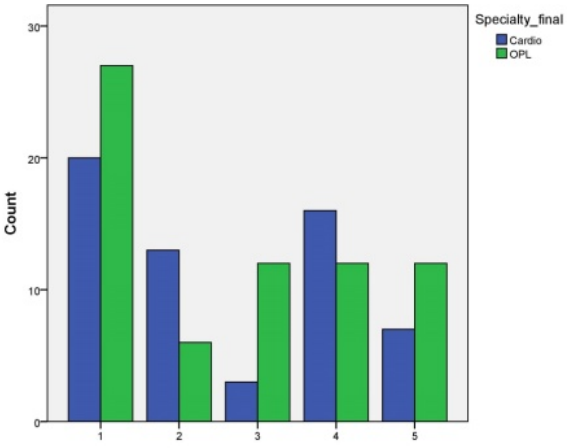
На ***въпрос 4*** като обичаен избор при ПМ и ClCr < 30 ml/min, 36 (61.0%) от кардиолозите и 48 (69.6%) от ОПЛ са избрали синтром, дабигатран, съответно 3(5.1%)/ 11(15.9%), ривароксабан 9 (15.3%)/2(2.9%), апиксабан 11(18.6%)/4(5.8%), (**фиг. 4.А.4**).



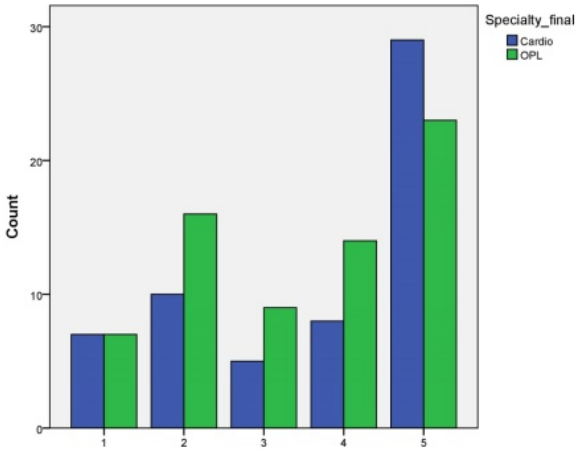
Фигура 4.А.4. Предпочитани терапевтични опции при предсърдно мъждене и нарушена бъбречна функция (C1Cr < 30)

Важен факт при интерпретиране на получените отговори е, че във всички от големите рандомизирани проучвания при пациенти с неклапно предсърдно мъждене наличието на тежка бъбречна дисфункция с CrCl под 30 ml/min е изключващ критерий.

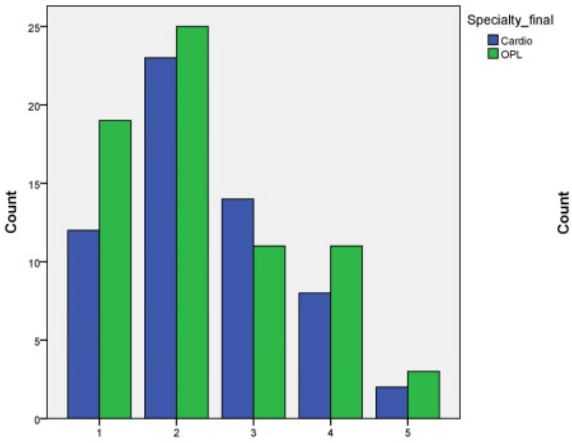
Отговорите на ***въпрос 5*** дават представа за относителната тежест на рисковия профил на пациента, а данните от рандомизирани проучвания и публикувани регистри – за прескрипционните навици на участващите в анкетата лекари. **Фигурите** от **4.А.5.1** до **4.А.5.5** представят получените резултати. Можем да обобщим, че за кардиолозите най-важни при изписването на антикоагулант са рисковите скали и данните от проведени широкомащабни клинични пручвания, докато за ОПЛ водещо е мястото на рисковите скали и бъбречната функция. Впечатление прави фактът, че данните от регистри, отразяващи ежедневната практика, са оценени най-ниско и от кардиолози, и от общопрактикуващи лекари. От друга страна, най-хетерогеген отговор от гледна точка на значимост при изписването на антикоагулант е получен за рисковите скали.



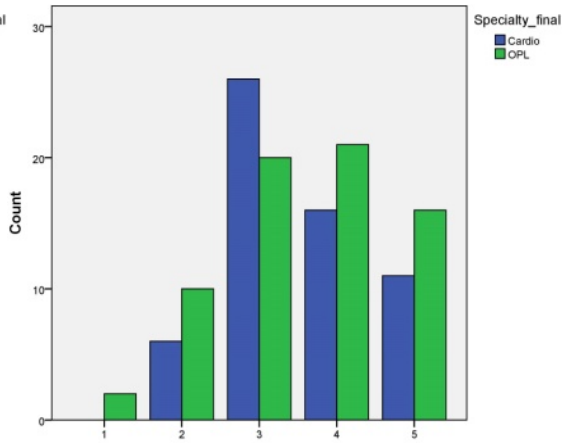
Фигура 4.А.5.1. Рандомизирани проучвания



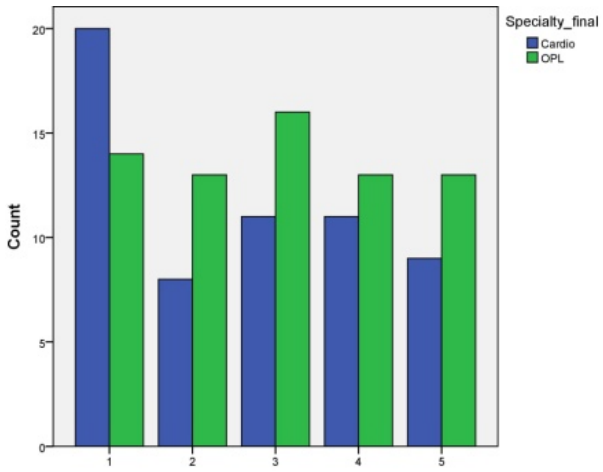
Фигура .А.5.2. Всекидневна практика



Фигура 4.А.5.3. Бъбречна функция



Фигура 4.А.5.4. Възраст



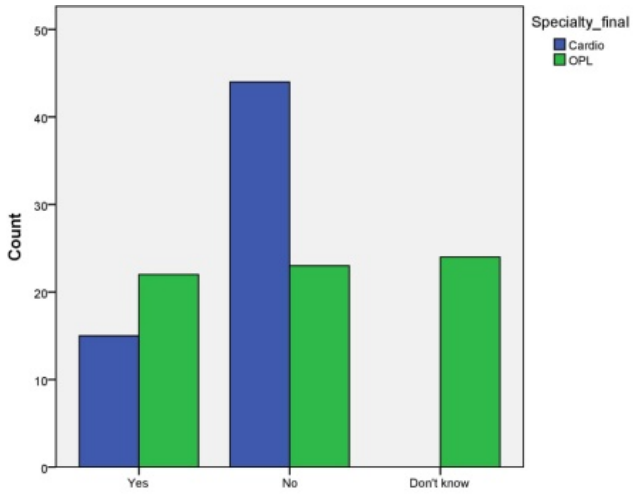
Фигура 4.А.5.5. Рискови скали

Фигура 4.А.5. Фактори, повлияващи избора на антикоагулант, и тяхната относителна тежест

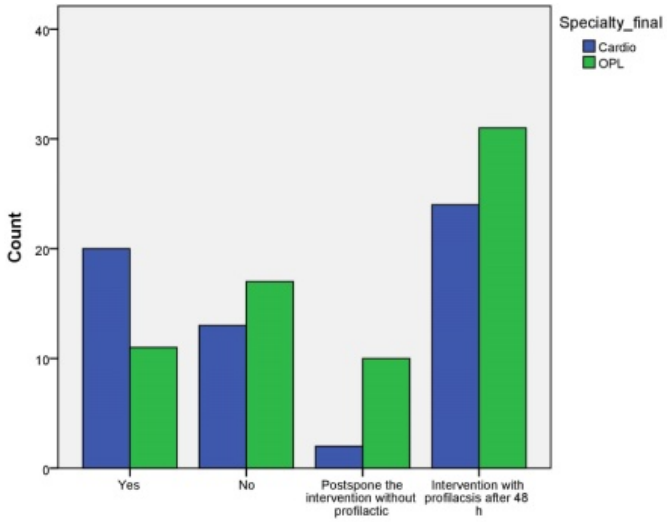
На ***6-и въпрос*** – дали е необходим хепарин при спрян НОАК и има ли нужда от имплантация на постоянен електрокардиостимулатор, 44 (74.6%) от кардиолозите отговарят с не, а 15 (25.4%) – с да. От ОПЛ най-много – 24 (34.8%), не могат да преценят, 23 (33.3%) не биха и 22 (31.9%) биха профилактирали пациента с хепарин (**фиг. 4.А.6**).

На ***7-и въпрос*** – дали е необходим хепарин при спрян НОАК и има ли нужда от ортопедична интервенция при пациент с предсърдно мъждене и умерен исхемичен и хеморагичен риск, 24 (40.7%) от кардиолозите са за хепарин и 48 часа отлагане на интервенцията, като посочената възможност е най-предпочитана и от ОПЛ. Обобщено, хепаринопрофилактика биха назначили 74.6% от кардиолозите и 60.7% от участвалите в анкетата ОПЛ. Сред тази група лекари 17 (24.6%) не биха профилактирали пациента след спиране на НОАК и 10 (14.5%) биха настоявали за допълнително отлагане на интервенцията без хепаринова профилактика (**фиг. 4.А.7**).

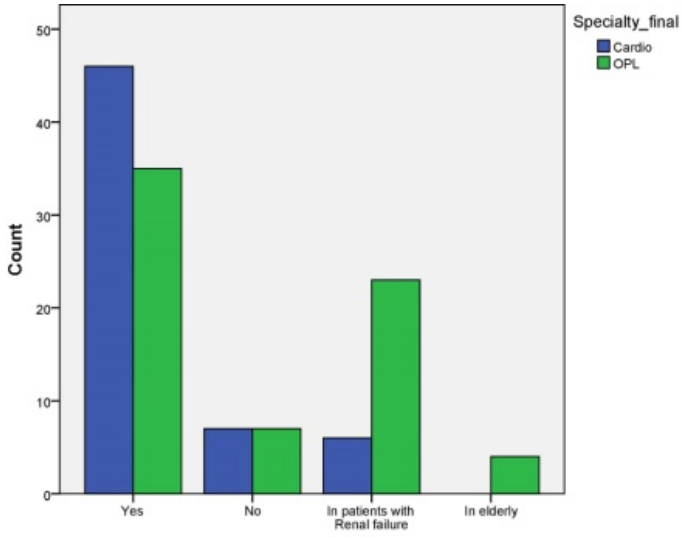
На 8-и въпрос (**фиг. 4.А.8**) за 46 (78.0%) от кардиолозите и за 35 (50.7%) от ОПЛ наличието на антидот е важно във всекидневната практика, като от посочените възможности бъбречната дисфункция е състояние с особена важност при 6 (20,7%) от кардиолозите и при 23 (33.3%) от ОПЛ.



Фигура 4.А.6. Нужда от профилактика с хепарин при пациент с предсърдно мъждене, умерен исхемичен и хеморагичен риск, и нужда от имплантация на постоянен електрокардиостимулатор при спрян НОАК в рамките на 24 часа



Фигура 4.А.7. Нужда от профилактика с хепарин при пациент с предсърдно мъждене, умерен исхемичен и хемогагичен риск и нужда от ортопедична интервенция при спрян НОАК в рамките на 24 часа



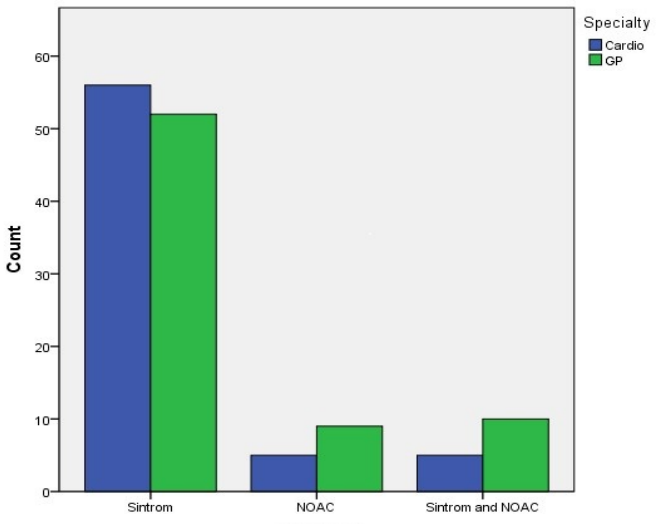
Фигура 4.А.8. Значение на наличието на антидот

Мнозинството от анкетираните считат, че наличието на антидот би дало по-голяма сигурност при назначаването на антикоагулантна терапия (9-и въпрос) – 54 (91.5%) от кардиолозите и 48 (69.6%) от ОПЛ. Потвърждавайки отново значението на антидота, (**10-и въпрос**), 38 (64.4%) от кардиолозите и 31 (44.9%) от ОПЛ отговарят, че биха предписвали повече определен антикоагулант, ако съществува антидот за него, като броят лекари от двете специалности, които отдават значение на профила на пациента като водещ фактор в отговора на този въпрос, е 15 (25.4%), респективно 21 (30.4%).

В анкетата през 2017 г. участват 138 лекари, от които 66 (48%) кардиолози и 72 (52%) ОПЛ.

На ***въпрос 1***, касаещ антикоагулантна терапия при предсърдно мъждене и умерена митрална стеноза (**B1**), ако групираме отговорите на въпрос 1 в три групи – синтром, НОАК и двете възможности за третиране, през 2017 г. само синтром е избран от 56 (85%) кардиолози и от 52 (72,2%) ОПЛ. Само 5 (7,5%) кардиолози са избрали НОАК, а 5 (7,5%) и двете терапевтични възможности, като броят ОПЛ с предпочитание за употреба на НОАК – самостоятелно или в комбинация, е по-голям – НОАК 9 (12,5%), и двете 10 (14%) (**фиг. 4.A.9**). Установяваме, че процентът на избралите терапевтичната възможност в съответствие с гайдлайна от 2016 г. е по-голям в сравнение с 2015 г., като това може да се дължи на ясното определяне на терапевтичното поведение и избягване на термина NVAF и на по-голямото внимание, което се отделя на предсърдното мъждене в продължаващото медицинско обучение.

Ацетилсалицилова киселина (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 0 (0%, 2017 г.) от кардиолозите и 1 (1,3%, 2017 г.) от ОПЛ. Докато според гайдлайна от 2012 г., когато пациентът откаже ОАК, би следвало да се обсъди антитромбоцитна терапия, според този от 2016 г. антитромбоцитна терапия не може да се препоръча с цел превенция на инсулта при пациенти с AF, като това е вероятно причина за намаляване избора на ASA.



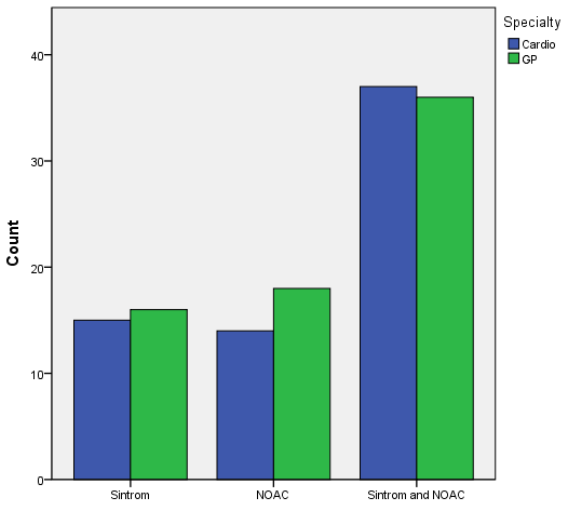
Фигура 4.A.9. Терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща умерена митрална стеноза, 2017 г.

На ***въпрос 2***, разглеждащ антикоагулантния режим при ПМ и съпътстваща високостепенна аортна стеноза (**B2**), при групиране отговорите – синтром, НОАК и двете възможности за третиране (**фиг. 4.А.10**), през 2017 г. двете терапевтични възможности са избрани от 37 (56%) кардиолози и от 36 (50%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.10**). Синтром е избран от 15 (23%) от кардиолозите и 16 (22%) от ОПЛ. НОАК са избрани съответно от 14 (21%) кардиолози и 18 (25%) ОПЛ. Установяваме, че процентът на избралите терапевтичната възможност в съответствие с гайдлайна от 2016 г. е отново по-висок в сравнение с 2015 г.

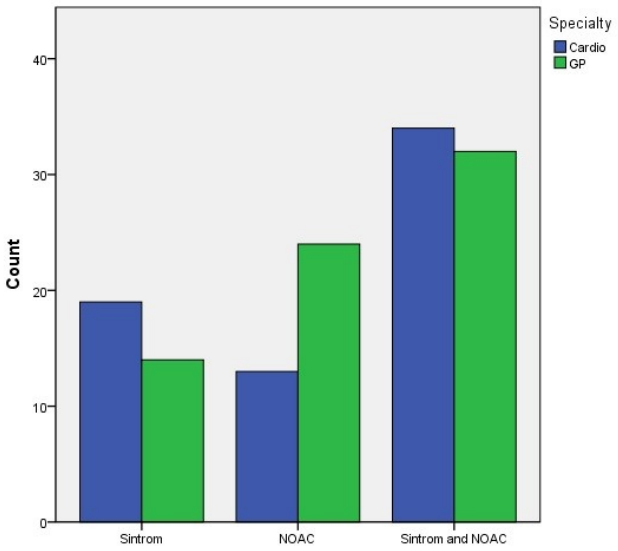
Ацетилсалицилова киселина (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 0 (0%, 2017г.) от кардиолозите и 2 (2,7%, 2017 г.) от ОПЛ.

На въпрос 3, касаещ антикоагулантния режим при ПМ и комбиниран митрален и аортен клапен порок (B3), при групиране отговорите на въпрос 3 в три групи – синтром, НОАК и двете възможности за третиране, се установява, че през 2017 г. двете терапевтични възможности са избрани от 35 (53%) кардиолози и от 32 (44,4%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.11**). Синтром е избран от 18 (27%) от кардиолозите и от 14 (19.4%) от ОПЛ. НОАК са избрани съответно от 13 (19,7%) кардиолози и 24 (33,3%) ОПЛ. Процентът на избралите терапевтичната възможност в съответствие с препоръките от 2016 г. е отново по-висок в сравнение с 2015 г.

Ацетилсалицилова киселина е неподходяща терапевтична опция за кардиолозите, а подходяща за 2 (2,7%, 2017 г.) от ОПЛ.



Фигура 4.А.10. Терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща високостепенна аортна стеноза, 2017 г.



Фигура 4.А.11. Терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и комбинирана умерена митрална регургитация и лекостепенна аортна стеноза, 2017 г.

Б. Резултати от неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване

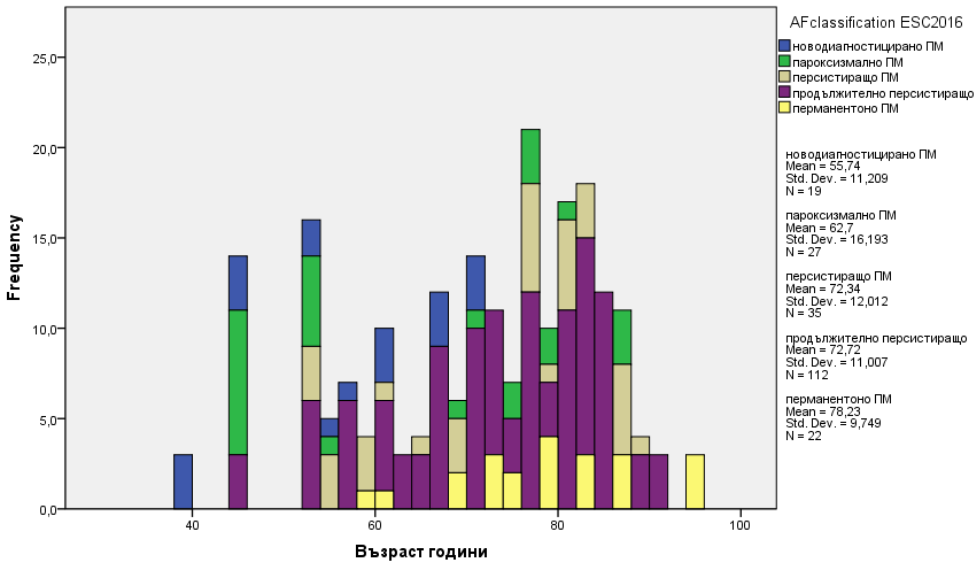
Началната извадка съдържа 215 реда (статистически индивиди) и 144 колони с променливи. Повечето колони са категорийни променливи (с неподредени множества от стойности), като повечето от тях са бинарни и имат стойности „Yes" или "No". За тях, може да се определи кой клас от стойности се среща най-често, както и какъв е броят срещания на отделните класове. Има и малък брой числени колони променливи, като "SystBPvisit", DiastBP6months" и т.н.

Резюме: Данни за пациентите с предсърдно мъждене, преминали през Кардиологично отделение и проследени в рамките на една година от дехоспитализията, като част от работата на ОПЛ и предпочитанията за избор на антикоагулантна терапия са ограничени. Представената извадка е за периода на проследяване от януари 2015 до декември 2015 година. Целта на анализа е да проследи и опише избора на антикоагулантна терапия и промяната през проследени месеци след престоя в Кардиологичното отделение. Резултати: представени са данни за 215 пациенти с предсърдно мъждене. Средната възраст на проследените пациенти е 70,47 години – жени 103 (47,9%)

и мъже 112 (52.1%). С новодиагностицирано ПМ са 19 (8.8%), при средна възраст 55,74 г., пароксизмално ПМ при 27 (12.6%), със средна възраст 62,7 г., персистиращо ПМ при 35 (16.3%), със средна възраст 72,34 г., продължително персистиращо ПМ при 112 (52.1%), със средна възраст 72,72 г., перманентно ПМ при 22 (10.2%), със средна възраст 76,23. Емболичният риск на проследената популация е висок – CHA_2DS_2-VASc за цялата популация са между 0 и 8 при средна стойност 3.48 общо за двата пола**,** а рискът от кървене е умерен – HAS-BLED средна стойност 2.34 за двата пола. Данните от това проследяване допълват нашите познания за наблюдението и лечението на пациентите с ПМ.

Материал и методи: Проспективно, краткосрочно проследяване на пациенти, дехоспитализирани от Кардиологичното отделение в рамките на една година, документирано чрез ЕКГ, преглед от кардиолог и ОПЛ. Периодът на проследяването е от 01.01.2015 до 31.12. 2016 година. Включени са амбулаторни и хоспитализирани пациенти. Всички решения за лечение и проследяване на пациентите са взети от лекуващия и проследяващия лекар на пациента. Изследването е напълно анонимно по отношение на личните данни. Участващите градове са цяла от България. Включени са пациенти, преминали през Кардиологично отделение за период от една година и проследени. Възрастта на пациентите е над 18 години с НКПМ, прегледани от общопрактикуващ лекар или кардиолог. Изключващи критерии – пациенти с клапни заболявания, механични клапни протези и високостепенна митрална стеноза. Събирана е информация за рисковите фактори, данни за предписаната терапия, антикоагулантна терапия и промяна на избраната терапия на 6 месец и 12 месец, за нежелани събития от антикоагулантната терапия като тромбоемболизъм и кървене. Статистическата обработка на данните включва всички пациенти.

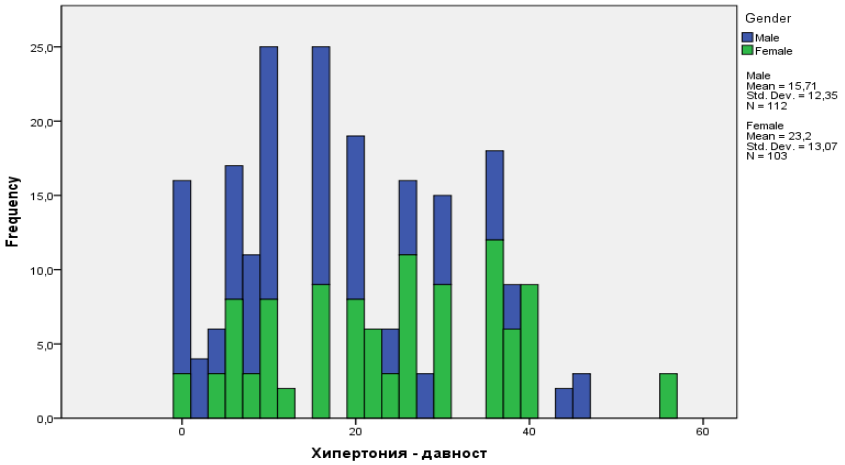
Изследвани са общо 215 пациенти, от тях 112 (52.1%) мъже и 103 (47.9%) жени. Минималната възраст е 39 години, а максималната – 94 години, средна възраст – 70.47, **фиг. 4.Б.1**. Преобладаване на по-висока възраст се дължи на зависимостта на ПМ от възраст и коморбидност на пациентите.



Фигура 4.Б.1

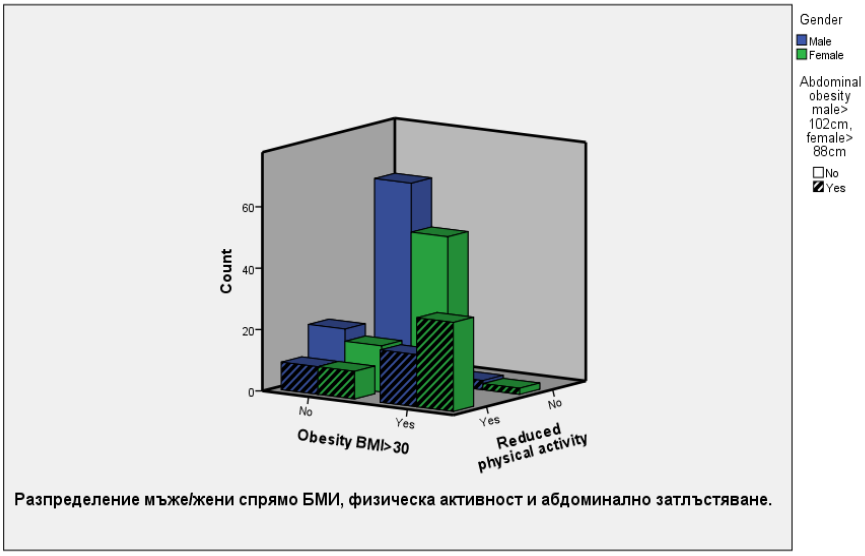
Характеристики на пациентите: С преживян инсулт преди включване в проследяването са 34 (5.8%); С дислипидемия – 61 (28.4%); С вреден навик тютюнопушене са 67 (31.2%); С повишен холестерол над нормата от 4,9 са 41 (19.1%) от изследваната популация; С ИБС преди включване в проследяването са 52 (24.2%); С преживян миокарден инфаркт, а именно с еднокло-нова коронарна болест са 12 (6.6%), с двуклонова коронарна болест – 16 (7.4%) и без преживян коронарен инцидент – 187 (87.0%).

С артериална хипертония са 190 пациенти (88.4%), без хипертония – 25 (11.6%). Давността на хипертонията е от 0 години до 55 години (средно 19.3 години) (**фиг. 4.Б.2**)



Фигура 4.Б.2

От тях с контролирана АХ са 166 (77.2%). 40 (18.6%) са с първа степен хипертония, а с втора степен хипертония – 6 (2.8%). Средните стойности на АН са: САН/ДАН – 127/77, на 6 месец – 111/85, на 12 месец – 124/72. С придружаващо заболяване ЗД са 55 (25.6%). От тях на перорална терапия – 47 (21.9), на инсулинолечение – 8 (3.7), със затлъстяване – 51 (23.7), а именно с BMI > 30. С обиколка на талията над 102 см са 75 (34.9%) мъже, жените с обиколка на талията над 88 см са 35 (16.3%). Намалена физическа активност, а именно под 30 минути дневно несилови упражнения, се констатира при 98 (45.6%). Има връзка между повишената обиколка на талията, намалената физическа активност и ЗД (**фиг. 4.Б.3**).



Разпределение мъже/жени спрямо БМИ, физическа активност и абдоминално затлъстяване.

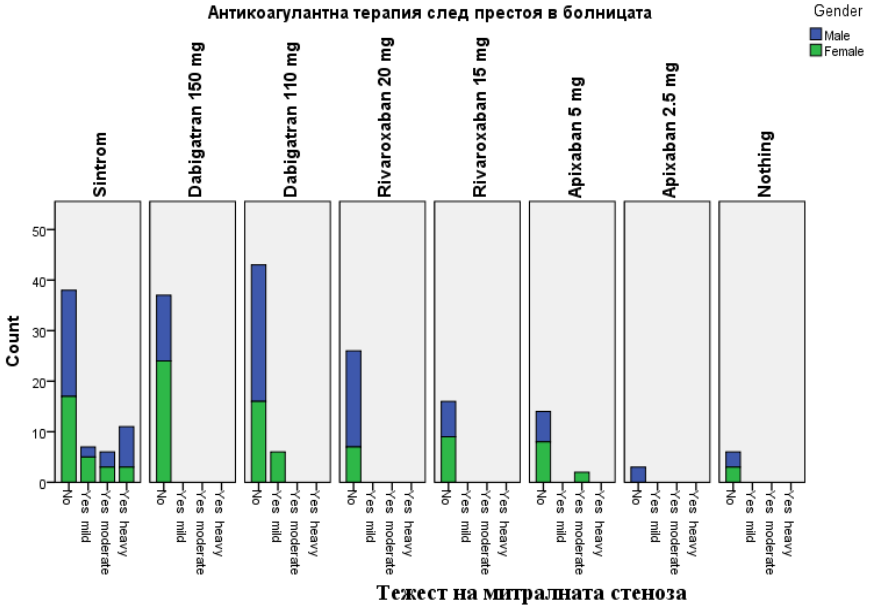
Фигура 4.Б.3

С психоемоционален стрес са 93 (43.3%).

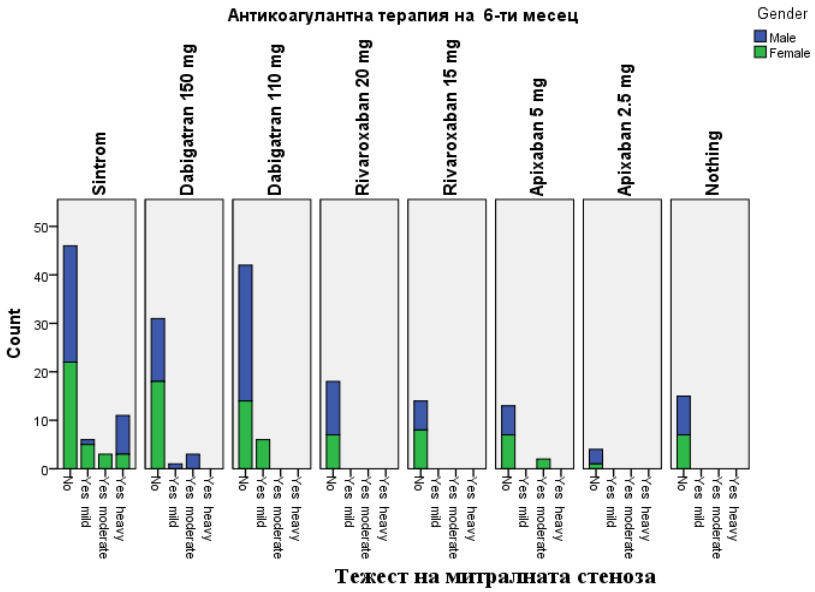
С митрална клапна болест, класифицирана като лека са 13 (6.0%), с умерена – 8 (3,7%) и с тежка митрална стеноза – 11 (5,1%). На **фигура 4.Б.4, 4.Б.5** и **4.Б.6** са описани изборът на антикоагулант спрямо тежестта на митралната стеноза. Най-висок е делът на пациентите с лека митрална стеноза, където предпочитания изписван медикамент е НОАК. При тежка митрална стеноза предпочитан медикамент на избор е синтром.

Придружаващи заболявания на популацията и ПМ: с хиперфункция на щитовидната жлеза – 18 (8.4%); с белодробно заболяване, класифицирано като остро или хронично – 10 (4.7%) и 67 (31.2%); със ЗСН от общата популация са 169 (78.6%); със СН без ограничения са 46 (21.4%); с леки

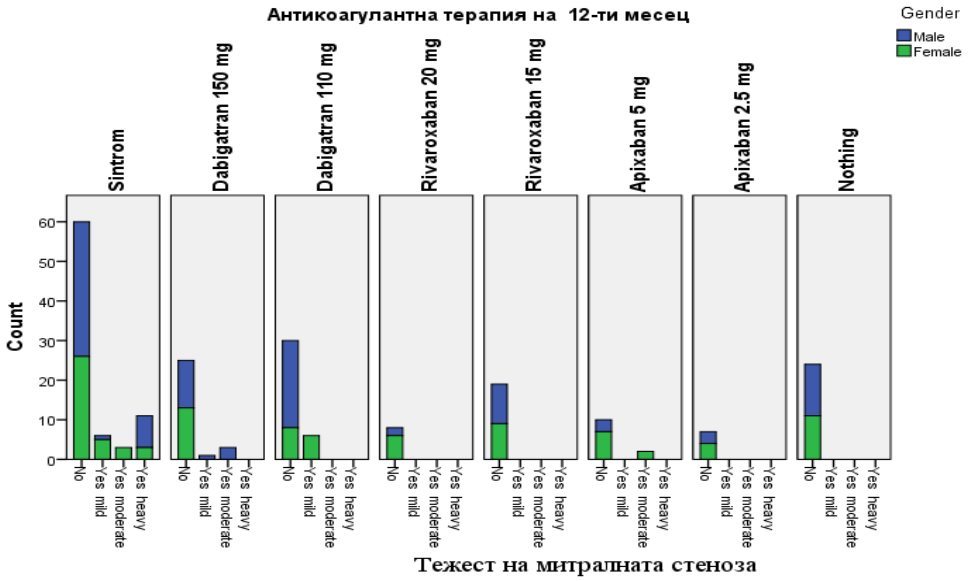
ограничения – 83 (38.6%); с изразени ограничения – 55 (25.6%); с ограничения в покой 31 (14.4%). Най-честата патология като придружаващо заболяване е ЗСН, като се има предвид и напредналата възраст на проследените индивиди, последвана от хронично белодробно заболяване и хиперфункция на щитовидната жлеза (**фиг. 4.Б.7**).



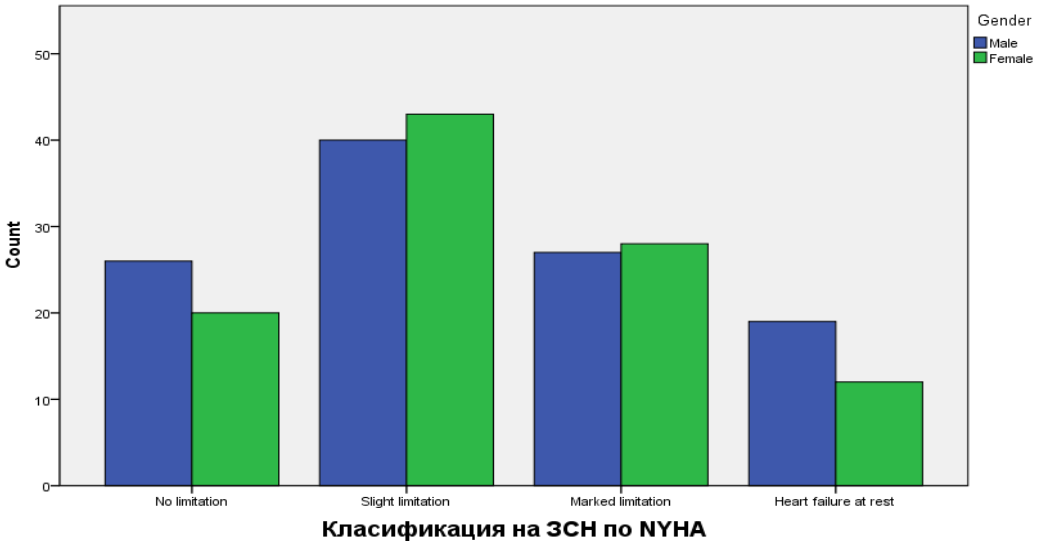
Фигура 4.Б.4



Фигура 4.Б.5

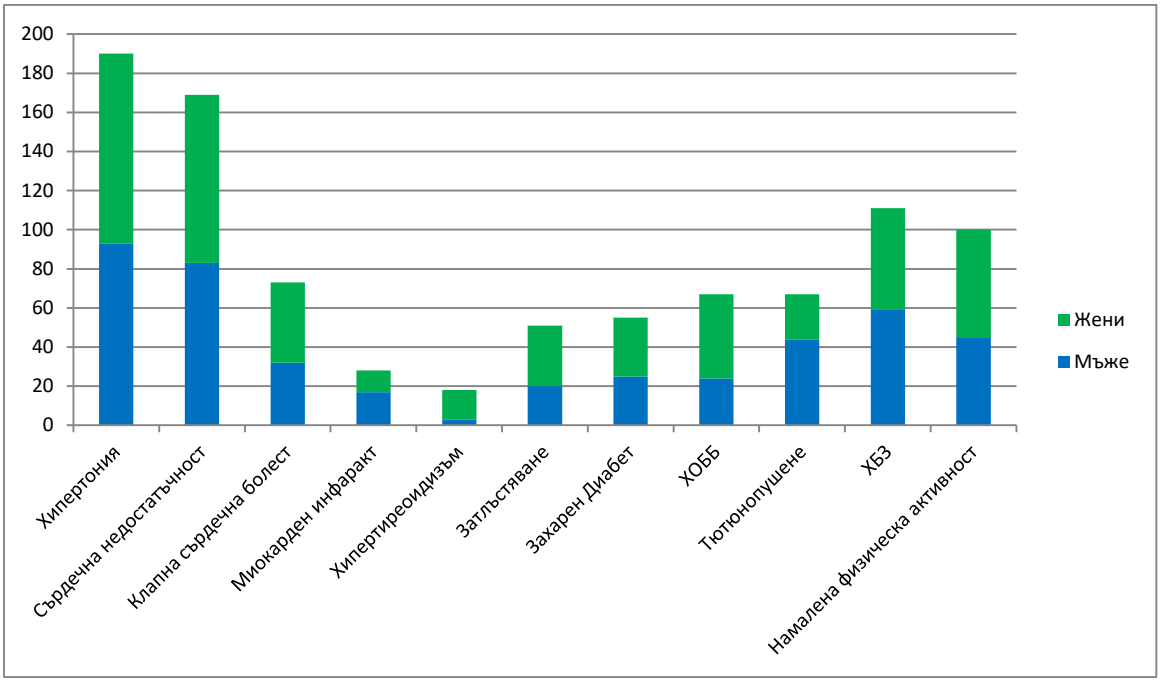


Фигура 4.Б.6



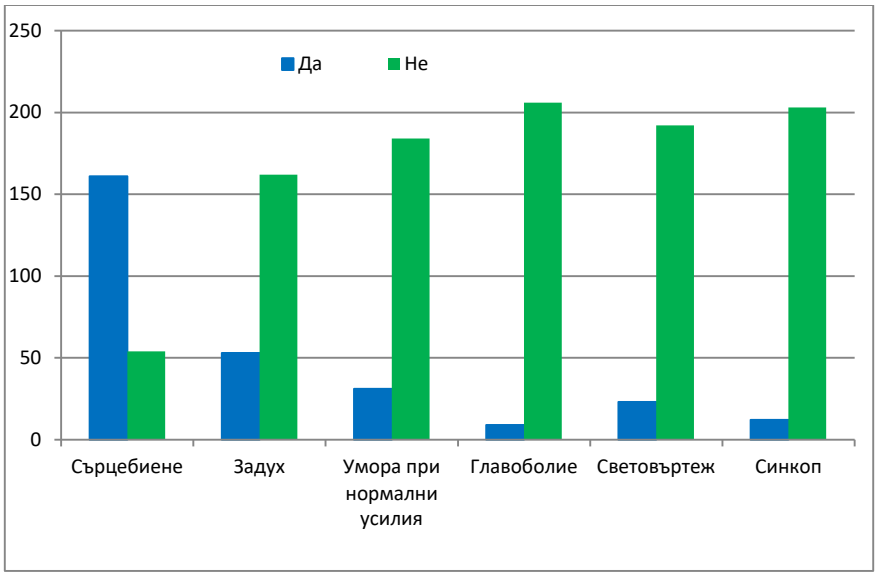
Фигура 4.Б.7

Сърдечно-съдови и други състояния, свързани по независим начин с предсърдно мъждене [8]. Най-многоброен е делът на пациентите с хипертония – 93 мъже, 97 жени; със сърдечна недостатъчност – 83 мъже, 86 жени; с клапна сърдечна болест – 32 мъже, 41 жени; с миокарден инфаркт – 17 мъже, 11 жени; с хипертиреоидизъм – 3 мъже, 15 жени, със затлъстяване – 20 мъже, 31 жени, със захарен диабет – 25 мъже, 30 жени; с ХОББ – 24 мъже, 43 жени; пушачи – 44 мъже, 23 жени; с ХБЗ – 59 мъже,52 жени; с намалена физическа активност – 45 мъже, 55 жени (**фиг. 4.Б.8**).



Фигура 4.Б.8

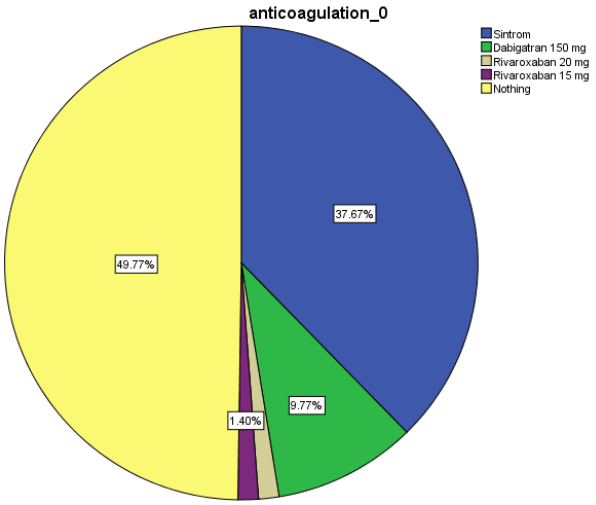
Изразени симптоми на ПМ се наблюдават при 180 пациенти (83.7%), с най-чест симптом палпитации (сърцебиене) – 161 (74.9%), задух – 53 (24.7%), умора при нормални физически усилия – 31 (14.4%), главоболие – 9 (4.2%), световъртеж – 23 (10.7%), синкопи – 12 (5.6%), (**фиг. 4.Б.9**).



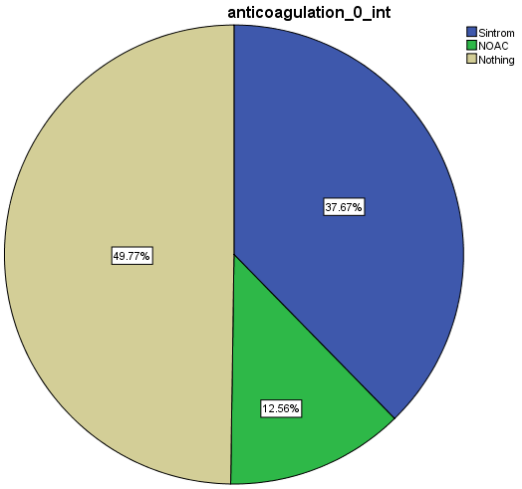
Фигура 4.Б.9

Тромбоемболизъм преди посещение при лекар е наблюдаван при 28 (13%), епизоди на кървене – при 61 (28.4%) от проследените пациенти.

С история за придружаваща антикоагулантна терапия и приемащи синтром са 81 (37,7%). Големият брой на получаващите синтром се дължи на това, че доскоро не е имало алтернатива на оралните антикоагуланти, а също така и на високата цена на НОАК. Дабигатран 150 mg при 21 (9,8%) заема първо място като предпочитан медикамент, като това е първият регистриран за употреба препарат на пазара. Следват дабигатран 110 mg при 0 (0%), ривароксабан 20 mg – 3 (1.4%), ривароксабан 15 mg – 3 (1.4%), апиксабан 5 mg – 0 (0%), апиксабан 2.5 mg – 0 (0%). Без антикоагулантна терапия са 107 (49,8%), което се дължи на напредналата възраст на пациентите и страха от нежелани лекарствени взаимодействия (**фиг. 4.Б.10.А**). Ако групираме всички НОАК в една група получаваме общо 27 пациенти (12.6%) (**фиг. 4.Б.10.Б**).

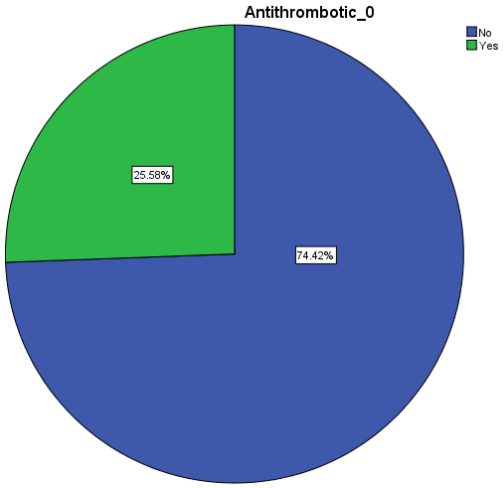


Фигура 4.Б.10.А

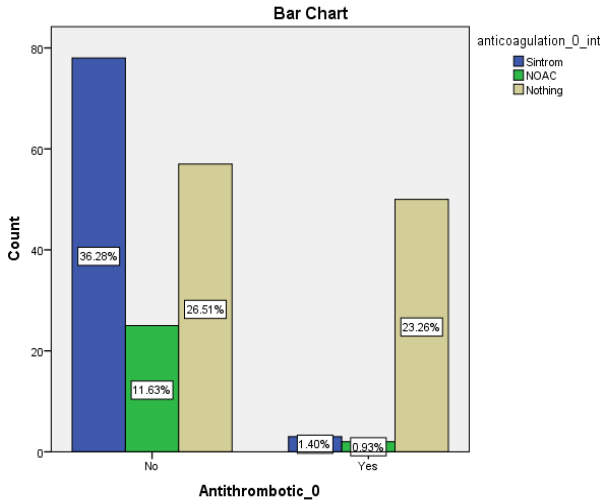


Фигура 4.Б.10.Б

Антитромбоцитна терапия преди прием в отделение са получавали 55 (25.6%) (**фиг. 4.Б.10.В**). От тях 3 са приемали и синтром, а 2 са приемали НОАК. Без антикоагулантна терапия са 107 (49,8 %), като от тях неприемащи нито антикоагулант нито антиагрегант са 57 (26.51%), а само антиагрегант 50 (23.3%) (**фиг. 4.Б.10.Г**).



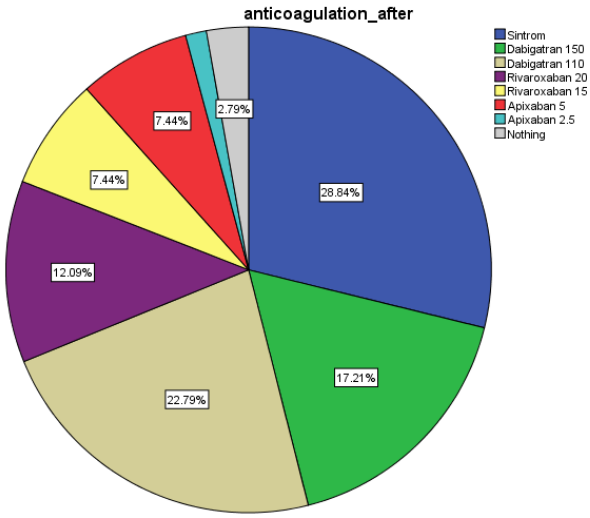
Фигура 4.Б.10.В



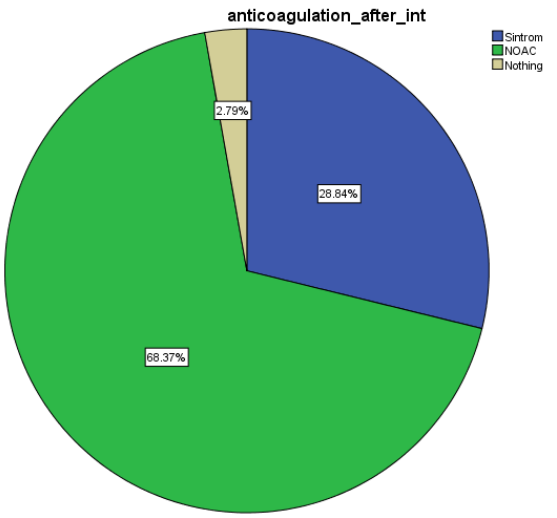
Фигура 4.Б.10.Г

Антикоагулантна терапия при изписване: на синтром са 62 (28.8%). Значително по-малък е броят на пациентите на синтром поради новите ОАК. Следват дабигатран 150 mg –37 (17.2%), дабигатран 110 mg – 49 (22.7%), ривароксабан 20 mg – 26 (12.1%), ривароксабан 15 mg – 16 (7.4%), апиксабан 5 mg –16 (7.4%), апиксабан 2.5 mg – 3 (1.4 %), общо на НОАК – 147 (68.37%). Без антикоагулантна терапия са 6 (2.8 %), **фиг. 4.Б.11.А** (с групиране на приемащите НОАК, **фиг. 4.Б.11.Б**).

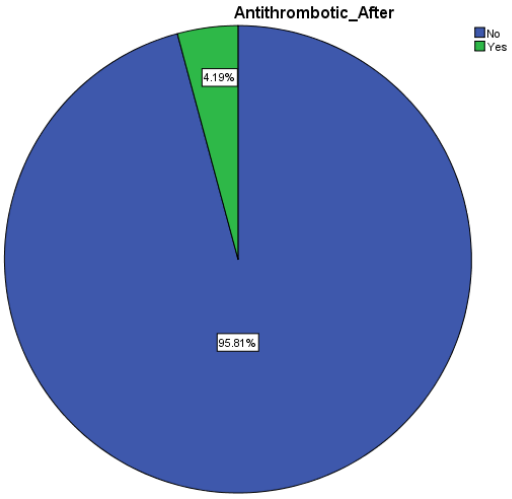
Антитромбоцитна терапия след изписване от отделението са получавали 9 (4.2%) (фиг. 4.Б.11.В). От тях 3 (1.4%) са приемали и синтром. Без антикоагулантна терапия са 6 (2,8%), като приемат и антиагрегант (**фиг. 4.Б.11.Г**). След дехоспитализацията няма пациенти без антитромбозна терапия.



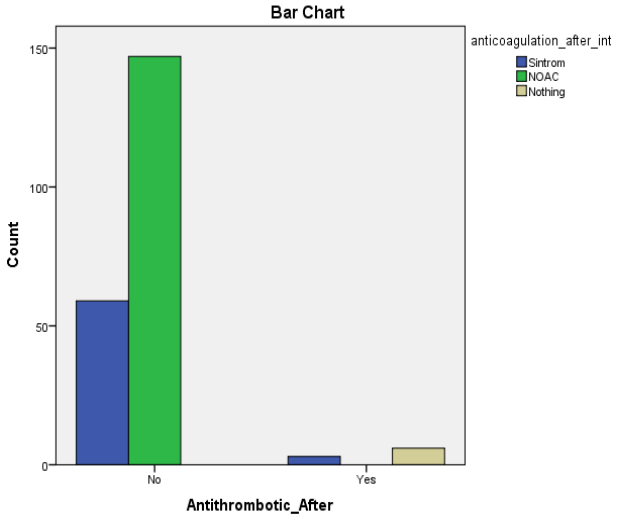
Фигура 4.Б.11.А



Фигура 4.Б.11.Б



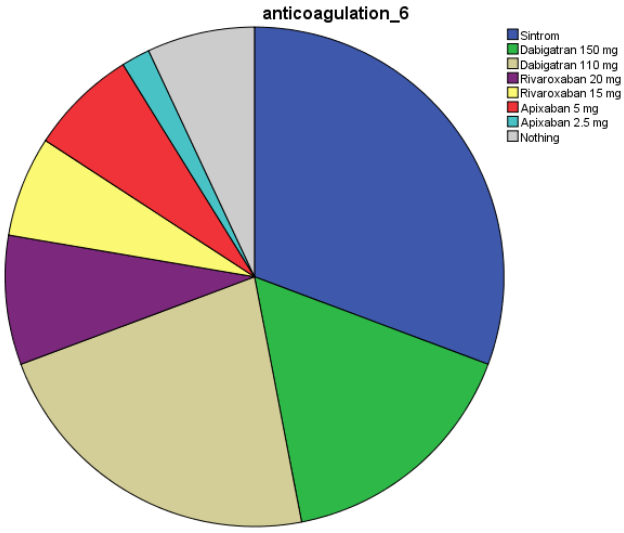
Фигура 4.Б.11.В



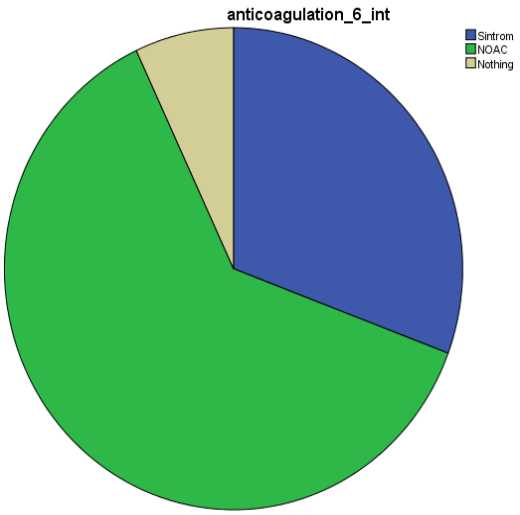
Фигура 4. 4.Б.11.Г

Отчитане на антикоагулантната терапия на 6-ия и на 12-ия месец.

На 6 месец – на синтром са 66 (30.7%); дабигатран 150 mg – 35 (16.3%); дабигатран 110 mg – 48 (22. 3%); ривароксабан 20 mg – 18 (8.4%); ривароксабан 15 mg – 14 (6.5%); апиксабан 5 mg – 15 (7.0%); апиксабан 2.5 mg – 4 (1.9 %); общо на НОАК – 134 (62.3%). Без антикоагулантна терапия са 15 (7.0%) (**фиг. 4.Б.12.А**) (с групиране на приемащите НОАК, **фиг. 4.Б.12.Б**).



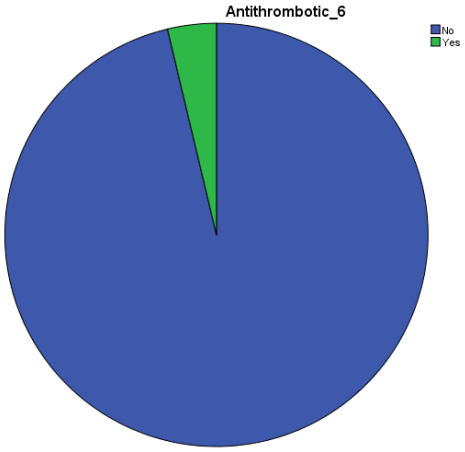
Фигура 4.Б.12.А



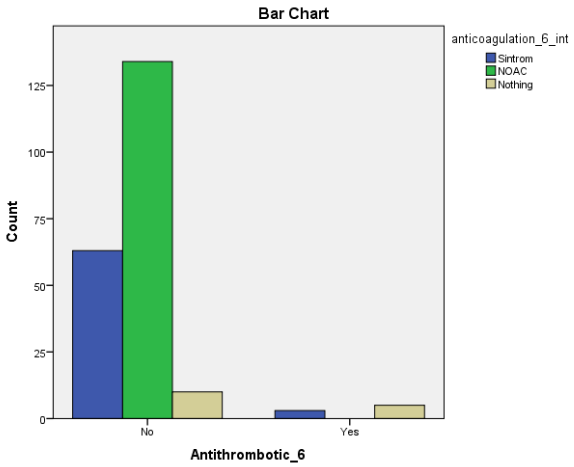
Фигура 4.Б.12.Б

На антитромбоцитна терапия на 6 месец са 8 (3.7%) (**фиг. 4.Б.12.В**). От тях 3 (1.4%) са приемали и синтром. Без антикоагулантна терапия са 5 (2,3%),

които приемат антиагрегант (**фиг. 4.Б.12.Г**). Пациентите без антитромбозна терапия на 6-и месец са 10 (4.6%).

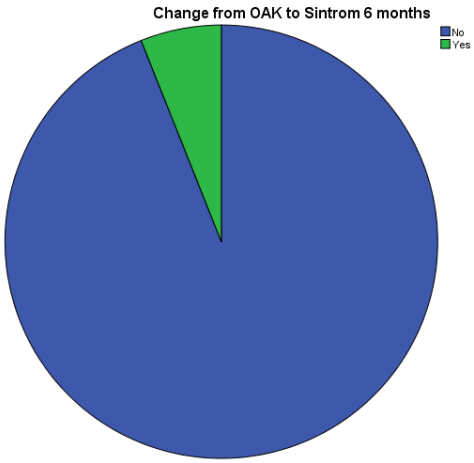


Фигура 4.Б.12.В

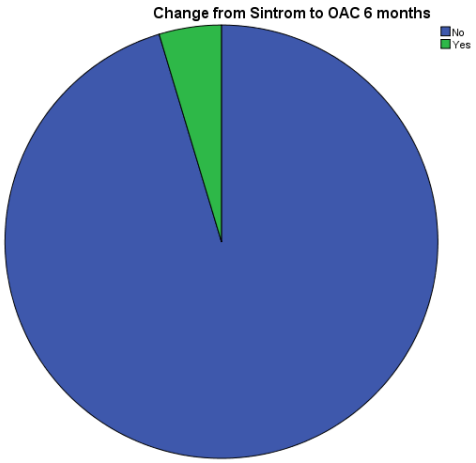


Фигура 4.Б.12.Г

Преминаване на 6-ия месец от един към друг антикоагулантен медикамент – от НОАК към синтром 13 (6.0%) (**фиг. 4.Б.12.Д**); от синтром към НОАК – 10 (4.7%) (**фиг. 4.Б.12.Е**).

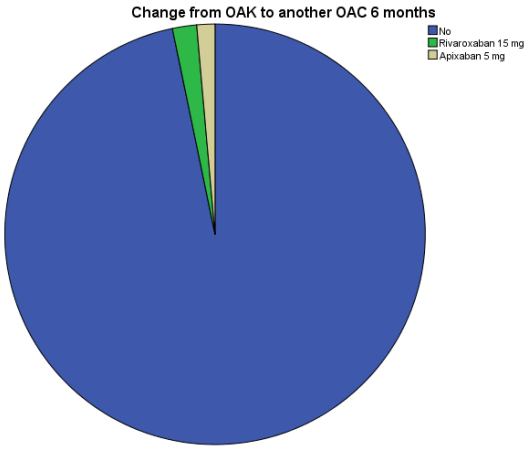


Фигура 4.Б.12.Д

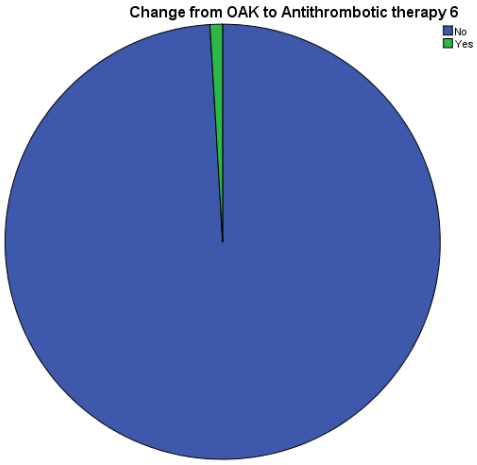


Фигура 4.Б.12.Е

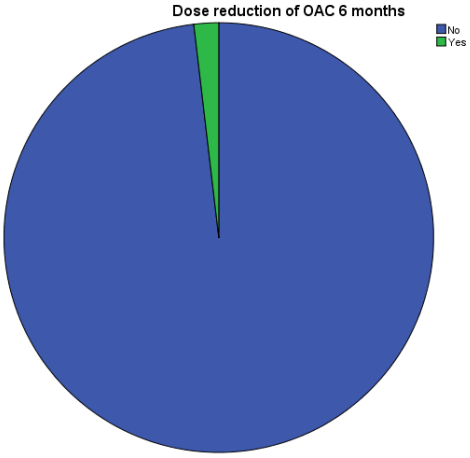
Преминаване от един НОАК към друг НОАК: от ривароксабан 15 mg – 4 (1.9%) и от апиксабан 5 mg – 3 (1.4%) (**фиг. 4.Б.12.Ж**). Смяна от антикоагулантна терапия към антитромбоцитна терапия – 2 (0.9%) (**фиг. 4.Б.12.З**). Редуциране на дозата на антикоагуланта по всякакви причини на 6 месец – 4 (1.9%) (**фиг. 4.Б.12.И**).



Фигура 4.Б.12.Ж

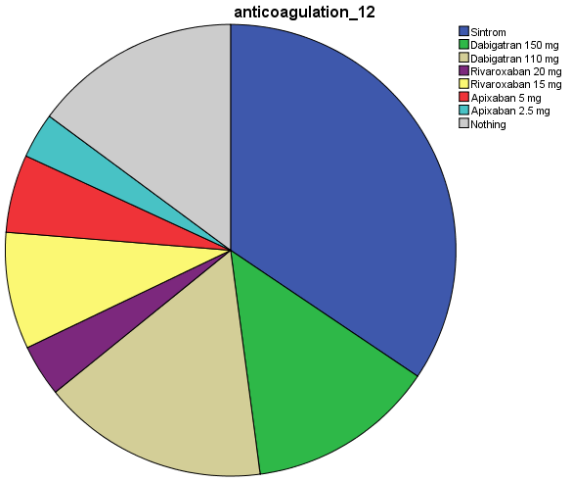


Фигура 4.Б.12.З

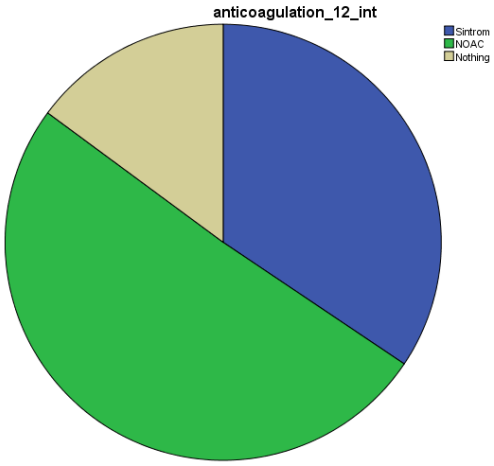


Фигура 4.Б.12.И

На 12-ия месец – синтром приемат 74 (34.4%); дабигатран 150 mg – 29 (13.5%); дабигатран 110 mg – 35 (16.3%); ривароксабан 20 mg – 8 (3.7%); ривароксабан 15 mg – 18 (8.4%); апиксабан 5 mg – 12 (5.6%); апиксабан 2.5 mg – 7 (3.3 %); общо НОАК – 109 (50.7%). Без антикоагулантна терапия са 32-ма (14.9%), **фиг. 4.Б.13.А** (с групиране на приемащите НОАК, **фиг. 4.Б.13.Б**). На 12-ия месец отново има увеличаване на дела пациенти, останали без антикоагуланта терапия, както и връщане към синтром при част от болните.

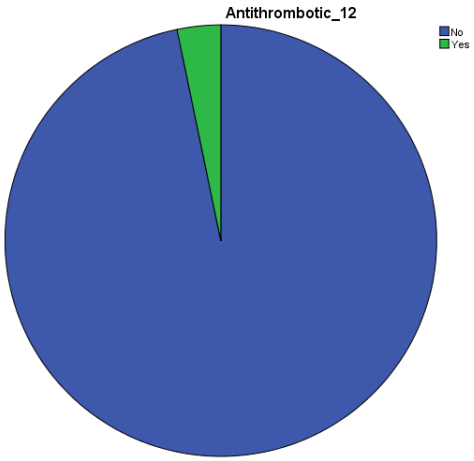


Фигура 4.Б.13.А

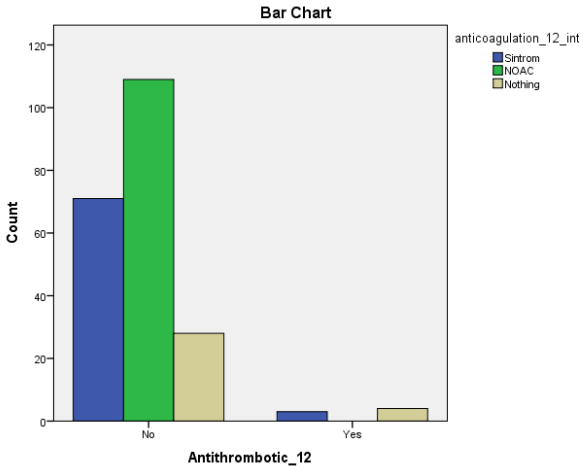


Фигура 4.Б.13.Б

Антитромбоцитна терапия на 12-ия месец се отчита при 7 (3.3%) (**фиг. 4.Б.13.В**). От тях 3-ма (1.4%) са приемали и синтром. Без антикоагулантна терапия са 4 (1.9%), които приемат антиагрегант (**фиг. 4.Б.12.Г**). Пациентите, неприемащи антитромбозна терапия на 12-ия месец, са 28 (12.9%).



Фигура 4. 4.Б.13.В

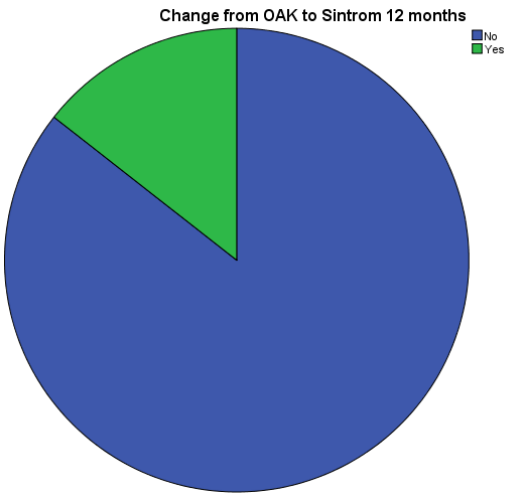


Фигура 4.Б.13.Г

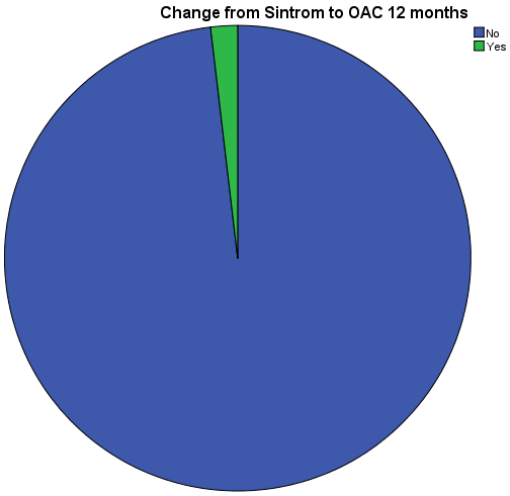
Преминаване от един антикоагулантен медикамент към друг. От НОАК към синтром преминават 31 (14.4%) (**фиг. 4.Б.13.Д**), От синтром към НОАК – 4 (1.9%) (**фиг. 4.Б.13.Е**).

Преминаване от един НОАК към друг НОАК: на 12 месец от ривароксабан 15 mg – 3 (1.4%) на апиксабан 2.5 mg – 3 (1.4%) (**фиг. 4.Б.13.Ж**). Смяна от антикоагулантна към антитромбоцитна терапия – 6 (2.8%) (**фиг. 4.Б.13.З**).

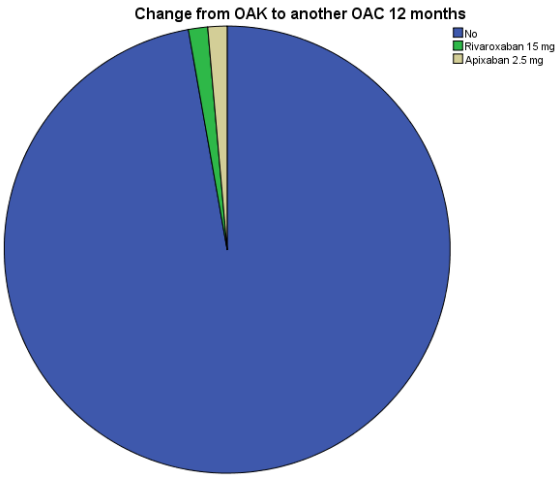
Нарастването на приема на антиагреганти вероятно се случва по медицински показания под контрола на специалисти от извънболничната помощ.



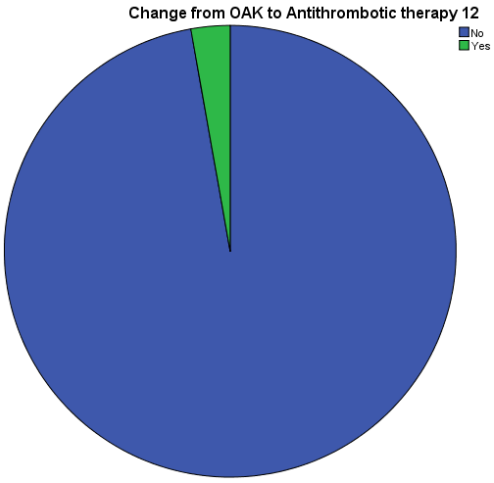
Фигура 4.Б.13.Д



Фигура 4.Б.13.Е

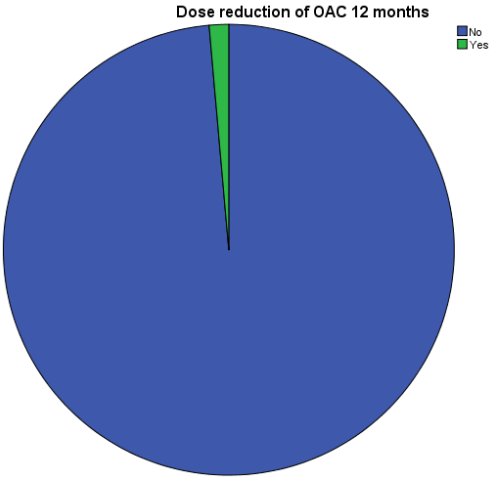


Фигура 4.Б.13.Ж

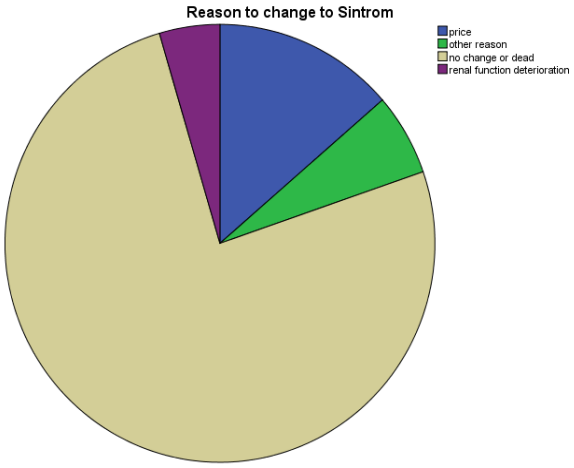


Фигура 4.Б.13.З

Редуциране на дозата на антикоагуланта по всякакви причини на 12 месец – 3 (1.4%) (**фиг. 4.Б.13.И**). Причините за преминаване към синтром са: цена – 27 (12.6%); промени в ренална функция – 9 (4.2%); други причини – 12 (5.6%); без промяна или починали –150 (69.8), **фиг. 4.Б.13.Й**. Сред другите причини за промяна вероятно има роля недостигът на медикамента.



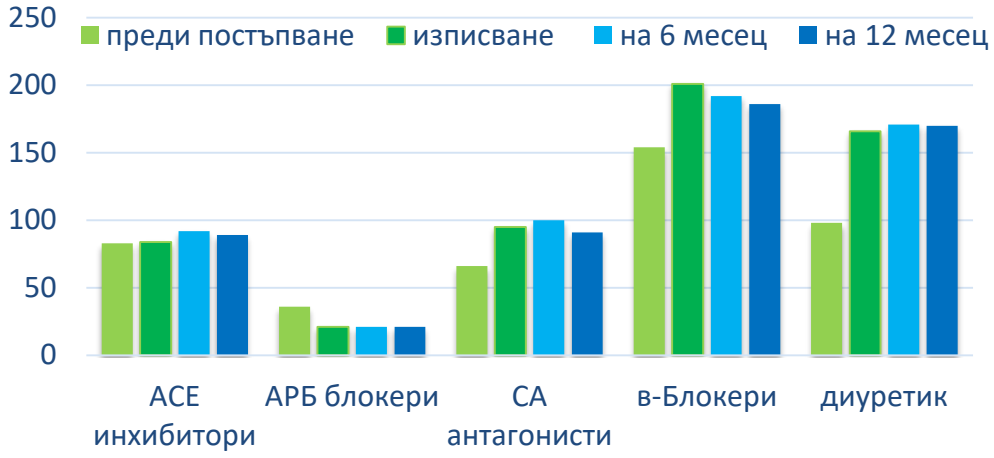
Фигура 4.Б.13.И



Фигура 4.Б.13.Й

На придружаваща липидопонижаваща терапия са 29 (13.5%). На диуретична терапия преди визитата са 98 (45.6%), което се дължи на големия дял пациенти с придружаващо заболяване ЗСН, съответно след визитата – 166 (77.2%), на 6 месец – 171 (79.5%), на 12 месец – 170 (79.1%). Бета-блокер преди визитата са получавали 154 (71.6%), след визитата 201 (93.5%), на 6 месец 192 (89.3%), на 12 месец 186 (86.5%).

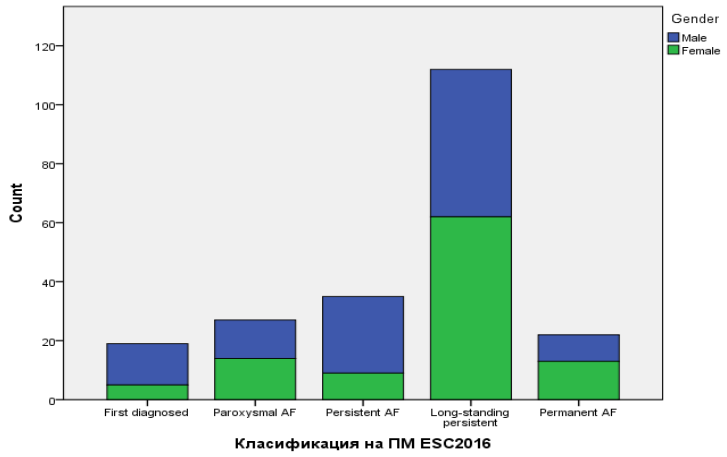
Антихипертензивна терапия преди визитата получават 83 (38.6%), след визитата 84 (39.1%), на 6 месец 92 (42.8%), на 12 месец 89 (41.4%). Няма особена разлика по отношение на промяна в антихипертензивната терапия преди приема в отделение и след дехоспитализация. На калциев антагонист преди визитата са 66 (30.7%), след визитата – 95 (44.2), на 6 месец – 100 (96.5%) и на 12 месец – 91 (42.3%). Ангиотензин рецепторен блокер преди визитата приемат 36 (16.7%), след визитата – 21 (9.8%), на 6 месец – 21 (9.8%), на 12 месец – 21 (9.8%) (**фиг. 4.Б.14**).



Фигура 4.Б.14. Придружаваща антихипертензивна терапия

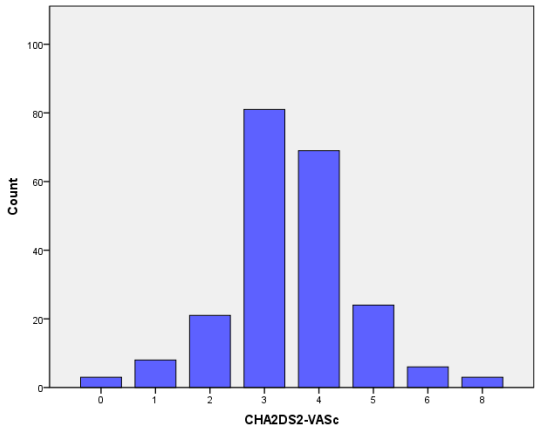
Започналите антиаритмична терапия са 36 (16.7%), на 6-ия месец – 21 (9.8%), на 12-ия месец – 18 (8.4%). Забелязва се намаляване на антиаритмичната терапия на 12-ия месец, което съответства с препоръките на ESC.

Класификация на ПМ: с новодиагностицирано ПМ са 19 (8.8%), при средна възраст 55,74 г., пароксизмално ПМ при 27 (12.6%), със средна възраст 62,7 г., персистиращо ПМ при 35 (16.3%), със средна възраст 72,34 г., продължително персистиращо ПМ при 112 (52.1%), със средна възраст 72,72 г., перманентно ПМ при 22 (10.2%), със средна възраст 76,23 (**фиг. 4.Б.15**). Делът на пациентите с персистиращо ПМ е най-голям, като тяхната възраст съответства на вида ПМ, последван от пароксизмално ПМ.

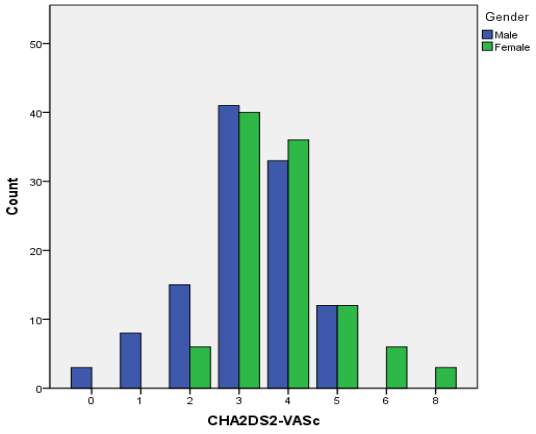


Фигура 4.Б.15

Стойностите на CHA_2DS_2-VASc за цялата популация са между 0 и 8 при средна стойност 3.48 общо за двата пола**.** Стойността на CHA2DS2-VASc е 2 при 21 пациенти (9.8%), 3 при 81 (37.7%), 4 при 69 (32.1%), 5 при 24 (11.2%) (**фиг. 4.Б.16** и **4.Б.17**).



Фигура 4.Б.16

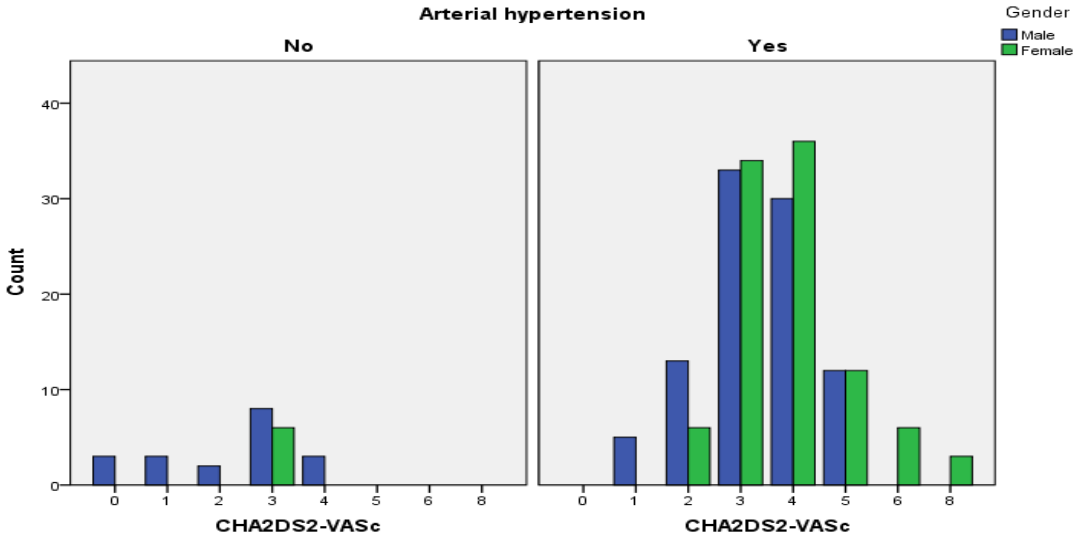


Фигура 4.Б.17

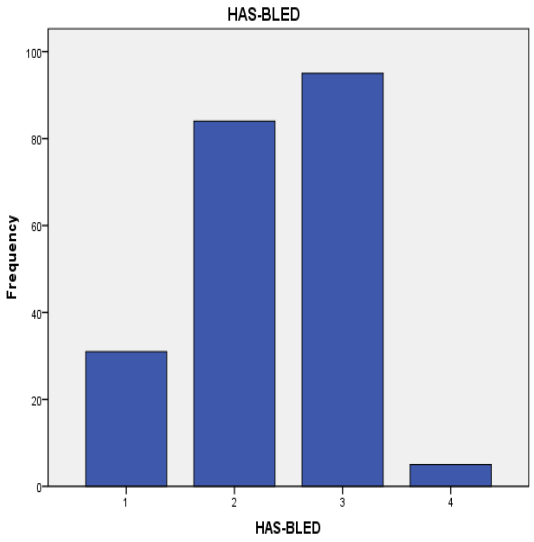
При разпределението CHA_2DS_2-VASc по пол забелязваме, че в ниските стойности са представени мъжете, а във високите – женският пол. При разпределение според рисковия фактор артериална хипертония и CHA_2DS_2-VASc се установява по-висок CHA_2DS_2-VASc при мъже и жени с АХ (**фиг. 4.Б.18**).

За HAS-BLED стойностите са от 1 до 4, средна стойност 2.34 за двата пола (**фиг. 4.Б.19** и **4.Б.20**).

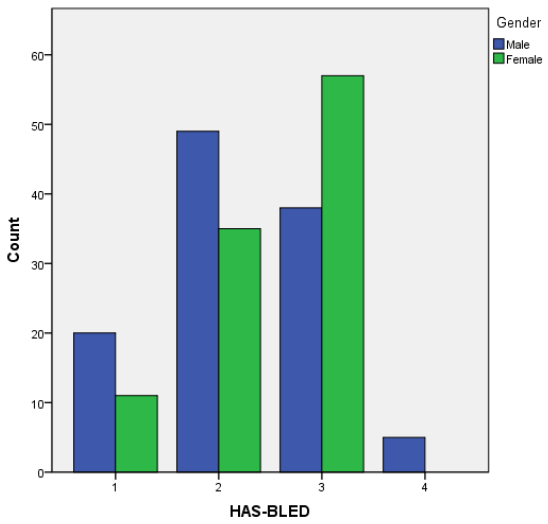
На 6 и 12 месец според HAS-BLED не се установяват инциденти на кървене при скор 1 и 4 (най-висок и най-нисък). Инцидентите на кървене общо за двете популации са при стойности 2-3 (**фиг. 4.Б.21** и **4.Б.22**).



Фигура 4.Б.18



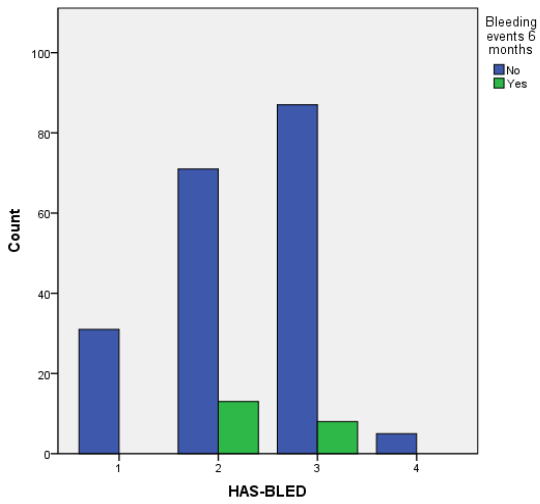
Фигура 4.Б.19



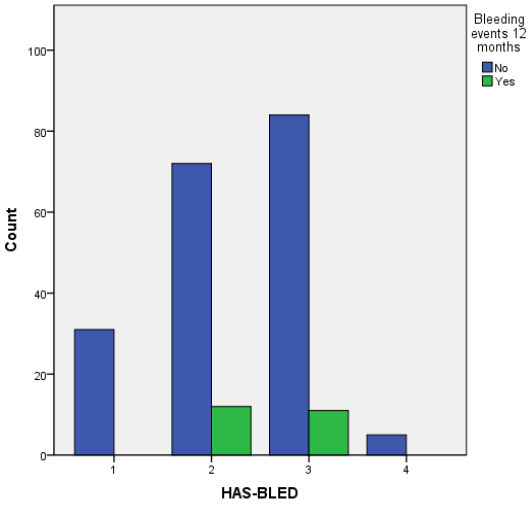
Фигура 4.Б.20

Контрол на INR преди хоспитализацията: не са приемали синтром 126 (58.6%); с INR под 2 са 67 (31.2%); с INR между 2 и 3 са 19 (8.8%); INR е над 3 при 3 (1.4%). Проследяване на INR: на 6 месец не са приемали синтром 150 (69.8%); с INR под 2 са 32 (14.9%); INR е между 2 и 3 при 22 (10.2%); INR е над 3 при 11 (5.1%); на 12 месец не са приемали синтром 134 (62.3%); с INR под 2 са 14 (6.5%); с INR между 2 и 3 са 46 (21.4%); INR е над 3 при 15 (7.0%). Починали на 12 месец – 3 (1.4%). Брой пъти мониториране на INR на 6-и месец: под 2 пъти 38 (17.7%); между 2 и 6 пъти 35 (16.3%). На 12-и месец: INR под 2 пъти 34 (15.8%); между 2 и 6 пъти 26 (12.1%) (**фиг. 4.Б.23; 4.Б.24; 4.Б.25; 4.Б.26; 4.Б.27; 4.Б.28**).

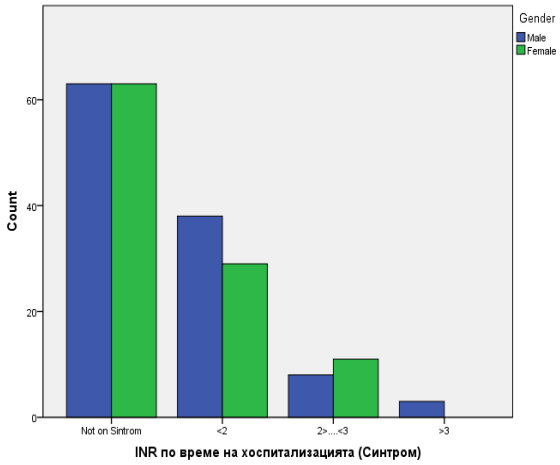
При включване на пациентите е изчислен e-GFR (ml/min/1.73 m^2): 42,33% от тях са с e-GFR между 60-89. Почти равен е делът на пациентите с e-GFR между 45-59 (42.77%). Най-малък е броят на пациентите с e-GFR над 90 (**фиг. 4.Б.29**).



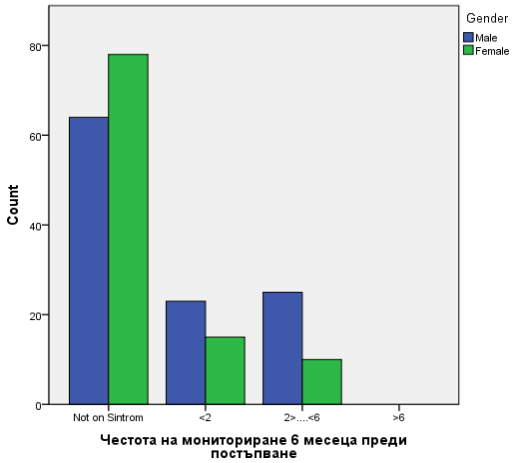
Фигура 4.Б.21. Събития на кървене на 6 месеца



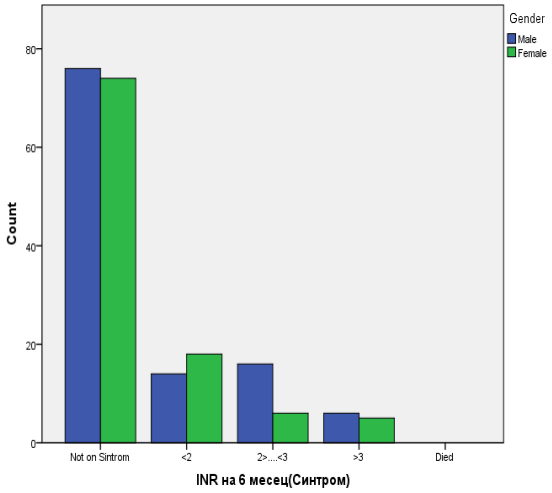
Фигура 4.Б.22. Събития на кървене на 12 месеца



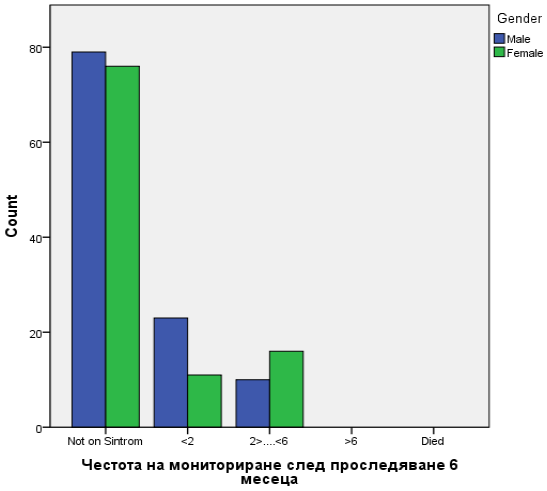
Фигура 4.Б.23



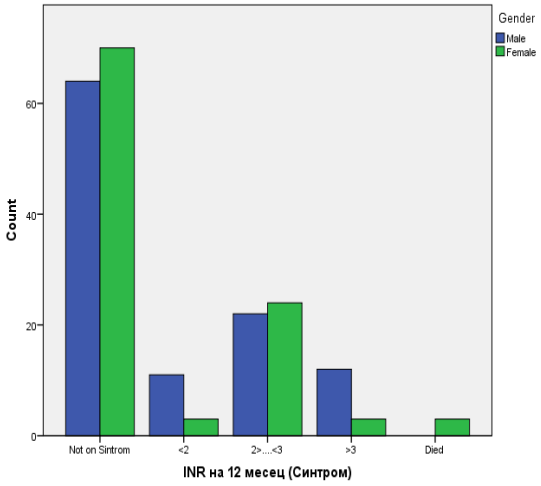
Фигура 4.Б.24



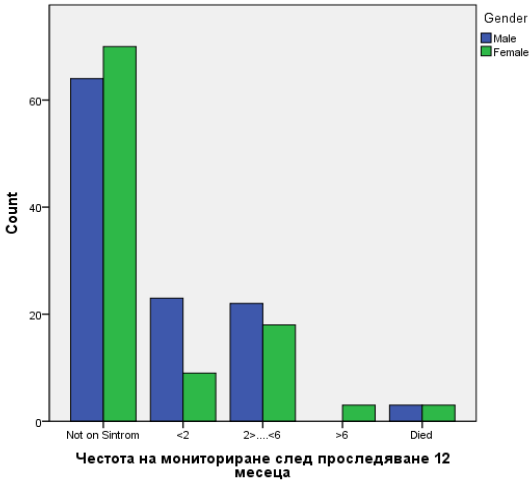
Фигура 4.Б.25



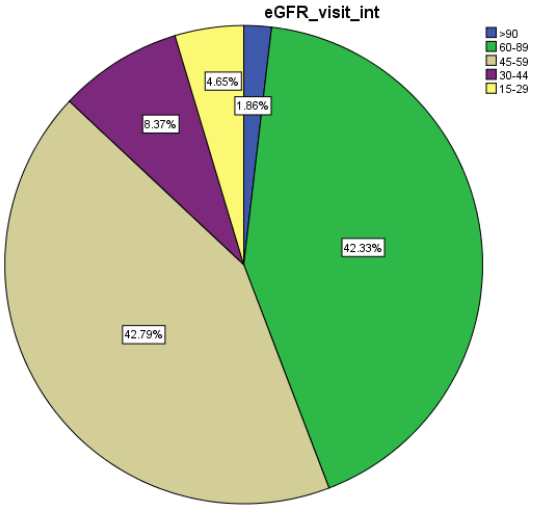
Фигура 4.Б.26



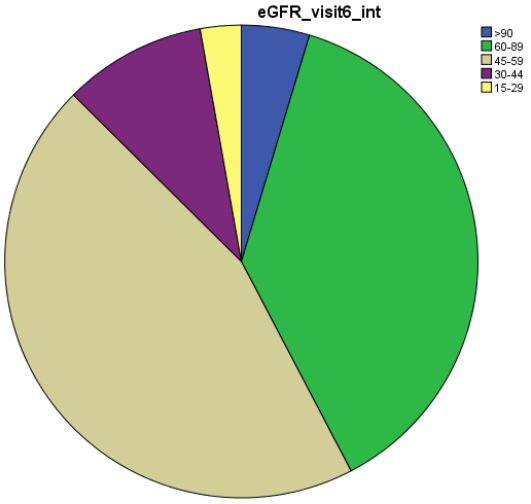
Фигура 4.Б.27



Фигура 4.Б.28



Фигура 4.Б.29



Фигура 4.Б.30

На 6 месец e-GFR процентът на пациентите е увеличен в групата между 45-59 г. на 45.1%, а между 60-89 г. е намален до 37.7% (**фиг. 4.Б.30**).

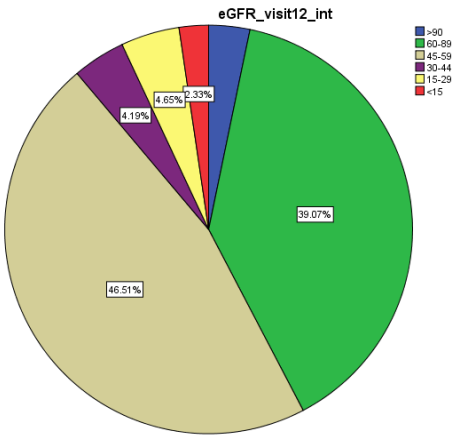
На 12 месец се наблюдава минимална промяна на e-GFR в групите 45-59 и 60-89 г. Намаление на групата пациенти между 30-44 г. е до 4.19% (**фиг. 4.Б.31**).

Стадирането на ХБЗ е според препоръките на KDIGO (Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative).

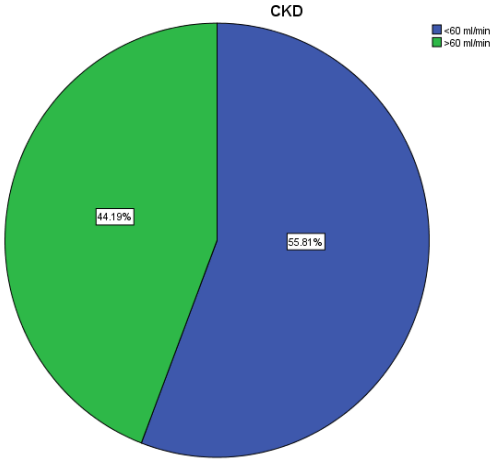
Групирането на пациентите е в две групи с e-GFR под и над 60 ml/min/1.73 m^2.

При постъпване в отделението с e-GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 са 55.81% от проследените пациенти (**фиг. 4.Б.32**).

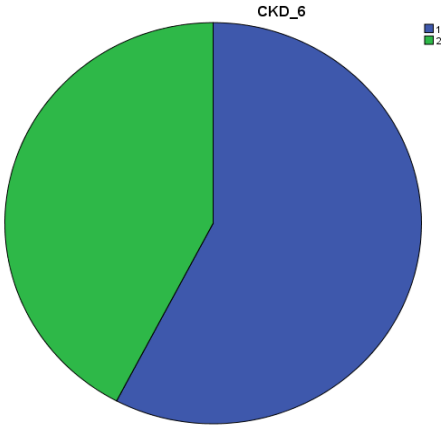
На 6-и месец делът на проследените пациенти с e-GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 е увеличен на 57.7% (**фиг. 4.Б.33**). На 12-и месец отново е увеличен делът на проследените пациенти с e-GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 – 59.53% (**фиг. 4.Б.34**).



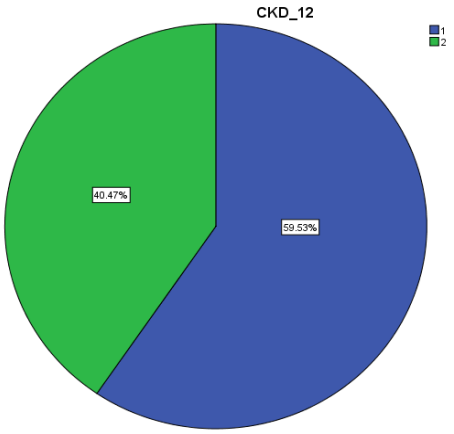
Фигура 4.Б.31



Фигура 4.Б.32



Фигура 4.Б.33



Фигура 4.Б.34

Направено е кръстосано табулиране на e-GFR на 12 месец спрямо състоянието на пациентите при включване и е представено като стълбовидна диаграма. От 7 пациенти с e-GFR над 90 на 12-и месец, 4-ма са били с над 90 при включване, а 3-ма – с e-GFR 60-89. Отчита се подобряване на e-GFR на част от пациентите.

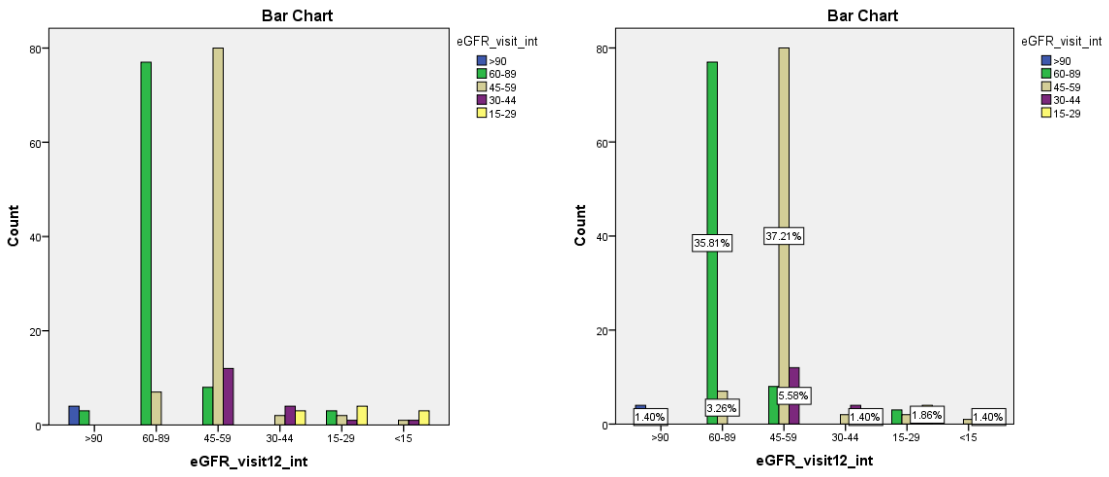
От 84 пациенти с e-GFR 60-89 на 12-и месец, 77-ма са били с e-GFR 60-89 при включване, а 7 с e-GFR 45-59 при включване. Отчита се подобряване на e-GFR на част от пациентите.

От 100 пациенти с e-GFR 45-59 на 12-и месец, 8 са били с e-GFR 60-89 при включване и са се влошили, 80 са били с e-GFR 45-59 при включване (без промяна), а 12 с e-GFR 33-40 при включване (подобряване). Отчита се подобряване на e-GFR на по-голям брой пациенти, отколкото са се влошили.

Отчита се малко подобряване на e-GFR и при пациентите в диапазоните 30-44, 15-29 и под 15 (**фиг. 4.Б.35**).

От анализ на предикторите за бъбречна увреда и влошаване на бъбречната недостатъчност, като е използвана граница за e-GFR над/под 60, се откриват много фактори, свързани с бъбречната дисфункция. Напредналата възраст, повишеният CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED, по-голямата давност на хипертонията, по-ниската фракция на левокамерно изтласкване, по-напредналият стадий на сърдечна недостатъчност оказват влияние към влошаване на бъбречната функция. Не откриваме зависимост за стойностите на систолно и диастолно налягане (**табл. 4.1 , табл. 4.2**)

От 215 пациенти 120 (55.8%) са с e-GFR < 60 ml/min. След разпределяне по възраст под/над 65 г. само 10 (8.3% с CKD) са под 65 г., а повечето – 110 (91.7% с CKD), са над 65 г. (**табл. 4.3**).



Фигура 4.Б.35

Таблица 4.1

Group Statistics					
	CKD	**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Std. Error Mean**
Age in years	<60 ml/min	120	77.08	7.991	.729
	>60 ml/min	95	61.99	12.408	1.273
CHA_2DS_2-VASc	<60 ml/min	120	4.32	1.624	.148
	>60 ml/min	95	3.08	1.883	.193
HASBLED	<60 ml/min	120	3.74	1.065	.097
	>60 ml/min	95	1.86	1.006	.103
Hypertension in years	<60 ml/min	120	25.30	13.374	1.221
	>60 ml/min	95	11.98	8.209	.842
left ventricular ejection fraction	<60 ml/min	120	46.62	4.444	.406
	>60 ml/min	95	49.93	6.222	.638
NYHA Heart failure classification	<60 ml/min	120	2.28	1.146	.105
	>60 ml/min	95	1.78	1.496	.153
SBP_0	<60 ml/min	120	136.88	13.864	1.266
	>60 ml/min	95	134.83	15.025	1.542
DBP_0	<60 ml/min	120	85.63	9.659	.882
	>60 ml/min	95	83.71	10.001	1.026

Таблица 4.2

		t-test for Equality of Means		
		df	**Sig. (2-tailed)**	**Mean Difference**
Age in years	Equal variances assumed	213	.001	15.094
	Equal variances not assumed	152.847	.001	15.094
CHA_2DS_2-VASc	Equal variances assumed	213	.001	1.232
	Equal variances not assumed	186.294	.001	1.232
HASBLED	Equal variances assumed	213	.001	1.879
	Equal variances not assumed	206.405	.001	1.879
Hypertension in years	Equal variances assumed	213	.001	13.321
	Equal variances not assumed	201.451	.001	13.321
left ventricular ejection fraction	Equal variances assumed	213	.001	-3.310
	Equal variances not assumed	164.127	.001	-3.310
NYHA Heart failure classification	Equal variances assumed	213	.006	.504
	Equal variances not assumed	172.294	.007	.504
SBP_0	Equal variances assumed	213	.300	2.052
	Equal variances not assumed	193.852	.305	2.052
DBP_0	Equal variances assumed	213	.156	1.920
	Equal variances not assumed	198.559	.157	1.920

Таблица 4.3

Crosstab					
			CKD		Total
			<60 ml/min	>60 ml/min	
age_65	< 65	Count	10	56	66
		% within age_65	15.2%	84.8%	100.0%
		% within CKD	8.3%	58.9%	30.7%
		% of Total	4.7%	26.0%	30.7%
	> 65	Count	110	39	149
		% within age_65	73.8%	26.2%	100.0%
		% within CKD	91.7%	41.1%	69.3%
		% of Total	51.2%	18.1%	69.3%
Total		Count	120	95	215
		% within age_65	55.8%	44.2%	100.0%
		% within CKD	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	55.8%	44.2%	100.0%

Същият анализ за възрастта – под/над 75, показва, че по-голяма част от пациентите с бъбречна дисфункция са в групата над 75 (68.3% спрямо 31.7%) (**табл. 4.4**).

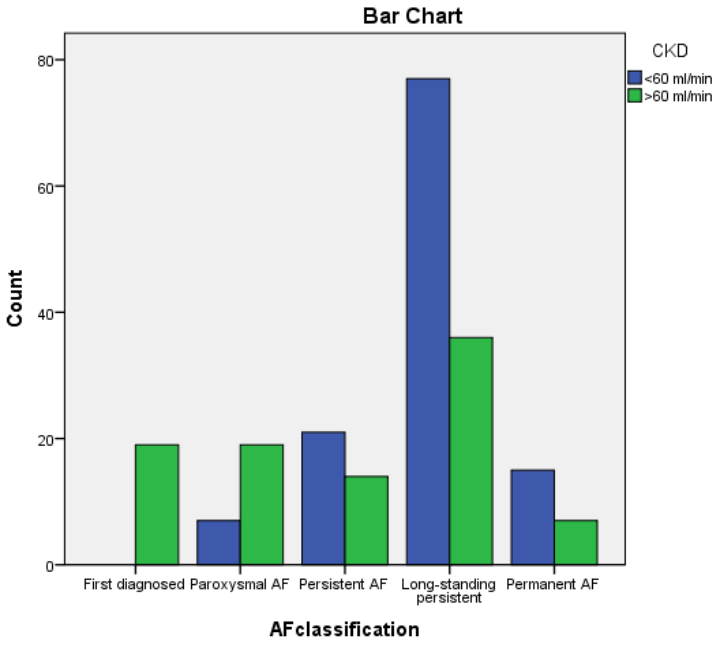
Таблица 4.4

Crosstab					
			CKD		Total
			<60 ml/min	>60 ml/min	
age_75	<75	Count	38	79	117
		% within age_75	32.5%	67.5%	100.0%
		% within CKD	31.7%	83.2%	54.4%
		% of Total	17.7%	36.7%	54.4%
	>75	Count	82	16	98
		% within age_75	83.7%	16.3%	100.0%
		% within CKD	68.3%	16.8%	45.6%
		% of Total	38.1%	7.4%	45.6%
Total		Count	120	95	215
		% within age_75	55.8%	44.2%	100.0%
		% within CKD	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	55.8%	44.2%	100.0%

Полът не оказва влияние за влошаване на бъбречната функция в изследваната група. От придружаващите рискови фактори, при пациентите с обезитет, с предходна история за кървене, диабетици на перорална терапия, тенденцията е само към намаляване на бъбречната функция, без да се достига статистическа значимост. Давността на артериалната хипертония има значение. Пациентите с бъбречна дисфункция по-често имат клапното заболяване, белодробно заболяване, сърдечна недостатъчност (която е по-тежка), симптомно ПМ, синкопи,

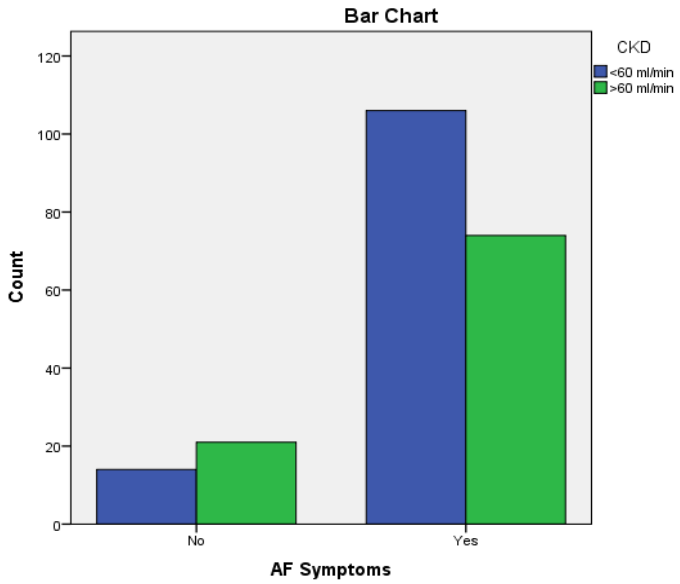
исхемична болест на сърцето, история за миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, дислипидемия, история за тромбоемболични събития, диабетици на инсулинова терапия.

Направено е кръстосано табулиране на класификацията на предсърдното мъждене спрямо e-GFR над и под 60 и е представено като стълбовидна диаграма. Най-много пациенти са с продължително персистиращо ПМ. Пациентите с новооткрито ПМ са с e-GFR > 60. Повече от пациентите с пароксизмално ПМ са с e-GFR > 60. При тези с персистиращо – повече от 7 дни с възможност за възстановяване, малко по-голям е делът на пациентите с e-GFR < 60. При продължително персистиращо и перманентно предсърдно мъждене е по-висок делът на пациентите с e-GFR < 60. Обобщено, при пациентите с по-тежките варианти на ПМ по-голям е делът на тези с намален e-GFR < 60. Обратно, от тези, които имат нормална бъбречна функция, по-често ПМ е първоначално диагностицирано или пароксизмално (**фиг. 4.Б.36**). Обобщено, при e-GFR > 60 по-често ПМ е първоначално диагностицирано или пароксизмално, докато за e-GFR < 60 по-често е персистиращо повече от 7 дни, продължително персистиращо или перманентно.



Фигура 4.Б.36

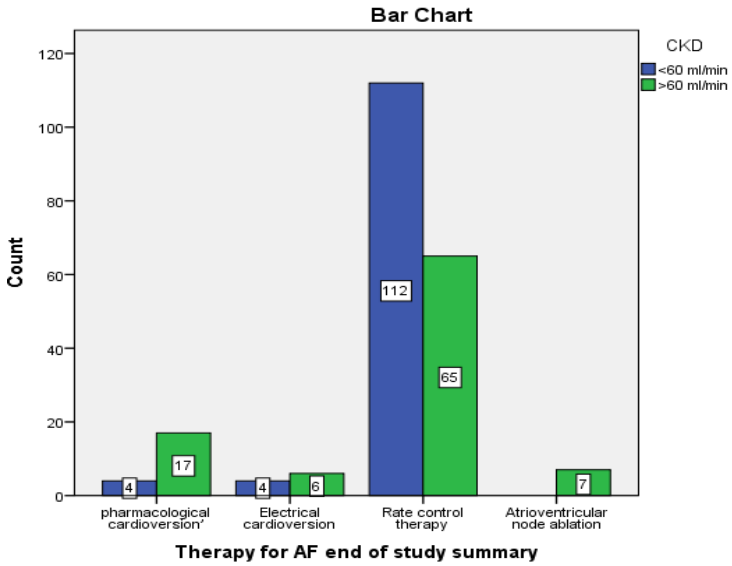
От пациентите със симптоми на ПМ по-голям е делът на тези с e-GFR < 60 (**фиг. 4.Б.37**).



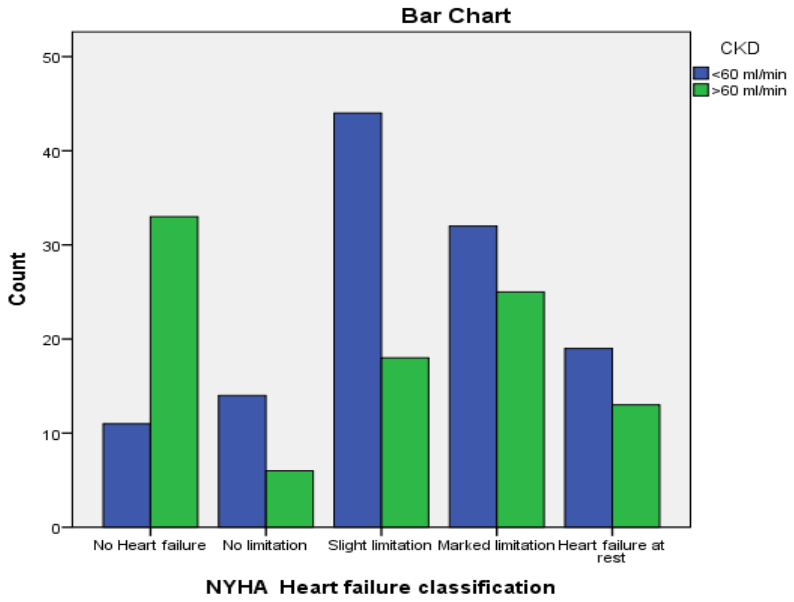
Фигура 4.Б.37

Предпочитаната терапия за ПМ е контрол на ритъма (при 177 пациенти). Сред тях по-голям е делът на тези с e-GFR < 60 112 пациенти) (**фиг. 4.Б.38**). При пациентите с e-GFR > 60 предпочитаният вид терапия е пак контрол на ритъма (65 пациенти). За другите 3 вида терапия преобладават пациентите с e-GFR > 60.

При класификация на тежестта на симптомите на сърдечна недостатъчност според NYHA и отчитане e-GFR под/над 60, при пациентите със СН по-голям е делът на тези с e-GFR < 60. При пациентите без СН по-голям е делът с e-GFR > 60 (**фиг. 4.Б.39**).

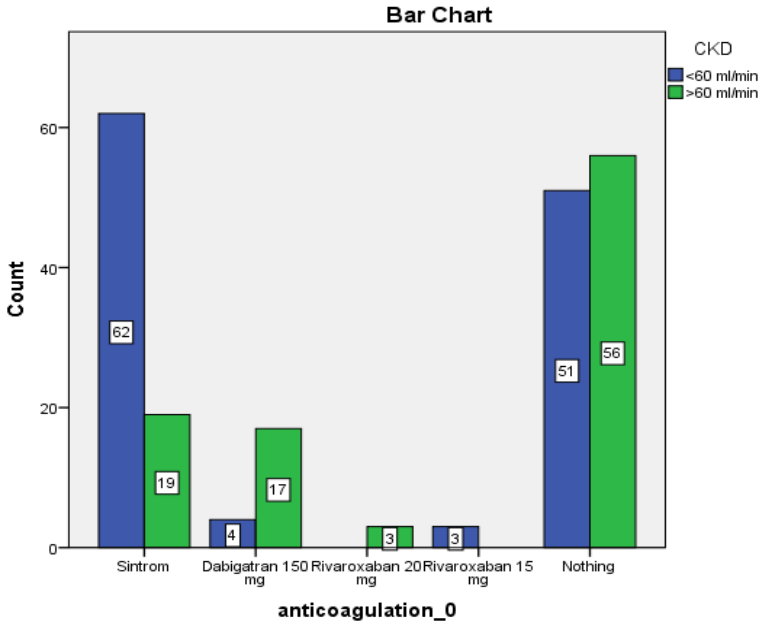


Фигура 4.Б.38



Фигура 4.Б.39

При кръстосано табулиране на придружаващата антикоагулантна терапия преди визитата с e-GFR под/над 60 от 81 пациенти на синтром 62-ма имат e-GFR < 60. За НОАК от общо 27 пациенти с e-GFR < 60 са 7. Установява се, че значително повишен е делът на пациентите с e-GFR < 60 при приемащите синтром и обратно, по-голям е делът с e-GFR > 60 при тези на НОАК. Без антикоагулантна терапия са 107, като пациенти с e-GFR под/над 60 са с близък дял (**фиг. 4.Б.40**).

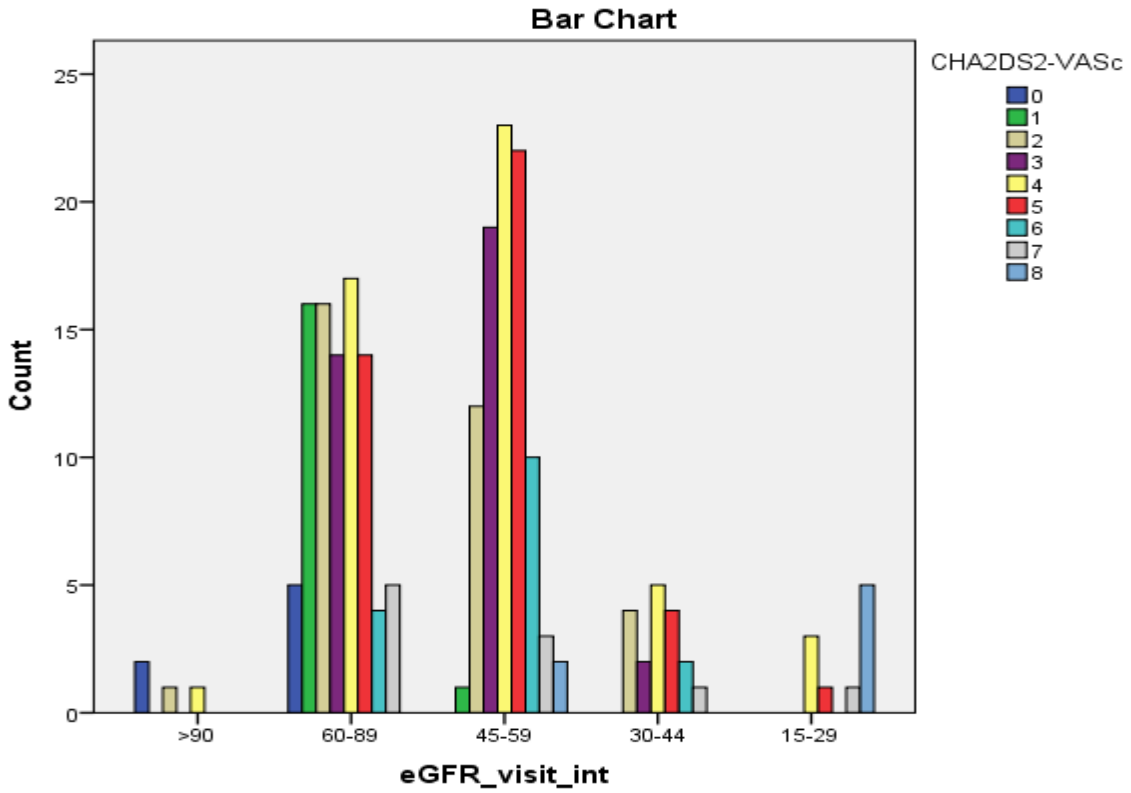


Фигура 4.Б.40

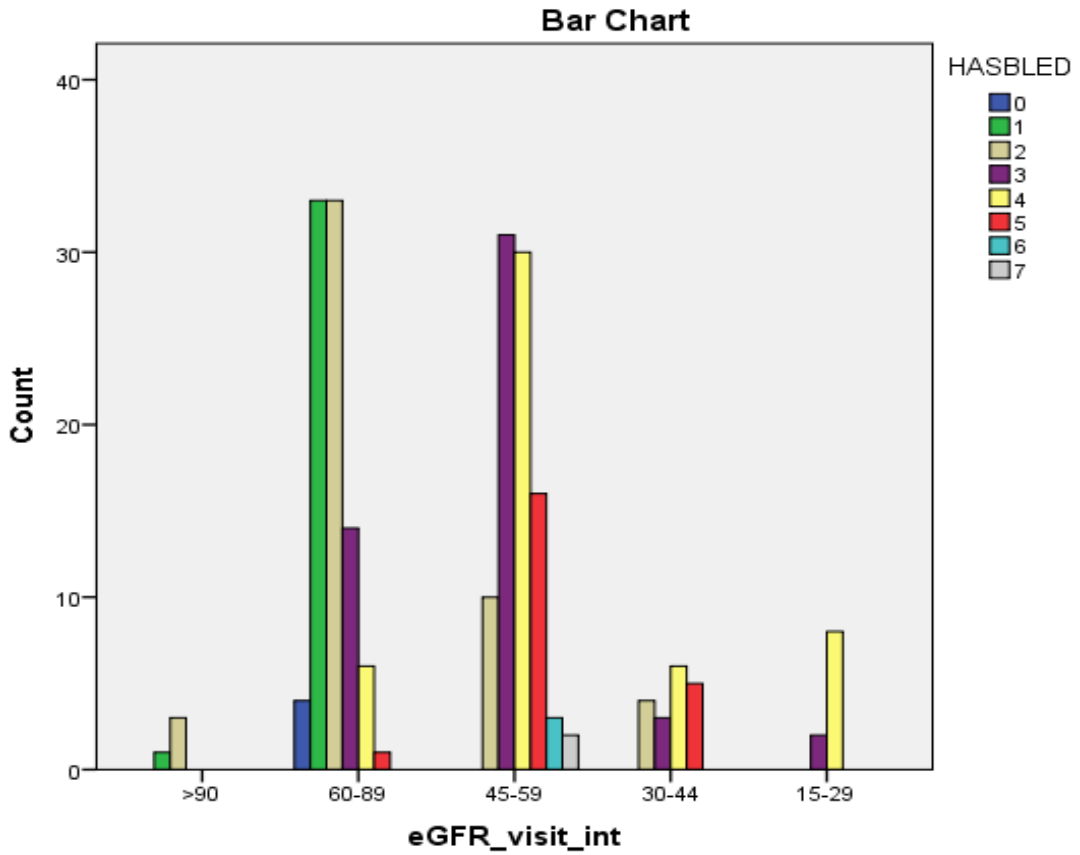
Разпределение на CHA_2DS_2-VASc спрямо бъбречната функция. Сред пациентите с нормална бъбречна функция с e-GFR > 90 се наблюдават ниските стойности на CHA_2DS_2-VASc. С напредване на бъбречната увреда преобладават високите стойности на CHA2DS2-VASc (фиг. **4.Б.41**).

Аналогично на CHA_2DS_2-VASc при HAS-BLED скор се наблюдава отново преобладаване на ниските стойности при пациентите със запазена бъбречна функция и увеличаване на скора с влошаване на бъбречна функция (**фиг. 4.Б.42**).

Изчислена е eGFR_delta_year, намаление на eGFR за една година средно на годишна база за цялата група с -2.0558 (доверителен интервал от -3.5914 до -0.5202). При пациентите с eGFR > 60 eGFR_delta_year е -4.1895, а -0.3667 за групата с eGFR < 60, или в обобщение, спадът е по-голям за пациенти със запазена бъбречна функция. Най-голяма е редукцията на бъбречната функция в групата с eGFR 15-29 (с -4.400) (**табл. 4.5**, **фиг. 4.Б.43**).



Фигура 4.Б.41

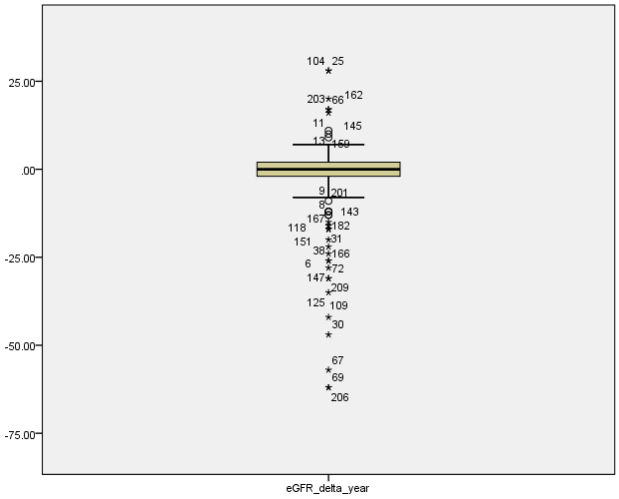


Фигура 4.Б.42

Таблица 4.5

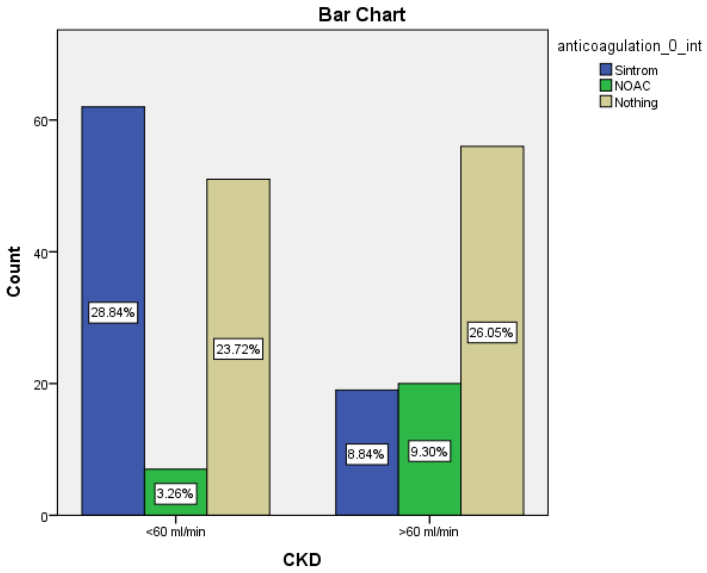
	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
eGFR_delta_year	215	90.00	-62.00	28.00	-2.0558	11.42291
Valid N (listwise)	215					

	CKD	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
eGFR_delta_year	<60 ml/min	120	-.3667	7.40649	.67612
	>60 ml/min	95	-4.1895	14.81108	1.51958
	eGFR_visit_comb	**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Std. Error Mean**
eGFR_delta_year	30-59	110	.0000	7.29207	.69527
	15-29	10	-4.4000	7.84857	2.48193



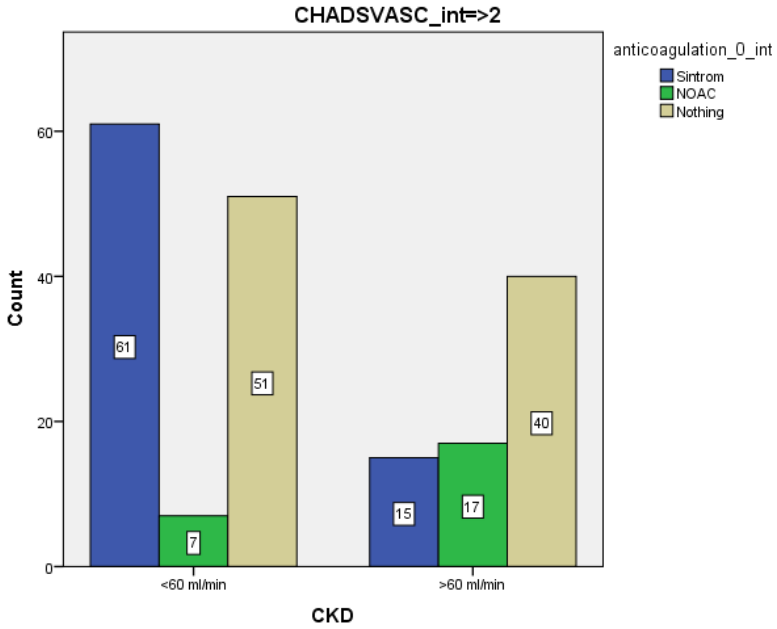
Фигура 4.Б.43

Разпределение на антикоагулантите при eGFR под/над 60 в началото на проследяването (**фиг. 4.Б.44**). В началото на проследяването при пациентите с eGFR < 60 най-висок е делът на тези на синтром (28.84%) и такива, които не са на антикоагулантна терапия (23.72%). При eGFR > 60 повечето не са на антикоагулантна терапия (26.05%), на синтром са 8.84% и на НОАК – 9.30%. Прави впечатление, че почти половината пациенти не са на антикоагулантна терапия – 49.77%.



Фигура 4.Б.44

Дори в групата на пациенти с абсолютна индикация за антикоагулантна терапия CHA_2DS_2-VASc > 2 с eGFR < 60 голяма част (51%) са без терапия (**фиг. 4.Б.45**).



Фигура 4.Б.45

При изчисление на делта (намалението) на eGFR за година при тези на синтром спадът е с -3.7097, а без антикоагулантна терапия – -5.1667 (**табл. 4.6**).

При пациентите, преминали на НОАК след изписването, делта е -1.2313 (**табл. 4.7**).

Таблица 4.6

Group Statistics					
	Anticoagulation_after_int	**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Std. Error Mean**
eGFR_delta_year	Sintrom	62	-3.7097	13.45470	1.70875
	Nothing	6	-5.1667	11.63472	4.74985

Таблица 4.7

Group Statistics					
	Anticoagulation_after_int	**N**	**Mean**	**Std. Deviation**	**Std. Error Mean**
eGFR_delta_year	Sintrom	62	-3.7097	13.45470	1.70875
	NOAC	147	-1.2313	10.42788	.86008

Обособени са 4 групи прогностични фактори:

Исхемичните събития в рамките на 12-месечния период на проследяване са 27, като в тях се включват исхемични инсулти, ТИА и коронарни инциденти (**табл. 4.8**).

Втори показател е смъртността на 12 месеца по всички причини – 15 (**табл. 4.9**).

Трети показател е комбинацията между исхемични събития и смъртност – 41 (**табл. 4.10**).

Четвърти показател е кървене по всички причини за 12 месеца – 43 (**табл. 4.11**).

Таблица 4.8

Ischemic_all_12					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	Cumulative Percent
Valid	.00	188	87.4	87.4	87.4
	1.00	27	12.6	12.6	100.0
	Total	215	100.0	100.0	

Таблица 4.9

Deaths_All_12					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	No	200	93.0	93.0	93.0
	Yes	15	7.0	7.0	100.0
	Total	215	100.0	100.0	

Таблица 4.10

Ish_Death_12					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	**No**	174	80.9	80.9	80.9
	Yes	41	19.1	19.1	100.0
	Total	215	100.0	100.0	

Таблица 4.11

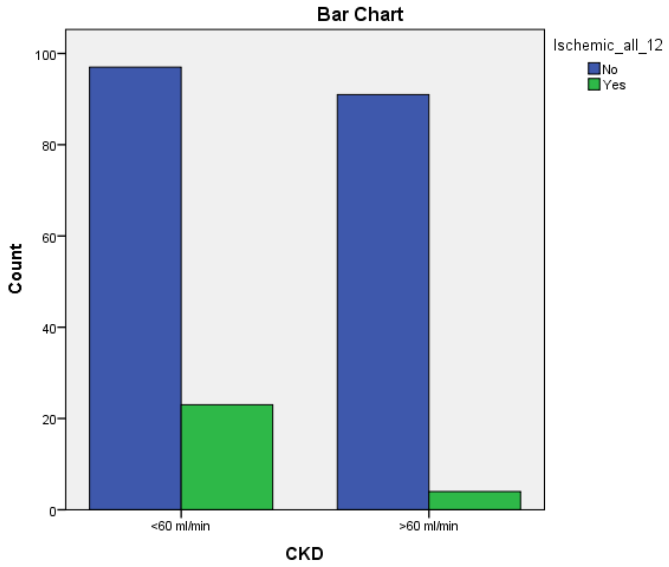
Bleeding_all_12					
		Frequency	**Percent**	**Valid Percent**	**Cumulative Percent**
Valid	**.00**	172	80.0	80.0	80.0
	1.00	43	20.0	20.0	100.0
	Total	215	100.0	100.0	

Кростабулация между бъбречната функция и исхемични инциденти показва, че от 27 събития 23 са при пациенти с eGFR < 60 (**табл. 4.12, фиг. 4.Б.46**).

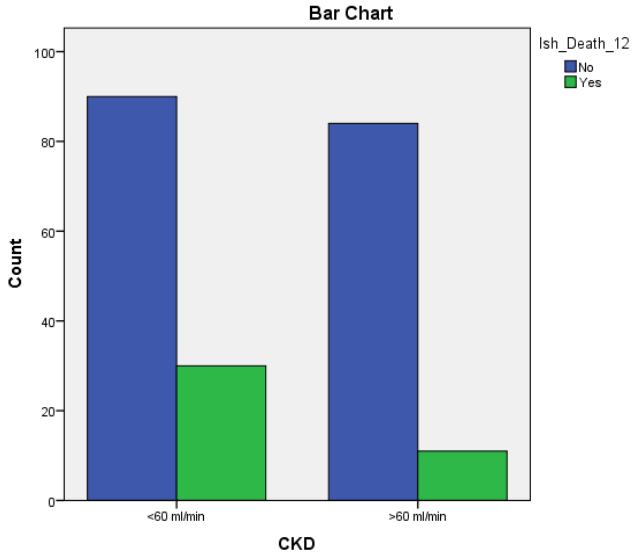
За комбиниран показател исхемични инциденти и смъртност събитията, както при първи показател, са в групата пациенти с eGFR < 60 (**табл. 4.13, фиг. 4.Б.47**). Относно разпределението на исхемични събития за едногодишен период спрямо типа бъбречно увреждане е видно, че с нарастване тежестта на бъбречната увреда има повече събития (**фиг. 4.Б.48**). По-големият броя събития с нарастване на степента на бъбречната увреда се открива и за останалите три показателя (**фиг. 4.Б.49**).

Таблица 4.12

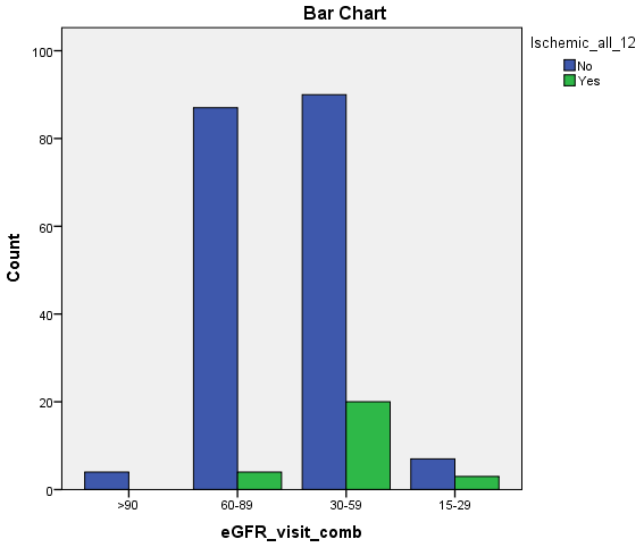
Crosstab					
			Ischemic_all_12		Total
			No	Yes	
CKD	<60 ml/min	Count	97	23	120
		% within CKD	80.8%	19.2%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	51.6%	85.2%	55.8%
		% of Total	45.1%	10.7%	55.8%
	>60 ml/min	Count	91	4	95
		% within CKD	95.8%	4.2%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	48.4%	14.8%	44.2%
		% of Total	42.3%	1.9%	44.2%
Total		Count	188	27	215
		% within CKD	87.4%	12.6%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	87.4%	12.6%	100.0%



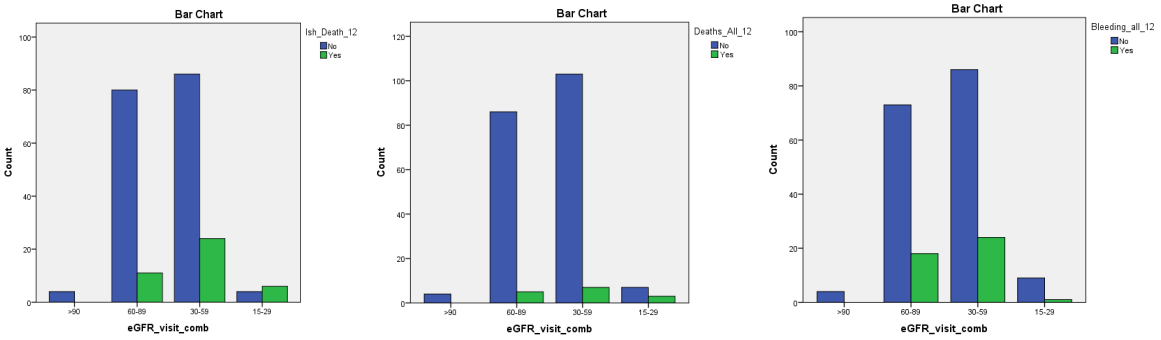
Фигура 4.Б.46



Фигура 4.Б.47



Фигура 4.Б.48



Фигура 4.Б.49

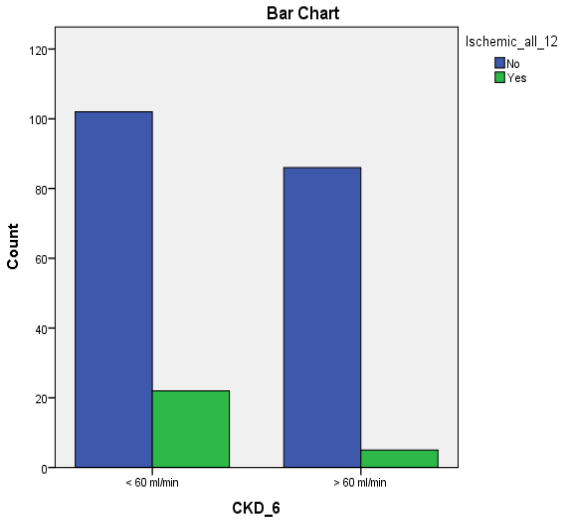
Отчитаме, че повечето исхемични събития, установени за 12 месеца, са при пациентите с eGFR < 60 (**табл.13, фиг. 4.Б.50**).

Установяваме, че 10 случая на смъртност по всички причини, отчетени за 12 месеца, са при пациентите с eGFR < 60 на 6-и месец (**табл. 4.14, фиг. 4.Б.51**). Тоест не само началното определяне на бъбречната функция, но и нейната динамика имат отношение към прогнозата. Когато тя се влошава, даже хора, които нямат бъбречна дисфункция, са с неблагоприятна прогноза (вкл. за смъртност).

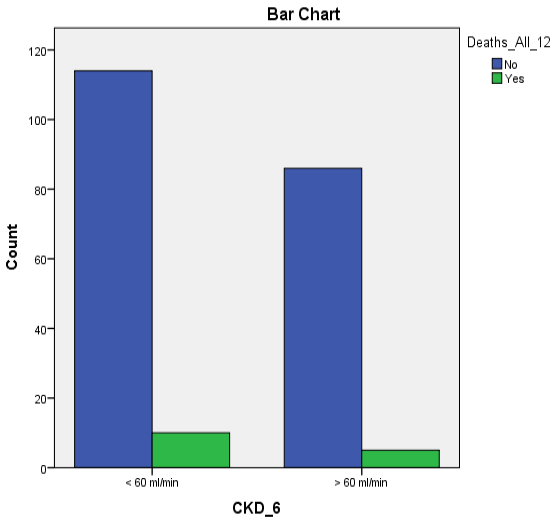
За 12-и месец също отчитаме, че повечето исхемични събития, регистрирани за 12 месеца, са при пациентите с eGFR < 60 (**табл. 4.15, фиг. 4.Б.52**).

Таблица 4.13

Crosstab					
			Ischemic_all_12		Total
			No	Yes	
CKD_6	< 60 ml/min	Count	102	22	124
		% within CKD_6	82.3%	17.7%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	54.3%	81.5%	57.7%
		% of Total	47.4%	10.2%	57.7%
	> 60 ml/min	Count	86	5	91
		% within CKD_6	94.5%	5.5%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	45.7%	18.5%	42.3%
		% of Total	40.0%	2.3%	42.3%
Total		Count	188	27	215
		% within CKD_6	87.4%	12.6%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	87.4%	12.6%	100.0%



Фигура 4.Б.50



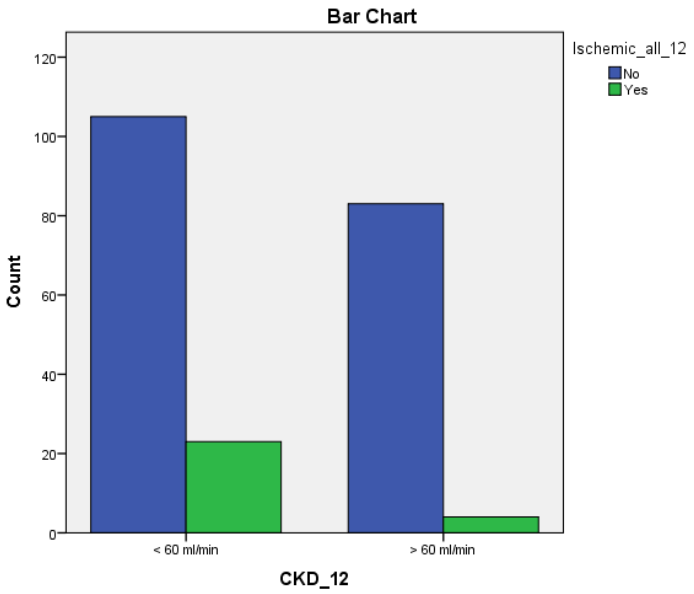
Фигура 4.Б.51

Таблица 4.14

Crosstab					
			Deaths_All_12		
			No	Yes	Total
CKD_6	< 60 ml/min	Count	114	10	124
		% within CKD_6	91.9%	8.1%	100.0%
		% within Deaths_All_12	57.0%	66.7%	57.7%
		% of Total	53.0%	4.7%	57.7%
	> 60 ml/min	Count	86	5	91
		% within CKD_6	94.5%	5.5%	100.0%
		% within Deaths_All_12	43.0%	33.3%	42.3%
		% of Total	40.0%	2.3%	42.3%
Total		Count	200	15	215
		% within CKD_6	93.0%	7.0%	100.0%
		% within Deaths_All_12	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	93.0%	7.0%	100.0%

Таблица 4.15

Crosstab					
			Ischemic_all_12		
			No	Yes	Total
CKD_12	< 60 ml/min	Count	105	23	128
		% within CKD_12	82.0%	18.0%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	55.9%	85.2%	59.5%
		% of Total	48.8%	10.7%	59.5%
	> 60 ml/min	Count	83	4	87
		% within CKD_12	95.4%	4.6%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	44.1%	14.8%	40.5%
		% of Total	38.6%	1.9%	40.5%
Total		Count	188	27	215
		% within CKD_12	87.4%	12.6%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	87.4%	12.6%	100.0%



Фигура 4.Б.52

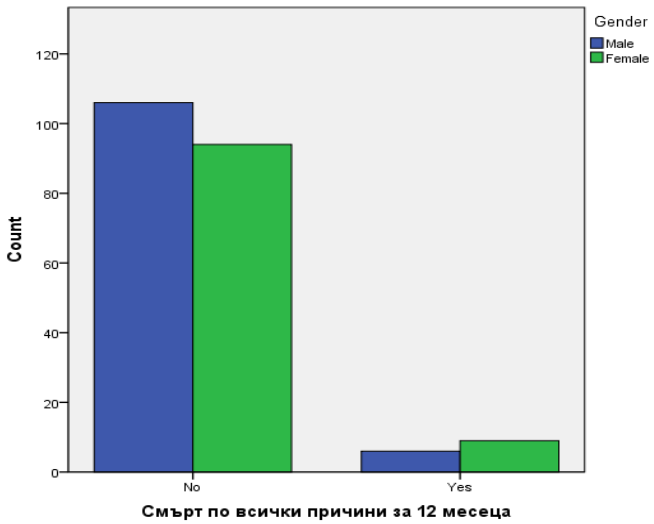
Инциденти от страна на ЦНС: Инсулт на 6 месец – 2 (0.9%) и на 12 месец – 9 (4.2%); ТИА на 6 месец – 11 (5.1%), на 12 месец – 6 (2.8%).

Системен емболизъм на 6 месец – 6 (2.8%); на 12 месец – 9 (4.2%). Без инциденти като миокарден инфаркт през периода на проследяване от 12 месеца.

Нежелани събития като кървене на 6 месеца се установяват при 21 (9.8%) от 194 (90.2%). На 12 месец те са 23(10.7%) от 192 (89.3%).

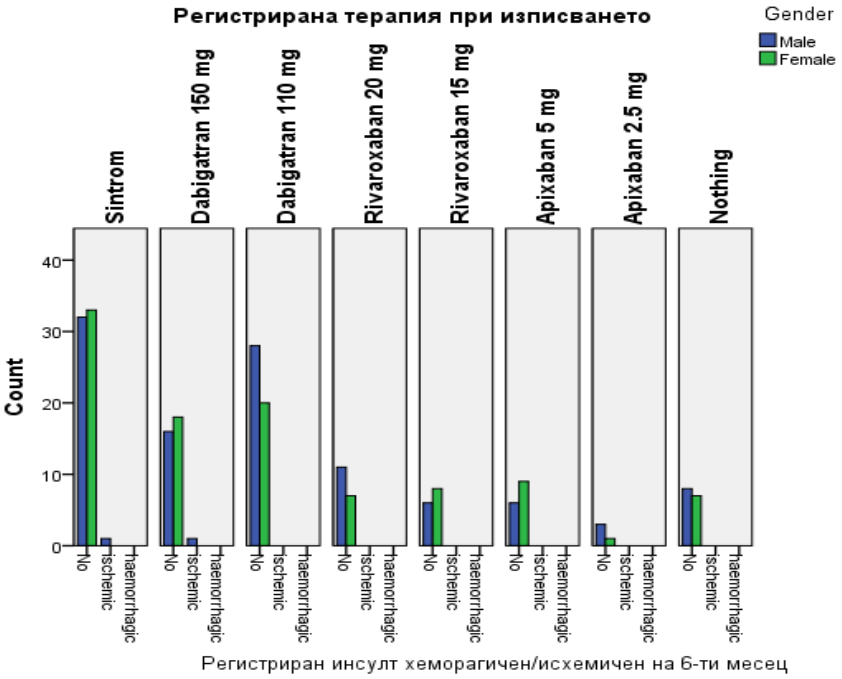
Хирургична интервенция на 6 месец са претърпели на фона на антикоагулантна терапия 6 (2.8%); на 12 месец – 3 (1.4%).

Отчетената смърт по всички причини за периода на проследяване е 15 (7%) (**фиг. 4.Б.53**). Не е регистрирана смъртност поради тромбоемболизъм.

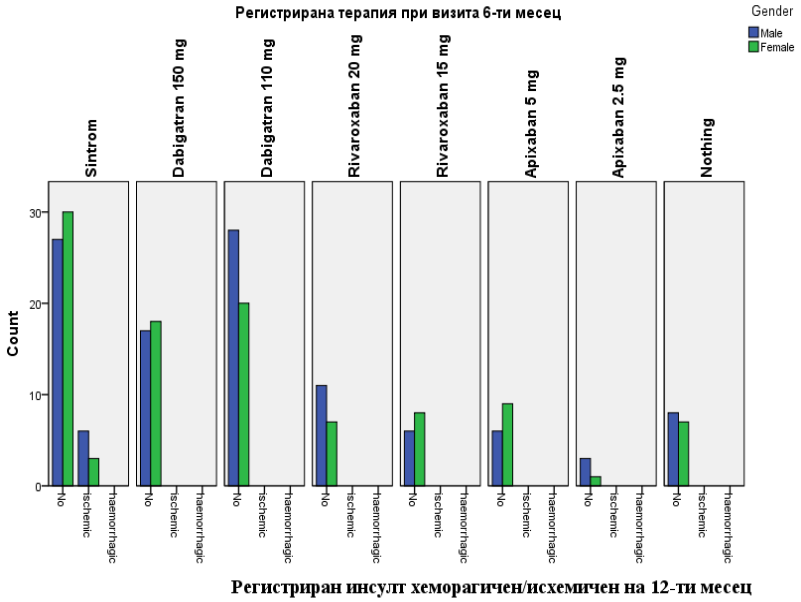


Фигура 4.Б.53

Регистрирани събития от исхемичен произхад са 1 (0,9%) в група на синтром на 6 месец и 1(0.9%) в групата на дабигатран. Без хеморагичен инсулт на 6 месец са и двете групи. На 12 месец се отчитат 9 (4.2%) исхемични инсулта в групата на синтром (**фиг. 4.Б.54; фиг. 4.Б.55**).



Фигура 4.Б.54



Фигура 4.Б.55

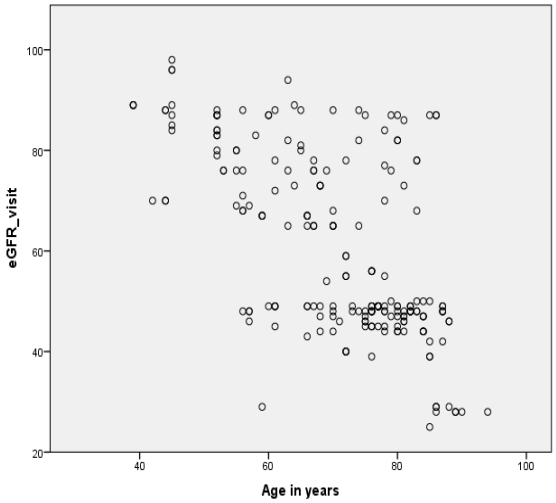
Предиктори за исхемични събития и смъртност като обща категория: събитие се отчита при по-висок CHA_2DS_2-VASc; по-висок HAS-BLED; история за предходен миокарден инфаркт; предходен инсулт; история за тромбоемболични събития; пушенето; клапно заболяване; терапия със синтром в началото. Наблюдава се тенденция да са предиктори за последващи исхемични събития по-ниската фракция на изтласкване; наличието на ИБС и диабетът.

Корелации:

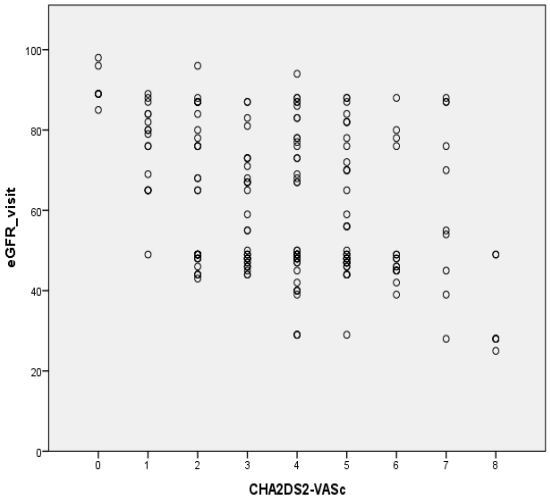
– e-GFR има отрицателна корелация с възрастта (**фигура 4.Б.56**). В млада възраст той е по-скоро висок. С напредване на възрастта бъбречната функция се влошава и e-GFR намалява.

– e-GFR има отрицателна корелация с CHA_2DS_2-VASc (**фиг. 4.Б.57**). При липса на рискови фактори бъбречната функция е добра, с нарастване на броя им, e-GFR намалява.

–



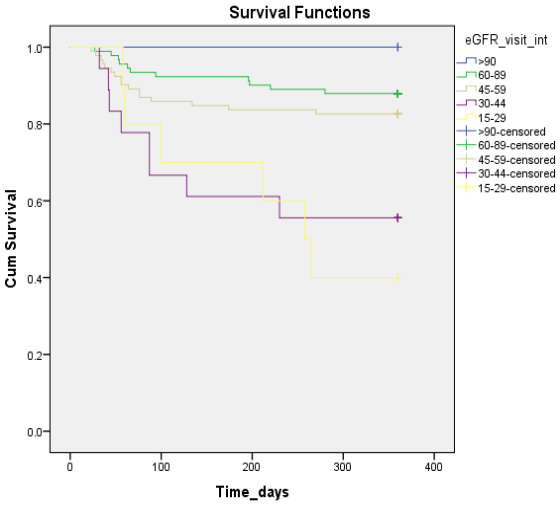
Фигура 4.Б.56



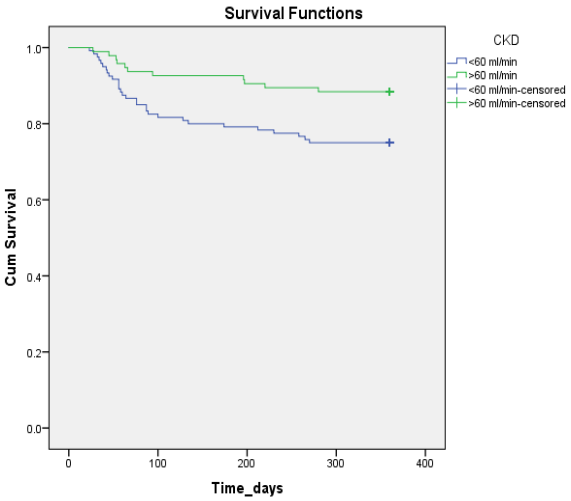
Фигура 4.Б.57

Направена е Каплан-Майерова крива по отношение на преживяемост (исхемични събития) и смъртност спрямо вида на бъбречна дисфункция (**фиг. 4.Б.58**). При e-GFR 90 преживяемостта е най-добра. С понижаването му при 60-89-годишните и после при 45-59-годишните има понижаване на преживяемостта. Групите 30-44 и 15-29 са близки.

Каплан-Майерова крива при e-GFR под/над 60 за промяна събитията и преживяемостта отразява по-добрата прогноза за групата с e-GFR > 60 (**фиг. 4.Б.59**). И в двете графики (спрямо e-GFR, групиран по стойности, и e-GFR под/над 60) най-рязък е спадът в началните месеци след дехоспитализация.



фигура 4.Б.58



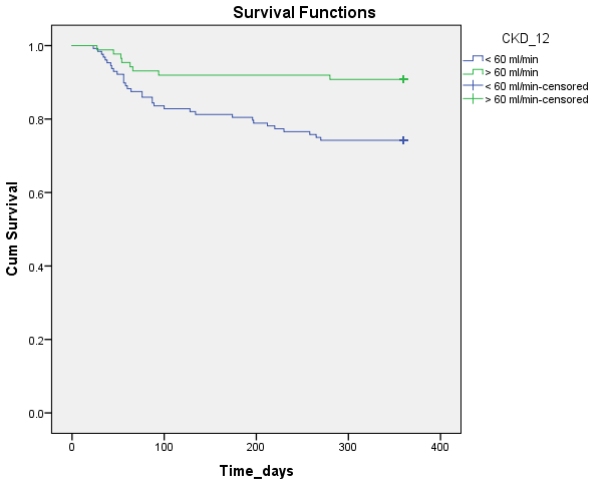
Фигура 4.Б.59

Ако за цялата група пациенти, включени в проучването, преживяемостта без инциденти е 310.9 дни, то при тези с e-GFR < 60 е 294 , а за > 60 е 331.9 (табл. 4.16). Отбелязва се, че бъбречната функция модифицира изхода.

Таблица 4.16

Means and Medians for Survival Time						
	Mean[a]				Median	
			95% Confidence Interval			
CKD_12	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound	Estimate	Std. Error
< 60 ml/min	294.680	10.406	274.284	315.075	.	.
> 60 ml/min	334.736	8.861	317.368	352.103	.	.
Overall	310.888	7.282	296.615	325.162	.	.

Фигура 4.Б.60 визуализира Каплан-Майерова крива за смъртността на 12-и месец спрямо e-GFR под/над 60.



Фигура 4.Б.60

Изводи за групата на включените пациенти:

- Отбелязват се висока средна възраст и висока коморбидност на пациентите.
- С нарастване на възрастта нарастват и придружаващите заболявания.
- Близък е броят на пациентите от двата пола.
- Почти всички, включени пациенти, са с артериална хипертония (основен рисков фактор), при висока средна давност от 19,3 год.
- Стойностите на артериалното налягане са добре контролирани през целия период на проследяване.
- Има положителна корелация между намалената физическа активност, повишения BMI, абдоминалното затлъстяване и повишения психоемоционален стрес.
- При по-висока степен на клапно засягане (умерена и тежка митрална стеноза) е предписан синтром при изписване от болница, на 6-ия и 12-ия месец.
- НОАК е предписан при малък брой пациенти с лека и умерена степен на митрална стеноза.
- По-голям е делът на пациентите със средна и лека степен по NYHA на ЗСН.
- От рисковите фактори за ПМ най-разпространени, с ≥ 100 пациенти, са: артериална хипертония, СН, ХБЗ и намалена физическа активност.
- Голям дял съобщават за симптоми на ПМ, като най-чест е сърцебиене.
- Нисък дял пациенти са с анамнеза за тромбоемболизъм и епизоди на кървене.
- По-голям брой пациенти не приемат антикоагулантна терапия преди хоспитализацията в болницата.
- Преди хоспитализация синтром е най-използваният ОАК, а от НОАК – дабигатран (първият регистриран за употреба).
- Най-предписваният след изписването ОАК е дабигатран (в двете дози), следван от синтром, ривароксабан, апиксабан. Тази честота на предписване на

НОАК съответства и на реда, по който са одобрени за използване в клиничната практика.

- След изписване от болница общо групата пациенти на НОАК (68.37%) е изразено по-голяма от тази на синтром (28.84%).
- След дехоспитализация се забелязва повишено изписване на антикоагулантна терапия в групата с НОАК, което се дължи на по-доброто разбиране на предимствата им от страна на лекарите и запознаването с тези предимства на пациентите.
- На 6 месец се забелязва увеличение на броя на пациентите, останали без антикоагулантна терапия. Леко увеличение на приемащите синтром и леко намаление на приемащите НОАК.
- На 12-ия месец отново е леко увеличен делът на пациентите, който не приемат антикоагулантна терапия.
- На 12-ия месец е увеличен делът на пациентите с прием на синтром.
- При сравнение между антикоагулантната терапия преди постъпване в болницата и след 12 месеца проследяване се отчита изразено увеличение на пациентите на НОАК.
- Промяната на броя пациенти без антитромбозна терапия от 0 след дехоспитализация на 4.6% на 6-ия месец и на 12.9% на 12-ия месец ни кара да мислим, че контролът и убеждаването на пациентите да следват терапията в доболничната помощ не е достатъчно добър.
- Пациентите, приемащи едновременно ОАК и антиагрегант, са преживели сърдечен инцидент или оперативно лечение.
- На 6-ия месец се отчита промяна на терапията при 16.7%, а на 12-ия – при 23.25%. Фактори за промяна на терапията при близо 40% от пациентите в срок от една година са финансови причини, промяна в стойностите на eGFR (бъбречно увреждане), затруднено снабдяване с НОАК, влошаване на придружаващите заболявания.
- Най-използваните класове антихипертензивни медикаменти са β-блокери и диуретици (използвани при СН).

- Положителна корелация между възраст и трайно предсърдно мъждене. Най-голям дял на пациентите с продължително персистиращо ПМ. Средната възраст за новодиагностицирано пароксизмално, персистиращо, продължително персистиращо, и перманентно ПМ нараства в този ред.
- CHA_2DS_2-VASc при голям брой (2/3) пациенти е 3 и 4.
- Артериалната хипертония е свързана с високи стойности на CHA_2DS_2-VASc.
- Събитията на кървене на 6-ия и на 12-ия месец са в най-голямата група на пациенти с HAS-BLED 2 и 3.
- При изписване и на 6 месец по-малък процент от тези на лечение със синтром са в терапевтичен диапазон между 2-3. На 12 месец се отчита по-голяма част от пациентите на синтром в терапевтичен диапазон 2-3.
- По-ниска е честотата на контролиране на INR от препоръчаната на 6 и 12 месец.
- Наблюдава се висок процент на пациенти с намален под 60 eGFR при включване 55.81% и увеличаването им на 6-ия месец на 57.7% и на 12-ия месец (59.53%), което се свързва с възрастовото намаление, придружаващите заболявания и приема на ОАК.
- Прави впечатление, че има промяна както към подобрение на бъбречната функция, така и към влошаването ѝ. Тези резултати показват важността на проследяване на бъбречната функция, защото често пациентите от влошена я подобряват и от добра я влошават.
- Предиктори за влошаване на бъбречната недостатъчност: напреднала възраст, повишен CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED, по-голяма давност на хипертония, по-ниска фракция на левокамерно изтласкване, по-напреднал стадий на сърдечна недостатъчност, давност на артериалната хипертония, оказват влияние към влошаване на бъбречната функция.
- Преобладаваща част от пациентите с eGFR < 60 ml/min (91.7%) са над 65 г.

- Пациентите с бъбречна дисфункция по-често имат клапното заболяване, белодробно заболяване, сърдечна недостатъчност (която е по-тежка), симптомно ПМ, синкопи, исхемична болест на сърцето, история за миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, дислипидемия, история за тромбоемболични събития, диабетици на инсулинова терапия.
- При пациентите с по-тежките варианти на ПМ по-голям е делът на тези, които са с намален eGFR. При нормална бъбречна функция по-често ПМ е първоначално диагностицирано или пароксизмално. За eGFR < 60 по-често е персистиращо повече от 7 дни, продължително персистиращо или перманентно.
- От пациентите със симптоми на ПМ по-голям е делът на тези с eGFR < 60.
- Предпочитана е по-агресивна терапия за ПМ при пациентите с eGFR > 60.
- При пациентите със СН по-голям е делът на тези с eGFR < 60.
- НОАК са предпочитани при пациентите с eGFR > 60.
- С напредване на бъбречната увреда преобладават високите стойности на CHA_2DS_2-VASc.
- Наблюдава се превес на ниските стойности на HAS-BLED скор при пациенти със запазена бъбречна функция и увеличаване на скора с влошаване на бъбречната функция.
- Намалението на eGFR за една година е по-голямо за пациенти със запазена бъбречна функция.
- Намалението на eGFR за година при тези на синтром е -3.7097, а при пациентите, преминали на НОАК след изписването, делта е -1.2313 – намаляването на бъбречната функция е по-малко при пациентите на НОАК.
- Повече исхемични инциденти са при пациенти с eGFR < 60. Същата зависимост се наблюдава и за комбинирания показател исхемични инциденти и смъртност.
- Повишава се вероятността за исхемични инциденти с нарастване тежестта на бъбречната увреда при едногодишно проследяване.
- По-големият броя събития с нарастване на степента на бъбречната увреда се открива и за показателите: смъртност на 12 месеца по всички причини;

комбинацията между исхемични събития и смъртност по всички причини и кървене за 12 месеца.

- Когато бъбречната функция се влошава, дори хора, които нямат eGFR < 60, са с неблагоприятна прогноза (включително за смъртност).
- eGFR има отрицателна корелация с възрастта и с CHA_2DS_2-VASc. С нарастване броя рисковите фактори, отчетени с CHA_2DS_2-VASc, бъбречната функция се влошава.
- С увеличаване на възрастта бъбречната функция се влошава.
- При Каплан-Майеровите криви с понижаването на eGFR (за групите пациенти с eGFR > 44) се отчита понижаване на преживяемостта (при eGFR < 45 ясна зависимост не се наблюдава).
- За цялата група пациенти преживяемостта без инциденти е 310.9 дни, с eGFR < 60 е 294, а за eGFR > 60 е 331.9 (бъбречната функция модифицира изхода).
- На 6-ия и 12-ия месец малко повече пациенти са преминали от синтром към НОАК, отколкото от НОАК към синтром.
- Отчита са минимално преминаване от един към друг НОАК.
- Цената и влошената бъбречна функция са основни причини за преминаване към синтром.
- Смъртността по всички причини е ниска, като не е регистрирана смъртност поради тромбоемболизъм и кървене.
- Не е регистриран хеморагичен инсулт на 6-ия и 12-ия месец. Регистрирани исхемични инсулти са за групата на синтром -5,1% и дабигатран 0,9%.
- Регистрираните събития: инсулти, транзиторни исхемични атаки, системен емболизъм, миокарден инфаркт, събития на кървене, смърт от всички причини и смърт от тромбоемболизъм, са с честота, по-ниска или равна за НОАК, сравнени със синтром.

5. ОБСЪЖДАНЕ

А. Световен опит

Комплексният подход при профилактика на тромбоемболизъм при ПМ е непрекъснат процес между лекар и пациент. Висока честота на инсултите се наблюдава при пациенти с ПМ и клапен порок. За добрата профилактика на тромбоемболични инциденти основно значение има доброто познаване от лекарите на произхода на ПМ, клапните заболявания, хемодинамиката и текущите препоръки за лечението.

Италианско проучване 2011-2012 г. [109] прави оценка на различни аспекти на определението за клапно и неклапно ПМ. Проучването е уеббазирано, включващо кардиолози и интернисти, участващи в продължаващо медицинско обучение по сърдечно-съдова медицина. Анкетата е била от 17 въпроса, групирани в пет основни дяла: известна ревматична етиология; място/вид на засягане на клапата; протезна сърдечна клапа; хемодинамично значение; разни.

От хетерогенността и несигурността в отговорите, дадени от специалисти, които обикновено лекуват пациенти с ПМ, проличава необходимостта от ясна дефиниция за категориите НКПМ/КПМ, което влияе и върху избора на терапия. Тази неяснота в дефинициите, водеща до различни решения за терапията при ПМ, според препоръките от 2012 г. [8] се избягва с конкретно посочване в препоръките от 2016 г. [17] на клапни протези и умерена до тежка митрална стеноза като причини за избор на ВКА за терапията.

От проучванията ARISTOTLE и ROCKET-AF има данни за пациенти с клапни заболявания, включени в групата на НОАК, при които не се наблюдава разлика по отношение на ефикастност и безопасност между пациентите

с клапно заболяване и без такова. Тези данни не са достатъчни, за да потвърдят безопасността на НОАК при клапно ПМ. Това отново подчертава необходимостта за ясна дефиниция на КПМ/НКПМ и допълнителни проспективни проучвания за оценка на ефикасност на НОАК при пациенти с ПМ с клапен произход [110, 111].

Интересни данни получаваме и при анализиране значението на рисковите скали, пациентския профил, наличието на антидот и нуждата от профилактика с хепарин при спрян нов орален антикоагулант. Наличието на антидот определено би повишило степента на сигурност и прескрипция на новите орални антикоагуланти, като публикуваните данни за ефикасност на антидота както по отношение на директния тромбинов инхибитор дабигатран, така и по отношение на антифактор Ха инхибиторите са повече от обещаващи. При реална клинична ситуация, при високорискови или кървящи болни предварителното осмисляне на терапевтичната стратегия и познанието за комплекса мероприятия, което би позволило справяне с проблема, са от съществено значение и също налагат продължаване на усилията в обучението на лекарите.

При сравнение на проведените анкети в България 2015/17 г. (макар и с по-малко въпроси и по-малко участници), с данни от уеббазираното италианско проучване има подобни изводи: хетерогенност в отговорите на лекарите се потвърждава при анкетата за избор на лечение при пациенти с ПМ и клапно засягане, несигурност в дефиницията КПМ/НКПМ [109]. Необходимо е да се дефинира разликата между КПМ и НКПМ според мястото на засягане (митрална, аортна клапа), типа (регургитация и стеноза) и степента (умерена и високостепенна), тъй като преценката на произхода на ПМ директно влияе върху избора на антикоагулантна терапия. Можем да очакваме, че една ясна и общоприета дефиниция ще доведе до подобряване на клиничната практика.

От проведените анкети може да се обобщи, че сред лекуващите ПМ съществува все-още висока степен на несигурност относно терапията. Промяната в новите препоръки за ПМ и продължаващото обучение на лекарите водят до избор на предпочитана терапия за Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), в по-голяма степен съответстващ на препоръките. Решаването на проблема с противоречията в определението за NVAF чрез неизползване на самия термин позволява NOAC да достигнат до по-голям брой пациенти, които по-рано са били изключвани от лекарите поради предположение за VAF.

Друго проучване, проведено от Европейската асоциация за сърдечен ритъм (EHRA) за оценка възприятията за „клапно“ предсърдно мъждене (AF) и управлението на пациенти с това заболяване и с различни аномалии на сърдечните клапи в ежедневната клинична практика, показва същата хетерогенност, както при настоящото. Анкетно проучване е било изпратено по интернет до центрове от изследователската мрежа на EHRA-EP. В отговорите от 52 центъра (от които 42 университетски болници), дефиницията за КПМ включва за 49 от тях механична сърдечна клапа и сигнификантна ревматична митрална стеноза, за 35 включва и биологични клапни протези, а 25 включват и сигнификантно клапно заболяване, изискващо хирургична реконструкция. Три центъра определят КПМ като наличие на всяко клапно заболяване. Нито един от центровете не би използвал НОАК при механична клапна протеза и ПМ, 5 центъра биха използвали НОАК при високостепенна митрална стеноза, 17 центъра биха помислили за приложение на NOAC при пациенти с биопротезни клапани и 21 центъра биха третирали с NOAC пациенти с неотдавнашно транскатетърно клапно заместване/имплантация, докато 13 центъра никога не биха обмислили използването на NOAC при пациенти с ПМ, дори с лека патология на естествената сърдечна клапа. Проучването на European Heart Rhythm Association (EHRA) е поредното, което показва хетерогенност в разбирането на дефиницията за клапно ПМ и тромбопрофилактичното лечение, с различно използване на NOACs при пациенти с клапни сърдечни заболявания, различни от протезни сърдечни клапи или значителна митрална стеноза, в различни центрове. Така се достига до извода, че този термин може да бъде подвеждащ и не трябва да се използва [112].

Новите препоръки и продължаващото обучение на лекарите може да се очаква да доведат до по-голяма увереност в лечението на ПМ и до намаляване

на усложненията. Трябва да се продължи работата по обучението както на медицинските специалисти, така и на пациентите с AF, като част от интегрираното поведение при пациенти с предсърдно мъждене.

Б. Данни за България

Данните за пациентите с предсърдно мъждене в България са недостатъчни. Разполагаме с Национален ретроспективен многоцентров епидемиологичен регистър за честотата на предсърдното мъждене от 2010 г. и данни за България от балканското проучване BALKAN-AF [99, 100, 101] от 2014/15 г. И двете проучвания се различават от настоящото по обхванатите пациенти и съответно не са директно съпоставими. Националният регистър е представителна извадка за българското население. При BALKAN-AF това са последователни пациенти с ПМ, прегледани от кардиолози или специалисти по вътрешни болести във връзка с предсърдното мъждене. Настоящото проследяване обхваща частта на пациентите в общата медицинска практика, достигнали до хоспитализация в кардиологично отделение по всички причини. Включените пациенти в настоящото проучване са приети в кардиологично отделение и са с обяснимо по-тежко състояние. При сравнение те са с по-високи средни CHA_2DS_2-VASc score и HASBLED score, по-малко с новодиагностицирано ПМ, повече със сърдечна недостатъчност, клапни заболявания, предходен инсулт, по-голям брой са с хронично бъбречно заболяване (**табл. 5.1**).

Разликата на пациентите в настоящото проследяване и тези в Балканския регистър с хронично бъбречно заболяване се дължи на по-тежкото общо състояние на пациентите, достигнали до приемане в Отделението, и различните формули на изчисляване на гломерулна филтрация. По-високата средна възраст на изследваните пациенти оказва влияние не само върху креатининовия клирънс, а и върху двете скали за изчисляване на хеморагичния и емболичния риск.

При предходно датско проучване на 8962 пациенти с ПМ и ХБЗ (2000-2010 г.) и разделяне на пациентите на квартили според промяната на eGFR, средната стойност на eGFR е както при техните 1-2 квартил (**табл. 5.2**) [113].

Таблица 5.1

	Балкански регистър – всички страни	**Балкански регистър – България**	**Проучване на УМБАЛ „Св. Анна“**
	n* = *2663	***n* = *443***	***n* = 215**
Възраст, години (mean ± SD)	69.1 ± 10.9	70.2 ± 10.7	70.47 ± 12.63
Женски пол (%)	1188 (44.6)	189 (42.7)е са с	103(47.9)
Тютюнопушене, целия живот (%)	776 (29.1)	102 (23.0)	67(31.2)
Systolic BP, mmHg (mean ± SD)	134.6 ± 22.0	135.2 ± 19.0	127.5±10.4
Diastolic BP, mmHg (mean ± SD)	81.0 ± 12.2	81.6 ± 11.1	78.1±8.6
Новодиагностицирано ПМ (%)	626 (23.5)	109 (24.6)	19 (8.8)
Пароксизмално ПМ (%)	554 (27.2)	77 (23.1)	27 (12.6)
Персистиращо ПМ (%)	319 (15.7)	72 (21.6)	35 (16.3)
Long-standing persistent (%)	64 (3.1)	7 (2.1)	112 (52.1)
Permanent (%)	1081 (53.1)	178 (53.2)	22 (10.6)
Хипертония (%)	2108 (79.2)	398 (89.8)	190 (88.4)
Сърдечна недостатъчност-общо (%)	1157 (43.5)	230 (51.9)	169 (78.6)
Симптоматична СН сега (%)	1104 (41.5)	223 (50.3)	123(57.2)
Коронарна артериална болест (%)	816 (30.7)	147 (33.2)	52 (24.2)
Миокарден инфаркт (%)	365 (13.7)	40 (9.0)	28 (13)
Стабилна коронарна болест (%)	592 (22.0)	85 (19.2)	52 (24.2)
Клапно заболяване (%)	933 (35.0)	159 (35.9)	73 (34)
Митрална клапа (%)	844 (31.7)	131 (29.6)	Стеноза 32 (14.8)
Диабет (%)	666 (25.0)	109 (24.6)	55 (25.6)
Хронично бъбречно заболяване (%)	411 (15.5)	78 (17.6)	120 (55.81)
Предходен инсулт (%)	280 (10.5)	47 (10.6)	34 (15.8)
CHA_2DS_2-VASc score	3.48 ± 1.78	3.71 ± 1.76	3.77 ± 1.84
HASBLED score	1.97 ± 1.23	1.92 ± 1.12	2.34 ±1.79

Таблица 5.2

	Q1 (≥ 1.56)	Q2 (1.56 /- 1.25	Q3 (-1.25/- 4.81)	Q4 (<-4.81)	Проучване на УМБАЛ „Св. Анна“
Брой пациенти	N = 661)	N = 662	N = 666	N = 664	N = 215
Години (SD)	68 (14)	68 (14)	70 (13)	71 (14)	70.4 (12.63)
Начален eGFR (SD) ml/min/1.73m²	60 (21)	62 (18)	65 (17)	71 (50)	61 (18)

Наблюдението, че при пациентите с по-тежките варианти на ПМ по-голям е делът на тези с намален e-GFR, потвърждава предходно германско проучване 2004/2010 г. с 13 349 пациенти от AFNET база данни [114].

При сравнение на антитромбозна терапия при включване, настоящото проучване има повече пациенти без антитромботична терапия, по-малко на антикоагулантна терапия, близки стойности на синтром, по-малко пациенти на НОАК, което може да се обясни с приетите в Отделението най-тежки случаи, по-рядко търсещи медицинска помощ, с по-малък комплаянс при приемане на предписаните им терапии (таб. 5.3) [99, 100, 101].

Таблица 5.3

	Балкански регистър –всички страни	Балкански регистър – България	Проучване на УМБАЛ „Св. Анна“
	n* = *2663	***n* = *443***	***mn* =215**
Без антитромботична терапия (%)	264 (9.9)	46 (10.4)	57(26.51)
Орална антикоагулантна терапия-общо	1960 (73.6)	319 (72.0)	108(50,2)
VKAs (%)	1662 (60.9)	191 (43.1)	81(37.7)
NOACs (%)	338 (12.7)	128 (28.9)	27(12.6)
Орална антикоагулантна терапия – самостоятелно (%)	1637 (61.5)	286 (64.6)	103(47.9)
Антитромбоцитна терапия (%)	762 (28.6)	111 (25.1)	55(25.6)
Само антитромбоцитна терапия (%)	439 (16.5)	78 (17.6)	50(23.3)

Изводът за увеличение на пациентите на НОАК при сравнение на антикоагулантната терапия преди включване в проследяването и 12 месеца покъсно се потвърждава от 4- годишно проследяване на сто шестдесет и два последователни постъпващи и амбулаторни пациенти (95 мъже, 67 жени) с неклапно предсърдно мъждене, средна възраст 72,3 години в кардиологичен център във Великобритания между 2014 и 2018 г. [115]. Пациентите са преглеждани от кардиолог по различни причини, включително симптоми на гръдна болка и задух, новодиагностицирано и пароксизмално ПМ, с повтарящи се преходни исхемични атаки и интервенции за коремна аортна аневризма. Не са отчетени инциденти на животозастрашаващо кървене. Според това проучване, както и при настоящото, превенцията на тромбоемболии чрез нови орални антикоагуланти при лечението на неклапно предсърдно мъждене се увеличава, докато употребата на антагонисти на витамин К намалява. Резултатът за общо на НОАК 50.7% от пациентите в настоящото проучване (2015-2016 г., на 12-и месец от проследяването) е сравним с резултатите за английския кардиологичен център от 2014 до 2018 – 42.9, 45.5, 53.7, 53.1 и 72.7%.

Още данни за тенденциите в предписването на НОАК получаваме от проучване, базирано на британската клинична практика чрез анализ на данни от Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Данните в CPRD са документирани от общопрактикуващи лекари и включват демографски данни на пациента, рецепти, диагнози и процедури [116]. В CPRD през 2013 г. са регистрирани над 11 милиона пациенти от над 670 медицински практики, с добра репрезентация по отношение на възраст, пол и етническа принадлежност. Включени в проследяването са пациенти без предходно изписване на ОАК, за период 2009 г. до 2015г., с ПМ или венозен тромбоемболизъм. От 5 417 063 пациенти, включени в кохортата на изследването, на 89 608 са предписани ОАС по време на проследяването. За целия период от 6 години 83,4% са инициирани с ВКА и 16,6% на НОАК. С ПМ са 60,1% и с ВТЕ 30,3%. С 58% се е увеличило предписването на ОАК, а с 31% е намаляло предписването

на ВКА за периода от 2009 до 2015 г. Предписването на НОАК се е увеличило значително за целия период, като от 2012 до 2015 г. със 17 пъти и са 56,5% от всички предписания за ОАК през 2015 г. Разпределението е ривароксабан (64,8%), последван от апиксабан (29,3%) и дабигатран (5,9%), докато в настоящото проучване при изписване: на синтром са 28.8%, дабигатран – 39.9%, ривароксабан – 19.5 %, апиксабан – 8.8%, общо на НОАК – 68.37%. Директното сравняване е неприложимо поради разликите във включените пациенти (пациенти с ВТЕ в британското и на такива с предходно предписани ОАК в настоящото), но се отчитат подобни тенденции по отношение повишаване предписването на НОАК [116]. Данните в CPRD отчитат промяна в характеристики на пациентите с предписани НОАК в течение на периода на проследяване, като инициираните през 2015 г. е по-вероятно да имат история на инсулт/TIA и по-рядко – сърдечно-съдови заболявания, като периферни съдови заболявания, застойна сърдечна недостатъчност и коронарна артериална болест, в сравнение с пациентите, инициирани на ВКА. За пациенти с хронично бъбречно заболяване или рак е по-малко вероятно да се предписват НОАК през първите години от проследяването, докато тези характеристики не са свързани с избор на ОАК през 2015 г. Повишеното предписване на НОАК след 2012 г. най-вероятно се дължи на разширените показания за използването им. След 2011 година в Обединеното кралство освен за първична профилактика при ВТЕ, след протезиране на ТБС и коляно, има насоки да се използват и за профилактика при НКМП. Това нарастване на предписването на НОАК се наблюдава също и в страни като Канада и Франция [117, 143].

Предписването на НОАК във времето в различни страни може да се влияе от множество други фактори, като официалните гайдлайни, обучението на предписващите лекари и тяхната информираност за новите лекарства,

разходите за лекарства и процента на възстановяване от застрахователните компании, маркетинг стратегиите на фармацевтичните фирми. Постепенното по-широко навлизане на НОАК се влияе от по-доброто познаване на редица предимства на НОАК пред ВКА: НОАК са по-ефективни в профилактиката на исхемични инциденти и по-рядко се свързват с вътречерепно кървене, без влошаване по отношение на стомашното кървене. При животозастрашаващи ситуации като кръвоизлив или операция специфичният антидот idarucizumab преустановява действието на дабигатран. За rivaroxaban действието му може да се неутрализира, като се използва концентрат на протромбинов комплекс.

Тези проучвания [115, 116, 117], както и настоящото, показват, че НОАК сега са предпочитаният антикоагулант за превенция на инсулт при НКПМ, като не се наблюдават допълнителни животозастрашаващи инциденти. Разбирането от страна на пациента, неговата сигурност също оказват положително влияние при избора на правилната терапия.

В досега излезлите ръководни препоръки, а също и в доста метаанализи и източници също е обсъждано какво включват двете скали при определяне риска от тромботични и хеморагични инциденти.

Обсъждано е, че CHA_2DS_2-VASc не включва бъбречната функция и е поставен въпросът дали трябва. При два показателя, които корелират. необходимостта е по-малка. Самият CHA_2DS_2-VASc обединява други фактори, които са свързани с бъбречната дисфункция. Такива са артериалната хипертония, диабетът, възрастта. От предходни анализи [113, 118] е ясно, че влошаването на eGFR не подобрява прогностичната стойност на CHA2DS2VASc и HAS-BLED.

Важно при пациенти с ПМ е поддържането на адекватна бъбречна функция и особено при лекуваните с перорални антикоагуланти, тъй като влошаването ѝ увеличава риска от инсулт и допълнително кървене. Известен е

потенциалният риск от свързана с варфарин нефропатия, с последствие прекратяването на антикоагулантната терапия с препарата. По-малкото намаление на eGFR при пациентите на НОАК в сравнение с тези на синтром, отчетено в настоящото проучване, се констатира и в сборен анализ на рандомизирани контролирани и реални проучвания [119]. Третиране на пациентите с NOAC може да доведе до по-нисък риск от бъбречно увреждане в сравнение с VKA или ацетилсалицилова киселина. При пациенти с ПМ и ХБЗ и лечение с НОАК спрямо варфарин рискът от инсулт и хеморагия при добър контрол на креатининов клирънс е по-нисък [120].

Намаляването на бъбречната функция е често срещано при пациенти с ПМ, лекувани с перорални антикоагуланти, което е видно от проучване, използващо голяма административна база данни в САЩ с 9769 пациенти с неклапно ПМ (2010 г./2016), сравняващо апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин за ефектите им върху 4 показателя (30% спад на eGFR, удвояване на нивото на серумния креатинин, остро бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност) [121]. НОАК, особено дабигатран и ривароксабан, могат да бъдат свързани с по-ниски рискове от влошаване на бъбречната функция, отколкото варфарин. За разлика от дабигатран и ривароксабан, апиксабан не е статистически значимо свързан с по-ниски рискове от бъбречна увреда, което се потвърждава и от анализ на резултатите в проучването ARISTOTLE, които показват по-голям спад в eGFR с апиксабан, отколкото с варфарин [122].

Италианско проучване с 1667 участници установява, че пациентите на NOACs показват по-нисък спад на бъбречната функция в сравнение с приемащите VKA. По-нисък процент на eGFR влошаване е установено във всички групи NOACs в сравнение с VKAs. Средният годишен спад на eGFR е бил -

2,11 с VKAs, -0,27 с дабигатран, -1,21 с ривароксабан и -1,32 с апиксабан. дабигатран и ривароксабан са с най-малък годишен спад, докато апиксабан е с гранична статистическа значимост. Преходът към eGFR < 50 ml/min/ 1,73 m^2 е по-нисък при пациенти, лекувани с дабигатран и апиксабан. Настоящото проучване отчита близки резултати: намаление при тези на синтром -3.70, а при пациентите, преминали на НОАК след изписването, е -1.23 [123].

От проучване в клиничната практика в САЩ с 6682 пациенти с ПМ, 2013-2016 г. (регистър ORBIT-AF II [124], изчислената гломерулна филтрация (eGFR) намалява с 3,66 ml/min/ 1,73 m^2 за варфарин; с 2,54 ml/min/ 1,73 m^2 за NOAC 30 месеца след рандомизация. Такива спадове са очаква да бъдат по-големи в рутинната практика, тъй като пациентите в клиничните изпитвания са по-млади и по-здрави. Тези резултати са близки до констатациите в настоящото проучване.

При сравняване въздействието на ривароксабан и варфарин върху бъбречната функция в САЩ (10 017 пациенти на ривароксабан {22,6% са получили намалена доза} и 11 665 на варфарин), ривароксабан изглежда е свързан с по-ниски рискове от нежелани бъбречни резултати (остра бъбречна увреда или нужда от хемодиализа [125].

Дори и при липса на лечение с варфарин или NOACs, намаляването на бъбречната функция е често с възрастта. Въпреки доказателствата за предимствата на НОАК пред ВКА за запазване бъбречната функция, все още ВКА се използват при голям брой пациенти. Допълнителни рандомизирани клинични проучвания за оценка на бъбречната функция са желателни за получаване окончателен отговор на този въпрос.

Нарастването на вероятността за исхемични инциденти, смъртност по всички причини; комбинацията между исхемични събития и смъртност по всички причини и кървене с нарастване тежестта на бъбречната увреда при

проследяването се потвърждава и от испанско проучване за промяната в бъбречната функция върху 978 пациенти в реалния живот с двегодишно проследяване [126].

Повишаването честотата на инсулт, тромбоемболизъм и инциденти на кървене с нарастване тежестта на бъбречната увреда при едногодишното проследяване се свързва с предходно датско проучване на 8962 пациенти с ПМ и ХБЗ (2000-2010 г.) [113].

Констатацията от настоящото проучване за по-големия брой исхемични събития и кървене с нарастване на степента на бъбречната увреда се корелира с резултатите от метаанализи на 10 проучвания, отговарящи на включващи критерии от 8008 рандомизирани контролирани проучвания, кохортни проучвания и серии от случаи и търсения в електронни бази данни от 1946 до 2017 г. [127]. В метаанализа за пациенти с ХБН при eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 няма разлика в резултатите за инсулт между дабигатран 110 mg, ривароксабан и едоксабан спрямо варфарин. Дабигатран (150 mg два пъти дневно) и апиксабан намаляват риска от инсулт или системна емболия значително повече от варфарин при пациенти с умерена ХБН. Едоксабан и апиксабан са свързани с намаление на броя големи кръвоизливи в сравнение с варфарин. Ривароксабан и дабигатран 110 mg и 150 mg не показват значителна разлика при голямо кървене спрямо варфарин.

Повишаването честотата на инциденти на кървене с нарастване тежестта на бъбречната увреда потвърждава предходно германско проучване, 2004/2010 г. с 13 349 пациенти от AFNET база данни [114].

За неблагоприятна прогноза (включително за смъртност) при влошаване на бъбречната функция, дори при хора, които нямат eGFR < 60, потвърждава датско проучване (2000-2010 г.) [113]. Според него влошаването на

eGFR > 4.81 ml/min/ 1,73 m^2 (за 4-ти квартил при разделяне на пациентите на квартили според промяната на eGFR) се свързва с увеличаване на инцидентите на инсулти, тромбоемболизъм, кървене и смъртност, а влошаването на бъбречната функция е независим предиктор за исхемичен инцидент и тромбоемболизъм, кървене и по-добре предсказва IS/TE от бъбречното увреждане. Спадът на eGFR с течение на времето и eGFR на изходно ниво се съчетават за оптимална прогноза за риск от кървене. Влошаването на eGFR, водещо до по-лоша прогноза, при възрастни хора с ПМ в напреднала възраст с множество съпътстващи заболявания и приемани лекарства е логично и очаквано наблюдение. В датското проучване пациентите в групата с бързо намаляваща eGFR имат по-висока изходна стойност в сравнение с другите квартили, което показва, че изходният креатинин не дава достатъчно информация за състоянието на бъбреците при пациентите с ПМ, а е необходимо изчисляване на eGFR при проследяване на бъбречната функция. Комплексното лечение на ПМ, чрез контрол на честотата и ритъма, лекуване на сърдечната недостатъчност (при намалена или запазена фракция на изтласкване), сърдечно-съдовите лекарства могат да подобрят сърдечния дебит и бъбречната перфузия и да доведат до по-добър клиничен отговор.

Нормалната или леката бъбречна дисфункция в началото не изключва развитие на тежка бъбречна недостатъчност по време на проследяването, като 20% от пациентите демонстрират намаление на eGFR от > 10 ml/min/ 1,73 m^2 според друго проучване [126].

Препоръките за редовно мониториране на бъбречната функция при пациенти с предсърдно мъждене на терапия с орални антикоагуланти са: поне веднъж годишно при всички пациенти; всеки 6 месеца при пациенти в напреднала възраст (≥ 75 години); и всеки 10 месеца CrCl, ако CrCl ≤ 60 ml/min/ [128]. От испанско проучване има данни за приложението на препоръките за

мониториране на бъбречната функция в реалния живот и влиянието на честотата на мониториране върху решенията за предписани ОАК след година на проследяване [129]. От проучване в клиничната практика в САЩ 6682 пациенти с ПМ 2013-2016 г. (регистър ORBIT-AF II), около една четвърт са имали > 20% спад в CRCL по време на 2-годишно проследяване, като около 3,7% от лекуваните с НОАК отговарят на критериите за насока за намаляване на дозата, но от тях само при 20,1% всъщност тя е понижена [124]. Такива проучвания биха били информативни, ако се направят и за България. Населението на страната застарява, все повече от пациентите имат повече от едно придружаващо заболяване, което от своя страна влошава бъбречната функция.

По-високата честота на исхемични и хеморагични усложнения в хода на провежданата терапия със синтром в сравнение с НОАК, отчетена в настоящото проучване, може да се изследва в бъдещи проучвания, специално за групата на пациенти с умерена и тежка степен на бъбречна недостатъчност. Такова проучване за ривароксабан срещу варфарин е проведено през 2015/2017 г. за 347 пациенти в Италия. При него са регистрирани повече исхемични събития и епизоди на кървене в групата на варфарин [130], което за пореден път доказва превъзходството на НОАК пред ВКА.

Новите перорални антикоагуланти демонстрират, че не са по-малоценни, имат по-добра безопасност, по-добра ефикасност и удобство в сравнение с антагонистите на вит. К. Тези резултати са в съответствие с изводите от големите проучвания (ARISTOTLE, ROKET AF и RE-LY), сравняващи НПАК с ВКА, и регистрите за пациенти с НКПМ (GLORIA™-AF Registry и други). Делът на пациентите, третирани с НОАК, значително надвишава този

на третираните с ВКА. Въпреки предпочитанието към НОАК, ВКА все още широко се използват при пациентите в общата медицинска практика, достигнали до хоспитализация в кардиологично отделение.

От решаващо значение за приемането на антикоагулант, както и за спазването на режима продължително време, са познаването и разбирането на рисковете, свързани с ПМ и ползата от антикоагулацията за предотвратяване на инсулт. Множество проучвания показват, че пациентите са лошо информирани, не разбират ползата и риска, свързани с профилактиката на инсулта чрез терапия с ОАК. Достъпната и достатъчна информация, обучението, информираното решение, както и предпочитанията на пациентите са от съществено значение за приема на ОАК. Здравната грамотност, насърчаването и желанието на човека да се информира, разбирането са в основата на това пациентите, неприемащи орална антикоагулация, да започнат прием, като при всеки контакт се обръща внимание на лечението с ОАК.

По-високата честота на исхемични и хеморагични усложнения в хода на провежданата терапия със синтром демонстрира ограниченията на лекуващите специалисти в поддържането на INR контрол в терапевтичен прозорец и поради високата честота на лекарствени и други взаимодействия.

Поради включване в проучването само на пациенти от една клиника и за ограничен период не е подходящо да се заяви кой НПАК е най-добър. Полезно е да се обмисли създаване на национална база данни за проследяване лечението на пациентите с НКПМ.

В. Насоки за бъдеща работа и въпроси, изискващи изясняване

Едно наскоро открито заболяване, свързано с приема на антикоагуланти при пациенти с ПМ, е антикоагулант-свързаната нефропатия (Anticoagulant-related nephropathy, ARN). Това е наскоро открита причина за остра бъбречна

увреда и евентуално за прогресивна ХБН, която се среща при пациенти, получаващи орална антикоагулантна терапия, а именно Warfarin или НОАК [131]. Препоръките на авторите са за използване на бъбречната биопсия за установяване на пациентите с антикоагулант-свързаната нефропатия (ARN). Указанията са приемащи варфарин да преминат към НОАК, а на пациентите, получаващи НОАК, да им се намали дозата. Ако бъбречната биопсия разкрие първична или вторична гломерулопатия, но не и наслагване на антикоагулант- свързаната нефропатия (прекален гломерулен кръвоизлив, несъразмерен със степента на гломерулно увреждане), може да е достатъчно да се продължи антикоагулацията, докато се лекува гломерулно възпаление. Това е едно заболяване, за което са необходими допълнителни проучвания и насоки към лекуващите предсърдното мъждене.

От многоцентрово, наблюдателно, ретроспективно проучване на 347 пациенти с ХБН етап 3b-4 (съгласно насоките на KDIGO) от 8 кардиологични амбулаторни клиники в Италия, между май 2015 г. и октомври 2017 г. има данни, че употребата на rivaroxaban се свързва с намаляване на отлагането и прогресията на калцификацията на сърдечната клапа в сравнение с варфарин [132]. Калцификацията на сърдечната клапа е оценявана чрез стандартна трансторакална ехокардиография. Rivaroxaban в сравнение с варфарин намалява калцификациите на митрална и аортна клапа, независимо от степента на калцификациите в изходното ниво. Употребата на rivaroxaban също е свързана със значително намаляване на С-реактивния протеин (CRP) по време на проследяването. В бъдещите проучвания на предимствата и недостатъците на НОАК са необходими допълнителни анализи в тази насока.

Захарният диабет остава социалнозначимо заболяване, което само по себе си повишава риска от сърдечно-съдов инцидент във всички възрастови

групи. Диабет тип 2 е независим рисков фактор както за инсулт, така и за предсърдно мъждене. В условията на ПМ, диабет тип 2 е независимо свързан с 2 до 3,5% увеличение на абсолютната честота на инсултите годишно. В настоящото проучване не е обърнато достатъчно внимание на групата пациенти със ЗД. Захарният диабет е рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и е свързан с 2 до 4 пъти по-висока смъртност. В настоящото проследяване групата пациенти с придружаващо заболяване ЗД са 55 (25.6%). От тях на перорална терапия са 47 (21.9), на инсулинолечение – 8 (3.7), като тази група е прекалено малка за извеждане на статистически значими зависимости. Със захарен диабет са 25 мъже и 30 жени. От статистическия анализ се установява тенденция диабетът да е предиктор за последващи исхемични събития. Пациентите с бъбречна дисфункция по-често са диабетици на инсулинова терапия.

От американско проучване [133], в което ретроспективно са проучени 963 648 възрастни, получаващи грижи в системата за здравеопазване на американските ветерани от 2002 до 2014 г., със средното проследяване от 8 години, се получава информация за значимата свързаност между захарен диабет и хемоглобин A1c (HbA1c) със смъртност по всички причини и смъртност от ССЗ.

Има припокриване в патофизиологиите на ПМ и ЗД тип 2. От анализ за подгрупата пациенти с диабет тип 2, включени във фаза 3 на клинични изпитвания на НОАК за превенция на артериална тромбоемболия при ПМ [134], се отбелязва по-голямата абсолютна полза от НОАК при пациенти с тип 2 диабет и препоръки за стратификация на риска, както и терапия за пациенти с ПМ и диабет тип 2. Този анализ подчертава повишения тромбоемболичен риск при ПМ и диабет тип 2.

От големите клинични проучвания, сравняващи НОАК с ВКА за предотвратяване на инсулт при предсърдно мъждене, е получена информация за тяхната ефикасност и безопасност, като немалък процент от включените пациенти са с придружаващо заболяване захарен диабет [10, 11, 12, 13]. В проучването ARISTOTLE (Apixaban) се наблюдава значително намаляване на инсулта и системната емболия, смъртност по всички причини и кървене, в полза на апиксабан в сравнение с варфарин за пациенти с предсърдно мъждене и поне един допълнителен рисков фактор за инсулт [135]. След проучване въздействието на диабета върху резултатите за ефекта на апиксабан в сравнение с варфарин при пациенти с ПМ, със и без диабет, в проучването ARISTOTLE 24,9% са имали диабет, като пациентите с диабет са по-млади (69 срещу 70 години), по-често са с анамнеза за коронарна артериална болест (39 срещу 31%), бъбречна дисфункция (60 срещу 52%) и по-високи средни CHADS2 (2,9 срещу 1,9) и HAS-BLED резултати (1,9 срещу 1,7), отколкото пациентите без диабет. При пациентите с диабет, получаващи апиксабан, се отчитат по-ниски нива на инсулт или системна емболия, смъртност от всички причини и сърдечно-съдова смъртност в сравнение с пациентите, получаващи варфарин [135]. Честотата на миокарден инфаркт е близка за пациентите, получаващи апиксабан или варфарин. При пациентите без диабет се установява значително намаляване на случаите на тежко кървене с апиксабан в сравнение с варфарин, докато при пациентите с диабет не се открива статистическа значимост. При пациентите с диабет се отчита по-висок процент на кървене от храносмилателния тракт и вътреочно кървене в сравнение с тези без диабет.

От вторичен анализ на проучването ROCKET AF са получени данни за безопасността и ефикасността на ривароксабан срещу варфарин при пациенти с НКПМ и диабет, с крайни точки за ефикасност (инсулт и системен емболизъм) и безопасност (голямо или клинично значимо кървене) [136]. При ROCKET AF 40% от пациентите са с диабет, като са били по-млади, повечето със затлъстяване, с повече персистиращо ПМ, но по-малко са имали предходен инсулт. Относителната ефективност на ривароксабан и варфарин за профилактика на инсулт и системна емболия е сходна при пациенти със и без диабет. Безопасността на ривароксабан срещу варфарин по отношение на голямо кървене, клинично значимо кървене и вътремозъчен кръвоизлив не е зависима от наличието на диабет. Коригираните изследователски анализи предполагат 1,3, 1,5 и 1,9 пъти по-високи 2-годишни нива на инсулт, съдова смъртност и миокарден инфаркт при пациенти с диабет. Изводът за относителната ефикасност и безопасност на ривароксабан спрямо варфарин, сходна при пациенти със и без диабет, подкрепя употребата на ривароксабан като алтернатива на варфарин при пациенти с диабет и ПМ.

От анализ на данни за застрахователни искове от периода от 2011 до 2016 г. в САЩ за сравнение ефективността и безопасността на ривароксабан срещу варфарин, ривароксабан има ефективност и безопасност поне толкова добри, колкото тези на варфарин при хора с диабет и неклапно предсърдно мъждене, лекувани в рутинната клинична практика [137]. Анализирани са данни за 5517 пациенти от двете групи без предходно приемане на антикоагулант, проследявани за период от 1,7 до 2,7 години, като част от тези на ривароксабан приемат намалена доза. Ривароксабан е свързан с незначително намаляване на инсулта или системната емболия и исхемичния инсулт в сравнение с варфарин. Не са наблюдавани разлики при епизодите на го-

лямо кървене. Подобни резултати са установени, когато анализът е ограничен до пациенти на стандартна доза ривароксабан. Намалената доза ривароксабан е свързана със значително намален риск от инсулт или системна емболия и исхемичен инсулт, без увеличаване на големия риск от кървене.

Необходими са допълнителни проучвания (настоящето проучване би могло да бъде продължено с насоченост пациенти от групата с диабет тип 2) за оценка на потенциалните ползи от антикоагулацията за всички пациенти, които имат и двете заболявания, и потенциала за невитамин К орални антикоагуланти да имат по-големи ползи от рисковете пред антагонистите на витамин К.

Направен е метаанализ [138] за безопасността и ефикасността на НОАК спрямо ВКА при ПМ и захарен диабет (DM) за съобразяване стратегията за орална антикоагулация. В него са включени 4 рандомизирани проучвания фаза III, сравняващи НОАК и варфарин при пациенти с НКПМ, с общо включени 18 134 пациенти със ЗД и 40 454 без, за които е оценена честотата на инсулт или системна емболия, исхемичен инсулт, голямо кървене, вътречерепно кървене и сърдечно-съдова смърт. При използване на НОАК спрямо варфарин честотата на инсулт/системен емболизъм при диабетици е 3,15% срещу 3,95%; RR 0,80, а при пациенти без диабет 3,08% срещу 3,73%; RR 0,83, като абсолютното намаляване на риска е подобно при пациенти със или без ЗД. Не е установена зависимост между състоянието на диабет и ползите от НОАК спрямо исхемичен инсулт, голямо кървене или вътречерепно кървене. Абсолютното намаление на сърдечно-съдовата смъртност с НОАК спрямо варфарин е по-високо при пациенти с диабет – 4,97% срещу 5,99%; RR 0,83, отколкото при недиабетните – 1,02% срещу 0.27%. Резултатите от

този метаанализ подкрепят безопасността и ефикасността на NOACs в сравнение с варфарин при пациенти с диабет и НКПМ. В този аспект е добре настоящото проучване да бъде продължено с изследване на група пациенти със ЗД в реалната практика [138].

От национално ретроспективно кохортно проучване, базирано на Тайванската национална база данни, за 20 967 и 5812 пациенти с ПМ и диабет, приемащи NOAC или варфарин, от 2012 г. до 2017 г., са получени данни за ефективността, безопасността и неблагоприятните клинични събития [139]. Изводите са, че НОАК са свързани с по-нисък риск от големи нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events MACE), големи нежелани събития на крайниците (major adverse limb events MALE) и голямо кървене в сравнение с варфарин. НОАК намаляват MACE при пациенти над ≥ 75, но не и при тези на възраст < 75 години и при пациенти с исхемична болест на сърцето в сравнение с тези без ИБС. За големите нежелани събития на крайниците предимството от намаляването на риска за NOAC пред варфарин се наблюдава и при високорискови подгрупи, като възраст ≥ 75 години, хронично бъбречно заболяване, ИБС, заболявания на периферните артерии или употреба на съпътстващи антитромбоцитни лекарства. При пациентите с диабет и ПМ НОАК са свързани с по-нисък риск от тромбоемболия, големи кръвоизливи и големи нежелани събития в крайниците, отколкото варфарин [139].

При допълнителен поданализ за ефективност и безопасност, базиран на Тайванската национална база данни, за подгрупата пациенти, приемащи ривароксабан спрямо варфарин за профилактика на големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE) и големи нежелани събития на крайниците при пациенти с диабет тип 2 и неклапно предсърдно мъждене, изводите са, че ривароксабан е свързан с по-ниски рискове за MACE и MALE в сравнение

с варфарин, без значителна разлика при събития на голямо кървене [140]. Използвани са данни на MarketScan от януари 2012 г. до декември 2017 г. за пациенти, неприемали преди това антикоагуланти, с НКПМ и диабет, лекувани с ривароксабан или варфарин. Пациентите са били проследявани до MACE, MALE или голямо кървене, спиране/смяна на антикоагуланта, прекратяване на застраховката или липса на данни. В анализа са включени 10 700 потребители на ривароксабан и 13 946 потребители на варфарин. Средният CHA_2DS_2-VASc на пациентите е 4 (между 3 и 5), а продължителността на проследяване е 1,4 (между 0,6 и 2,7) години. Единадесет процента от пациентите са имали периферна артериална болест, 5,1% – коронарна артериална болест и 5,1% – предходно MALE. Ривароксабан е свързан с 25% намален риск от MACE и 63% намален риск от MALE в сравнение с варфарин. Основният риск от кървене не се различава значително между кохортите [140].

Подобни анализи биха могли да се направят за България въз основа на данните, събирани от Национална здравна каса и регистрите на общопрактикуващите лекари.

С публикуването през 2020 г. на последните препоръки относно показатели за качество на грижите и резултатите от тях при възрастни с предсърдно мъждене [141] може да се очаква, че с тяхното навлизане в практиката ще се подобри качеството на грижите при ПМ. Изброени са 17 основни и 17 вторични качествени показателя за диагностика и управление на ПМ, групирани в шест области: оценка на пациента, антикоагулация, контрол на честотата, контрол на ритъма, управление на рисковите фактори и резултати. Групата показатели за оценка на пациента (на изходно ниво и проследяване) включва: част от пациентите с оценка на кардиоемболичния риск CHA_2DS_2-

VASc; дял на пациентите с оценка на риска от кървене HAS-BLED; част от пациентите с редовно мониториране на серумен креатинин (или креатининов клирънс); процент от пациентите > 65 години с рискови фактори за ПМ със скрининг с проверка на пулса, с последващо потвърждение с 12-канално ЕКГ; дял на пациентите с епизоди на предсърдно трептене (над 180 в минута); част от пациентите с криптогенен инсулт, които са били изследвани за ПМ; дял на пациентите с ЕКГ документирано ПМ; участие на пациентите в споделено вземане на решения, когато се решава стратегията за лечение. Показатели за оценка на антикоагулацията: дял на пациентите, на които е предписана подходяща антикоагулация според оценката на CHA_2DS_2-VASc; процент на пациентите с резултат CHA_2DS_2-VASc 0 за мъже и 1 за жени, на които неподходящо е предписана дългосрочна антикоагулация; процент на пациентите с подходяща антикоагулация (TTR > 70% за антагонисти на витамин К, подходяща доза за НОАК според препоръките на производителя). Показатели по контрол на честотата: дял на пациентите с перманентно ПМ (когато не се планира опит за възстановяване на синусовия ритъм), на които неподходящо са предписани антиаритмични лекарства; процент на пациентите с LVEF < 40%, на които са предписани неподходящо недихидропиридинови блокери на калциевите канали. Критерии за контрол на ритъма: дял на пациентите със структурно сърдечно заболяване, на които са предписани неподходящи антиаритмични лекарства от клас IC; част на пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване, на които е предписан неподходящо соталол; процент пациенти със симптоматична пароксизмално или персистиращо ПМ, на които се предлага катетърна аблация след неуспех на или непоносимост към антиаритмично лекарство от клас I или клас III и други. При управление на рисковите фактори се препоръчва тяхното активно оценяване и документиране. Голяма част от тези рискови фактори са свързани с начина на живот

– тютюнопушене, затлъстяване, физическа неактивност, прием на алкохол, сънна апнея, хипертония и лош гликемичен контрол. Резултатите се оценяват в три подгрупи: Последици от заболяването: годишен процент на смъртност от всички причини, исхемичен инсулт или преходна исхемична атака, сърдечно-съдова смъртност, сърдечно-съдови хоспитализации, тромбоемболични събития, честота на докладвана от клиницистта оценка на състоянието на симптомите; Последици от лечението: годишен процент на животозастрашаващи или големи кръвоизливи, свързани с лечението 30-дневна смъртност, лекарствено свързани сериозни нежелани събития, годишен процент на хеморагични инсулти; Резултати, докладвани от пациента: процент на пациентите с оценка на качеството на живот, с докладвана от пациента оценка на състоянието на симптомите, с оценка на физическата функция, с оценка на емоционално благополучие (включително тревожност и депресия), с оценка на когнитивната функция. В бъдеще може да се продължи събирането на данни по модела на настоящото проучване, с оценка подобрение на изходните резултати след запознаване на лекуващите ПМ в процеса на продължаващото обучение с тези качествени показатели [141] и с тяхното прилагане.

Необходимо е ограниченията за прилагане на антикоагуланти – директни и индиректни, да се сведат до минимум; Да се улесни тяхното лабораторно контролиране в условията на обща практика; Да се разшири техният терапевтичен диапазон; Да се определят групи пациенти, подходящи за директни и индиректни антикоагуланти по възраст и пол, с придружаващи заболявания; Да се намалят страничните ефекти при продължително използване на дадена група, рисковете от кървене, като се използва антидот при предо-

зиране или спешна голяма хирургична интервенция; Да се сведат до минимум ограниченията и да се постави акцент върху възможностите на антикоагулантната терапия и предотвратяването на усложненията от предсърдно мъждене в условията на общата практика.

Клиничното проучване на предсърдното мъждене трябва да бъде продължено с висок интензитет с цел натрупване на повече опит за това как в реалния свят моделите на лечение повлияят на пациентите и с какви резултати.

6. ПРИНОСИ НА НАУЧНИЯ ТРУД

Оригинален

Това е първото проучване у нас, опитващо се да изведе показател за висок риск (бъбречна дисфункция), определен на база затруднения от практикуващи медицински специалисти в анкетно проучване и чрез проследяване на нейната динамика и на прескрипционните промени в рамките на едногодишно проследяване. Докладваните данни са първи за нашата страна, изследващи динамиката на бъбречната увреда при предсърдно мъждене в контекста на наблюдаваните исхемични усложнения и смъртност.

Потвърдителен

1. Потвърждава се високата честота на рисков профил и полиморбидност сред включената популация пациенти с предсърдно мъждене, както и нейното значение при определяне дългосрочната прогноза.

2. Потвърждава се, че при пациенти с предсърдно мъждене захарният диабет, сърдечната недостатъчност и бъбречната увреда, предшестващият инсулт/системен емболизъм и коронарна болест с преживян остър коронарен синдром представляват предиктори на исхемични инциденти/смърт.

3. Проучването потвърждава благоприятния резултат от проведените широкомащабни проучвания с орални антикоагуланти при предсърдно мъждене, като дообогатява получените резултати в контекста на прогресията на бъбречната увреда.

4. Препотвърждава се значението на определени фактори, свързани с непридържане към терапията с ОАС – полиморбидност, комплексни режими, вид антикоагулантна терапия и други.

7. ИЗВОДИ и ПРЕПОРЪКИ

Изводи

7.1. Проведеното анкетно проучване сред две групи медицински специалисти – ОПЛ и кардиолози, установява значителна степен на несигурност при употребата на ОАС при някои клинични сценарии:

А. предсърдно мъждене и съпътстваща клапна патология

Б. Предсърдно мъждене и нужда от комбинирана терапия ОАС и антиагрегант

В. Предстояща оперативна интервенция и необходимост от бриджинг терапия с хепарин

Г. Съпътстващ коморбидитет с водещо значение на бъбречна дисфункция.

7.2. Проведеното проучване сред неселектирана група болни с предсърдно мъждене в Клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Света Анна“ за периода от 1 януари 2015 г. до 31 декември 2015 г. с включване на пациенти в продължение на 12 месеца, проследяване 12 месеца до 31 декември 2016 г., установява значим брой съпътстващи заболявания, клинични прояви на сърдечна недостатъчност и висока степен на бъбречна увреда. Съгласно изследвания контингент мнозинството от пациентите са с персистиращо предсърдно мъждене, като избраната терапевтична стратегия включва контрол на камерната честота и оптимизиране на антикоагулантната терапия.

7.3. Независимо от инициирането на антикоагулантна терапия при хоспитализацията на пациентите, честотата на непридържане към терапията на 6-и и 12-и месец достига 15%. Основни причини за непридържане към терапията с ОАС са цената на медикаментите, съпътстващата патология и комплексни случаи, реекспорт, налагащ преминаването от един на друг медикамент, както и трудностите в дозировката на медикамента.

7.4. Бъбречна дисфункция, дефинирана като eGFR < 60 ml/min, се наблюдава изходно при 55.8% от включените пациенти и нараства до 59.7% в края на едногодишния период при среден спад 2.05 ml/min. Напредналата възраст, високата оценка по рискови скали, давностната артериална хипер-

тония, съпътстващата сърдечна недостатъчност и клапна патология, захарният диабет са фактори, асоциирани с изходна бъбречна увреда при пациентите с предсърдно мъждене.

7.5. Полиморбидността, изходната липса на антикоагулантна терапия, както и терапията със синтром представляват предиктори на ускорен ход на бъбречната увреда при персистиращо предсърдно мъждене.

7.6. По-висок CHA_2DS_2-VASc и HASBLEED, захарен диабет, сърдечна недостатъчност и бъбречна увреда, предшестващ инсулт/системен емболизъм и коронарна болест с преживян остър коронарен синдром представляват предиктори на исхемични инциденти/смърт в рамките на едногодишно проследяване.

7.7. Не само изходната бъбречна дисфункция, но по-важно, динамиката на показателя в рамките на проследявания период, са предиктор за смъртност. В тази връзка установяваме диференциран аспект в зависимост от избора на антитромбозна терапия – НОАК срещу ВКА срещу липса на терапия.

Препоръки

Препоръчително е в бъдеще ограниченията за прилагане на антикоагуланти – директни и индиректни, да се сведат до минимум; Да се улесни тяхното лабораторно контролиране в условията на обща практика; Да се разшири техният терапевтичен диапазон; Да се определят групи пациенти, подходящи за директни и индиректни антикоагуланти по възраст и пол, с придружаващи заболявания. Желателно е намаляване на страничните ефекти при продължително използване на дадена група, на риска от кървене, използване на антидот при предозиране или спешна голяма хирургична интервенция; Свеждане до минимум на ограниченията и поставяне на акцент върху възможностите на антикоагулантната терапия и предотвратяване на усложненията от предсърдно мъждене в условията на общата практика.

Препоръчваме: Да се изготви алгоритъм за лечение при определен тип пациенти; Да се разшири ролята на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждене чрез откриване и овладяване на рисковите фактори и

придружаващите сърдечно-съдови болести, с пълно участие на добре информирани пациенти, при възможност от мултидисциплинарни екипи, осигуряващи достъп до всички възможности и технологични инструменти под ръководството на личните лекари от общата медицинска практика.

От последните препоръки за лечение на ПМ, 2020 година [142], освен на интегрирания подход от мултидисциплинарни екипи със съдействието на пациента, се обръща специално внимание на качествените показатели в шест области от грижата за пациентите с ПМ. Използвайки интегрирания подход и качествените показатели, би се постигнало по-добро придържане към препоръките от гайдлайните, оценка на качеството на грижите за пациентите с ПМ и идентифициране на стратегия за подобряване на качеството.

Продължаващото обучение на лекарите и непрекъснатото усъвършенстване на Препоръките за поведение при ПМ от Европейското дружество по кардиология (ESC) водят до по-добър избор на лечение и превенция.

Централна роля в процеса на терапията трябва да имат пациентите чрез промяна на начина им на живот и придържане към доказана терапия. Информирани и независими пациенти трябва да разберат задълженията и отговорностите си в процеса на оказване на помощ и в споделено вземане на решение,

Уместно е да се провежда проучване как се променят информираността и предпочитанията на специалистите, лекуващи ПМ, през определени интервали.

8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. Величкова А. Профилактика на инсулт и системен емболизъм чрез НОАК, ВКА и хепарин през погледа на две групи лекари – кардиолози и фамилни лекари (ОПЛ). Обща медицина, № 4, 2015.

2. Постаджиян А., **Величкова А**. Разграничаване между клапно и неклапно предсърдно мъждене, Лекарска практика, № 6, 2015.

3. **Николаева А**, Постаджиян А. Навлизането на антидоти за НОАК – едно ново начало. Медицински журнал УМБАЛ „Св. Анна“, № 1, 2016, 14-18.

4. **Николаева А**. Пациент с неклапно предсърдно мъждене НКПМ – клиничен случай и преглед на литературата Медицински журнал УМБАЛ „Св. Анна“, № 2, 2016, 23-27.

5. **Николаева А**. По-добър контрол на артериалното налягане чрез фиксирана комбинация, Наука Ендокринология, № 4, 2016.

6. **Николаева А**, Прокопова Р, Раев Д. Неинвазивна оценка на хемодинамичния статус с импеданскардиография. Медицински журнал УМБАЛ „Св. Анна“, № 3, 2017.

7. **Николаева А**, Прокопова Р, Раев Д. Неинвазивна оценка на хемодинамичния статус при оптимално контролирани хипертоници. Медикарт, 4 мес., 2018.

8. **Николаева А**. Дислипидемии – оценка на риска и лечение Медикарт, 6 мес. 2018 г.

9. **Николаева А**, Постаджиян А. Предсърдно мъждене – профилактика на инсулт и системен емболизъм чрез НОАК, ВКА и хепарин. GP NEWS № 2, 2019.

10. **Velichkova A**, Postadjian A, Karamfiloff K, Staneva M Anticoagulation in atrial fibrillation – the choice of a group of Bulgarian physicians 2015 and 2017, Доклади на БАН, 74 № 8,август 2021 г.

Постери

1. Постаджиян А, **Величкова А**. Предизвикателства в терапевтичния подход при пациенти с ПМ, лекувани с антагонисти на вит. К, XIV НК по кардиология, 02.10.2014 г.

2. Прокопова Р, **Николаева А**. Неинвазивна оценка на хемодинамичния статус при оптимално контролирани хипертоници XV НК по кардиология, 06-09.10.2016 г.

3. **Николаева А**, Постаджиян А. Пероралните антикоагуланти за превенция на тромбоемболизъм при пациенти с НКПМ, XV НК по кардиология, 06-09.10.2016 г.

Участия и абстракт

1. Клиничен случай: Пристъп на предсърдно мъждене и НОАК – Конгрес Виена SPAF академия 01.2019 г.

9. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014;129:837–847.
2. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. Am J Cardiol 2013;112:1142–1147.
3. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. Circulation 2012;126:e143–146.
4. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol 2013;167:1807–1824.
5. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998;82:2N–9N.
6. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. Int J Cardiol 2013;167:2412–2420.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12:1360–1420.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; 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. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ ehs253
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A,

Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806–817.

10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al- Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–992.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–891.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875–1876.
13. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Circulation 2012;125:669–676.
14. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. Stroke 2013;44:3103 – 3108.
15. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin vs. aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:493–503.
16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. Eur Heart J 2012;33:1500–1510.
17. Paulus Kirchhof Stefano Benussi Dipak Kotecha Anders Ahlsson Dan Atar Barbara Casadei Manuel Castella Hans-Christoph Diener Hein Heidbuchel Jeroen Hendriks 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS Eur Heart J, 2016, 37(38), 2893–2962,

18. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fib- rillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J 2013;34: 2746–2751.
19. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213–220.
20. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contem- porary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2015;4:e001486.
21. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042–1046.
22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Preva lence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in At- rial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.
23. Даскалов Т, Паникян М. Национален ретроспективен многоцентров епидемиологичен регистър за честотата на предсърдното мъждене. Българска кардиология. 2010, 14, 1.
24. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:313–320.
25. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–953.
26. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Gamra H, Alam S, Ponikowski P, Lewalter T, Rosenqvist M, Steg PG. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:632–639.
27. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implica- tions for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;64:2222–2231.
28. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and

cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2050–2060.

29. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. J Am Coll Cardiol 2000;36:2242–2246.
30. Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD Jr, Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA. The natural history of lone atrial flutter. Ann Intern Med 2004;140:265–268.
31. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation 2007;115:3050–3056.
32. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Athero- sclerosis Risk in Communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:620–625.
33. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). Eur Heart J 2006;27:96–106.
34. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004;292:2471–2477.
35. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:1598–1603.
36. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96:2455–2461.
37. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. Eur Heart J 2014;35:1205–1214.
38. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, Lip GY, Narkiewicz K, Parati G, Redon J, Schmieder R, Tsioufis C, Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position pa- per of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2012;30:239–252.
39. Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, Shiota T. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fib- rillation: an echocardiographic study. Echocardiography 2009;26:885–889.

40. Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, Matsukida K, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. Circ J 2002;66:913-916.
41. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. Am J Cardiol 2012;110:1071.42.
43. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014, doi 10.2459/JCM.
44. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardio- vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol 2014;114: 1217-1222.
45. https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/, достъп януари 2018 г.
46. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. Europace 2015;17:1023–1029.
47. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. Europace 2015;17:207–214.
48. Friberg L, Engdahl J, Frykman V, Svennberg E, Levin LA, Rosenqvist M. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). Europace 2013;15:135–140.
49. Tran HN, Tafreshi J, Hernandez EA, Pai SM, Torres VI, Pai RG. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. Curr Cardiol Rev 2013;9:55–62.
50. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc 2016;5:e002950.
51. Hendriks JM, de Wit R, Vrijhoef HJ, Tieleman RG, Crijns HJ. An integrated chronic care program for patients with atrial fibrillation: study protocol and methodology for an ongoing prospective randomised controlled trial. Int J Nurs Stud 2010;47:1310–1316.
52. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;147:590–592.

53. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, Hess PL, Guasch E, Halperin JL, Kirchhof P, MD GC, Camm AJ. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? J Am Heart Assoc 2014;3:e001179
54. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E, BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC).Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:493–503.
55. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. Lancet Neurol 2012;11:225–231.
56. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. JAMA 1998;279:1273–1277.
57. Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA_2DS_2-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. Thromb Haemost 2015;114:826–834.
58. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA_2DS_2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? JAm Coll Cardiol 2015;65:635–642.
59. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Vilchez JA, Valdes M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA_2DS_2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2013;62:2199–2204.
60. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138:1093-1100.
61. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-867.
62. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. Stroke 2013;44:3103-3108.
63. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation

depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation 2008;118:2029-2037.

64. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S, ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066-2078.
65. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:968-977.
66. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM.Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. Thromb Res 2009;124:37-41.
67. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010;376:975-983.
68. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S, RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. Circulation 2013;128:2192-2201.
69. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD,Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
70. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H et al Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With atrial Fibrillation and Valvular heart Disease Circulation 2016;134:589–598.
71. Ксарелто – кратка характеристика на продукта, http://www.ema.europa.eu достъп януари 2018 г.
72. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–891.
73. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, Becker RC, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. J Am Heart Assoc 2014;3:e000521.

74. Eliquis – кратка характеристика на продукта, https://ec.europa.eu/ health/documents/community register /2013/20130826126436/anx_126436_bg.pdf достъп януари 2018 г.
75. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al- Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J,Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–992.
76. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-817.
77. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L,Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. J Am Coll Cardiol 2014;63:2141-2147.
78. Едоксабан – кратка характеристика на продукта, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_bg.pdf, достъп януари 2018 г.
79. Постаджиян А, Баланс между ефикасност и безопасност на НОАК, какво показват данните от клиничните проучвания? В: Съвременни акценти в сърдечната и съдовата патология, 2014. Под ред на Е. Трендафилова и Б. Георгиев. Арбилис, 2015, 165-174.
80. National Quality Registry Network, American Medical Association, https://www.abms.org/media/1358/what-is-a-clinical-data-registry.pdf, достъп 22.02.2018.
81. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. PLoS One 2013;8:e63479.
82. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). Am Heart J 2012;163:13-19.e1.
83. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M et al Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. Am Heart J. 2018 Apr;198:55-63.

84. Hecker J, Marten S, Keller L et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thromb Haemost 2016;115:939-949.
85. Golwala H, Jackson LR 2nd, Simon DN et al. Racial/ethnic differences in atrial fibrillation symptoms, treatment patterns, and outcomes: insights from Outcomes Registry for Better Informed Treatment for Atrial Fibrillation registry. Am Heart J 2016;174:29–36.
86. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. Am Heart J 2014;167:601–609.
87. Haeusler KG, Gerth A, Limbourg T et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany – results from the German AFNET registry. BMC Neurol 2015;15:12.
88. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. Thromb Haemost 2011;105:1010–1023.
89. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2011;58:493–501.
90. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016 Apr 7;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
91. Centers for Disease Control and Prevention https://www.cdc.gov/dhdsp/evaluation_resources/pcnasp-evaluation-summary.htm, достъп 2018 г.
92. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Brette S et al. Atrial fibrillation management strategies in routine clinical practice: insights from the international RealiseAF survey. PLoS One 2016;11:e0147536.
93. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention oF thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace 2014;16:6-14.
94. Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H et al. Differences among Western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. Thromb Haemost 2014;111:833–841.

95. De Caterina R, Ammentorp B, Darius H et al. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. Heart 2014;100:1625–1635.

96. Трендафилова Е, Как лекуваме ПМ в България. REALISE AF България. XIII Национален конгрес по кардиология. 4-7 октомври 2012.

97. Постаджиян А, Кофинов Р, Димитров Ст. Предизвикателства в терапевтичния подход при пациенти с предсърдно мъждене, лекувани с антагонисти на витамин К. Част I – Дизайн на проучването и епидемиологични данни. Българска кардиология, 2014: 3: 18-24.

98. Постаджиян А, Кофинов Р, Димитров Ст. Предизвикателства в терапевтичния подход при пациенти с предсърдно мъждене, лекувани с антагонисти на витамин К. Част II – Рискови скали и ограничение при употребата на антагонисти на витамин К. Българска кардиология, 2014: 3: 25-44.

99. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljugic Z, Manola S, Music L, Musetescu R, Badila E, Mitic G, Paparisto V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bijedic A, Brusich S, Lip GY & the BALKAN-AF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan Region: The BALKAN-AF Survey. Sci Rep 2016; 6: 20432. ISSN 2045-2322.

100. Potpara TS, Trendafilova E, Dan GA, Goda A, Kusljugic Z, Manola S, Music L, Gjini V, Pojskic B, Popescu MI, Georgescu CA, Dimitrova ES, Kamenova D, Ekmeciu U, Mrsic D, Nenezic A, Brusich S, Milanov S, Zeljkovic I, Lip GY & the BALKAN-AF Investigators. The patterns of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) use in patients with atrial fibrillation in seven Balkan countries: a report from the BALKAN-AF Survey. Adv Ther 2017; 34(8): 2043-2057. ISSN 1865-8652.

101. Trendafilova E. on behalf of Bulgarian investigators in BALKAN-AF. Epidemiology and therapeutic strategies in the AF patients in Bulgaria: data from the BALKAN-AF survey. General Medicine 2019;2:3-10 (in Bulgarian).

102. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS et al Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation Chest 2016 Dec;150, Issue 6, Pages 1302–1312.

103. Pink J, Pirmohamed M, Hughes DA. Comparative effectiveness of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin in the management of patients with non-valvular atrial fibrillation Clin Pharmacol Ther. 2013 Aug; 94(2): 10.1038.

104. Mantha1 S; Ansell J An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation Thromb Haemost 2012; 108: 476–484.

105. Lip G, Larsen T B et al Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation J Am Coll Cardiol 2012;60:738–46.
106. Nuno R, Coleman K, Bengoa R, Sauto R. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICCC Framework. Health Policy 2012;105:55–64.
107. Steffel1 J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, Eur Heart J. 2018, 39, 1330–1393.
108. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.
109. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. Europace. 2014 Dec;16(12):1720-5. doi: 10.1093/europace/euu178. Epub 2014 Aug 2. PMID: 25087153.
110. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Hanna M, Pais P et al. on behalf of the ARISTOTLE Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the ARISTOTLE study. Eur Heart J 2013; 34(Suppl 1):809, abstr n 4384.
111. Breithardt G, Berkowitz S, Baumgartner H, Hellkamp A, Piccini J, Stevens S et al. for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Outcomes of patients with atrial fibrillation and significant valvular lesions: comparison of the effects of rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. 62nd Annual Scientific Session & Expo. Am Coll Cardiol 2013;61:E339.
112. Potpara TS, Lip GY, Larsen TB, Madrid A, Dobreanu D, Jędrzejczyk-Patej E, Dagres N; conducted by the Scientific Initiatives Committee, European Heart Rhythm Association. Stroke prevention strategies in patients with atrial fibrillation and heart valve abnormalities: perceptions of 'valvular' atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Europace. 2016 Oct;18(10):1593-1598. doi: 10.1093/europace/euw302. PMID: 27876696.
113. Fauchier L., Bisson A., et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation American Heart Journal. April 2018: 198, 39-45.
114. Reinecke H., Nabauer M., et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease https://www.kidney-international.org/article/ S0085-2538(15)30009-0/fulltext, достъп 22.06.2019.
115. Birkinshaw A, Fry CH, Fluck D, Sharma P, Han TS. Changing trends in the use of novel oral anticoagulants and warfarin for treating non-valvular atrial fibrillation. JRSM Cardiovasc Dis. 2020 Mar 29;9:2048004020915406. doi: 10.1177/2048004020915406. PMID: 32284860; PMCID: PMC7119231.

116. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. Br J Clin Pharmacol. 2017 Sep;83(9):2096-2106. doi: 10.1111/bcp.13299. Epub 2017 May 4. PMID: 28390065; PMCID: PMC5555878.
117. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (2014). Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance. Available at http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf (last accessed 20 April 2016.
118. Roldán V., Marín F., et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA_2DS_2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? Thrombosis and Haemostasis 2013:109.5, 956-960.
119. Chi Zhanga, Zhi-Chun Gu, et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. Thrombosis Research 2019:174, 16–23.
120. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Can J Cardiol 2013;29:S71–78.
121. Xiaoxi Yao, Navdeep Tangri, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation J Am Col Cardiol, 2017:70, 2621-2632.
122. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2016;1:451–60
123. Pastori D, Ettorre E, at al. Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: A multicentre cohort study Br J Clin Pharmacol. 2020;1–9.
124. Inohara T., Holmes D., at al.. Decline in renal function and oral anticoagulation dose reduction among patients with atrial fibrillation Heart http://heart.bmj.com/ Heart: достъп 04.02 2020.
125. Hernandez A., Bradley G., at al. Rivaroxaban Versus Warfarin and Renal Outcomes in Non-valvular Atrial Fibrillation Patients with Diabetes https://academic.oup.com/ehjqcco/advance-article-abstract/doi/10.1093/ehjqcco/qcz047/5552147, достъп 23.09.2019.
126. Roldán V, Marín F, et al. Renal Impairment in a “Real-Life” Cohort of Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation (Implications for Thromboembolism and Bleeding) Am J Cardiol 2013;111:1159e1164.
127. Feldberg J, Patel P, at al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/doi/10.1093/ndt/gfy031/4917841, достъп 30.03.2018.

128. Heidbuchel H, Verhamme P, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17:1467-1507.
129. Cayuelas J, Martinez C, at al. Kidney function monitoring and nonvitamin K oral anticoagulant dosage in atrial fibrillation Eur J Clin Invest. 2018;48:e12907
130. Di Lullo L, Tripep G, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-toadvanced CKD: real world data J Nephrol, 2018, 31:751–756.
131. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018 Dec;29(12):2787-2793. doi: 10.1681/ASN.2018070741. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30420420; PMCID: PMC6287865.
132. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, et al. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: Preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. Int J Cardiol. 2019 Mar 1;278:243-249. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.119. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30538058.
133. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, Wilson PWF, Phillips LS. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. J Am Heart Assoc. 2019 Feb 19;8(4):e011295. doi: 10.1161/JAHA.118.011295. PMID: 30776949; PMCID: PMC6405678)
134. Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial Fibrillation, Type 2 Diabetes, and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Review. JAMA Cardiol. 2017 Apr 1;2(4):442-448. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5224. PMID: 28122078.
135. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2015 Apr;1(2):86-94. doi: 10.1093/ehjcvp/pvu024. PMID: 27533976.
136. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et all. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015 Oct;170(4):675-682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26386791.
137. Coleman CI, Bunz TJ, Eriksson D all. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs warfarin in people with non-valvular atrial fibrillation and diabetes: an administrative claims database analysis. Diabet Med. 2018 Aug;35(8):1105-1110. doi: 10.1111/dme.13648. Epub 2018 May 3. PMID: 29663521.
138. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of

phase III randomized trials. Diabetes Metab Res Rev. 2017 Mar;33(3). doi: 10.1002/dmrr.2876. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28029216.

139. Chan YH, Lee HF, Li PR, et all. Effectiveness, safety, and major adverse limb events in atrial fibrillation patients with concomitant diabetes mellitus treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Cardiovasc Diabetol. 2020 May 13;19(1):63. doi: 10.1186/s12933-020-01043-2. PMID: 32404168; PMCID: PMC7222472.
140. Baker WL, Beyer-Westendorf J, et all. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019 Sep;21(9):2107-2114. doi: 10.1111/dom.13787. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31099460.
141. Arbelo E; (Chair), Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, at all, Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace. 2021 Apr 6;23(4):494-495. doi: 10.1093/europace/euaa253. PMID: 32860039.
142. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. PMID: 32860505.
143. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, et al. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008-2014. Clin Ther 2015; 37: 2506–14 e4.