МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА „ОБЩА МЕДИЦИНА“

Д-р Анна Николаева Димитрова

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

АВТОРЕФЕРАТ

на **ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на ОНС „Доктор“
в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“
по професионално направление 7.1. „Медицина“
Докторска програма: Обща медицина“

Научен ръководител:

Проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дмн

София, 2021 г.

Дисертационният труд съдържа 181 страници и е онагледен със 124 фигури и 25 таблици. В библиография са цитирани 143 източника.

Изследванията, свързани с дисертацията, са извършени в Клиника „Вътрешни болести“ – Кардиологично отделение, Кардиологичен кабинет на Кардиологично отделение, Групова практика за първична медицинска помощ – Обща медицина.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрения съвет на Катедрата по обща медицина при Медицинския факултет – София.

НАУЧНО ЖУРИ В СЪСТАВ:

Вътрешни членове

***Доц. д-р Васил Димитров Велчев, дм*,**
Катедра „Обща медицина“, МУ – София

***Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев*, *дм*,**
КПВБ, МУ – София

Външни членове

Доц. Кирил Стефанов Славейков, дм,
Катедра по вътрешни болести и обща медицина,
Медицински факултет при Тракийски университет – Стара Загора

***Проф. д-р Валентина Христова Маджова, дм*,**
Катедра по обща медицина, МУ – Варна

Доц. д-р Радост Спиридонова Асенова, дм,
Катедра по урология и обща медицина, МФ, МУ – Пловдив

Авторефератът, рецензиите и становищата на научното жури по дисертационния труд са на разположение на интернет страницата на Медицинския факултет при Медицинския университет – София.

Защитата на дисертацията ще се състои на **16.11.2021** г. от **13:00** ч. **Аулата на УМБАЛ „ Света Анна“ – София**, ул. „Димитър Моллов“ № 1, на открито заседание на Научно жури и Академичен съвет на МУ – София.

Съдържание

Съкращения 4
1. Въведение 7
2. Цел и задачи 10
3. Дизайн, материал и методи на проучването 11
А. Проспективно анкетно проучване 11
Б. Неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване 14
4. Резултати 20
А. Резултати от проспективно анкетно проучване 20
Б. Резултати от неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване 28
5. Обсъждане 72
А. Световен опит 72
Б. Данни за България 74
В. Насоки за бъдеща работа и въпроси, изискващи изясняване 83
6. Приноси 90
Оригинален 90
Потвърдителен 90
7. Изводи, препоръки 91
8. Публикации и участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд 94

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 предсърдно мъждене (ПМ). Очаква се удвояване на пациентите с ПМ в следващите 50 години. ПМ е свързано с 2 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 за 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 е при преглед, свързан със сърдечно-съдова симптоматика или профилактичен преглед в кабинета на общопрактикуващия лекар, чрез електокардиографско изследване (ЕКГ). В ежедневната практика при ПМ под 48 часа ОПЛ 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 здравноосигурителен и социален статус, възраст и придружаващи заболявания за предписване на антикоагулантна терапия. Пациентите с назначена антикоагулантна терапия от специалист кардиолог се проследяват от ОПЛ. Негова отговорност е проследяването 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.). В

България препоръчителни при избора на терапия при ПМ са Препоръките за поведение при ПМ от Европейското дружество по кардиология (ESC). Препоръките от 2010 г. са обновени и допълнени през 2012 и по-късно през 2016 и 2021 г. 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 лечението. 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 от 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 придружаващи сърдечно-съдови болести, с пълно участие на добре информирани пациенти, при възможност от мултидисциплинарни екипи, осигуряващи достъп до всички възможности и технологични инструменти. Като имащи 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 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 голямо внимание и при които вложеното време и ресурси от страна на ОПЛ и здравната система ще имат изразен резултат и в допълнителни години живот, и в качество на живота.

В настоящата дисертация е използван комплексен подход към терапията на пациенти с неклапно ПМ. Направено е описание на спектъра от пациенти с ПМ, хоспитализирани по всички причини в

кардиологично отделение, не само по водеща диагноза предсърдно мъждене, придружаващите им заболявания, рисковите фактори, проследена е промяната на терапията им във времето, отразени са кардиоваскуларните събития и смъртността. Отразено е изследването на предпочитанията сред българските лекари, лекуващи ПМ, при избор на антикоагулантна терапия за превенция на тромбоемболични инциденти, като е обърнато внимание на познаването на етиологията на ПМ заедно с клапната патология.

Проследяването обхваща период от 1 година след приема в кардиологично отделение и продължава след дехоспитализията, за да се създаде база данни за решенията и резултатите от лечението на предсърдното мъждене, за усложненията, придържането към терапията, преминаването от един антикоагулант към друг, преустановяването на терапията, нежеланите събития по време на проследяването. Проведено е анкетно проучване на български лекари, лекуващи ПМ по време на последващи обучения, през 2015 г. и през 2017 г., а именно 1 година след публикуването на новите препоръки на ESC, 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 от 2016 г., е много по-голям 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 яснотата и добра информираност на лекарите.

2. Цел и задачи

1. Цел – извеждането на някои ограничения и възможности при употребата на орални антикоагуланти при профилактика на инсулт/системен емболизъм при предсърдно мъждене.

А. Чрез анализиране на прескрипционните навици на две групи медицински специалисти, проследяващи пациенти с предсърдно мъждене – *общопрактикуващи лекари (ОПЛ)* 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

2. Задачи:

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

Б. **Неинтервенционално, проспективно, едноцентрово проучване:**

1) Да се оформи дизайнът 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 Клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Св. 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 направи анализ на честотата на исхемични инциденти и смъртност при пациенти с предсърдно мъждене на база на изходната бъбречна функция и нейната динамика при проследяването.

3. Дизайн, материал и методи на проучването

А. Проспективно анкетно проучване

През 2015 г. е проведено проспективно анкетно проучване на група лекари, лекуващи ПМ, които участват в продължаващо медицинско обучение за избора между различните начини за профилактика на инсулт и системен емболизъм (НОАК, ВКА, хепарин). Оформени са две групи лекари – 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 г. *Училище за антиагреганти и антикоагуланти*. Изследването е доброволно и без заплащане, като представените данни са въз основа на 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 г. 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 препоръката 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 валвулопластика 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 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;
- *Четвъртата група* включва 3 въпроса за значението на наличието на антидот, при избор на терапия с НОАК.

През 2017 г. е проведено анкетно проучване сред кардиолози и общопрактикуващи лекари, 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 1 година след публикуването на новите препоръки на Европейското дружество по кардиология (ESC). 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. 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 аспект от препоръките, където има неяснота за доста лекари – клапно и неклапно ПМ (VAF/NVAF). Проследена е промяната в предпочитанията на лекарите.

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.

Таблица 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 НОАС 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 НОАС 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***

Таблица 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***

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. Включени са всички пациенти с НКПМ, преминали през Кардиологичното отделение на Клиниката по вътрешни болести в УМБАЛ „Св. Анна" – София, отговарящи на включващите критерии и без нито един от изключващите. Състоянието на пациентите е 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

Наличие на клапно протезиране, обилно кървене, пейсмейкър, хеморагичен инсулт през последните 30 дни.

Клиничен метод

Клинична характеристика на изследваните пациенти. От анамнезата и предишната документация са изяснени наличието на съпътстващи заболявания и медикаментозната терапия, наличието на клапно сърдечно заболяване и по-точно – 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, болести на миокарда и перикарда.

На всички пациенти е снет пълен физикален статус по време на първоначален преглед. Оценени са 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 честота.

На 6 и 12 месеца след хоспитализацията е проведен преглед, по време на който пациентът е попитан за нежелани събития и промени в медикаментозната терапия 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*).

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 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/l

ЕхоКГ. На всички участници в проучването е проведена конвенционална трансторакална едноразмерна, 2D и 4D и доплер ЕхоКГ с ТДЕ в рамките на болничния престой. 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 $p < 0,05$.

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
– **ВМІ**: ..... 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 mIU/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	АСЕ 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						

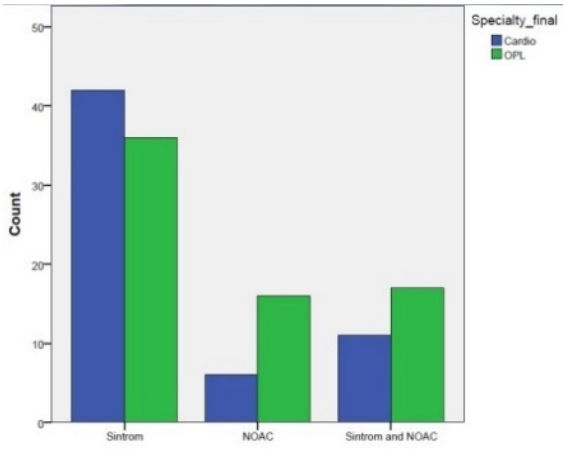
4. Резултати

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 (**B1**), 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. Дабигатран е счетен за подходящ от 13 (22.0%) от кардиолозите и 24 (34.8%) от ОПЛ, ривароксабан от 12 (20.3%) от кардиолозите и 14 (20.3%) от ОПЛ, апиксабан от 12 (20.3%) от кардиолозите и 6 (8.7%) от ОПЛ (**фиг. 4.А.1**). Ацетилсалицилова киселина (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 1 (1.7%) от кардиолозите и 3 (4.3%) от ОПЛ.

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

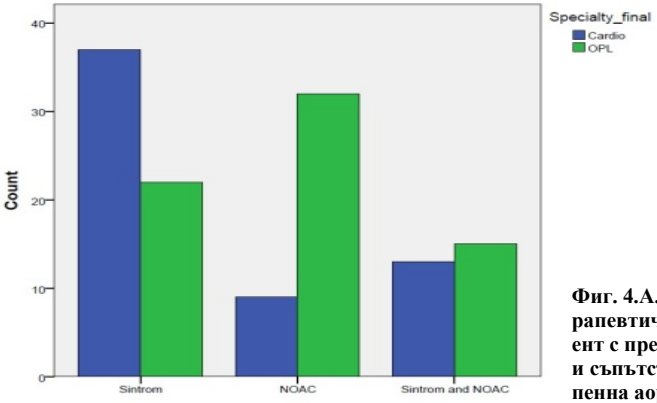


Фиг. 4.А.1. Предпочитани терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща умерена митрална стеноза

Ако групираме отговорите на ***въпрос 1*** в три групи – синтром, НОАК и двете възможности за третиране (**фиг. 4.А.1**), 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 съпътстващата 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. *Дабигатран* е подходяща опция за 17 (28.8%) от кардиолозите и 33 (47.8%) от ОПЛ, *ривароксабан* – за 13 (22.0%) от кардиолозите и 15 (21.7%) от ОПЛ, *апиксабан* – за 11 (18.6%) от кардиолозите и 7 (10.1%) от ОПЛ. *Ацетилсалицилова киселина* (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 2 (3.4%) от кардиолозите и 5 (7.2%) от ОПЛ.

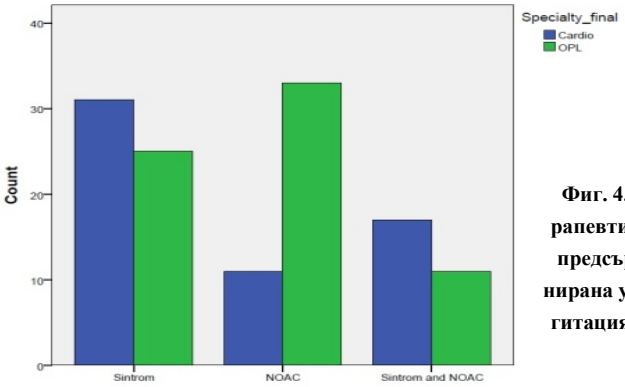


Фиг. 4.А.2. Предпочитани терапевтични опции за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща високостепенна аортна стеноза

При групиране отговорите на въпрос 2 – синтром, НОАК и двете възможности за третиране (**фиг. 4.А.2**), 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 (**B3**), 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**). *Дабигатран* е подходяща терапевтична опция за 24 (40.7%) от кардиолозите и 30 (43.5%) от ОПЛ, *ривароксабан* – за 22 (37.3%) от кардиолозите и 15 (21.7%) от ОПЛ. *Апиксабан* е подходяща терапевтична опция за 15

(25.4%) от кардиолозите и 8 (11.6%) от ОПЛ. *Ацетилсалицилова киселина* е неподходяща терапевтична опция за кардиолозите и 5 (7.2%) от ОПЛ.



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

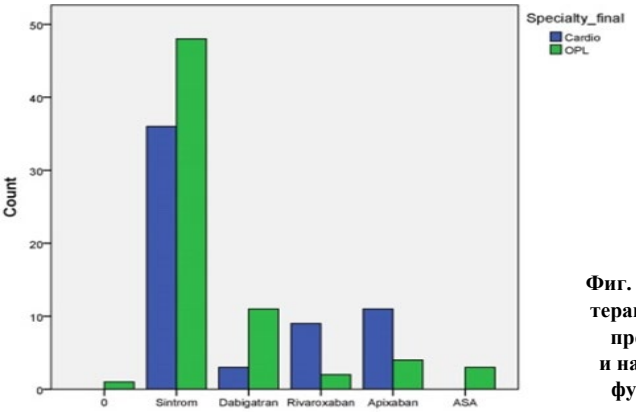
При групиране на отговорите на ***въпрос 3*** в три групи – *синтром, НОАК и двете възможности за третиране*, установяваме, че по-голяма част от кардиолозите 31 (52,5%) са избрали *синтром*, по-малко 17 (28,8%) и двете, и най-малко е предпочитанието за НОАК – 11 (18,6%). При ОПЛ най-голяма част – 33 (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-ма (5.1%)/11(15.9%), *ривароксабан* 9 (15.3%)/2(2.9%), *апиксабан* 11 (18.6%)/4 (5.8%), (**фиг. 4.А.4**).

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, данните от рандомизирани проучвания и публикувани регистри върху прескрипционните навици на участващите в анкетата лекари. **Фигури** 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 проучвания, 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-хетерогенен отговор от гледна точка на значимост при изписването на антикоагулант е получен за рисковите скали.

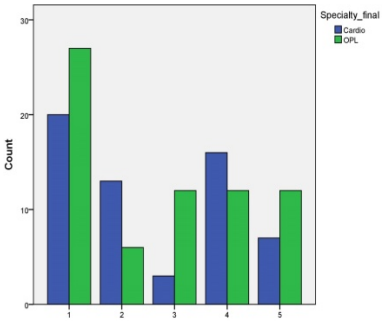


Фиг. 4.А.4. Предпочитани терапевтични опции при предсърдно мъждене и нарушена бъбречфна функция (C1Cr < 30)

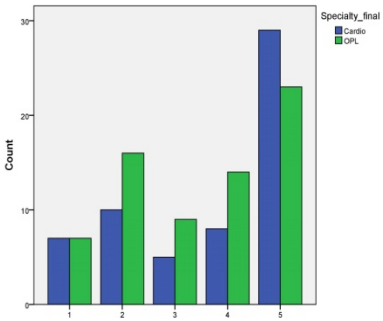
На ***6-и въпрос*** – дали е необходим хепарин при спрян НОАК и нужда от имплантация на постоянен електрокардиостимулатор, 44 (74.6%) от кардиолозите отговарят с не, а 15 (25.4%) с да. От ОПЛ най-много 24 (34.8%) не могат да преценят, 23 (33.3%) не биха и 22 (31.9%) биха профилактирали пациента с хепарин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

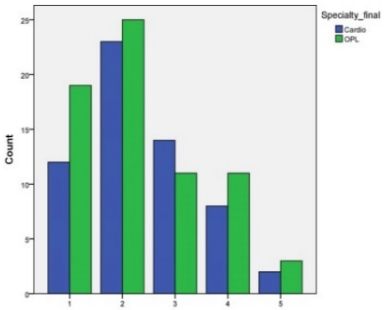
На ***8-и въпрос*** (**фиг. 4.А.8**) за 46 (78.0%) от кардиолозите и за 35 (50.7%) от ОПЛ наличието на антидот е важно във всекидневната практика, като от посочените възможности наличието на бъбречна дисфункция е състояние с особена важност при 6 (20,7%) от кардиолозите и 23 (33.3%) от ОПЛ.



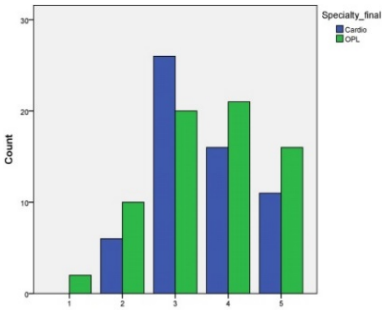
Фиг. 4.А. 5.1. Рандомизирани проучвания



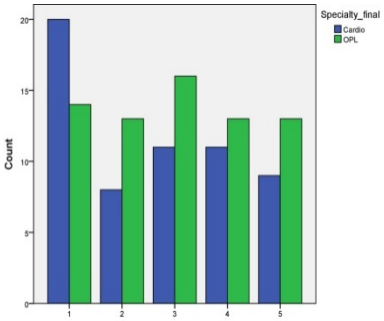
Фиг. 4.А.5.2. Всекидневна практика



Фиг. 4.А.5.3. Бъбречната функция

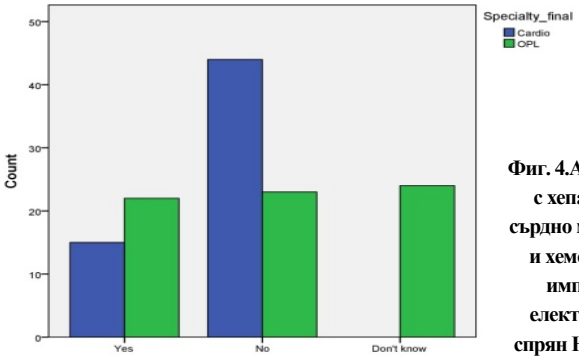


Фиг. 4.А.5.4. Възраст

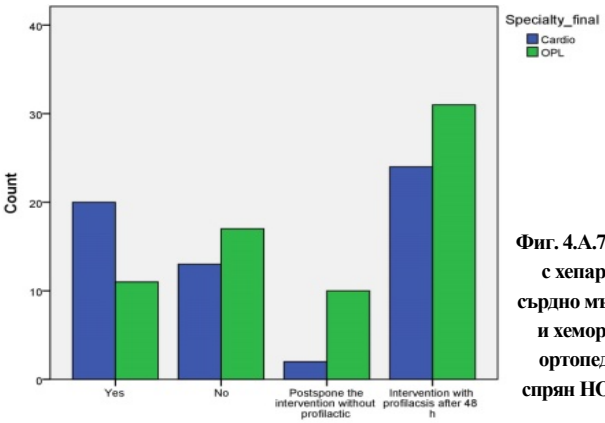


Фиг. 4.А.5.5. Рискови скали

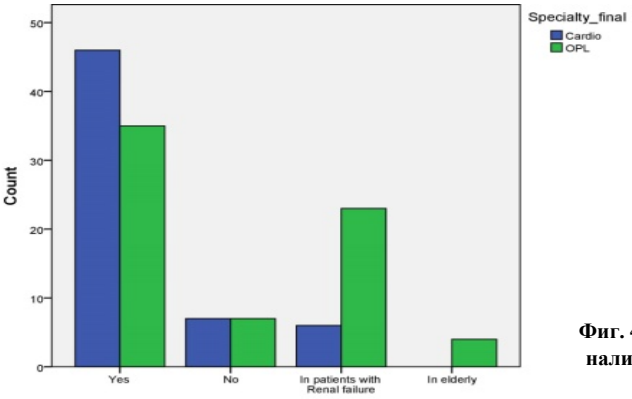
Фигура 4.А.5. Фактори, повлияващи избора на антикоагулант, и тяхната относителна тежест



Фиг. 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



Фиг. 4.А.7. Нужда от 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

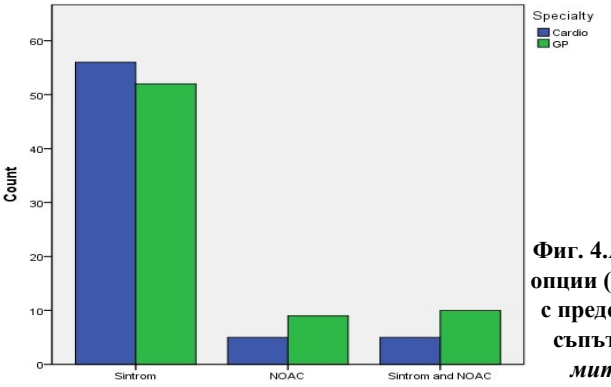


Фиг. 4.А.8. Значение на наличието на антидот

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 предписали 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. участваха 138 лекари, от които 66 (48%) кардиолози и 72 (52%) ОПЛ.

На въпрос, 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-ма (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.А.9**). Установяваме, че процентът на избралите терапевтичната възможност в съответствие с *Препоръките* от 2016 г. е по-добър 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.



Фиг. 4.А.9. Терапевтични опции (2017 г.) за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща умерена *митрална стеноза*

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 *Ръководствата* от 2012 г., когато пациентът

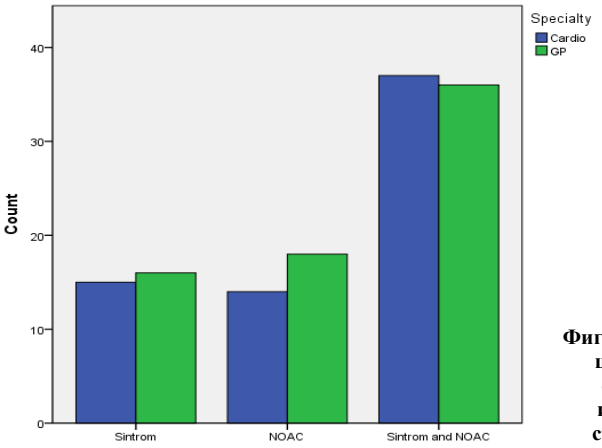
откаже ОАК, би следвало да се обсъди антитромбоцитна терапия, според този от 2016 г. антитромбоцитна терапия не може да се препоръча с цел превенция на инсулта при пациенти с AF, като това е вероятна причина за намаляване избора на ASA.

На въпрос, касаещ антикоагулантния режим при ПМ и съпътстващата високостепенна аортна стеноза (**B2**), при групиране на 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. *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 *Препоръките* от 2016 г. е отново по-добър в сравнение с 2015 г.

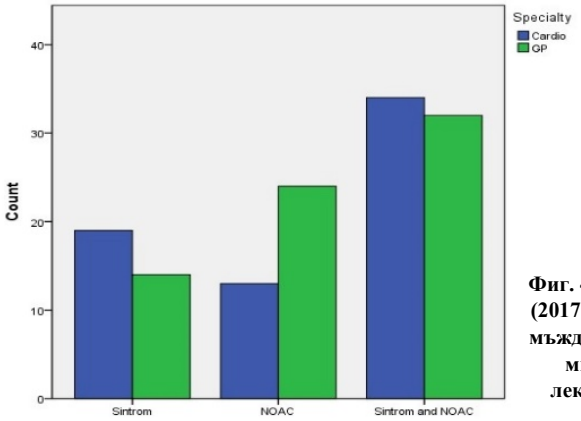
Ацетилсалицилова киселина (АСК, ASA) е подходяща терапевтична опция за 0 (0%, 2017 г.) от кардиолозите и 2 (2,7%, 2017 г.) от ОПЛ.

На въпрос, касаещ антикоагулантния режим при ПМ и комбиниран митрален и аортен клапен порок (B3), при групиране отговорите 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 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-добър в сравнение с 2015 г.

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



Фиг. 4.А.10. Терапевтични опции (2017 г.) за пациент с предсърдно мъждене и съпътстваща високостепенна аортна стеноза



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

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 преобладаващите от тях са бинарни и имат стойности „Yes" или "No". За тях можем да идентифицираме 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 дехоспитализация, 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 2016 г. Целта на изследването е да се проследят и да се опишат изборът на антикоагулантна терапия и промяната през определените месеци след престоя в Кардиологичното отделение. *Резултати*: представени са данни за 215 пациенти с предсърдно мъждене. Средната им възраст е 70,47 години, жените са 103 (47,9%) и мъжете – 112 (52.1%). С новодиагностицирано ПМ са 19 (8.8%) при средна възраст 55,74 г., пароксизмално ПМ има 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

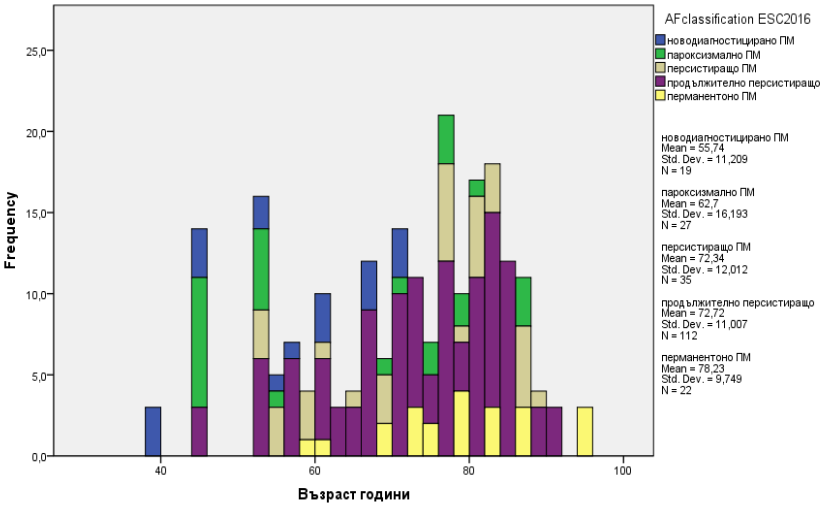
двата пола, а рискът от кървене е умерен – HAS-BLED средна стойност 2,34 за двата пола. Данните от това проследяване допълват нашите познания за наблюдението и лечението на пациентите с ПМ.

Материал и методи: Проспективно, краткосрочно проследяване на пациенти, дехоспитализирани от Кардиологично отделение в рамките на една година, документиран чрез ЕКГ, преглед от кардиолог и ОПЛ. Периодът на проследяване е 12 месеца от датата на включването. В проследяването са обхванати амбулаторни и хоспитализирани пациенти. Всички решения за лечение и проследяване на пациентите са взети от лекуващия и проследяващия лекар на пациента. Проследяването е напълно анонимно по отношение на личните данни. Участващите градове са от цяла България. *Включени са* пациенти, преминали през Кардиологичното отделение за период от една година. 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, за предписаната терапия, за антикоагулантна терапия и промяна на избраната терапия на 6-ия и на 12-ия месец. Отчетени са нежелани събития от антикоагулантната терапия като тромбоемболизъм и кървене. Статистическата обработка на данните включва всички пациенти.

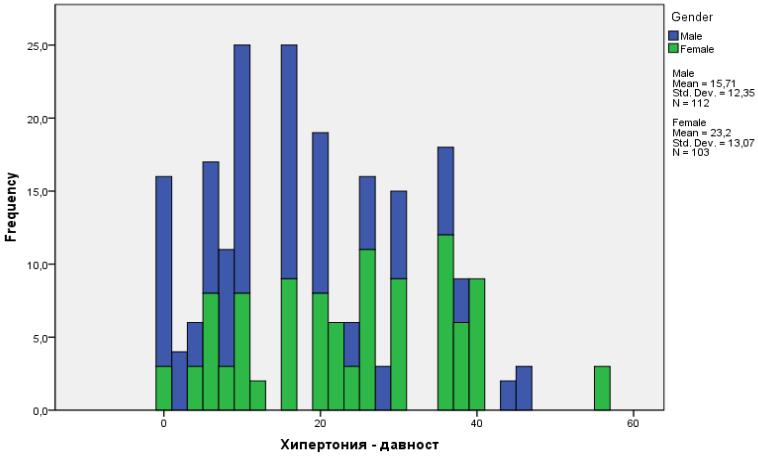
Проследени с общо 215 пациенти, от тях 112 (52.1%) са мъже и 103 (47.9%) – жени. Минималната възраст на пациентите е 39 години, а максималната – 94 години (**фиг. 4.Б.1**). Средната възраст е 70.47. Преобладаване на по висока възраст се дължи на зависимостта на ПМ от възрастта и коморбидността на пациентите.

Характеристики на пациентите. С преживян инсулт преди включване в проследяването са 34 (15.8%). С дислипидемия са 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 едноклонова коронарна болест са 12 (6.6%), с двуклонова коронарна болест – 16 (7.4%), и без преживян коронарен инцидент – 187 (87.0%).

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



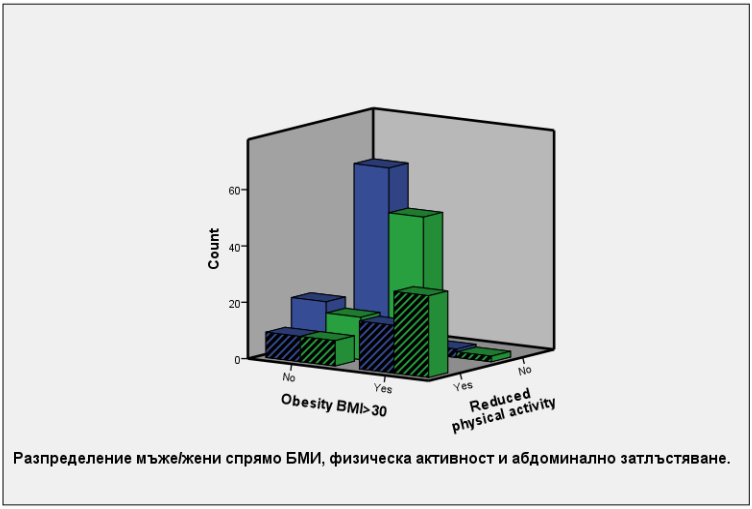
Фигура. 4.Б.1



Фигура 4.Б.2

От тях с контролирана АХ са 166 (77.2%), 40 (18.6%) са с първа степен хипертония и с втора степен хипертония – 6 (2.8%). Средни стойности на АН САН/ДАН са 127/77 mm Hg. На 6-ия месец – 111/85 mm Hg. На 12-ия месец 124/72 mm Hg. С придружаващо заболяване ЗД

са 55 (25.6%). От тях на перорална терапия са 47 (21.9), на инсулинолечение – 8 (3.7). Със затлъстяване са 51 (23.7), а именно с BMI > 30. С обиколка на талията за мъже над 102 cm са 75 (34.9 %), жени с обиколка на талията над 88 cm са 35 (16.3%). С намалена физическа активност, а именно под 30 минути дневно несилови упражнения, са 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.

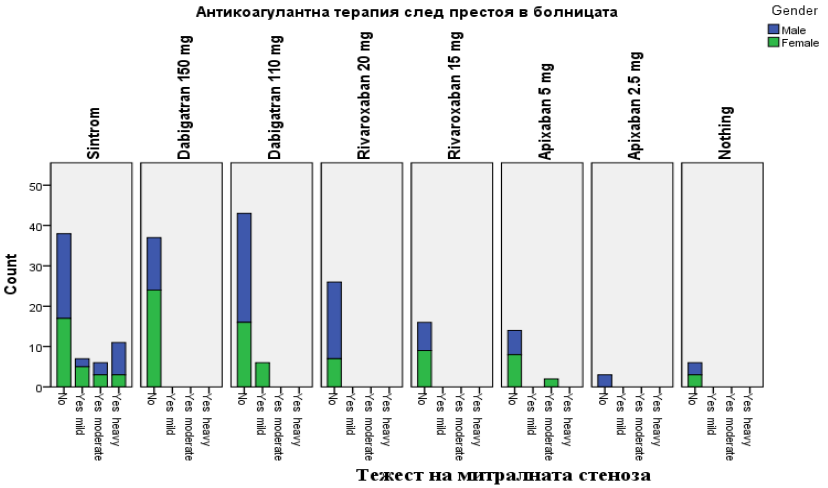
Фигура 4.Б.3

С психоемоционален стрес са 93 (43.3%).

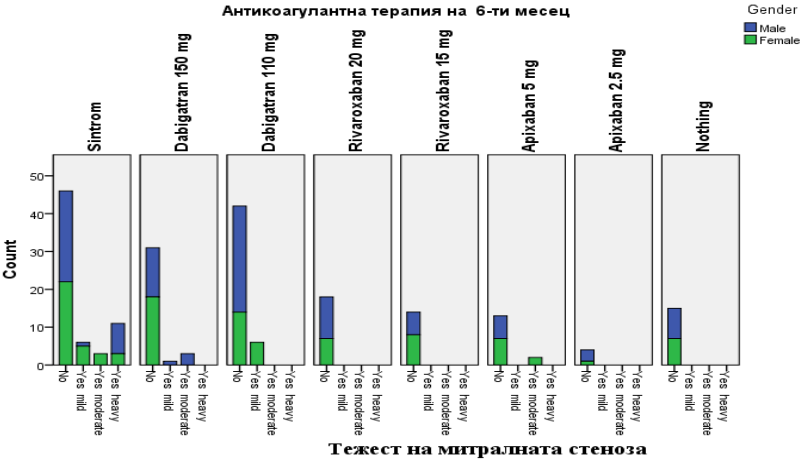
С митрална клапна болест, класифицирана като лека са 13 (6.0%), с умерена – 8 (3,7 %) и с тежка митрална стеноза са 11 (5,1%). На **фиг. 4.Б.4**, **4.Б.5** и **4.Б.6** е описан изборът на антикоагулант спрямо тежестта на митралната стеноза. Най-висок е делът на пациентите с лека митрална стеноза, където предпочитаният 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 са 18 (8.4%). С белодробно заболяване, класифицирано като остро или хронично са 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 са 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 щитовидна жлеза (**фиг. 4.Б.7**).

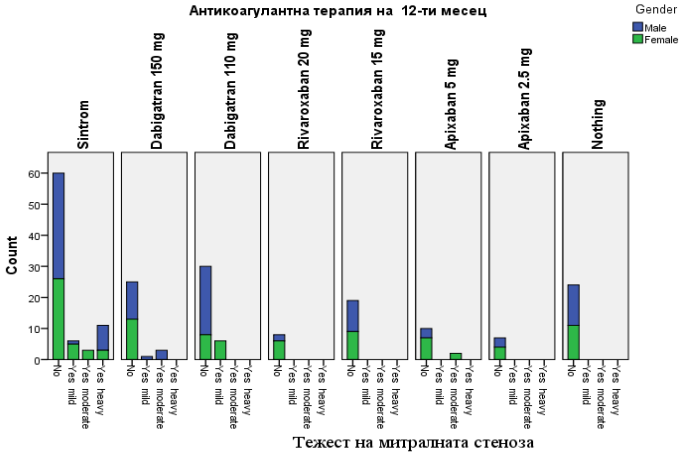


Фигура 4.Б.4

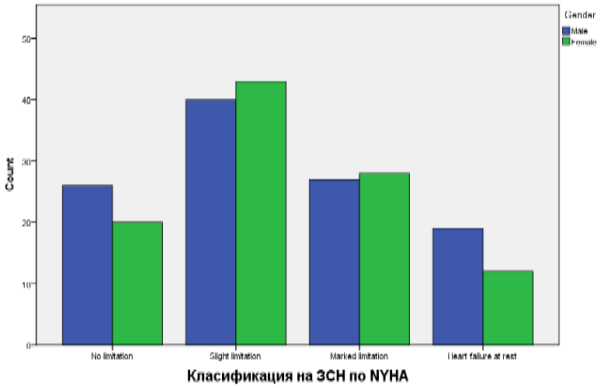


Фигура 4.Б.5

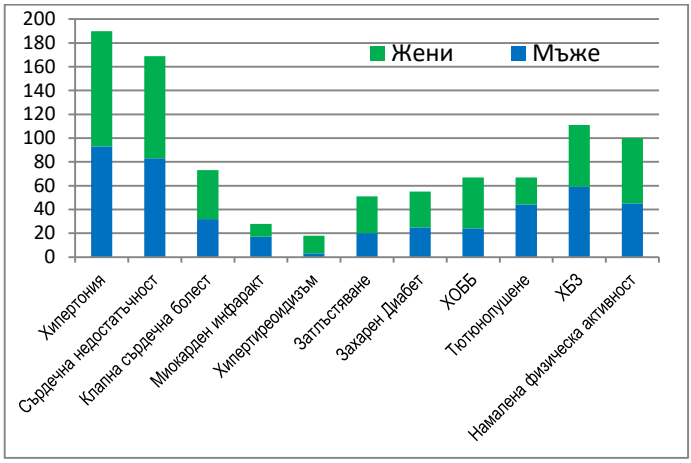
При преглед на сърдечно-съдови и други състояния, свързани по независим начин с предсърдно мъждене [Camm A.J. et al., 2012], най-многобroен е делът на пациентите с хипертония – 93 мъже, 97 жени. Със сърдечна недостатъчност са 83 мъже, 86 жени, с клапна сърдечна болест – 32 мъже, 41 жени, с миокарден 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, с тютюнопушене – 44 мъже, 23 жени, ХБЗ – 59 мъже,52 жени, намалена физическа активност се отчита при 45 мъже, 55 жени (**фиг. 4.Б.8**).



Фиг. 4.Б.6

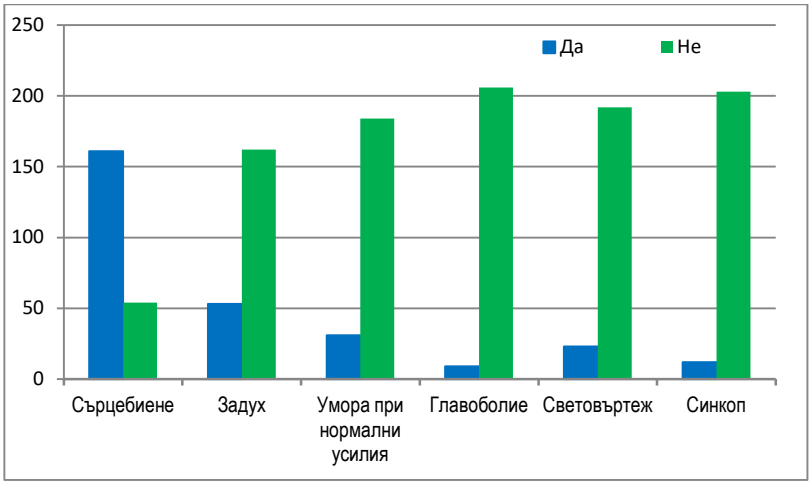


Фигура 4.Б.7



Фиг. 4.Б.8

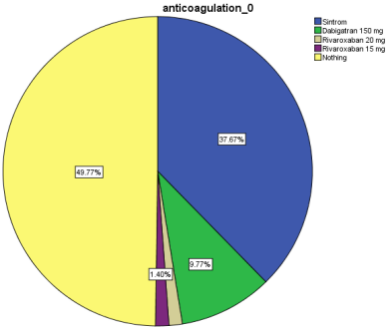
Изразени симптоми на ПМ се наблюдават при 180 (83.7%), с най-чест симптом палпитации (сърцебиене) 161 (74.9%), задух 53 (24.7%), умора при нормални физически усилия 31 (14.4%), главоболие 9 (4.2%), световъртеж 23 (10.7%), синкопи при 12 (5.6 %) (**фиг. 4.Б.9**).



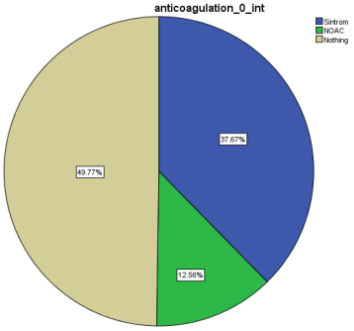
Фигура 4.Б.9

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

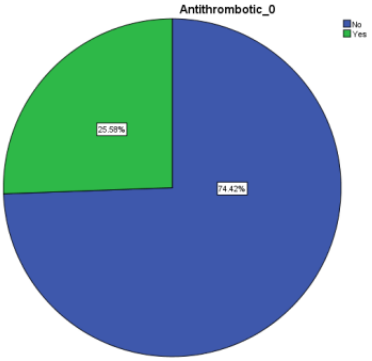
С история за придружаваща антикоагулантна терапия и приемащи синтром са 81 (37,7%). Големият брой на получаващите синтром се дължи на факта, че доскоро не е имало алтернатива на оралните антикоагуланти, а също така и на високата цена на НОАК. Дабигатран 150 mg 21 (9,8%) заема първо място като предпочитан медикамент, като това е първият регистриран за употреба препарат на пазара. Следват дабигатран 110 mg 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 на 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**).



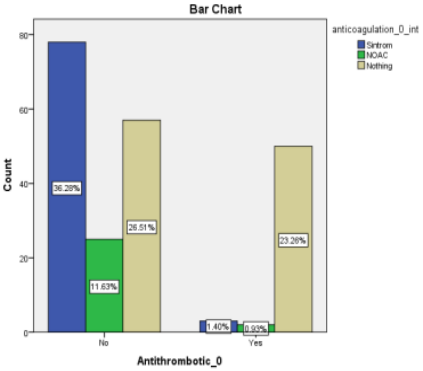
Фиг. 4.Б.10.А



Фиг. 4.Б.10.Б



Фиг. 4.Б.10.В

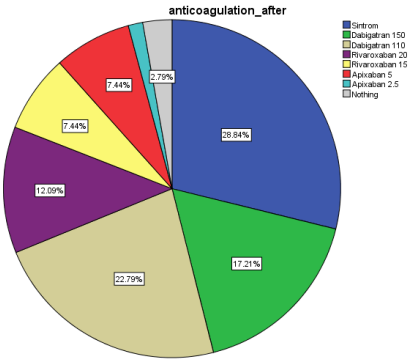


Фиг. 4.Б.10.Г

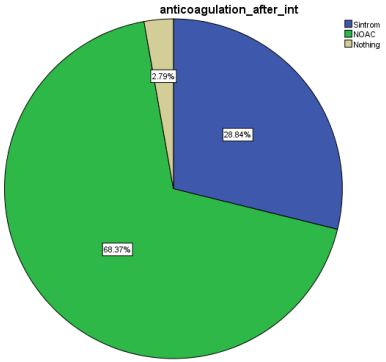
Антитромбоцитна терапия преди прием в отделение са получавали 55 (25.6%) (**фиг. 4.Б.10.В**). От тях 3 са приемали и синтром, а 2 са приемали НОАК. Без антикоагулантна терапия са 107 (49,8%), като от тях неприемащи нито антикоагулант, нито антиагрегант са 57 (26.51%), а само антиагрегант 50 (23.3%) (**фиг.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

С антикоагулантна терапия – синтром, при изписване са 62 (28.8%). Значително по-малък е броят пациенти на синтром, поради нови ОАК. Следват данни за 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**), а групирането на приемащите НОАК е отразено на **фиг. 4.Б.11.Б**.

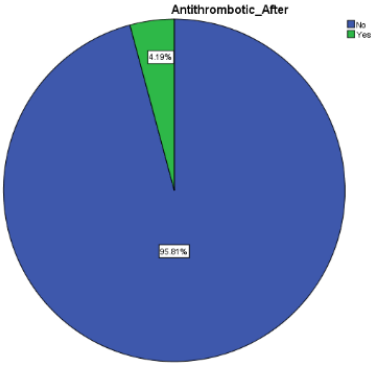
Антитромбоцитна терапия след изписване от отделение са получавали 9 (4.2%) (**фиг. 4.Б.11.В**). От тях 3 (1.4%) са приемали и синтром. Без антикоагулантна терапия са 6 (2,8 %), като приемат антиагрегант (**фиг. 4.Б.11.Г**). След дехоспитализация липсват пациенти без антитромбозна терапия.



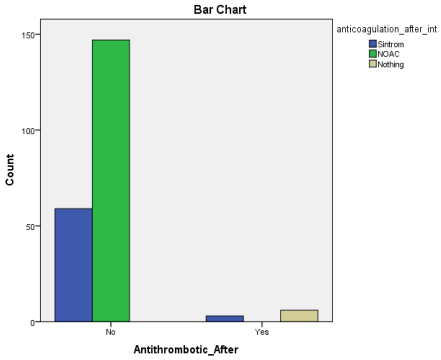
Фиг. 4.Б.11.А



Фиг. 4.Б.11.Б



Фиг. 4.Б.11.В

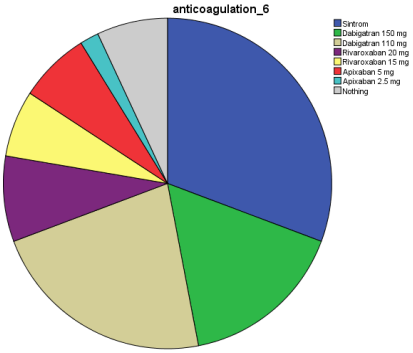


Фиг. 4.Б.11.Г

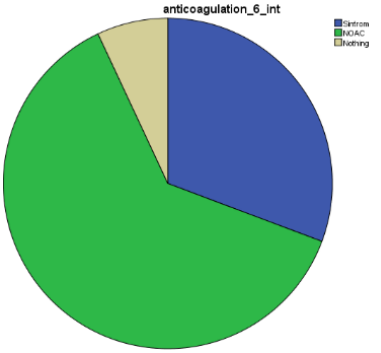
Отчитане на антикоагулантната терапия на 6-ия и на 12-ия месец

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**).

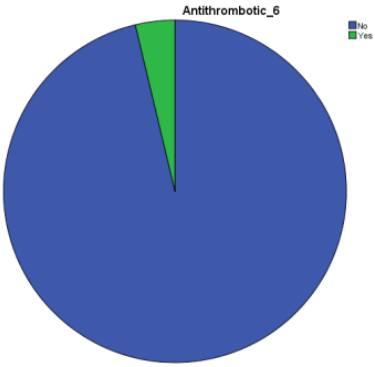
С антитромбоцитна терапия на 6-ия месец са 8 (3.7%) (**фиг. 4.Б.12.В**). От тях 3 (1.4%) са приемали и синтром. Без антикоагулантна терапия са 5 (2,3%), но с антиагрегант (**фиг. 4.Б.12.Г**). Пациентите без антитромбозна терапия на 6-и месец са10 (4.6%). На **фиг. 4.Б.12.Д** е отразено преминаване на 6 месец от един антикоагулантен медикамент към друг – от НОАК към синтром 13 (6.0%), а от синтром към НОАК – 10 (4.7%) (**фиг. 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 настъпва при 2 (0.9%) (**фиг. 4.Б.12.Ж**). Редуциране на дозата на антикоагуланта по всякакви причини на 6 месец е наложена при 4 (1.9%) (**фиг. 4.Б.12.И**).



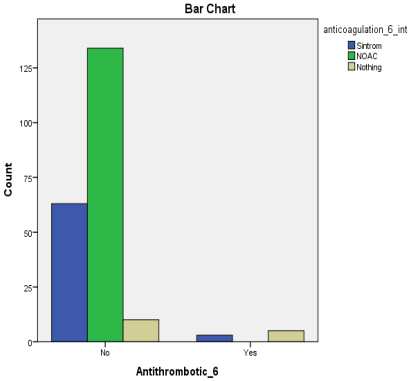
Фиг. 4.Б.12.А



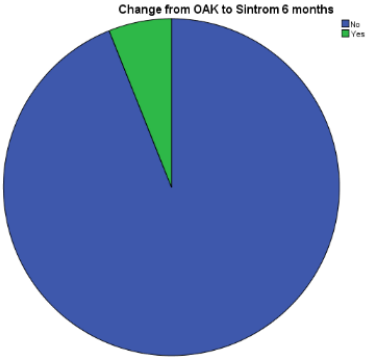
Фиг. 4.Б.12.Б



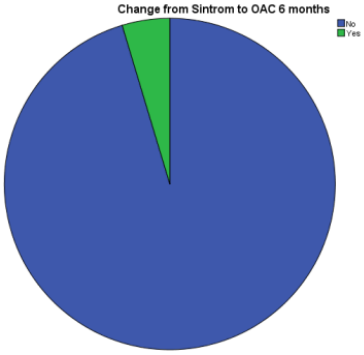
Фиг. 4.Б.12.В



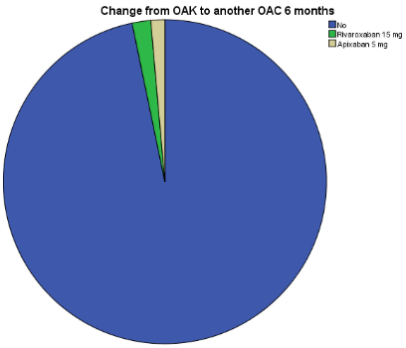
Фиг. 4.Б.12.Г



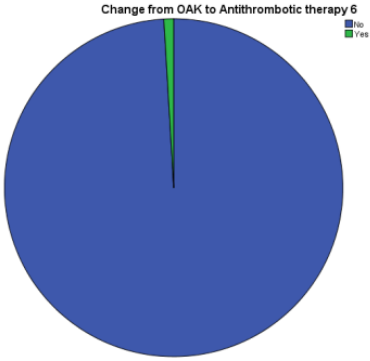
Фиг. 4.Б.12.Д



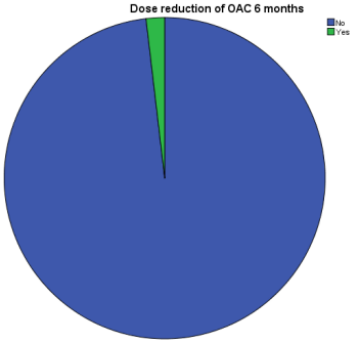
Фиг. 4.Б.12.Е



Фиг. 4.Б.12.Ж



Фиг. 4.Б.12.З

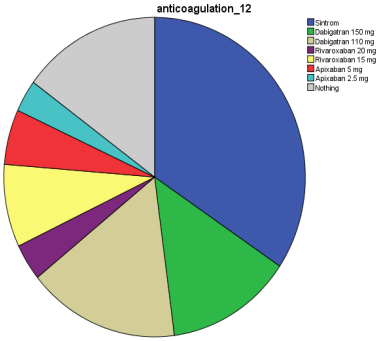


Фиг. 4.Б.12.И

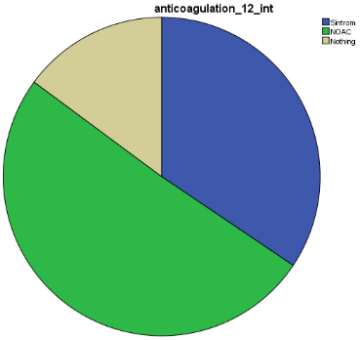
На 12-ия месец на синтром са 74 души (34.4%); последвани от дабигатран 150 mg – 29 (13.5%); дабигатран 110 mg – 35 (16.3%); ривароксабан 20 mg – 8 (3.7%); ривароксабан 15 mg – 18 (8.4%); апиксабан 5 mg – 12 (5.6%); апиксабан 2.5 mg – 7 (3.3%); общо на НОАК – 109 (50.7%). Без антикоагулантна терапия са 32 (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 на пациентите, останали без антикоагулантна терапия, както и връщане към синтром при част от пациентите.

Антитромбоцитна терапия на 12-ия месец се отчита при 7 (3.3%) (**фиг. 4.Б.12.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-и месец, са 28 (12.9%).

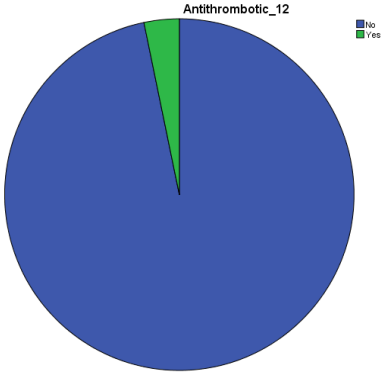
Относно преминаване от един антикоагулантен медикамент към друг – от НОАК към синтром са 31 (14.4%) (**фиг. 4.Б.13.Д**), от синтром към НОАК – 4 (1.9%) (**фиг. 4.Б.14.Е**)



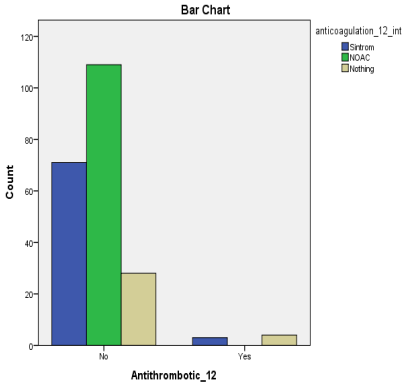
Фиг. 4.Б.13.А



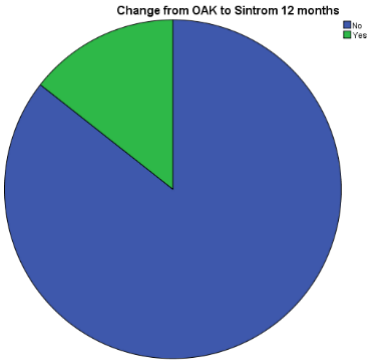
Фиг. 4.Б.13.Б



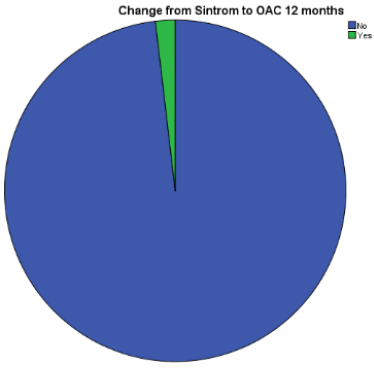
Фиг. 4.Б.13.В



Фиг. 4.Б.13.Г

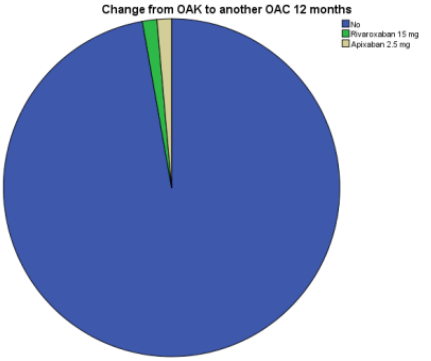


Фиг. 4.Б.13.Д

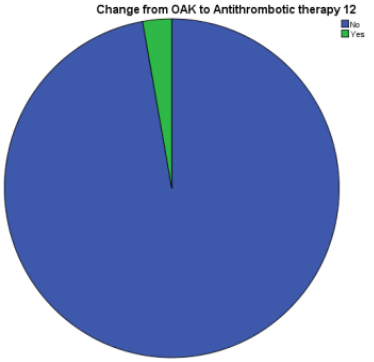


Фиг. 4.Б.13.Е

Преминаването от един НОАК към друг е следното: На 12-ия месец от ривароксабан 15 mg 3(1.4%) към апиксабан 2.5 mg – 3 (1.4%). (**фиг. 4.Б.13.Ж**). Смяна от антикоагулантна към антитромбоцитна терапия се налага при 6 (2.8%) (**фиг. 4.Б.13.З**). Увеличаването на приема на антиагреганти вероятно се случва по медицински показания под контрола на специалисти от извънболничната помощ.

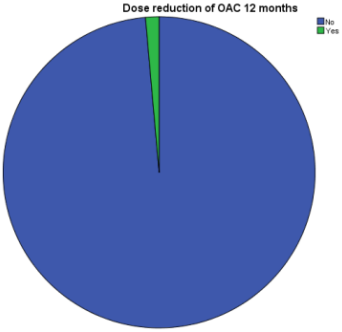


Фиг. 4.Б.13.Ж

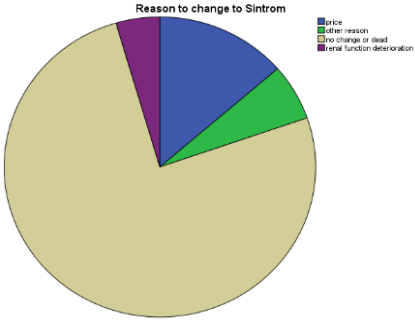


Фиг.4.Б.13.З

Редуциране на дозата на антикоагуланта по всякакви причини на 12-ия месец настъпва при 3-ма (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.



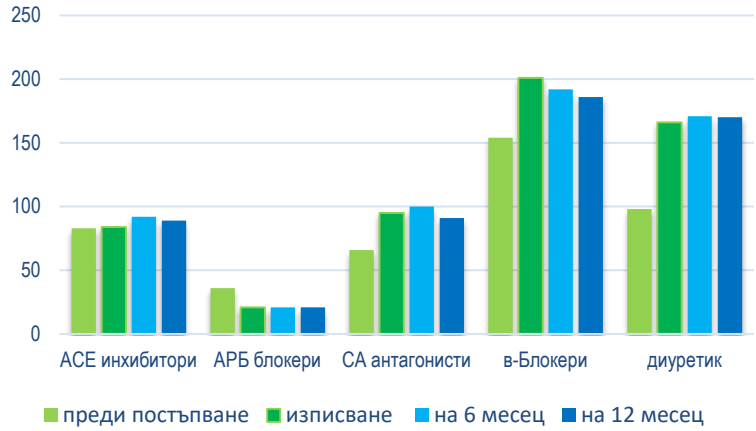
Фиг. 4.Б.13.И



Фиг. 4.Б.13.Й

Придружаваща липидопонижаваща терапия приемат 29 (13.5%), а диуретична терапия преди визитата – 98 (45.6%), което се дължи на големия дял на пациенти с придружаващо заболяване ЗСН. След визитата те са166 (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 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 антихипертензивна 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**).

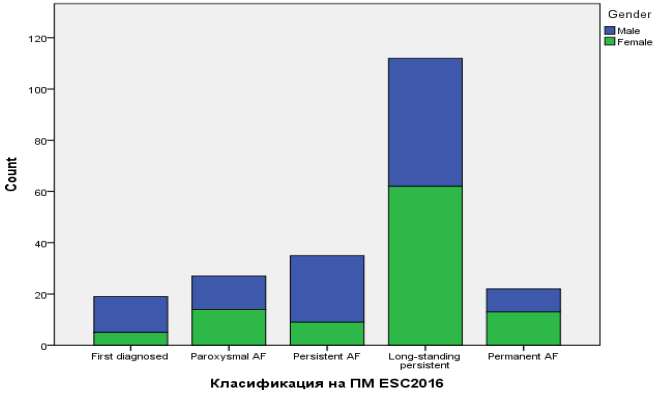


Фиг. 4.Б.14. Придружаваща антихипертензивна терапия

Следват данни за започване на антиаритмична терапия – 36 (16.7%), на 6 месец 21 (9.8%), на 12 месец 18 (8.4%). Забелязва се намаляване на започната антиаритмична терапия на 12 месец, което съответства с препоръките на ESC.

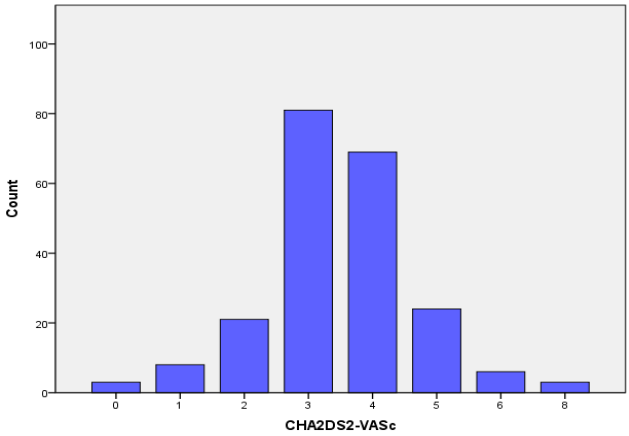
Относно класификацията на ПМ: с новодиагностицирано ПМ са 19 (8.8%) при средна възраст 55,74 г., с пароксизмално ПМ са 27 (12.6%) със средна възраст 62,7 г., с персистиращо ПМ са 35 (16.3%) със средна възраст 72,34 г., продължително персистиращо ПМ се отчита при 112 (52.1%) със средна възраст 72,72 г., перманентно ПМ при 22 (10.2%) със

средна възраст 76,23 (**4.Б.15**). Делът на пациентите с персистиращо ПМ е най-голям, като тяхната възраст съответства на вида на ПМ, последван от пароксизмално ПМ.

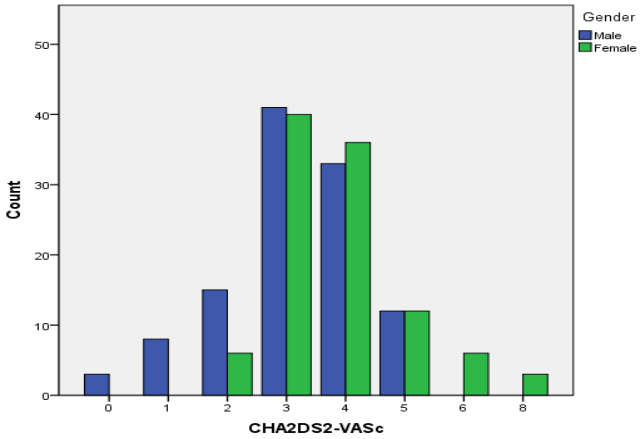


Фиг. 4.Б.15

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

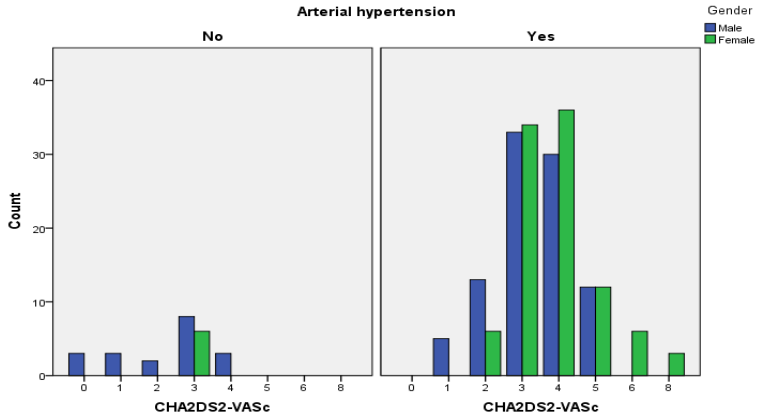


Фиг. 4.Б.16



Фиг. 4.Б.17

При разпределение CHA_2DS_2-VASc по пол забелязваме в ниските стойности, че 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**).

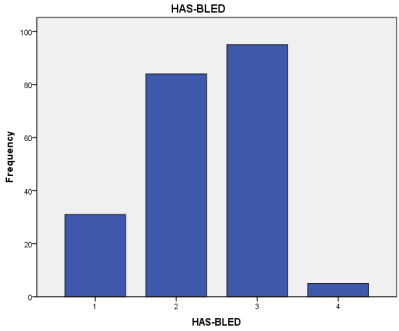


Фиг. 4.Б.18

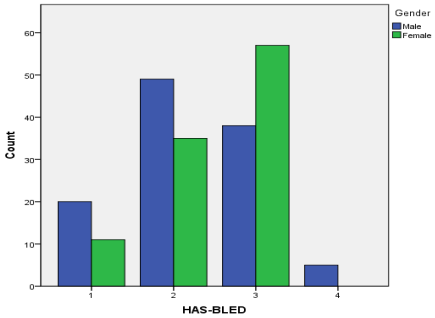
За HAS-BLED стойностите са от 1 до 4, средна стойност 2.34 за двата пола (**фиг. 4.Б.19 и 4.Б.20**).

На 6-ия и на 12-ия месец според HAS-BLED не се установяват инциденти на кървене при скор 1 и 4 (най-висок и най-нисък).

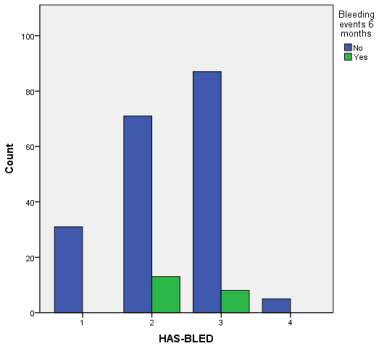
Инцидентите на кървене общо за двете популации са при стойности 2-3 (**фиг. 4.Б.21 и 4.Б.22**).



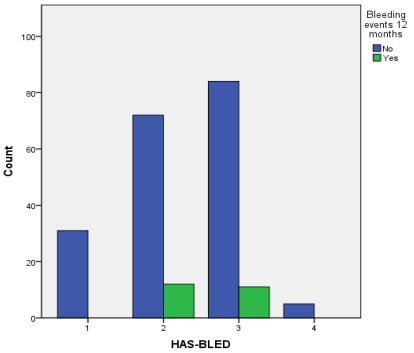
Фиг. 4.Б.19



Фиг. 4.Б.20

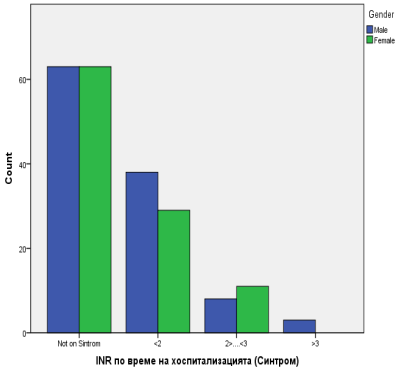


Фиг. 4.Б.21, Събития на кървене на 6-ия месеца

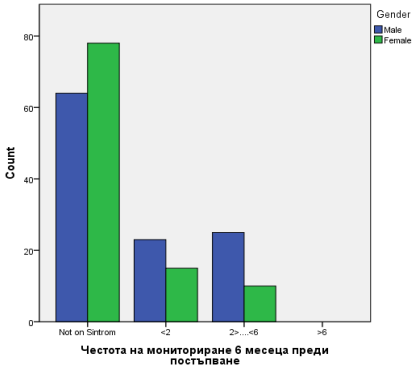


Фиг. 4.Б.22 Събития на кървене на 12-ия месеца

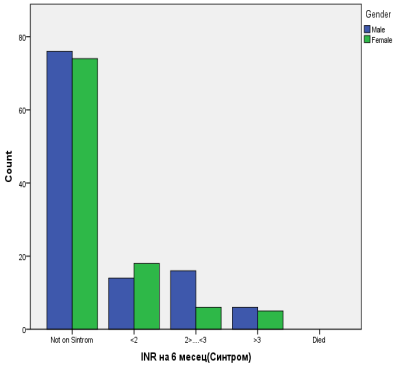
Контрол на INR преди хоспитализацията: не са приемали синтром 126 (58.6%); с INR под 2 са 67 (31.2%); с INR между 2-3 са 19 (8.8%); с INR над 3 са 3-ма (1.4%). *Проследяване на INR*: на 6-ия месец не са приемали синтром 150 (69.8%); с INR под 2 са 32 (14.9%); с INR между 2-3 са 22-ма (10.2%); с INR над 3 са 11 (5.1%); на 12-ия месец не са приемали синтром 134 (62.3%); с INR под 2 са 14 (6.5%); с INR между 2-3 са 46 (21.4%); с INR над 3 са 15 (7.0%). Починали на 12 месец – 3-ма (1.4%). Брой пъти мониториране на INR на 6-ия месец: под 2 пъти 38 (17.7%); между 2 и 6 пъти – 35 (16.3%). На 12-ия 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**).



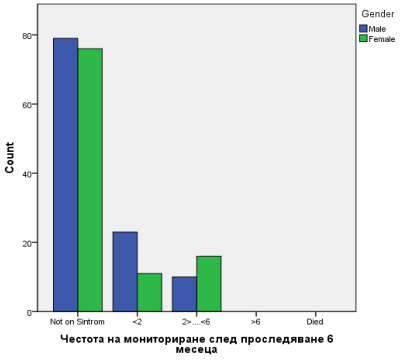
Фиг. 4.Б.23



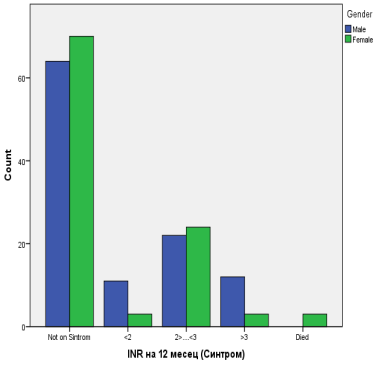
Фиг. 4.Б.24



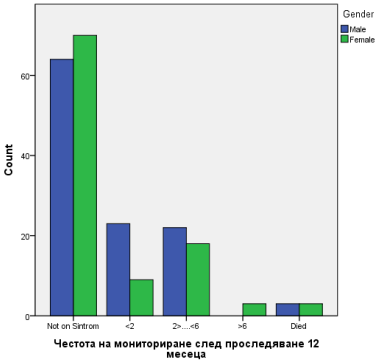
Фиг. 4.Б.25



Фиг. 4.Б.26

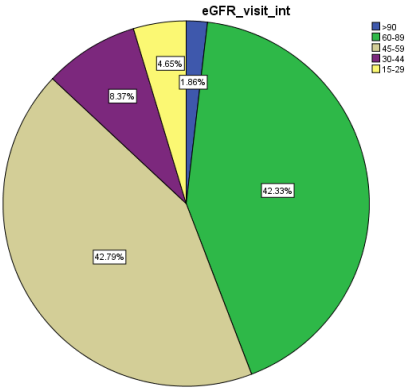


Фиг. 4.Б.27

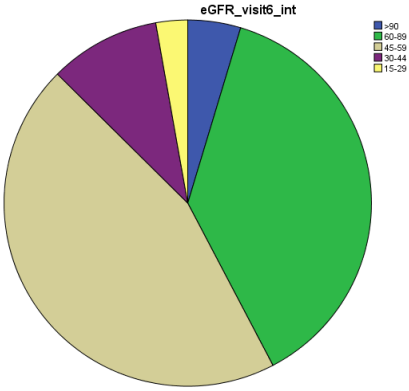


Фиг. 4.Б.28

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**).

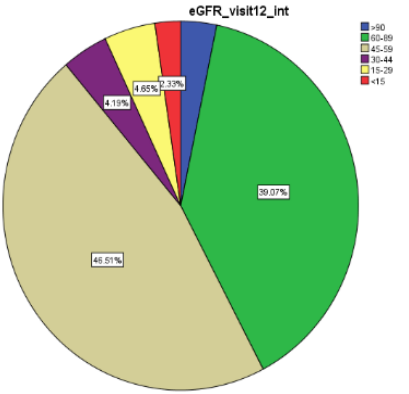


Фиг. 4.Б.29

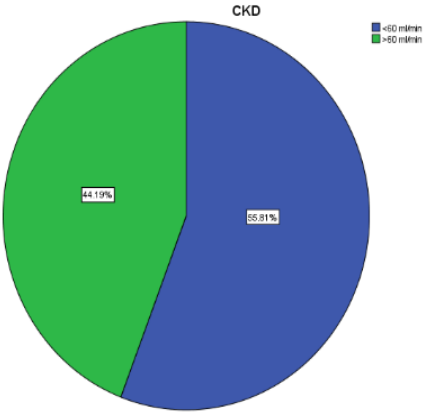


Фиг. 4.Б.30

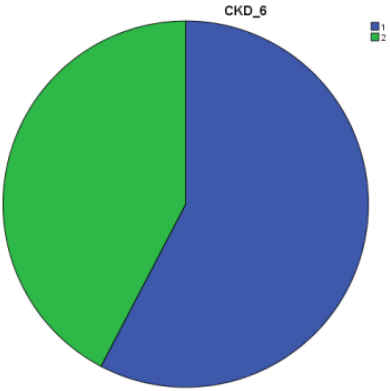
На 6-ия месец относно e-GFR процентът на пациентите е увеличен в групата между 45-59 на 45.1%, а между 60-89 e-GFR е намален до 37.7% (**фиг. 4.Б.30**). На 12-ия месец се наблюдава минимална промяна на e-GFR в групите 45-59 и 60-89. Намаление на групата пациенти с e-GFR 30-44 до 4.19% (**фиг. 4.Б.31**).



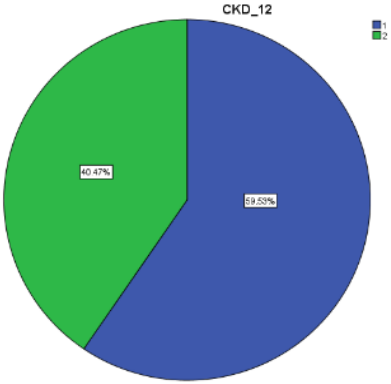
Фиг. 4.Б.31



Фиг. 4.Б.32



Фиг. 4.Б.33



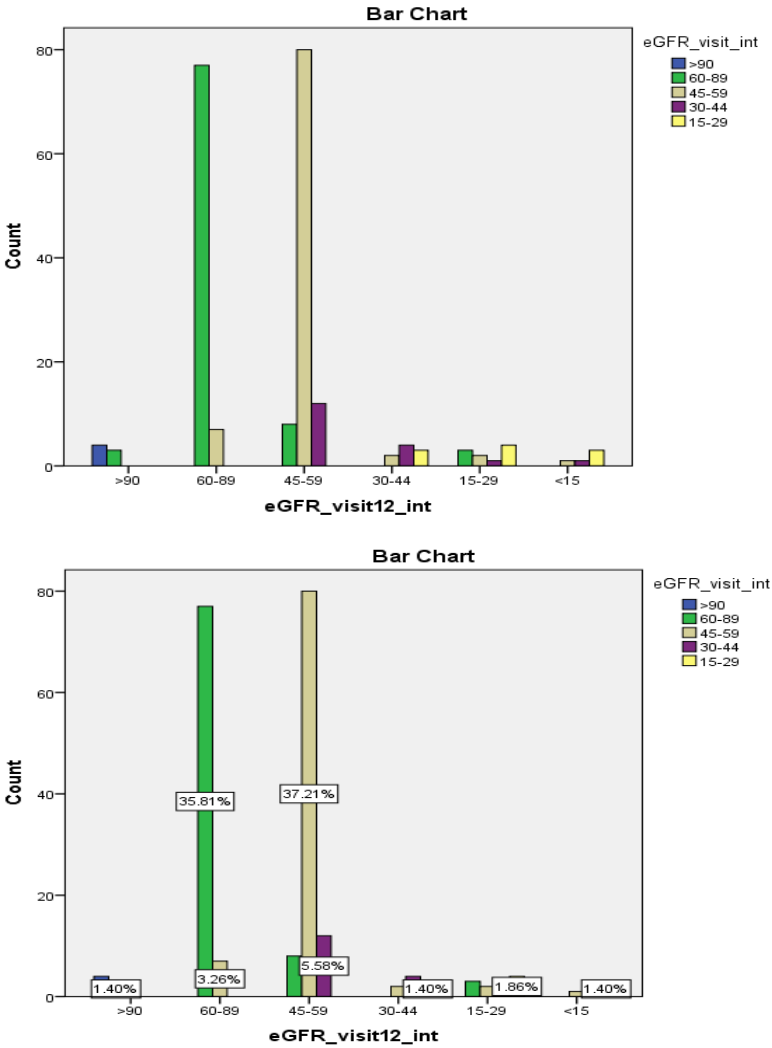
Фиг. 4.Б.34

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

Пациентите са групирани в две групи с e-GFR под и над 60 ml/min/1.73 m^2.

При постъпване в Отделението с намален e-GFR < 60 ml/min са 55.81% от проследените болни (**фиг. 4.Б.32**). На 6-ия месец е увеличен делът на проследените пациенти с намален e-GFR < 60 ml/min на 57.7% (**фиг. 4.Б.33**). На 12-ия месец е увеличен отново делът на проследените пациенти с намален e-GFR < 60 ml/min на 59.53% (**фиг. 4.Б.34**).

Направено е кръстосано табулиране на e-GFR и е представено като стълбовидна диаграма. Данните са за e-GFR на пациентите на 12-ия месец спрямо състоянието им при включване. От 7 пациенти с e-GFR над 90 на 12-ия 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. 77 от 84 пациенти с e-GFR 60-89 на 12-ия месец 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 на тези, които 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**).



Фиг. 4.Б.35

От анализ за предиктори на бъбречна увреда за 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 хипертония, 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**).

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

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% със CKD) са под 65, а повечето – 110 (91.7%), с CKD са над 65 г. (**табл. 4.3**).

Таблица 4.3

Crosstab					
			CKD		
			< 60 ml/min	> 60 ml/min	Total
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 по-голяма част от пациентите с бъбречна дисфункция в групата над 75 (68.3% спрямо 31.7%) (**табл. 4.4**).

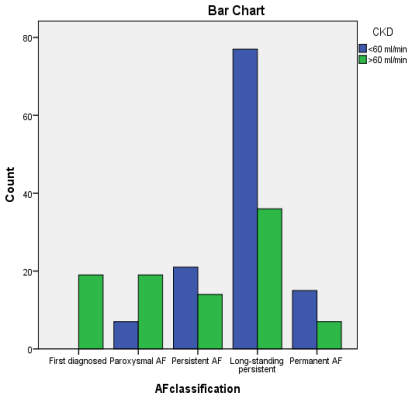
Полът не оказва влияние за влошаване на бъбречната функция в изследваната група. От придружаващите рискови фактори при пациентите с обезитет, с предходна история за кървене, диабетиците на перорална терапия има само тенденция към намаляване на бъбречната функция, без да достига статистическа значимост. Давността на артериалната хипертония има значение. Пациентите с бъбречна дисфункция почесто са с 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.

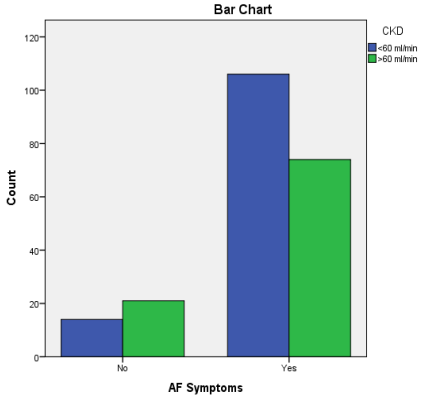
Таблица 4.4

Crosstab					
			CKD		Total
			<6 0 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%

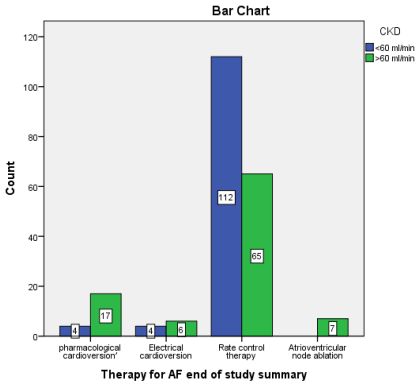
Направено е кръстосано табулиране на класификацията на предсърдното мъждене спрямо e-GFR над и под 60 и е представено като стълбовидна диаграма. Най-много пациенти са с продължително персистиращо ПМ. Пациентите с новооткрито ПМ са с e-GFR > 60. Повече от пациентите с пароксизмално ПМ са с e-GFR > 60. 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 пациенти с намален e-GFR < 60. Обратно, от тези, които са с 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 e-GFR < 60 по-често е персистиращо повече от 7 дни, продължително персистиращо или перманентно.



Фиг. 4.Б.36



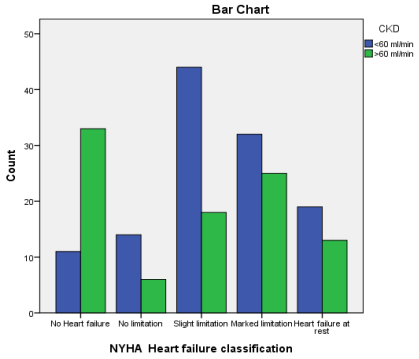
Фиг. 4.Б.37



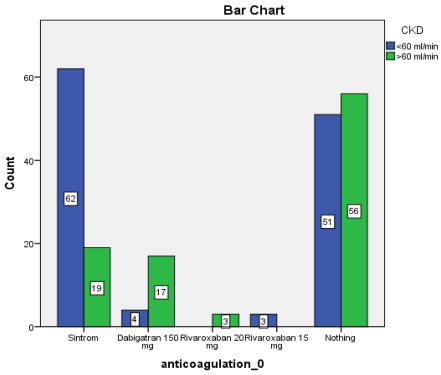
Фиг. 4.Б.38

От пациентите със симптоми на ПМ по-голям е делът на тези с e-GFR < 60 (**фиг. 4.Б.37**). Предпочитаният избор на терапия за ПМ е контрол на ритъма (при 177 пациенти). Сред тях по-голям е делът на тези с e-GFR < 60 (при 112 пациенти) (**фиг. 4.Б.38**). При пациентите с e-GFR > 60 предпочитаният вид терапия е пак контрол на ритъма (за 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**).

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 синдром 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**).



Фиг. 4.Б.39

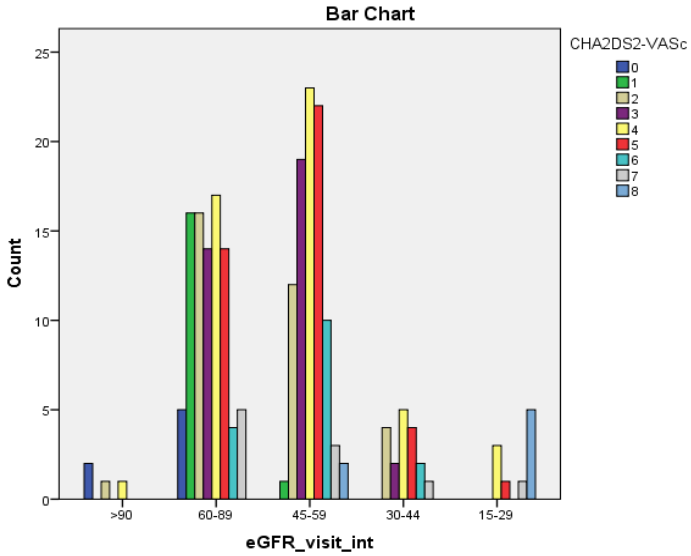


Фиг. 4.Б.40

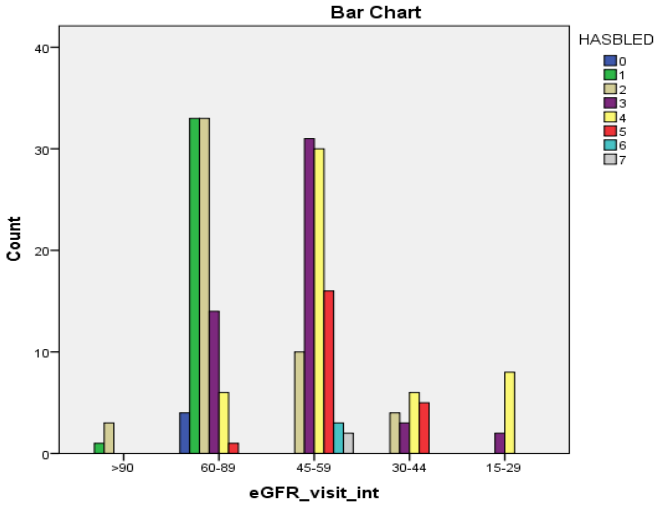
Разпределение на CHA_2DS_2-VASc спрямо бъбречната функция. Сред пациентите с нормална бъбречна функция с e-GFR > 90 се наблюдават ниски стойности на CHA_2DS_2-VASc. С напредване на бъбречната увреда преобладават високите стойности на CHA_2DS_2-VASc (**фиг. 4.Б.41**).

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

Изчислена е eGFR_delta_year, намалението на eGFR за една година средно на годишна база за цялата група е 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**).



Фиг. 4.Б.41



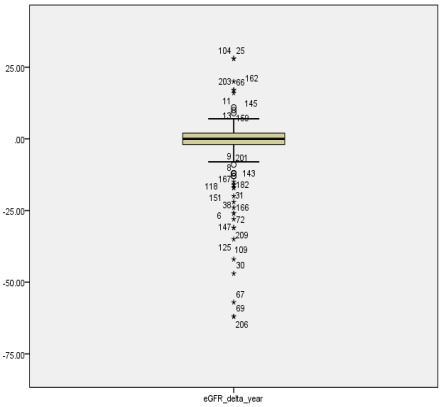
Фиг. 4.Б.42

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

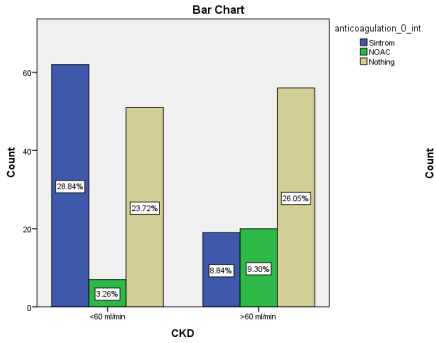
	eGFR_visit_comb	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
eGFR_delta_year	30-59	110	.0000	7.29207	.69527
	15-29	10	-4.4000	7.84857	2.48193



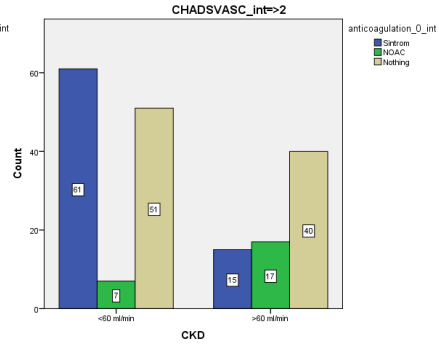
Фиг. 4.Б.43

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 на тези, 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%.

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**)



Фиг. 4.Б.44



Фиг. 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	

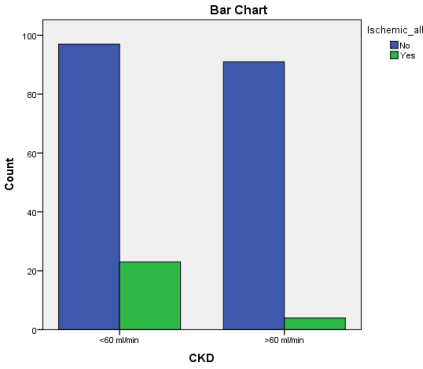
Кростабулация между бъбречната функция и исхемични инциденти показва, че от 27 събития 23 са при пациенти с eGFR < 60 (**табл. 4.12, фиг. 4.Б.46**).

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.**

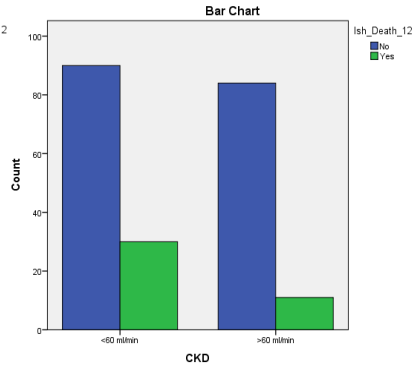
4.Б.48). По-големият броя събития с нарастване на степента на бъбречната увреда се открива и за останалите три показателя (**фиг. 4.Б.49**).

Таблица 4.12

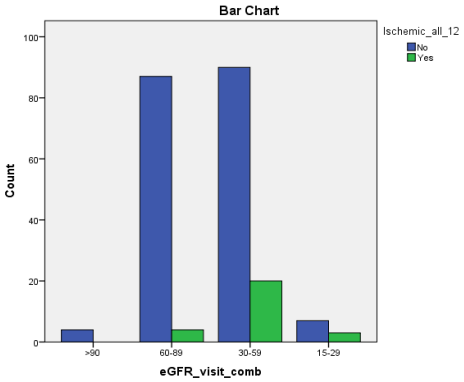
Crosstab					
			Ischemic_all_12		Total
			No	Yes	
CKD	<60 ml/min	Count	97	23	120
		% within CKD	80.8%	19.2%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	51.6%	85.2%	55.8%
		% of Total	45.1%	10.7%	55.8%
	>60 ml/min	Count	91	4	95
		% within CKD	95.8%	4.2%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	48.4%	14.8%	44.2%
		% of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



Фиг. 4.Б.46



Фиг. 4.Б.47

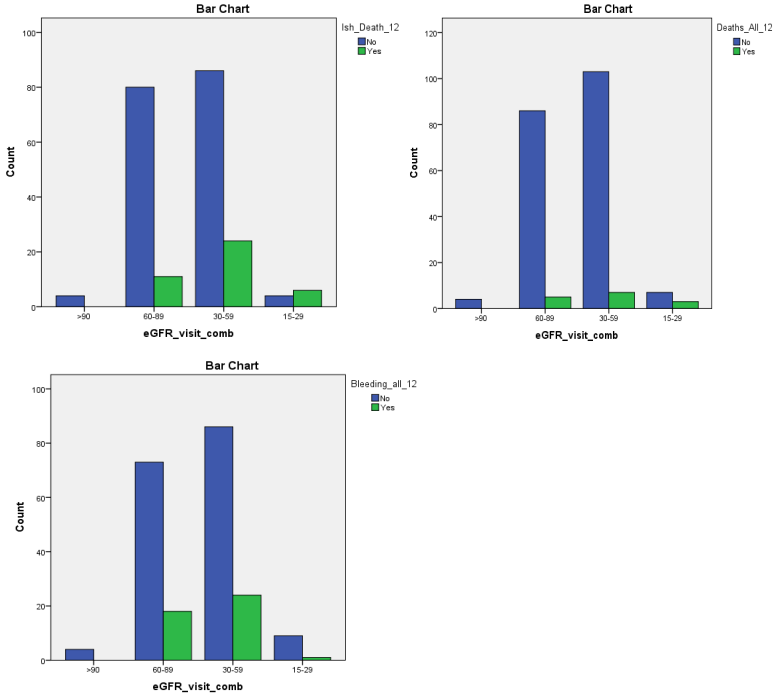


Фиг. 4.Б.48

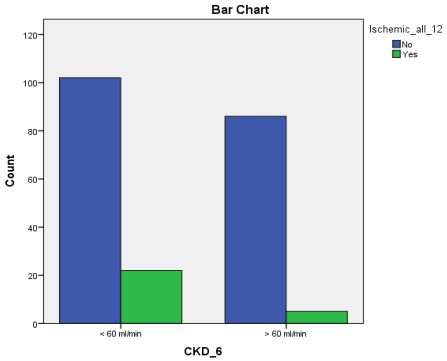
Отчитаме, че повечето исхемични събития, установени за 12 месеца, са при пациентите с eGFR < 60 (**табл. 4.13, фиг. 4.Б.50**).

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%



Фиг. 4.Б.49



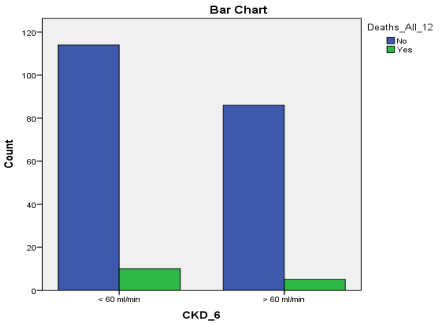
Фиг. 4.Б.50

Повечето – 10 случая на смъртност по всички причини, отчетени за 12 месеца, са при пациентите с eGFR < 60 на 6-ия 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 (включително за смъртност).

Таблица 4.14

Crosstab					
			Deaths_All_12		Total
			No	Yes	
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%



Фиг. 4.Б.51

Отчитаме, че повечето исхемични събития, случили се за 12 месеца, са при пациентите с eGFR < 60 (**табл. 4.15, фиг. 4.Б.52**).

Инциденти от страна на ЦНС: Инсулт на 6 и 12 месец – на 6 месец – 2 (0.9%), 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 наблюдават при 21 (9.8%) от 194 (90.2%). На 12 месец – при 23 (10.7%) от 192 (89.3%).

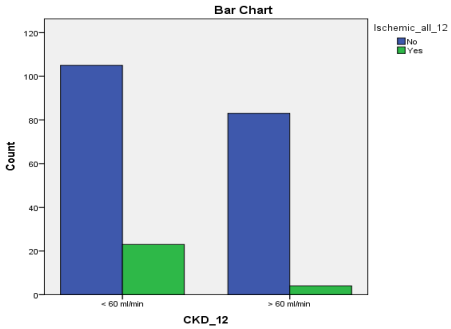
Хирургична интервенция на 6-ия месец на фона на антикоагулантна терапия са претърпели 6-ма (2.8%), на 12 месец – 3-ма (1.4%).

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

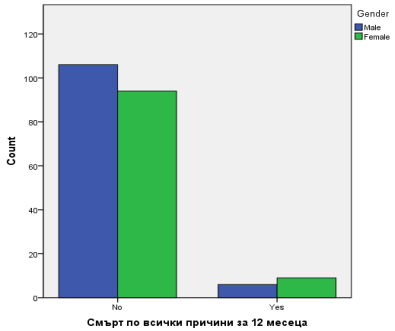
Регистрирани събития – исхемичен инсулт 1 (0,9%) в група на синтром на 6-ия месец и в групата на дабигатран 1 (0.9%). Без хеморагичен инсулт на 6-ия месец и в двете групи. На 12-ия месец са регистрирани 9 (4.2%) исхемични инсулта в групата на синтром (**фиг. 4.Б.54; 4.Б.55**).

Таблица 4.15

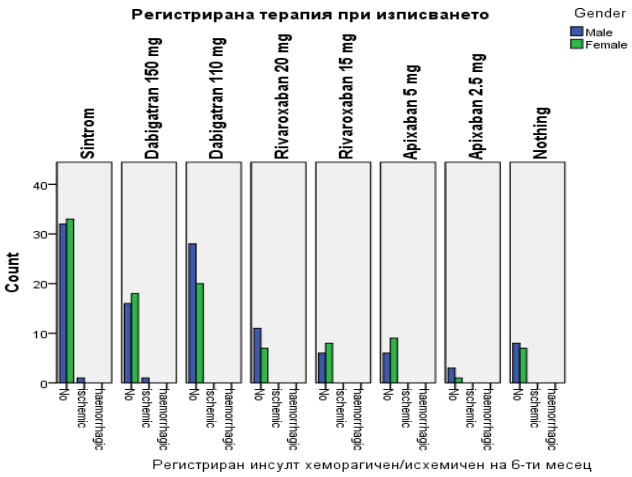
Crosstab					
			Ischemic_all_12		
			No	Yes	Total
CKD_12	< 60 ml/min	Count	105	23	128
		% within CKD_12	82.0%	18.0%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	55.9%	85.2%	59.5%
		% of Total	48.8%	10.7%	59.5%
	> 60 ml/min	Count	83	4	87
		% within CKD_12	95.4%	4.6%	100.0%
		% within Ischemic_all_12	44.1%	14.8%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



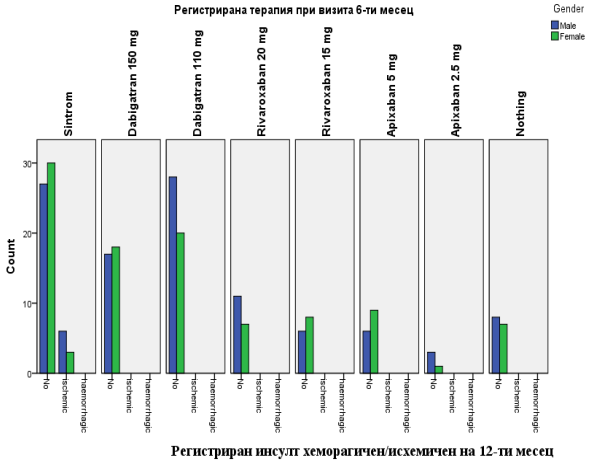
Фиг. 4.Б.52



Фиг. 4.Б.53



Фиг. 4.Б.54



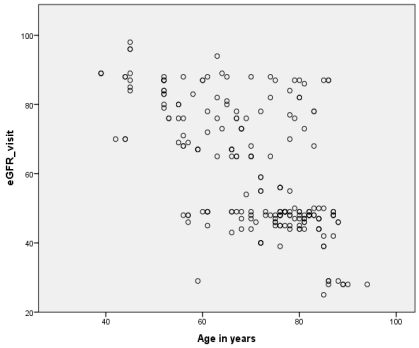
Фиг. 4.Б.55

Предиктори за исхемични събития и смъртност като обща категория: пациенти, при които има събитие, са с по-висок CHA_2DS_2-VASc; по-висок HAS-BLED; история за предходен миокарден инфаркт; предходен инсулт; история за тромбоемболични събития; пушене; клапно заболяване; терапия със синтром в началото. Предиктори за последващи исхемични събития са: по-ниска фракция на изтласкване; наличие на ИБС; диабет.

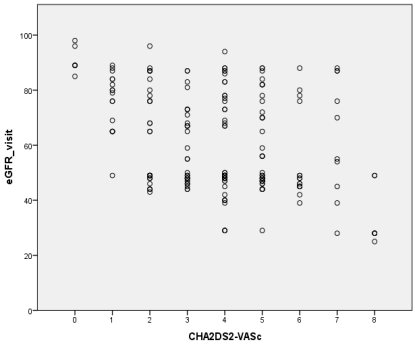
Корелации:

– e-GFR има отрицателна корелация с възрастта (**фиг. 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 е в 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.



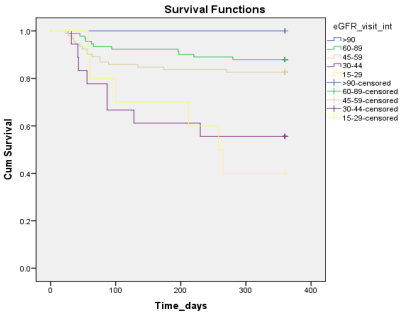
Фиг. 4.Б.56



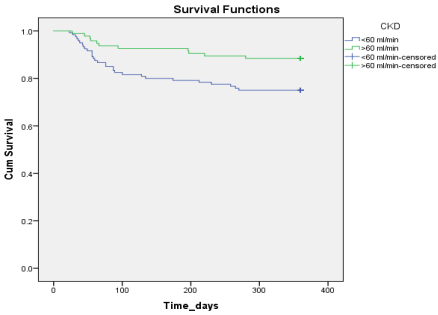
Фиг. 4.Б.57

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

Каплан-Майерова крива спрямо eGFR под/над 60 за промяна събитията и преживяемостта. По-добрата прогноза е за групата с eGFR > 60 (**фиг. 4.Б.59**).



Фиг. 4.Б.58



Фиг. 4.Б.59

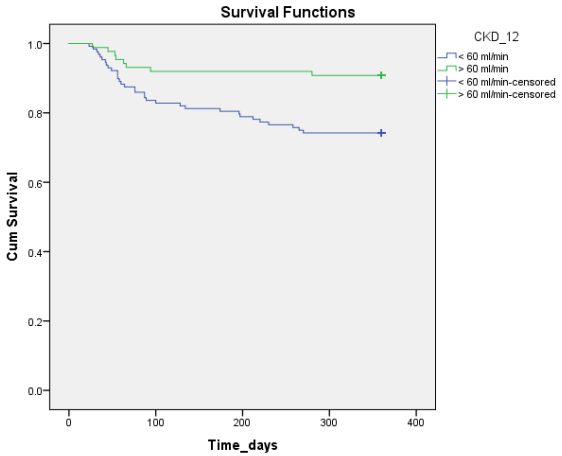
И в двете графики (спрямо eGFR, групиран по стойности, и eGFR под/над 60) най-рязък е спадът в началните месеци след дехоспитализация.

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

На **фиг. 4.Б.60** е представена Каплан-Майерова крива за смъртността на 12-ия месец спрямо eGFR под/над 60.

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	.	.



Фиг. 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 CHA2DS2-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-пациент. Висока честота на инсултите се наблюдава при пациенти с ПМ и клапен порок. За добрата профилактика на тромбоемболичните инциденти основно значение има доброто познаване от лекарите на произхода на ПМ, на клапните заболявания, хемодинамиката и текущите препоръки за лечението.

Италианско проучване 2011-2012 години [Molteni M. et al., 2014] прави оценка на различни аспекти на определението за клапно и неклапно ПМ. Проучването е уеб базирано, 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 лекари, 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. [Camm A. J. et al., 2012], се избягва с конкретно посочване в препоръките от 2016 г. [Paulus Kirchhof et al., 2016] 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 ефикасност 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 от ясна дефиниция на КПМ/НКПМ и от допълнителни проспективни проучвания за оценка на ефикасност на НОАК при пациенти с ПМ с клапен произход [Avezum A. et al., 2013, Breithardt G. et al., 2013].

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 уеб базираното италианско проучване се налагат 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 [Molteni M. et al., 2014]. 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. Може да се очаква, че една ясна и общоприета дефиниция ще доведе до подобряване на клиничната практика.

От проведените анкети може да се обобщи, че сред лекарите, лекуващи 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 на 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. Анкетното проучване е било изпратено по интернет до центрове от изследователската мрежа на EHRA-EP. Обобщавайки 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 – 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 и 17 центъра биха помислили за използване на NOAC при пациенти с биопротезни клапани и 21 центъра биха използвали NOAC при 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 покава хетерогенност в разбирането на дефиницията за клапно ПМ и тромбопрофилактично лечение, с разнообразно използване на NOACs при пациенти с клапни сърдечни заболявания, различни от протезни сърдечни клапи или значителна митрална стеноза, в различни центрове, което показва, че този термин може да бъде подвеждащ и не трябва да се използва [Potpara T. S. et al., 2016].

Новите препоръки и продължаващото обучение на лекарите може да се очаква да доведат до по-голяма увереност в лечението на ПМ и 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 (Даскалов Т, Паникян М., 2010 г.) и данни за България от балканското проучване BALKAN-AF [Potpara T. S. et al., 2017] от 2014/15 г. И двете проучвания се различават от настоящото по обхванатите пациенти и съответно не са директно съпоставими. Националният регистър представя 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 CHA2DS2-VASc score и HASBLED score, по-малко с новодиагностицирано ПМ, повече със сърдечна недостатъчност, клапни заболявания, предходен инсулт, по-голям брой с хронично бъбречно заболяване (табл. 5.1).

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)	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

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, която 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) [Fauchier L. et al., 2018].

Таблица 5.2

	Q1 (≥ 1.56)	Q2 (1.56/-1.25	Q3 (-1.25/-4.81)	Q4 (< -4.81)	Проучване 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 пациентите с намален eGFR потвърждава предходно германско проучване 2004/2010 г. с 13 349 пациенти от AFNET база данни [Reinecke H. et al., 2019].

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 къмплайънс при приемане на предписаните им терапии (табл. 5.3).

Изводът за увеличение на пациентите на НОАК при сравнение с антикоагулантната терапия, преди включване в проследяването и 12 месеца по-късно, 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. [Birkinshaw A. et al., 2018]. 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 тромбоемболия чрез нови орални антикоагуланти при лечението на неклапно предсърдно мъждене се увеличава, докато употребата на антагонисти на витамин К намалява. Резултатът 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%.

Таблица 5.3

	Балкански регистър - всички страни	Балкански регистър - България	Проучване на УМБАЛ „Св. Анна“
	n = 2663	n = 443	n =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)

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 [Loo S.Y. et al., 2017]. В CPRD през 2013 г. са регистрирани над 11 млн. 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 2015 г., с ПМ или венозен тромбоемболизъм ВТЕ. От 5 417 063 пациенти, включени в кохортата на изследването, на 89 608 пациенти са предписани ОАС по време на периода на проследяване. 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. е 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 при пациентите (включени 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

[Loo S.Y. et al., 2017]. 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 на 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 г. в Обединеното кралство освен за първична профилактика при ВТЕ, след протезиране на ТБС и коляно могат да се използват и за профилактика при НКМП. Това нарастване на предписването на НОАК се наблюдава също и в страни като Канада и Франция [Weitz J.I. et al., 2015].

Предписването на НОАК във времето в различни страни може да се влияе от множество други фактори, като официалните препоръки, обучението на предписващите лекари и тяхната информираност за новите лекарства, разходите за лекарства и процентът 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 [Birkinshaw A. et al., 2018, Loo S.Y. et al., 2017, Weitz J.I. et al., 2015], както и настоящото, показват, че НОАК сега са предпочитаният антикоагулант за превенция на инсулт при НКПМ, тъй като не се наблюдават допълнителни животозастрашаващи инциденти. Разбирането от страна на пациента и неговата сигурност също оказват положително влияние при избора на правилната терапия.

В досега излезлите ръководни препоръки, а също и в доста мета-анализи 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 въпросът е: А трябва ли? 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 [Fauchier L. et al., 2018, Weitz J.I. et al., 2015]е ясно, че влошаването на eGFR не подобрява прогностичната стойност на CHA_2DS_2VASc 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 при пациентите с варфарин. По-малкото намаление на eGFR при пациентите на НОАК в сравнение с тези на синтром, отбелязано в настоящото проучване, се отчита и в сборен анализ на рандомизирани контролирани и реални проучвания [Chi Zhanga et al., 2019]. 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 креатининовия клирънс е по-нисък [Hart R.G. et al., 2013].

Намаляването на бъбречната функция е често срещано при пациенти с ПМ, лекувани с перорални антикоагуланти. Данните са от проучване, използващо голяма административна база данни в САЩ на 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, острото бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност) [Xiaoxi Yao et al, 2017]. 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 [Hijazi Z. et al., 2016].

Италианско проучване с 1667 участници установява, че пациентите на NOAC показват по-нисък спад на бъбречната функция в сравнение с приемащите VKA. По-нисък процент на eGFR влошаване е установено във всички групи с 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 m² 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 [Pastori D. et al., 2020].

От проучване в клиничната практика в САЩ, 2013-2016 г., при 6682 пациенти с ПМ (регистър ORBIT-AF II [Inohara T. et al., 2020], изчислената гломерулна филтрация (eGFR) намалява с -3,66 ml/min/1,73 m² за варфарин; -2,54 ml/min/1,73 m² за NOAC 30 месеца след рандомизацията. Такива спадове се очаква да бъдат по-големи в рутинната практика, тъй като се предпочита пациентите в клиничните изпитвания да бъдат по-млади и по-здрави. Тези резултати са близки до констатациите в настоящото проучване.

От 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 [Hernandez A. et al., 2019].

Дори и при липса на лечение с варфарин или NOACs, намаляването на бъбречната функция често е свързано с възрастта. Въпреки доказателствата за предимствата на НОАК пред ВКА за запазване на 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 по този въпрос.

Нарастването на вероятността за исхемични инциденти, смъртност по всички причини; комбинацията между исхемични събития и смъртност по всички причини и кървене с увеличаване тежестта на бъбречната увреда при проследяването се потвърждава и от испанско проучване с двегодишно проследяване [Vanessa Roldán. et al., 2018] за промяната в бъбречната функция върху 978 пациенти в реалния живот.

Повишената честота 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.) [Reinecke H. et al., 2019].

Констатацията от настоящото проучване за по-големия брой исхемични събития и кървене с нарастване на степента на бъбречната ув-

реда 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. [Feldberg J. et al., 2018]. В метаанализа за пациенти с ХБН при eGFR < 60 ml/min/1,73 m² 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 на 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 [Roldán V. et al., 2013].

Изводът за неблаприятна прогноза (включително за смъртност) при влошаване на бъбречната функция дори при хора, които нямат eGFR < 60, потвърждава извода от датското проучване (2000-2010 г.) [Reinecke H. et al., 2019]. Според него влошаването на eGFR > 4.81 ml/min/1,73 m² (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 с оптимална прогноза за риска 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 от групата, в която eGFR бързо намалява, 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. При комплексното лечение на ПМ чрез контрол на честотата, ритъма и 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 > 10 ml/min/1,73 m^2 според друго проучване [Vanessa Roldán. et al., 2018].

Препоръките за редовно мониториране на бъбречната функция по време на настоящето проучване (2015 г.) 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 [Heidbuchel H et al., 2015]. От испанско проучване има данни за приложението на препоръките за мониториране на бъбречната функция в реалния живот и за влиянието на честотата на мониториране върху решенията за предписани ОАК след година на проследяване [Cayuelas J. et al., 2018]. По време на 2-годишно проследяване в клиничната практика в САЩ, с 6682 пациенти с ПМ 2013-2016 г. (регистър ORBIT-AF II), около една четвърт са имали > 20% спад в CRCL, като около 3,7% от лекуваните с НОАК отговарят на критериите за насока за намаляване на дозата, но от тях само 20,1% всъщност са имали намаляване [Inohara T. et al., 2020]. 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 [Luca Di Lullo et al., 2018], 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 спазването на режима продължително време е 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, свързан с профилактиката на инсулта чрез терапия с ОАК. Достъпната и достатъчна информация, обучението, информираното решение са от съществено значение за приема на ОАК, както и предпочитанията на пациентите. Здравната грамотност, насърчаването и желанието на човека да се информира, разбирането са в основата на това пациентите да започнат прием на орални антикоагуланти, като при всеки контакт се обръща внимание на лечението с тях.

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.

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). Антикоагулант-свързаната нефропатия (ARN) 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 [Brodsky S. et al., 2018]. Препоръките на авторите са за прилагане на бъбречната биопсия за установяване на пациентите с антикоагулант-свързаната нефропатия (ARN), а приемащите варфарин да преминат към НОАК. Да се намали дозата на пациентите, получаващи НОАК. Ако при бъбречната биопсия се установи първична или вторична гломерулопатия, но не се разкрива 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 гломерулярното възпаление. Това е едно заболяване, за което са необходими допълнителни проучвания и запознаване на лекарите, лекуващи 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 [Di Lullo L. et al., 2019]. Калцификация на сърдечната клапа е оценявана чрез стандартна трансторакална ехокардиограма. Rivaroxaban в сравнение с варфарин намалява калцификациите на митралната и аортната 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 за предимствата и недостатъци 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, 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 [Raghavan S et al., 2019], 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, получаваме 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 [Plitt A. et al., 2017], се отбелязва по-голямата абсолютна полза от НОАК при пациенти с диабет тип 2 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 [Granger C.B. et al., 2011, Patel M.R. et al., 2011, Connolly S.J. et al., 2010, Hohnloser S.H. et al., 2012]. 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 [Ezekowitz J.A. et al., 2015]. 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 при пациенти без диабет. При пациентите с диабет, получаващи апиксабан, се отчитат по-рядко инсулт или системна емболия, смъртност от всички причини и сърдечно-съдова смъртност в сравнение с пациентите, получаващи варфарин [Ezekowitz J.A. et al., 2015]. Честотата на миокарден инфаркт е близка за получаващите апиксабан или варфарин. При недиабетиците има значително намаляване на случаите на тежко кървене при употреба на апиксабан в сравнение с варфарин, докато при лицата с диабет не се установява статистическа значимост. Пациентите с диабет са имали по-висок процент на кървене от храносмилателния тракт и вътреочно кървене от 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) [Bansilal S. et al., 2015]. При ROCKET AF 40% от пациентите са с диабет, като са били по-млади, по-затлъстели, с повече персистиращо ПМ, но по-малко са получавалите 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 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 [Coleman C.I. et al., 2018]. Анализирани са данни за 5517 пациенти от двете групи без предходно приемане на антикоагулант, проследявани за период от 1,7 до 2,7 години, част от тези на ривароксабан на намалена доза. Ривароксабан е свързан с незначително намаляване на инсулта или системната емболия и исхемичен инсулт в сравнение с варфарин. Не са наблюдавани разлики при епизодите на голямо кървене. Подобни резултати са наблюдавани, когато анализът е ограничен до пациенти на стандартна доза ривароксабан. Намалената му доза 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 (настоящото 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 потенциал невитамин К оралните антикоагуланти да са с по-големи ползи от рисковете пред антагонистите на витамин К.

Направен е метаанализ [Patti G. et al., 2017] 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 общ брой 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 [Patti G. et al., 2017].

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. получаваме данни за ефективността, безопасността и неблагоприятни клинични събития [Chan Y.H. et al., 2017]. 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 (ИБС) 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 [Chan Y.H. et al., 2017].

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 [Baker W.L. et al., 2019]. 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. Включени в анализа са 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 [Baker W.L. et al., 2019].

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

С публикуваните през 2020 г. последни препоръки относно показатели за качество на грижите и резултатите от тях при възрастни с предсърдно мъждене [Arbelo E. et al., 2021], може да се очаква, че с тяхното навлизане в практиката ще се подобри качеството на грижите при ПМ. Изброените 17 основни и 17 вторични качествени показателя за диагностика и управление на ПМ са 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: частта от пациенти с оценка на кардиоемболичния риск CHA_2DS_2-VASc; дела на пациентите с оценка на риска от кървене HAS-BLED; частта от пациентите с редовно мониториране на серумен креатинин (или креатининов клирънс); процента от пациентите > 65 години с рискови фактори за ПМ със скрининг с проверка на пулса, с последващо потвърждение с 12-канално ЕКГ; дела на пациентите с епизоди на предсърдно трептене (над 180 в минута); частта от пациентите с криптогенен инсулт, които са били изследвани за ПМ; дела 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 пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, на които е предписан неподходящо соталол; процент пациенти със симптоматично пароксизмално или персистиращо ПМ, на които се предлага катетърна аблация след неуспех 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 с показатели като 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 клиницист оценка на състоянието на симптомите. Последици от лечението: годишен процент на животозастрашаващи или големи кръвоизливи, свързана 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 лекарите, лекуващи ПМ в процеса на продължаващото обучение, с тези качествени показатели и тяхното прилагането [Arbelo E. et al., 2021].

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

Оригинален

Това е първото проучване у нас, опитващо се да изведе показател на висок риск (бъбречна дисфункция), определен на база затруднения, от практикуващи медицински специалисти в анкетно проучване и проследяващ нейната динамика и прескрипционни 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 наличният захарен диабет, сърдечната недостатъчност и бъбречната увреда, предшестващият инсулт/системен емболизъм и коронарната 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, 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 „Св. Анна“ за периода от 1 януари до 31 декември 2015 г. с включени пациенти в продължение на 12 месеца, и проследяване 12 месеца до 31 декември 2016 г., установява значим брой съпътстващи заболявания, клинични прояви на СН 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, 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 трудности 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 хипертония, съпътстващата сърдечна недостатъчност и клапна патология, захарният диабет представляват фактори, асоциирани с изходна бъбречна увреда при пациентите с предсърдно мъждене.

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

7.6. По-високият CHA_2DS_2-VASc и HASBLEED, наличният захарен диабет, сърдечната недостатъчност и бъбречната увреда, предшестващият инсулт/системен емболизъм и коронарната болест с преживян остър коронарен синдром са 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 представлява предиктор за смъртност. В този аспект 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; Да се намалят страничните ефекти при продължително използване на дадена група, рискът от кървене, използването на антидот при предозиране или спешна голяма хирургична интервенция; Да се сведат до минимум ограниченията и да се постави акцент върху възможностите на антикоагулантната терапия и при предотвратяване на усложненията от предсърдно мъждене в условията на общата практика. Да се изготви алгоритъм за лечение при определен тип пациенти.

Необходимо е 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.

В последните *Препоръки за лечение на ПМ,* 2020 г. [Hindricks G et al., 2021], освен на интегрирания подход от мултидисциплинарни екипи със съдействието на пациента се обръща внимание специално 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 *Ръководствата*, оценка на качеството на грижите за пациентите с ПМ и идентифициране на стратегия за подобряване на качеството.

Продължаващото обучение на лекарите и непрекъснатото подобряване на Препоръките за поведение при ПМ от Европейското дружество по кардиология (ESC) води 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 спазване на доказана терапия. Информирани и независими, пациентите трябва да разберат задълженията и отговорностите си в процеса на оказване на помощ и в споделеното вземане на решение.

Уместно е да се провежда проучване как се променят информираността и предпочитанията на лекарите, 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.