

Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара

Антон Александрович Чернов^{1,2*}, Елена Борисовна Клейменова^{1,2,3},
Дмитрий Алексеевич Сычев², Любовь Петровна Яшина^{1,3},
Мария Дмитриевна Нигматкулова^{1,2}, Виталий Александрович Отделенов^{1,2},
Светлана Александровна Пающик¹

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России
Россия, 117593, Москва, Севастопольский пр., 66

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

³ Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН. Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова 44-2

Введение. Антикоагулянты (АК) являются лекарственными средствами (ЛС) высокого риска причинения вреда пациенту. Безопасность применения АК во многом зависит от соблюдения врачами клинических руководств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

Цель. Проанализировать выполнение врачами стационара клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению АК у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и тромбозом глубоких вен (ТГВ).

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включено 100 пациентов с ФП или ТГВ, пролеченных в 2016–2017 гг. в многопрофильном стационаре г. Москвы. С помощью системы поддержки принятия решения (СППР) лекарственные назначения в историях болезни сопоставлялись с клиническими руководствами и инструкциями по медицинскому применению АК для выявления отклонений от рекомендаций по назначению АК (соблюдение показаний/противопоказаний и режима дозирования АК).

Результаты. Из 50 пациентов с ФП антикоагулянтная терапия в стационаре была назначена 43 (86%) пациентам, включая 20 (46,5%) назначений прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), 17 (39,5%) варфарина и 6 (14%) – низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Для пациентов с ТГВ структура назначений АК в качестве основной терапии составила: 39,5% ПОАК, 33,5% НМГ и 27% варфарин. Уровень приверженности врачей рекомендациям по назначению АК пациентам с ФП и ТГВ (соблюдение показаний и противопоказаний) был равен 88%. При несоблюдении рекомендаций по назначению АК частота нежелательных лекарственных событий была статистически значимо выше, чем при соблюдении рекомендаций (34% против 11%, соответственно; отношение шансов (ОШ) 3,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9–15,3; $p=0,045$). Врачи соблюдали рекомендации по режиму дозирования АК в 63,5% случаях. При несоблюдении рекомендаций по дозированию АК прямые затраты в стационаре на терапию АК были статистически значимо выше, чем при соблюдении: 4,04 тыс руб (интерквартильный размах, interquartile range, IQR=7,501 тыс руб) против 1,13 тыс руб (IQR=5,911 тыс руб), соответственно; $p=0,02$.

Заключение. Несоблюдение клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению АК может повышать риск развития нежелательных лекарственных событий и увеличивать стоимость антикоагулянтной терапии. СППР является перспективным инструментом как для клинического аудита антикоагулянтной терапии, так и для повышения приверженности врачей клиническим рекомендациям при назначении АК пациентам с ФП и ТГВ.

Ключевые слова: антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, нежелательные лекарственные события, приверженность клиническим рекомендациям.

Для цитирования: Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Яшина Л.П., Нигматкулова М.Д., Отделенов В.А., Пающик С.А. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):501–508. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508

Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing

Anton A. Chernov^{1,2}, Elena B. Kleymenova^{1,2,3}, Dmitry A. Sychev², Lubov P. Yashina^{1,3}, Maria D. Nigmatkulova^{1,2}, Vitalii A. Otdelenov^{1,2}, Svetlana A. Payushchik^{1,2}

¹ General Medical Center of the Bank of Russia. Sevastopolsky prospect 66, Moscow, 117593 Russia

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

³ Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences. Vavilova ul. 44-2, Moscow, 119333, Russia

Background. Anticoagulants (AC) are the high-risk drugs. Their safety closely depends on physician's compliance with clinical practice guidelines (CPG) and summary of product characteristics (SmPC).

Aim. To analyze the physician's compliance with CPG and SmPC for AC prescribing for patients with atrial fibrillation (AF) and deep vein thrombosis (DVT).

Material and methods. The study comprised a retrospective review of electronic medical records (EMR) for 50 patients with AF and 50 patients with DVT admitted to general hospital in Moscow during the 2016–2017 period. Via clinical decision support system (CDSS) actual AC prescriptions in EMR were compared with recommendations from relevant CPG and SmPC to analyze deviations in AC indications/contraindications and dosing.

Results. ACs were prescribed for 43 (86%) AF patients, including warfarin (39.5%), direct oral anticoagulants (DOAC) (46.5%) and low-molecular weight heparin (LMWH) (14%). The structure of AC in-hospital therapy for DVT patients (excluding initial therapy) was the following: 39.5% DOAC, 33.5% LMWH and 27% warfarin. The cumulative rate of physician's compliance with AC prescribing recommendations for AF/DVT patients was 88%. The rate of adverse drug events (ADE) in «non-adherent» group was significantly higher than in «adherent» one (34% vs 11%, respectively, OR=3.9; 95%CI 0.9–15.3; $p=0.045$). Cumulative compliance with AC dosing recommendations was 63.5%. In «non-adherent» group direct cost for inpatient AC therapy was significantly higher than in «adherent» group 4041 rubles (interquartile range, IQR=7501 rubles) vs 1134 rubles (IQR=5911 rubles), respectively; $p=0.02$.

Conclusion. Physician's noncompliance with CPG and SmPC can increase the risk of ADE and direct costs of AC therapy. The CDSS can be a useful tool both for clinical audit and for improving physician's adherence to recommended AC therapy.

Keywords: anticoagulants, atrial fibrillation, deep vein thrombosis, adverse drug events, clinical guidelines adherence.

For citation: Chernov A.A., Kleymenova E.B., Sychev D.A., Yashina L.P., Nigmatkulova M.D., Otdelenov V.A., Payushchik S.A. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):501-508. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sbornaya1med@yandex.ru.

Received / Поступила: 07.02.2018

Accepted / Принята в печать: 19.03.2018

Антикоагулянты (АК) входят в список лекарственных средств (ЛС) высокого риска причинения вреда пациенту, разработанный специалистами Institute for Safe Medication Practice [1]. Согласно данным американского агентства Agency for Healthcare Research and Quality частота возникновения неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР), связанных с применением антикоагулянтов в стационаре, равна 6,7 на 10000 выписанных пациентов [2]. По данным испанского Национального реестра, НЛР, связанные с применением АК, явились причиной 50000 госпитализаций за 3 года (2010-2013 гг.), составив 6,4% от всех НЛР за этот период [3]. При этом около половины (40,5%) НЛР, связанных с применением АК, являлись предотвратимыми [4].

Представленная статистика не раскрывает частоту ошибок, не приведших к возникновению НЛР в стационарах, хотя по некоторым данным 7,2% медицинских ошибок назначения ЛС связаны именно с применением АК [4]. Ошибки терапии АК возникают при нарушении принципов использования АК, изложенных в клинических рекомендациях и инструкциях по медицинскому применению ЛС. Уровень приверженности рекомендациям влияет на риск лекарственных ошибок и частоту НЛР. Например, Martinez K. и соавт. [8] продемонстрировали статистически значимую связь между несоблюдением рекомендаций у пациентов с венозными тромбозами при назначении АК и количеством геморрагических осложнений.

Анализу приверженности врачей рекомендациям по антитромботической терапии посвящено немало публикаций. В 3-х исследованиях [5-7] соблюдение врачами рекомендаций по антитромботической терапии у онкологических пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) составило около 50%. Martinez K. и соавт. [8] анализировали дозы и сроки назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для начальной терапии ТГВ с дальнейшим переходом на варфарин. Корректность классической схемы лечения ТГВ вы-

явлена в 95% случаев. В аналогичном исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) приверженность врачей рекомендациям по профилактике инсульта составила 38,6% [9].

В литературе описано использование систем поддержки принятия решений (СППР) как для повышения приверженности рекомендациям по назначению АК, так и для анализа отклонений от рекомендованного лечения. Например, с помощью СППР "Atrial Fibrillation Decision Support Tool", предназначенной для оценки риска тромбоза и кровотечения у пациентов с ФП, выявлены отклонения от рекомендаций по назначению АК у 45% женщин и 39% мужчин; у 35% пациентов 85 лет и старше и у 43% пациентов моложе 85 лет [10].

Karlsson L.O. и соавт. [11] продемонстрировали повышение приверженности врачей рекомендациям по назначению АК амбулаторным пациентам с ФП с 70% до 80% ($p < 0,05$) после внедрения СППР. В исследовании Maynard G. и соавт. [12] СППР способствовала повышению приверженности врачей протоколу назначения варфарина у пациентов с ТГВ с 70% до 96% ($p < 0,05$). Увеличение до 90,6% охвата профилактикой внутригоспитальных венозных тромбоэмболических осложнений (ВГ-ВТЭО) описано при внедрении СППР "Advanced electronic alerts" (eAlerts) [13], которая автоматически формирует напоминание о необходимости тромбопрофилактики после внесения данных в электронную историю болезни. Описана отечественная СППР по профилактике ВГ-ВТЭО, внедрение которой в совокупности с организационными мероприятиями привело к увеличению охвата пациентов тромбопрофилактикой с 15% до 80% ($p < 0,0001$) и статистически значимому сокращению частоты ВГ-ВТЭО [14].

Цель настоящего исследования заключалась в анализе соблюдения врачами клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению АК у госпитализированных пациентов с ФП и ТГВ.

Table 1. Characteristics of patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis

Таблица 1. Характеристика пациентов с ФП и ТГВ

Параметр	Пациенты с ТГВ (n=50)	Пациенты с ФП (n=50)	p
Возраст, медиана (интерквартильный размах)	65,5 (12,25)	75,5 (17)	0,001
Женский пол, n (%)	28 (56)	25 (50)	0,36
Индекс массы тела, медиана (интерквартильный размах)	29 (5,5)	30 (6,25)	0,1
Индекс коморбидности Charlson [15], медиана (интерквартильный размах)	9 (9)	11 (6)	0,032
Эпизоды кровотечений на АК в анамнезе, n (%)	6 (12)	9 (18)	0,58
Обострения ЯБЖ в текущую госпитализацию, n (%)	12 (24)	7 (14)	0,31
Активное онкологическое заболевание, n (%) ^a	17 (34)	9 (18)	0,11
Нарушение функции почек n (%) ^b	2 (4)	0	0,5
Нарушение функции печени, n (%) ^c	4 (8)	1 (2)	0,36
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (4)	10 (20)	0,028
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	15 (30)	14 (28)	0,1
Прием антиагрегантов, n (%)	14 (28)	17 (34)	0,53
Прием НПВС, n (%)	13 (26)	7 (14)	0,211
НЛС в анамнезе, n (%)	8 (16)	20 (40)	0,014

^aМетастазы, текущая химио- или лучевая терапия, отсутствие ремиссии в последние 6 мес; ^bхронический диализ/трансплантация почки, креатинин сыворотки >200 мкмоль/л (>2,26 мг/дл); ^cповышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы+повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы > 3 раз от верхней границы нормы

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НЛС – нежелательные лекарственные события; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

Материал и методы

Пациенты

В ретроспективное когортное исследование было включено 100 пациентов с ФП и ТГВ, пролеченных в стационаре Многопрофильного медицинского центра Банка России (ММЦ, г. Москва). Из медицинской информационной системы ИНТЕРИН были отобраны электронные истории болезни пациентов с ФП (n=50) за период с 01.06.2017 по 01.09.2017, пациентов с ТГВ (n=50) – за период с 01.09.2016 по 01.09.2017 (разные периоды обусловлены различием в частоте случаев).

Критерии включения: наличие в заключительном диагнозе следующих кодов МКБ-10: фибрилляция и трепетание предсердий (I48), флебит и тромбофлебит бедренной вены (I80.1), флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей (I80.2), флебит и тромбофлебит бедренной вены, других сосудов нижних конечностей (I80.1, I80.2) в сочетании с легочной эмболией (I26).

Критерии невключения составили: наличие в заключительном диагнозе сочетания тромбоза глубоких вен и фибрилляции предсердий (I48+I80.1/I80.2) или следующих кодов МКБ-10: постфлебитический синдром (I87.0), флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей (I80.0), венозные тромбозы (I81-I82), легочная эмболия (I26) при отсутствии флебита и тромбофлебита бедренной вены, других сосудов нижних конечностей (I80.1, I80.2).

Общие характеристики пациентов с ФП и ТГВ представлены в табл. 1. В группу пациентов с ФП вошли 25 мужчин и 25 женщин. Средний балл по шкале риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc составил 4 балла (интерквартильный размах, interquartile range, IQR=3 балла), по шкале риска кровотечений HAS BLED – 1 балл (IQR=1 балл).

Среди пациентов с ТГВ в 30 случаях (60%) выявлен тромбоз дистальных глубоких вен нижних конечностей, в 20 случаях (40%) – тромбоз проксимальных глубоких вен нижних конечностей. У 18 пациентов (36%) диагностирована легочная эмболия как осложнение ТГВ; 9 (19%) пациентов поступали с повторными ТГВ.

Система поддержки принятия решений

Для аудита назначений АК была использована система автоматизации клинических руководств и аудита лечения (САКРАЛ), разработанная ранее в ММЦ. Принципы ее работы описаны в предыдущих публикациях [14, 16]. Модуль «Антикоагулянтная терапия у пациентов с венозными тромбоэмболиями и фибрилляцией предсердий» был разработан на основе клинических рекомендаций Российского кардиологического общества [17], Европейского кардиологического общества [18], Ассоциации флебологов России [19] и Американской коллегии торакальных врачей [20]. Кроме того, были использованы инструкции по медицинскому применению зарегистрированных в

России АК, представленные на сайте Государственного реестра лекарственных средств (<http://www.grls.rosminzdrav.ru>).

Для аудита антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с ФП и ТГВ клинические рекомендации были разделены на 3 раздела: 1) показания/противопоказания к назначению АК; 2) выбор АК и 3) режим дозирования АК (доза и длительность приема АК).

На каждого пациента в СППР была заполнена форма назначения АК, включающая общие разделы:

- 1) показания к назначению АК;
- 2) противопоказания к назначению АК;
- 3) оценка риска кровотечения и тромбоэмболических осложнений;
- 4) дополнительные вопросы по клиническому состоянию пациента: текущая АКТ, проведенные или планируемые вмешательства, клиренс креатинина и т.д.

Для оценки риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП в СППР использована шкала CHA₂DS₂-VASc [21], для оценки риска кровотечения на АК у пациентов с ФП – шкала HAS BLED [22], а у пациентов с ТГВ – шкала риска кровотечений Американской коллегии торакальных врачей [20].

После введения данных пациента в СППР автоматически формируется персонализированный протокол назначения АК, содержащий выдержки из клинических руководств и инструкций по применению ЛС с указанием класса рекомендаций, уровня научной обоснованности и источника данных. Этот протокол сопоставляли с электронными лекарственными назначениями (ЭЛН) в историях болезни для выявления отклонений, анализируя назначения АК в текущую госпитализацию и рекомендации на амбулаторный этап при выписке.

Анализ структуры назначений АК и отклонений от рекомендаций

Структуру назначений АК, а также отклонений от клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению ЛС анализировали для пациентов с ФП и ТГВ отдельно и суммарно, в зависимости от этапа лечения (стационарный, амбулаторный) и характера дефекта (раздел показаний/противопоказаний и раздел режима дозирования АК).

Кроме того, было проанализировано влияние отклонений на частоту возникновения внутрибольничных нежелательных лекарственных событий (НЛС), а также на стоимость и длительность лечения в стационаре.

К НЛС относили события, отражающие безопасность и эффективность применения АК: кровотечение на фоне АК в текущую госпитализацию (приведшие к анемии средней или тяжелой степени) и тромбоэмболические осложнения (в т.ч. кардиоэмболический

инсульт, венозный повторный тромбоз, эмболический тромбоз периферических артерий), соответственно.

Стоимость АКТ оценивали по прямым затратам ММЦ на закупку АК с учетом суточной дозы и длительности лечения.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена непараметрическими методами с помощью прикладной программы «IBM SPSS STATISTICS V-22». Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна-Уитни, качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера. При ненормальном распределении использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Для сравнения частотных характеристик использовали показатель отношения шансов (ОШ), рассчитываемый по таблице сопряженности (2×2), с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Структура назначений антикоагулянтов пациентам с ФП и ТГВ

Пациенты с ФП и ТГВ статистически значимо различались по среднему возрасту, индексу коморбидности Charlson, количеству НЛС и частоте острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 1).

Из 50 пациентов с ФП в стационаре АКТ была назначена в 43 (86%) случаях, включая 20 (46,5%) назначений прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), 17 (39,5%) – варфарина и 6 (14%) – НМГ. В 12 из 17 случаев назначения варфарина (70,5%) протоколом СППР были рекомендованы ПОАК (пациенты без противопоказаний к ПОАК, которым впервые назначен варфарин, либо продолжавшие прием варфарина с лабильным международным нормализованным отношением (МНО) или не контролировавшие МНО на амбулаторном этапе). При выписке из стационара ПОАК назначены 59,5% пациентам, варфарин – 38% (табл. 2). Из 6 пациентов, получавших НМГ в стационаре в качестве основной АКТ (свыше 70% времени госпитализации), в 2 случаях имелись противопоказания к оральным АК.

Из 50 пациентов с ТГВ начальная АКТ в стационаре была назначена в 48 случаях (96%), из них 47 назначений (98%) составили НМГ (табл. 3). При этом для 55% назначений НМГ протоколом СППР было рекомендовано рассмотреть применение ПОАК (апиксабан, ривароксабан) без начальной терапии НМГ. В структуре основной АКТ в стационаре на долю ПОАК пришлось 39,5% (19 назначений), на долю варфа-

Table 2. Structure of anticoagulant prescriptions for patients with atrial fibrillation

Таблица 2. Структура назначения АК пациентам с ФП

Терапия АК в стационаре (43 назначения)			АК не назначены
НМГ 6 (14%) назначений	ПОАК 20 (46,5%) назначений	Варфарин 17 (39,5%) назначений	n=1
Рекомендации СППР: • Противопоказания к ОАК (n=2) • Нет противопоказаний к ОАК (n=4)	Рекомендации СППР: • Предпочтение ПОАК (n=18) • Предпочтение варфарину (n=2)	Рекомендации СППР: • Предпочтение ПОАК (n=12) • Предпочтение варфарину (n=5)	Рекомендации СППР: • АК не показаны (n=1)
Назначения АК на амбулаторном этапе			
• Варфарин (n=2) • АК не назначены (n=2) • НМГ (n=1) • ПОАК (n=1)	• Варфарин (n=1) • ПОАК (n=19)	• Варфарин (n=13) • ПОАК (n=4)	• ПОАК (n=1)
Выписка (42 назначения)			
НМГ 1 (2,5%) назначений	ПОАК 25 (59,5%) назначений	Варфарин 16 (38%) назначений	
АК – антикоагулянты, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СППР – система поддержки принятия решений, ОАК – оральные антикоагулянты			

Table 3. Structure of anticoagulant prescriptions for patients with deep vein thrombosis

Таблица 3. Структура назначения АК пациентам с ТГВ

Начальная терапия АК в стационаре (48 назначений)			АК не назначены
НМГ 47 (98%) назначений		ПОАК 1 (2%) назначение	n=1
Рекомендации СППР: • 26 (55%) – возможность назначения ОАК • 21 (45%) – рекомендованы парентеральные АК			
Начальная терапия АК в стационаре (48 назначений)			АК не назначены
НМГ 16 (33,5%)	ПОАК 18 (37,5%)	Варфарин 13 (27%)	ПОАК 1 (2%) n=1
Назначения АК на амбулаторном этапе			
• Варфарин (n=2) • АК не назначены (n=4) • НМГ (n=2) • ПОАК (n=8)	• ПОАК (n=18)	• Варфарин (n=10) • ПОАК (n=3)	• ПОАК (n=2)
Выписка (45 назначений)			
НМГ 2 (4%) назначений	ПОАК 31 (69%) назначений	Варфарин 12 (27%) назначений	
АК – антикоагулянты, НМГ – низкомолекулярные гепарины, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, СППР – система поддержки принятия решений, ОАК – оральные антикоагулянты			

рина – 27% (13), а 16 пациентов (33,5%) продолжали получать НМГ. При выписке из стационара пациентам с ТГВ в 31 случае (69%) назначали ПОАК, в 2 случаях (4%) НМГ, и в 12 (27%) – варфарин. В 7 из 12 назначений (58%) варфарина для амбулаторного этапа протокол СППР рекомендовал рассмотреть ПОАК в качестве препарата выбора (табл. 3).

Анализ отклонений от рекомендаций

Врачи соблюдали рекомендации по показаниям и противопоказаниям к назначению АК, в среднем, в 88% случаев; различия между группами пациентов с ФП и ТГВ были статистически незначимыми (табл. 4). Из 12 зарегистрированных отклонений 11 заключались в не назначении АК при наличии показаний к АКТ.

Анализ соблюдения рекомендаций по дозам и длительности применения АК проводился по 93 пациентам, которым были назначены АК на этапе лечения в стационаре и/или при выписке. Уровень соблюдения врачами рекомендаций по дозам и длительности применения АК в среднем был значительно ниже, чем по разделу показаний, и составил 63,5%; при этом частота отклонений в режиме дозирования АК была статистически значимо выше у пациентов с ТГВ, чем с ФП – 56% и 21%, соответственно ($p < 0,01$; табл. 5).

Всего в 100 проанализированных историях болезни выявлено 9 геморрагических и 5 тромбозмических внутрибольничных НЛС, из них 9 – у пациентов с ФП и 5 – у пациентов с ТГВ. При наличии отклонений в показаниях к назначению АК риск НЛС был статистически значимо выше, чем при отсутствии

Table 4. Structure of deviations of electronic medicinal prescriptions from recommendations on indications and contraindications to the prescription of anticoagulants

Таблица 4. Структура отклонений электронных лекарственных назначений от рекомендаций по показаниям и противопоказаниям к назначению АК

Параметр	АК показаны и назначены	АК показаны и не назначены	АК противопоказаны и назначены
Пациенты с ФП, n (%)	43 (86)	7 (14)	0
Пациенты с ТГВ, n (%)	45 (90)	4 (8)	1 (2)
Всего, n (%)	88 (88)	11 (11)	1 (1)

АК – антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий, ТГВ – тромбоз глубоких вен

Table 5. Structure of deviations of electronic medicinal prescriptions from recommendations on the regimen of dosing of anticoagulants

Таблица 5. Структура отклонений электронных лекарственных назначений от рекомендаций по режиму дозирования АК

Пациентов на АК*	Отклонения по дозе АК (n=26)	Отклонения по срокам лечения (n=16)	Всего
Пациенты с ФП (n=44)	- доза ПОАК занижена (n=5) - доза ПОАК завышена (n=2)	- необоснованно позднее назначение АК после ишемического инсульта (n=2)	9 отклонений у 9 пациентов
Пациенты с ТГВ (n=49)	- нет коррекции дозы НМГ по весу пациента и клиренсу креатинина (n=13) - доза ПОАК занижена (n=5) - доза ПОАК завышена (n=1)	- необоснованная пролонгация перехода с НМГ на оральные АК (n=5) - некорректная схема лечения ривароксабаном (n=5) - удлинение срока лечения АК на амбулаторном этапе (n=2) - укорочение срока лечения АК на амбулаторном этапе (n=2)	33 отклонения у 25 пациентов

*Назначение АК в стационаре и на амбулаторном этапе
АК – антикоагулянты, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

отклонений: 34% и 11%, соответственно (ОШ=3,9; 95%ДИ: 0,9-15,3; p=0,045).

Сравнительный анализ подгрупп с отклонениями от рекомендаций и без таковых не выявил взаимосвязи с демографическими и клиническими факторами пациентов, а также влияния отклонений на сроки госпитализации. Вместе с тем отклонения от рекомендуемых доз и сроков лечения АК в стационаре статистически значимо повышали прямые затраты на АКТ, которые составили 4,04 тыс руб (IQR=7,501 тыс руб) в подгруппе с отклонениями против 1,13 тыс руб (IQR=5,911 тыс руб) у пациентов с соблюдением рекомендаций (p=0,02). Поскольку в подгруппе с отклонениями в режиме дозирования АК было больше пациентов с ТГВ, отдельно было проведено сравнение прямых затрат на АКТ у пациентов с ТГВ при наличии и при отсутствии отклонений в режиме дозирования АК, которая составила 7,3 тыс руб (IQR=6,879 тыс руб) и 6 тыс руб (IQR=5,193 тыс руб), соответственно, (p=0,7), имелась тенденция повышения затрат на 18% при наличии отклонений от рекомендованного режима дозирования АК. Стоимость АКТ у пациентов с ФП, имевших и не имевших отклонения от рекомендаций в режиме дозирования АК, составила 0,82 тыс

руб (IQR=1,417 тыс руб) и 0,572 тыс руб (IQR=1,024 тыс руб), соответственно (p=1,00).

Обсуждение

В нашей работе приверженность рекомендациям по назначению АК пациентам с ФП составила 86%, пациентам с ТГВ – 90%, что в целом соответствует литературным данным. В исследовании Kim H. и соавт. врачи соблюдали рекомендации по назначению АК амбулаторным пациентам с ФП в 81% случаев [23], а в публикации Spyrgiorgoulou A.C. и соавт. приверженность рекомендациям по АКТ пациентам с ТГВ в стационаре составила 74% [24].

Отклонения от рекомендаций по режиму дозирования АК выявлены у 36,5% пациентов. Чаще всего они заключались в неправильной/отсутствующей коррекции дозы АК на индивидуальные факторы риска (возраст, клиренс креатинина, риск кровотечения и тромбоза). Хотя эти отклонения статистически значимо не повлияли на исходы лечения, они привели к повышению прямых затрат на АКТ – 4,04 тыс руб (IQR=7,501 тыс руб) против 1,13 тыс руб (IQR=5,911 тыс руб); p=0,02. К повышению прямых затрат также могло привести преобладание пациентов с ТГВ в под-

группе с отклонениями в АКТ по режиму дозирования. При сравнении прямых затрат на АКТ у пациентов с ТГВ имеется тенденция к повышению затрат на 18% при несоблюдении рекомендованного режима дозирования АК.

Для пациентов с ФП доля назначений варфарина в стационаре составила 39,5%, ПОАК 46,5%, на амбулаторном этапе – 38% и 59,5% случаев, соответственно. Это согласуется с данными регистра по ФП Областной клинической больницы Твери, в котором доля назначения ПОАК составила 55,6% [25]. В международном регистре по ФП «Gloria AF» антагонисты витамина К получали 32,3% пациентов, ПОАК – 47,7% [26].

Пациентам с ТГВ для начальной терапии в 98% случаев назначались НМГ, хотя для половины случаев можно было назначить ПОАК. Для сравнения, в регистре «RIETE» описано 1635 случаев назначения ПОАК для начальной терапии ТГВ, которые не уступали гепаринам в безопасности и эффективности [27]. В аналогичном отечественном исследовании [28] ПОАК не рассматривались в качестве терапии ТГВ (в том числе начальной) из-за того, что данное показание появилось в инструкциях по медицинскому применению ПОАК совсем недавно.

Обращает на себя внимание низкий уровень назначения НМГ для пролонгированной терапии онкологических пациентов с ТГВ (2 случая из 17 или 12%), несмотря на наличие соответствующих рекомендаций American College of Chest Physicians. В регистре «RIETE» среди 4378 онкологических пациентов с ТГВ для длительной АКТ в 66% случаев назначали НМГ [29]. Низкий уровень назначения НМГ на амбулаторном этапе

может быть связан с высокой стоимостью этой группы ЛС, а также с неудобством их применения.

Нами выявлена статистически незначимая связь между соблюдением рекомендаций по показаниям к АКТ и риском НЛС. Вероятно, увеличение объема выборки позволит выявить и другие клинические показатели, на которые влияет приверженность врачей рекомендациям по назначению АК.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что несоблюдение клинических рекомендаций и инструкций по медицинскому применению ЛС может повышать риск развития НЛС, связанных с применением АК, а также увеличивать стоимость терапии АК.

СППР является перспективным вспомогательным инструментом, который может повысить приверженность врачей клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению ЛС при назначении АК пациентам с ФП и ТГВ. В дальнейшем планируется внедрить СППР «Антикоагулянтная терапия у пациентов с венозными тромбозами и фибрилляцией предсердий» в клиническую практику стационара, оценить ее влияние на безопасность и эффективность медицинской помощи пациентам с ФП и ТГВ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Institute for Safe Medication Practice (ISMP). List of high-alert medications in acute care Settings. [cited by August 23, 2018]. Available from: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>.
2. Weiss A.J., Elixhauser A. Characteristics of adverse drug events originating during the hospital stay, 2011. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2013 Oct.
3. Carrasco-Garrido P., Hernández-Barrera V., Esteban-Hernández J. et al. Adverse drug reactions to anticoagulants in Spain: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010-2013). *BMJ Open*. 2017;7(1):e013224. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013224.
4. Fanikos J., Stapinski C., Koo S. et al. Errors Associated with Anticoagulant Therapy in the Hospital. *Am J Cardiol*. 2004; 4(4): 532-5. doi:10.1016/j.amjcard.2004.04.075.
5. Cajfinger F., Debourdeau P., Lamblin A. et al. Low-molecular-weight heparins for cancer-associated thrombosis: Adherence to clinical practice guidelines and patient perception in TROPICQUE, a 409-patient prospective observational study. *Thromb Res*. 2016;144:85-92. doi: 10.1016/j.thromres.2016.06.005.
6. Mahé I., Chidiac J., Helfer H., Noble S. Factors influencing adherence to clinical guidelines in the management of cancer-associated thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2107-13. doi: 10.1111/jth.13483.
7. Sevestre M.A., Belizna C., Durant C. et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *J Mal Vasc*. 2014;39(3):161-8. doi: 10.1016/j.jmv.2014.03.001.
8. Martínez K., Kosirog E., Billups S.J. et al. Clinical outcomes and adherence to guideline recommendations during the initial treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Pharmacother*. 2015;49(8):869-75. doi: 10.1177/1060028015583892.
9. Navarro-Juan M., Carbonell-Torregrosa M.Á., Palazón-Bru A. Nonadherence to guidelines for prescribing antiplatelet /anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Fam Pract*. 2016;33(3):290-5. doi: 10.1093/fampra/cmw017.
10. Eckman M.H., Lip G.Y., Wise R.E. et al. Using an Atrial Fibrillation Decision Support Tool (AFDST) for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation: Impact of Gender and Age. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1054-60. doi: 10.1111/jgs.14099.
11. Karlsson L.O., Nilsson S., Charitakis E. et al. Clinical decision support for stroke prevention in atrial fibrillation (CDS-AF): Rationale and design of a cluster randomized trial in the primary care setting. *Am Heart J*. 2017;187:45-52. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.009.
12. Maynard G., Humber D., Jenkins I. Multidisciplinary initiative to improve inpatient anticoagulation and management of venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(4):305-10. doi: 10.2146/ajhp130108.
13. Beeler P.E., Kucher N., Blaser J. et al. Sustained impact of electronic alerts on rate of prophylaxis against venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):734-8. doi: 10.1160/TH11-04-0220.
14. Nazarenko G.I., Payushik S.A., Otdelenov V.A. et al. Optimal prevention of hospital venous thromboembolism with the information technologies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):425-1. (In Russ.) [Назаренко Г.И., Плауцкий С.А., Отделёнов В.А., и др. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):425-1]. doi: 10.3233/JRS-150709.
15. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40 (5):373-83.
16. Nazarenko G.I., Kleymenova E.B., Zhujkov M.Yu., et al. System of computer-interpretable clinical guidelines and treatment audit. *Vrach I Informatsionnye Tekhnologii*. 2014;(2):23-31. (In Russ.) [Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Жуйков М.Ю. и др. Система автоматизации клинических руководств и лечения. *Врач и Информационные Технологии*. 2014;(2):23-31].

17. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices (2017). [cited by August 23, 2018]. Available from: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf/> (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шлякто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечения фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств (2017). [цитировано 23.08.2018]. Доступно на: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf/>].
18. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
19. Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin V.V. Phlebology Association of Russia. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;(4):4-52. (In Russ.) [Бокерия Л.А. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Ассоциация флебологов России. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015;(4):4-52].
20. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
21. Olesen J.B., Lip G.Y., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
22. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
23. Kim H., Kim T.H., Cha M.J. et al. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. Korean Circ J. 2017;47(6):877-87. doi: 10.4070/kcj.2017.0146.
24. Spyropoulos A.C., Preblich R., Kwong W.J. Is adherence to the American College of Chest Physicians recommended anticoagulation treatment duration associated with different outcomes among patients with venous thromboembolism? Clin Appl Thromb Hemost. 2017;23(6):532-41. doi: 10.1177/1076029616680475.
25. Mazur E.S., Mazur V.V., Savinkova E.A., et al. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in real clinical practice. Verkhnevolzhsky Meditsinskiy Zhurnal. 2015;14(4):4-7. (In Russ.) [Мазур Е.С., Мазур В.В., Ковсар А.В., и др. Антикоагулянтная терапия при персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Верхневолжский Медицинский Журнал. 2015;14(4):4-7].
26. Huisman M.V., Ma C.S., Diener H.C. et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. Europace. 2016;18(9):1308-18. doi: 10.1093/europace/euw073.
27. Trujillo-Santos J., Di Micco P., Dentali F., et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens. Thromb Haemost. 2017;117(2):382-9. doi: 10.1160/TH16-07-0494.
28. Petrov V.I., Shatalova O.V., Maslakov A.S., et al. The analysis of pharmacotherapy of deep venous thrombosis in the lower extremities (a pharmacoepidemiological study). Phlebologia. 2014;8(3):32-7. (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. и др. Анализ фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей (фармакоэпидемиологическое исследование). Флебология. 2014;8(3):32-7].
29. Mahé I., Sterpu R., Bertolotti L. et al. Long-term anticoagulant therapy of patients with venous thromboembolism. What are the practices? PLoS One. 2015;10(6):e0128741. doi: 10.1371/journal.pone.0128741.

Сведения об авторах:

Чернов Антон Александрович – врач, отдел управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; м.н.с., научно-исследовательский центр РМАНПО

Клейменова Елена Борисовна – д.м.н., зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зам. директора Института современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН; профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, проректор по развитию и инновациям, РМАНПО

Яшина Любовь Петровна – к.б.н., консультант отдела управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зав. отделом, Институт современных информационных технологий в медицине ФИЦ ИУ РАН

Нигматкулова Мария Дмитриевна – аспирант, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; врач-клинический фармаколог, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Отделенов Виталий Александрович – к. м. н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО; врач-клинический фармаколог, Многопрофильный медицинский центр Банка России

Пающик Светлана Александровна – к.м.н., зам. зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России

About the Authors:

Anton A. Chernov – MD, Doctor, Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia; Junior Researcher, Research Center, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Elena B. Kleymenova – MD, PhD, Head of Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia; Deputy Director, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Vice-Rector for Development and Innovation, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Lubov P. Yashina – MD, PhD in Biology, Consultant, Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia; Head of Department, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences

Maria D. Nigmatkulova – MD, Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Clinical Pharmacologist, General Medical Center of the Bank of Russia

Vitalii A. Otdelenov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Clinical Pharmacologist, General Medical Center of the Bank of Russia

Svetlana A. Payushchik – MD, PhD, Deputy Head of Department of Quality Management of Medical Care, General Medical Center of the Bank of Russia