

Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.12-07

Минушкина Л.О.^{1,2}, Азизова А.Г.², Воскресенская Т.В.²

РАБОТАЕТ ЛИ ШКАЛА SAME-TT2R2 В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, 121359, г. Москва;

²ФГБУ «Поликлиника № 2» УД Президента РФ, 119146, г. Москва

♦ В последние годы существенно расширились возможности антикоагулянтной терапии у больных мерцательной аритмией (МА). Терапия варфарином может быть неэффективной у тех больных, которые не могут четко соблюдать режим лечения, контролировать международное нормализованное отношение (МНО) в крови, либо МНО трудно удерживается на рекомендованном уровне. Для более точной предварительной оценки возможности достижения антикоагуляции при применении антагонистов витамина К считают целесообразным использовать шкалу SAME-TT2R2. Целью исследования было валидировать шкалу SAME-TT2R2 на группе амбулаторно наблюдающихся больных в реальной клинической практике. В исследование было включено 55 больных, получающих варфарин в связи с наличием неклапанной МА. У 30 (54,5%) больных наблюдалась пароксизмальная форма МА, у 25 (45,5%) – постоянная форма. В обследованную группу было включено 14 женщин и 41 мужчина, средний возраст – 71,3 ± 7,52 года. Пациенты, получавшие варфарин, находились в целевом диапазоне МНО (2–3) 64,3 ± 12,91% времени приема. Доля больных, пребывавших в целевом диапазоне МНО 60% времени и более, составила 58,9%. В среднем в течение года приема больные, получавшие в качестве антикоагулянта варфарин, контролировали МНО 9,6 ± 0,41 раза. В обследованной группе 30 больных имели 0–1 балл по шкале SAME-TT2R2 и 25 больных – 2 и более баллов. Шкала обладала невысокой диагностической ценностью (площадь под ROC-кривой 0,582), низкой чувствительностью модели 0,429 и умеренной специфичностью (0,758) в отношении предсказания времени пребывания в целевом диапазоне МНО 60%. Для значения TTR 80% диагностическая ценность оказалась выше – 0,619 (чувствительность 0,547, специфичность – 0,789).

Ключевые слова: мерцательная аритмия; антагонист витамина К; шкала SAME-TT2R2; время в целевом диапазоне МНО.

Для цитирования: Минушкина Л.О., Азизова А.Г., Воскресенская Т.В. Работает ли шкала SAME-TT2R2 в реальной клинической практике? *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(2): 65-68.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-65-68>

Для корреспонденции: Минушкина Лариса Олеговна, доктор мед. наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД ПрФ, 121359, г. Москва, E-mail: minushkina@mail.ru

Minushkina L.O.^{1,2}, Azizova A.G.², Voskresenskaya T.V.²

DOES THE SCALE SAME-TT2R2 FUNCTIONS IN REAL CLINICAL PRACTICE?

¹The Central state medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

²The Polyclinic № 2 of the Administration of the President of the Russian Federation, 119146, Moscow, Russian Federation

♦ The possibilities of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation significantly increased during last years. The warfarin therapy can be ineffective in those patients who can't neatly follow regimen of treatment, to control international normalized ratio in blood or international normalized ratio is retained with difficulty on recommended level. The scale SAME-TT2R2 is considered as appropriate one to apply for more exact preliminary evaluation of possibility of achieving anticoagulation under application of antagonists of vitamin K. The purpose of study was to validate scale SAME-TT2R2 on the group of observed out-patients in a real clinical practice. The study included 55 patients receiving warfarin because of non-valvular atrial fibrillation. In 30 patients (54.5%) a paroxysmal atrial fibrillation was observed and in 25 patients (45.5%) – permanent form of this disease. The examined group included 14 females and 41 males with average age of 71,3 ± 7,52 years. The patients receiving warfarin were in target range of international normalized ratio (2–3) 64,3 ± 12,91% of intake time. The percentage of patients residing within target range of international normalized ratio 60% of time and more comprised 58.9%. In average, patients taking during a year warfarin as anticoagulant controlled international normalized ratio 9,6 ± 0,41 times. In the examined group, 30 patients had according scale SAME-TT2R2 0-1 point and 25 patients - 2 and more points. The scale had low diagnostic value (the square under ROC-curve 0.582), low sensitivity model 0.429 and moderate specificity 0.758 in relation to prediction of residence time in the target range of international normalized ratio 60%. For the value TTR 60% the diagnostic value turned out higher – 0.619 (sensitivity 0.547, specificity 0.789).

Keywords: atrial fibrillation; antagonist of vitamin K; scale SAME-TT2R2; of time in target range international normalized ratio.

For citation: Minushkina L.O., Azizova A.G., Voskresenskaya T.V. Does the scale SAME-TT2R2 functions in real clinical practice?.

Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2018; 24(2): 65-68. (In Russ.)

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-65-68>

For correspondence: Larisa O. Minushkina, doctor of medical sciences, professor of the chair of therapy, cardiology and functional diagnostic with the course of nephrology «The Central State Medical Academy» of the Administration of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, E-mail: minushkina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.12.17

Accepted 26.12.17

В последние годы существенно расширились возможности антикоагулянтной терапии мерцательной аритмии (МА). Это связано прежде всего с появлением и внедрением в широкую практику новых пероральных антикоагулянтов – ингибиторов активированного Х-фактора и ингибиторов тромбина. Эти препараты, как правило, назначаются в стандартной дозировке, не требуют специального лабораторного контроля, что значительно упрощает лечение. Современные рекомендации по ведению больных МА предписывают отдавать предпочтение препаратам из группы новых пероральных антикоагулянтов в качестве средств первого выбора у больных неклапанной МА, если такая терапия назначается впервые [1]. В то же время сохраняется и достаточно большая группа больных, продолжающих получать в качестве антикоагулянта антагонисты витамина К, прежде всего варфарин. Это больные с пороками сердца и протезированными клапанами, нарушением функции почек. Часть больных получают варфарин в связи с более низкой стоимостью препарата и т. д. Проблемой такого лечения является необходимость постоянной титрации и коррекции дозы препарата для достижения необходимого антикоагулянтного действия и поддержания показателя международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне от 2 до 3. Терапия считается адекватной, если МНО находится в рекомендованном диапазоне более 60% времени наблюдения. Терапия варфарином может быть неэффективной у тех больных, которые не могут четко соблюдать режим лечения, контролировать МНО в крови, либо МНО трудно удерживается на рекомендованном уровне. Для более точной предварительной оценки возможности достижения антикоагуляции при применении антагонистов витамина К считают целесообразным использовать шкалу SAME-TT2R2. Данная шкала включает данные о половой и расовой принадлежности, возрасте пациента, наличии сопутствующих заболеваний, терапии амиодароном, употреблении алкоголя и курении и позволяет оценить возможную эффективность терапии непрямыми антикоагулянтами (табл. 1). 0 и 1 балл соответствуют высокой эффективности терапии антагонистами витамина К. При наличии у больного 2 и более баллов следует ожидать низкую вероятность проведения адекватной антикоагулянтной терапии варфарином.

В Российской клинической практике эта шкала практически не применяется, не проводились исследования

ее диагностической ценности. Целью нашего исследования было валидировать шкалу SAME-TT2R2 на группе амбулаторно наблюдающихся больных в реальной клинической практике.

Материал и методы

Исследование проведено на группе активного наблюдения больных МА кардиологического кабинета ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ. В исследование было включено 55 больных, получающих варфарин в связи с наличием неклапанной МА. У 30 (54,5%) больных наблюдалась пароксизмальная форма МА, у 25 (45,5%) – постоянная форма. В обследованную группу было включено 14 женщин и 41 мужчина, средний возраст – $71,3 \pm 7,52$ года. 30 (54,5%) пациентов имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС), 15 (27,3%) перенесли инфаркт миокарда (ИМ), 48 (87,3%) имели гипертоническую болезнь (ГБ), 17 (30,9%) – хроническую сердечную недостаточность (ХСН), 20 (36,3%) – периферический атеросклероз, 9 (16,4%) – острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК). 9 (16,4%) больных страдали сопутствующим сахарным диабетом (СД), 14 (25,5%) – хронической болезнью почек (ХБП). 5 (9,1%) больных были курильщиками, у 2 (3,6%) пациентов в медицинской документации есть данные о злоупотреблении алкоголем. 6 (10,6%) больных получали для контроля ритма амиодарон. В наблюдаемой группе 51 (92,3%) больной имел 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-Vasc, 40 (72,7%) – 3 и более баллов. У 4 (7,2%) больных антикоагулянты назначались при наличии 1 балла по этой шкале по решению лечащего врача. Подбор и контроль дозы варфарина осуществлялся под контролем МНО (целевой интервал 2–3) по стандартному протоколу с учётом получаемой недельной дозы препарата.

Количественные характеристики протромбинового времени (ПВ по Квику/МНО) определяли в лаборатории Поликлиники № 2 с помощью тест-полосок Коагучек XS. Для исследования использовали цельную венозную кровь. Внутренний контроль качества в каждой тест-полоске проводили в измерительном канале.

С использованием данных электронной медицинской карты с помощью статистической формы «Динамика показателя» анализировали время нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО (time target range – TTR) по методу F.R. Rosendaal и соавт. [2] по результатам 1 года наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Для протяжённых переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ($M \pm m$). Для оценки достоверности их различий использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Анализ диагностической ценности выполняли на основании расчёта кривой соотношения чувствительность/специфичность (ROC-кривая).

Результаты

Пациенты, получавшие варфарин, находились в целевом диапазоне МНО (2–3) $64,3 \pm 12,91\%$ времени приёма. Доля больных, пребывавших в целевом диапазоне МНО 60% времени и более, составила 58,9%. В среднем в течение года приёма больные, получавшие в качестве антикоагулянта варфарин, контролировали МНО $9,6 \pm 0,41$ раза. Для контроля МНО менее 6 раз в год обращались 10,9% больных. В обследованной груп-

Таблица 1

Шкала SAME-TT2R2

Фактор	Параметр	Баллы
Sex	Женский пол	1
Age	Возраст ≤ 60 лет	1
Medical history	Анамнез ССЗ*	1
Treatment	Препараты, взаимодействующие с варфарином (например, амиодарон)	1
Tobacco smoking	Курение (≥ 2 лет)	2
Race	Неевропеоидная раса	2

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; * – наличие как минимум двух из сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ИБС, перенесенный ИМ, атеросклероз периферических артерий, ХСН.

Таблица 2

Время пребывания в целевом диапазоне МНО у больных с разным числом баллов по шкале SAME-TT2R2

Количество баллов по шкале SAME-TT2R2	Число больных	Время пребывания в целевом диапазоне МНО, %
0	6	80,4 ± 8,19
1	24	63,5 ± 4,35
2	18	58,9 ± 6,63
3	6	61,7 ± 4,51
4	1	33,0

пе 30 больных имели 0–1 балл по шкале SAME-TT2R2 и 25 больных – 2 и более баллов. В табл. 2 представлено время пребывания в целевом диапазоне МНО у больных с разным количеством баллов по шкале SAME-TT2R2.

При сравнении времени пребывания в целевом диапазоне МНО у больных с количеством баллов 0–1 и 2 и более оказалось, что больные, имеющие менее 2 баллов по шкале SAME-TT2R2, пребывают в целевом диапазоне МНО 66% времени, а больные с количеством баллов 2 и выше – 58,5% времени (различия между группами достоверны) (рис. 1).

Была проведена оценка чувствительности, специфичности и диагностической ценности шкалы SAME-TT2R2 для TTR 60% (медиана показателя) и TTR 80% (25 перцентиль) методом ROC-кривых. Установлено, что шкала имеет невысокую диагностическую ценность (площадь под ROC-кривой 0,582), низкую чувствительность модели 0,429 и умеренную специфичность (0,758) в отношении предсказания времени пребывания в целевом диапазоне МНО 60% (рис. 2, а). Для значения TTR 80% диагностическая ценность оказалась выше – 0,619 (чувствительность 0,547, специфичность 0,789).

Обсуждение

Шкала SAME-TT2R2 впервые была предложена в 2013 г. в работе S. Apostolakis и соавт. [3]. Риск недостаточной эффективности терапии антагонистами витамина К оценивали на основе регистра AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management). Проведена ранговая оценка значимости клинических факторов и на ее основе создана вышеописанная шкала, позволяющая выявить больных, у которых терапия антагонистами витамина К может быть

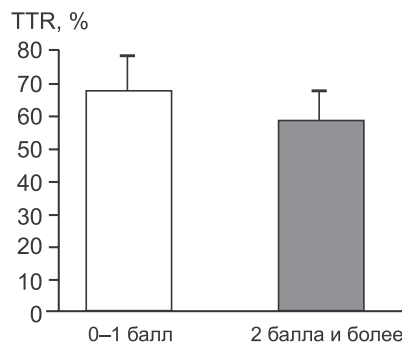


Рис. 1. Время пребывания в целевом диапазоне МНО у больных с разным числом баллов по шкале SAME-TT2R2.

неэффективной из-за небольшой доли времени пребывания в целевом диапазоне МНО (при 2 и более баллах). При внутренней и внешней валидации шкалы были получены доказательства ее достаточно высокой диагностической ценности (площадь под ROC-кривой более 0,7). В литературе имеется указание на 19 дополнительных исследований, валидивовавших использование данной шкалы в разных популяциях. Диагностическая ценность может существенно различаться (площадь под ROC-кривой от 0,56 до 0,72). Диагностическая ценность шкалы при лечении варфарином не в связи с МА, а по другим показаниям (профилактика венозных тромбозов) была ниже [4]. Предпринимались попытки улучшить диагностическую точность шкалы SAME-TT2R2. Например, высокая точность оценки возможна, если вместо фактора расы пациента использовать данные о носительстве определенных генотипов, влияющих на эффективность терапии варфарином [5]. Показано, что шкала SAME-TT2R2 лучше «работает» в отношении терапии варфарином и хуже по отношению к терапии синкумаром [6]. В этом случае для повышения диагностической значимости в шкалу необходимо включить дополнительные факторы – терапию статинами, наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких. В целом шкала SAME-TT2R2 оказывается более значимой в тех популяциях, где терапия варфарином в основном недостаточно эффективна и среднее время пребывания больных в целевом диапазоне МНО ниже целевых значений [7]. При использовании компьютеризованных алгоритмов подбора дозы варфарина, когда удастся обеспечить хороший контроль за эффективностью терапии,

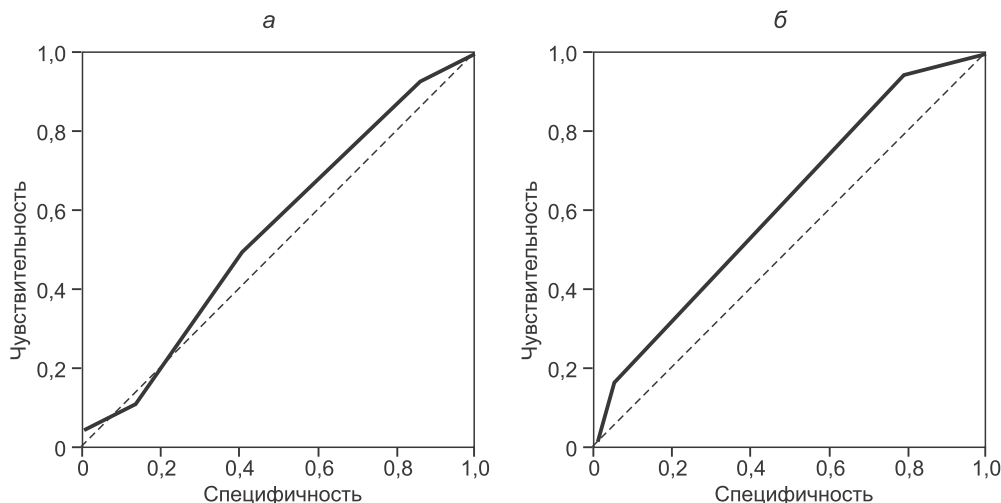


Рис. 2. ROC-кривая оценки чувствительности и специфичности шкалы SAME-TT2R2 для TTR 60% (а) и TTR 80% (б).

шкала обычно имеет меньшее диагностическое значение [8].

В нашем исследовании была показана достаточно невысокая диагностическая ценность шкалы SAME-TT2R2. Следует отметить, что эффективность терапии варфарином в нашей группе активного наблюдения достаточно велика. Всех больных, требующих терапии антикоагулянтами, в нашем учреждении наблюдают кардиологи. Система электронной медицинской карты позволяет быстро получить результаты выполненных лабораторных исследований и при необходимости скорректировать дозу препарата. Контроль МНО осуществляется практически ежемесячно – примерно 10 раз за год. О достаточно высокой эффективности терапии и хорошей приверженности больных лечению свидетельствует высокий показатель TTR (около 64%). Однако следует отметить, что даже в нашей группе наблюдается тенденция к более высокой эффективности терапии у больных, имеющих менее 2 баллов по шкале SAME-TT2R2. Эта система оценки может рассматриваться как дополнительный параметр при выборе тактики антикоагулянтной терапии у больных МА.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893-962.
2. Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J., Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1993; 69(3): 236-9.
3. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y.H. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest.* 2013; 144(5): 1555-63.
4. Zulkifly H., Lip G.Y.H., Lane D.A. Use of the SAME-TT2R2 score to predict anticoagulation control in atrial fibrillation and venous thromboembolism patients treated with vitamin K antagonists: A review. *Heart Rhythm.* 2017; pii: S1547-5271(17)31366-8.
5. Liu J., Wang N., Qin L., Liu J., Xi S., Wang X., et al. Integrating genotypes in the SAME-TT2R2 score for the prediction of anticoagulation control in Chinese patients with atrial fibrillation on warfarin. *Int. J. Cardiol.* 2017; 241: 358-63.
6. Bryk A.H., Plens K., Undas A. Prediction of unstable anticoagulation with acenocoumarol versus warfarin in atrial fibrillation. *Cardiol. J.* 2017; 24(5): 477-83.
7. Lip G.Y., Waldo A.L., Ip J., Martin D.T., Bersohn M.M., Choucair W.K., et al. Determinants of Time in Therapeutic Range in Patients Receiving Oral Anticoagulants (A Substudy of IMPACT). *Am. J. Cardiol.* 2016; 118(11): 1680-4.
8. Guo Y., Chen Y., Lane D.A., Liu L., Wang Y., Lip G.Y.H. Mobile Health Technology for Atrial Fibrillation Management Integrating Decision Support, Education, and Patient Involvement: mAF App Trial. *Am. J. Med.* 2017; 130(12): 1388-96.

Поступила 16.12.17
Принята к печати 26.12.17

Уважаемые читатели!

На сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru
открыта подписка на электронную версию нашего журнала
и других журналов издательства «Медицина» на 2018 год.

Архив журналов Издательства «Медицина» находится в открытом (бесплатном)
доступе на сайтах Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru
и Киберленинки www.cyberleninka.ru