



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.2.002>
УДК [616.12-009.72:616.132.2-007-089]:615.273

Медведева Е.А. ✉, Гелис Л.Г., Шумовец В.В., Полонецкий О.Л., Колядко М.Г., Русских И.И.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Результаты стандартного и персонифицированного подхода к анти тромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Медведева Е.А., Гелис Л.Г.; выполнение коронарного шунтирования – Шумовец В.В.; выполнение коронароангиографии и стентирования коронарных артерий – Полонецкий О.Л.; лабораторная диагностика – Колядко М.Г., Русских И.И.

Подана: 27.02.2023

Принята: 10.04.2023

Контакты: elena-samonina@yandex.by

Резюме

Введение. Потребность в коронарном шунтировании у пациентов с острым коронарным синдромом составляет 10%. Несмотря на доказанную высокую эффективность хирургической реваскуляризации миокарда, сохраняется риск повторных сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде наблюдения, что диктует необходимость разработки персонифицированного подхода к медикаментозному сопровождению.

Цель. Оценить результаты стандартного и персонифицированного подхода к анти тромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием.

Материалы и методы. Контрольную группу составили 106 пациентов с коронарным шунтированием при стандартном подходе к медикаментозному сопровождению. Основная группа представлена 61 пациентом с коррекцией анти тромботической и гиполипидемической терапии в послеоперационном периоде.

Результаты. Независимыми предикторами развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием являются уровни D-димеров ≥ 560 нг/мл (ОР 3,721; 95% ДИ 1,374–10,074), гомоцистеина ≥ 15 мкмоль/л (ОР 3,674; 95% ДИ 1,351–9,949), NT-proBNP ≥ 546 пг/мл (ОР 3,5; 95% ДИ 1,362–9,934), эндогенного потенциала тромбина ≥ 2200 нМхмин (ОР 3,250; 95% ДИ 1,196–8,830), определенные через месяц после коронарного шунтирования. Персонифицированный подход к анти тромботической терапии приводит к снижению относительного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в 2,2 раза ($p=0,003$) в течение семилетнего периода наблюдения.

Выводы. Персонифицированный подход к анти тромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией не только ассоциируется с улучшением прогноза и качества жизни оперируемых лиц, но и является обоснованным с экономической точки зрения мероприятием.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, шунтирование коронарных артерий, остаточный тромбогенный риск, персонализированная антитромботическая терапия, экономическая эффективность

Alena A. Miadzvedzeva ✉, Ludmila G. Gelis, Vadim V. Shumavets, Oleg L. Polonetsky, Marina G. Kaliadka, Irina I. Russkikh
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Comparative Assessment of Standard and Personalized Approach to Antithrombotic Therapy in Patients with Unstable Angina and Coronary Artery Bypass Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection, processing of data, text writing – Alena A. Miadzvedzeva, Ludmila G. Gelis; coronary artery bypass surgery – Vadim V. Shumavets; coronary angiography and stenting of coronary artery – Oleg L. Polonetsky; laboratory diagnostics – Marina G. Kaliadka, Irina I. Russkikh.

Submitted: 27.02.2023

Accepted: 10.04.2023

Contacts: elena-samonina@yandex.by

Abstract

Introduction. The need for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndrome totals 10%. Despite the proven high efficacy of surgical myocardial revascularization, the risk of recurrent cardiovascular complications in the long-term follow-up persists, which necessitates the development of a personalized approach to medication therapy.

Purpose. To conduct a comparative assessment of standard and personalized approach to antithrombotic therapy in patients with unstable angina and coronary artery bypass surgery.

Materials and methods. The control group consisted of 106 patients with coronary artery bypass surgery and the standard approach to medication therapy. The treatment group was represented by 61 patients with adjusted antithrombotic and hypolipidemic therapy in the postoperative period.

Results. Independent predictors of myocardial infarction and cardiovascular mortality in the long-term follow-up period in patients with unstable angina and coronary artery bypass surgery included: D-dimer ≥ 560 ng/mL (OR 3.721; 95% CI 1.374–10.074), homocysteine ≥ 15 μ mol/L (OR 3.674; 95% CI 1.351–9.949), NT-proBNP ≥ 546 pg/mL (OR 3.5; 95% CI 1.362–9.934), endogenous thrombin potential ≥ 2200 nM $\times$ min (OR 3.250; 95% CI 1.196–8.830), determined one month after coronary bypass surgery. A personalized approach to antithrombotic therapy resulted in a 2.2-fold ($p=0.003$) reduction in the relative risk of recurrent cardiovascular complications during the seven-year follow-up period.

Conclusions. Personalized approach to antithrombotic therapy in patients with unstable angina is not only associated with improved prognosis and quality of life of the operated patients, but also is a reasonable measure from the economic point of view.



Keywords: unstable angina, coronary artery bypass surgery, residual thrombogenic risk, personalized antithrombotic therapy, economic efficiency

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с острым коронарным синдромом, и в частности с нестабильной стенокардией, являются разнородной когортой пациентов с разной степенью выраженности поражения коронарного русла, с разным индексом коморбидности. Около 30% из всей выборки пациентов с нестабильной стенокардией характеризуются много-сосудистым поражением коронарных артерий, около 10% пациентов имеют поражение ствола левой коронарной артерии. Потребность в коронарном шунтировании, по литературным данным, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST составляет 10% [1–3].

Несмотря на доказанную высокую эффективность хирургической реваскуляризации миокарда, сохраняется риск возврата стенокардии у ранее оперированных пациентов. По данным ряда исследователей, непосредственная клиническая эффективность коронарного шунтирования отмечается у 90–95% пациентов, через 1 год после операции эффективность снижается до 82–93%, через 5 лет – до 70–80%, а через 10 лет регистрируется у 51–65% пациентов [4]. Основными факторами риска развития рецидива стенокардии являются: курение, избыточная масса тела, генерализованный атеросклероз, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, малый диаметр артерий и другие [5–9]. В настоящее время актуальна проблема определения ведущих факторов риска и предикторов развития повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией после коронарного шунтирования, а также разработка персонализированного медикаментозного сопровождения в указанной группе пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты стандартного и персонализированного подхода к анти тромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контрольную группу (КГ) составили 106 пациентов с коронарным шунтированием при стандартном подходе к медикаментозному сопровождению (клопидогрел 75 мг и ацетилсалициловая кислота 75 мг), из них 66 (62%) пациентам коронарное шунтирование (КШ) выполнялось в условиях искусственного кровообращения (ИК), 40 (38%) пациентам выполнено КШ на работающем сердце (РС). Выбор метода реваскуляризации миокарда определялся ангиографической характеристикой коронарных артерий. У лиц с двухсосудистым или трехсосудистым поражением предпочтительность метода КШ оценивалась индивидуально. КШ выполнялось на $6,6 \pm 1,3$ сутки после поступления с НС. Риск по шкале GRACE составил $103,2 \pm 8,1$ балла (от 80 до 129 баллов). Продолжительность времени ишемии (ВИ) составила $72,16 \pm 29,80$ мин., продолжительность времени искусственного кровообращения – $110,86 \pm 36,10$ мин. Риск оперативного вмешательства по EuroSCORE II

(European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, www.euroscore.org/calc.htm) составил $2,56 \pm 1,1$ балла.

Разработка прогностических моделей на основе выявленных предикторов и факторов риска повторных сердечно-сосудистых осложнений проводилась на пациентах из КГ.

Для сравнительной оценки стандартного и персонифицированного подхода к антитромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием в основную группу включен 61 пациент с коронарным шунтированием и персонифицированным подходом к медикаментозному сопровождению, из них 40 (65,6%) пациентам КШ выполнялось в условиях ИК и 21 (34,4%) пациенту выполнено КШ на РС. Оценка данных коронароангиографии проводилась с применением шкалы SYNTAX, позволяющей количественно охарактеризовать тяжесть изменений коронарного русла. Значение индекса SYNTAX во всех группах – более 23 баллов. Клинико-инструментальная характеристика пациентов КГ и ОГ представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов КГ и ОГ

Table 1

Clinical and instrumental characteristics of patients in the CG and MG

Показатель	КГ	ОГ	p
Количество пациентов, n	106	61	–
Средний возраст, лет	$61,2 \pm 8,7$	$60,9 \pm 9,4$	$>0,05$
Впервые возникшая стенокардия, n (%)	7 (6,6%)	5 (8,2%)	$>0,05$
Постинфарктная стенокардия, n (%)	24 (22,6%)	15 (24,6%)	$>0,05$
Прогрессирующая стенокардия, n (%)	75 (70,8%)	41 (67,2%)	$>0,05$
Индекс массы тела >30 кг/м ² , n (%)	27 (25,5%)	14 (22,9%)	$>0,05$
Табакокурение, n (%)	35 (33%)	21 (34,4%)	$>0,05$
Мужчины, n (%)	81 (76,4%)	49 (80,3%)	$>0,05$
Сахарный диабет, n (%)	36 (34%)	18 (29,5%)	$>0,05$
Артериальная гипертензия, n (%)	81 (76,4%)	52 (85,2%)	$>0,05$
Хроническая болезнь почек, n (%)	46 (43,4%)	22 (36%)	$>0,05$
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	27 (25,5%)	16 (26,2%)	$>0,05$
ЧКВ в анамнезе, n (%)	17 (16%)	10 (16,4%)	$>0,05$
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	6 (5,7%)	3 (4,9%)	$>0,05$
Фракция выброса левого желудочка, %	$52 \pm 6,7$	$53 \pm 4,8$	$>0,05$
Дислипидемия, n (%)	103 (97,2%)	58 (95%)	$>0,05$
Среднее кол-во пораженных сосудов, n (%)	$2,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,7$	$>0,05$
Риск по шкале GRACE, баллы	$103,2 \pm 8,1$	$106,8 \pm 7,2$	$>0,05$
Шкала SYNTAX, баллы	$25,6 \pm 2,1$	$27,2 \pm 4,6$	$>0,05$
EuroSCORE II, баллы	$2,56 \pm 1,1$	$2,65 \pm 0,9$	$>0,05$
Полнота реваскуляризации, %	93,6%	95%	$>0,05$
КШ с пластикой МК и/или ТК, n (%)	10 (15%)	8 (13%)	$>0,05$

Примечания: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.



Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинко-инструментальным характеристикам, а также по исходным стандартным показателям общего анализа крови (количество тромбоцитов, объем тромбоцита, тромбокрит и др.), биохимическим показателям, данным коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген) ($p > 0,05$).

Пациентам из ОГ в послеоперационном периоде проводилась коррекция анти-тромботической терапии и гиполипидемической терапии. Ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75 мг назначалась в первые сутки послеоперационного периода, при КШ с ИК клопидогрел 75 мг назначался на 4–5-е сутки после КШ, при КШ на РС – на 2-е сутки. Агрегатограмма выполнялась через 5 дней назначения двойной анти-тромбоцитарной терапии. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) (AUC ADP-теста $\geq 46U$, AUC ASPI $\geq 50U$) пациентам были рекомендованы прием тикагрелора 90 мг 2 раза в день и «непокрытой» АСК в дозе 75 мг в сутки, отмена нестероидных противовоспалительных средств, коррекция дислипидемии (увеличение дозы аторвастатина до 80 мг и розувастатина до 40 мг на протяжении 7–10 дней с последующим продолжением терапии статинами средней интенсивности при достижении целевых уровней общего холестерина, уровня ЛПНП). При ВОРТ, увеличении уровня D-димеров (более чем в 5 раз выше от верхней границы нормы на 5-е и/или 10–14-е сутки послеоперационного периода) продолжалось введение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе (эноксапарин 0,5 мг/кг 2 раза в сутки) до 7–10 дней после коронарного шунтирования, затем, после отмены низкомолекулярного гепарина, дополнительно назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день продолжительностью на 1 год в сочетании с клопидогрелом и АСК. У обследуемых лиц проводилась динамическая оценка клинических данных, большинства лабораторных и инструментальных данных (через 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 месяца).

Всем пациентам, включенным в исследование, за семилетний период выполнялась коронароангиография/шунтография или КТ-коронароангиография/шунтография.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы SPSS Statistica 26.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При хирургической стратегии лечения за 7 лет наблюдения повторная нестабильная стенокардия развилась у 25 (23,6%) пациентов, из них стентирование коронарных артерий выполнено у 13 (12,3%) человек, инфаркт миокарда зарегистрирован у 2 (1,9%) человек, острое нарушение мозгового кровообращения развилось в 5 (4,7%) случаях. Сердечно-сосудистая смертность составила 3,8%.

При проведении ROC-анализа и поиске предикторов неблагоприятных исходов выявлено, что в прогнозировании смертности и инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием участвуют схожие предикторы, свидетельствующие об остаточном тромбогенном риске и прогрессировании сердечной недостаточности, поэтому было принято решение выявить общие предикторы для указанных осложнений отдаленного послеоперационного периода. Для выявленных предикторов рассчитан хи-квадрат Пирсона и относительный риск развития инфаркта миокарда за семилетний период наблюдения (табл. 2).

Таблица 2
Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений за весь период наблюдения
Table 2
Relative risk of developing cardiovascular complications for the observation period

Показатель	Хи-квадрат Пирсона	p	ОР	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
D-димеры ≥ 560 нг/мл	26,254	0,000	3,721	1,374	10,074
NT-proBNP ≥ 546 пг/мл	25,355	0,000	3,500	1,362	9,934
Гомоцистеин ≥ 15 мкмоль/л	24,597	0,000	3,674	1,351	9,949
Эндогенный потенциал тромбина ≥ 2200 нМхмин	14,249	0,000	3,250	1,196	8,830
вчСРБ $\geq 5,8$ г/л	4,644	0,031	1,625	1,008	2,958
Креатинин ≥ 110 ммоль/л	11,243	0,001	2,473	1,085	5,634
Миелопероксидаза ≥ 320 пмоль/л	10,876	0,002	2,231	1,109	4,432

При расчете относительного риска развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде выявлено, что наибольшие значения риска отмечаются при уровне D-димеров ≥ 560 нг/мл (ОР 3,721; 95% ДИ 1,374–10,074), уровне гомоцистеина ≥ 15 мкмоль/л (ОР 3,674; 95% ДИ 1,351–9,949), NT-proBNP ≥ 546 пг/мл (ОР 3,5; 95% ДИ 1,362–9,934) и уровне эндогенного потенциала тромбина ≥ 2200 нМхмин (ОР 3,250; 95% ДИ 1,196–8,830), определенных через 1 месяц после коронарного шунтирования.

Из 106 пациентов у 36 (34%) выявлена дисфункция венозных кондуитов (стеноз в зоне анастомоза, окклюзия). Клинические проявления дисфункции шунтов были представлены повторной госпитализацией с нестабильной стенокардией у 10 (9,4%) пациентов и с развитием клинической картины ИБС: стенокардии напряжения ФК III у 26 (24,5%) пациентов.

Поскольку дисфункция шунтов, приводящая к клинической картине ИБС: стенокардии ФК III, может быть показанием к повторной операции, необходимо выявление предикторов данного осложнения, поскольку каждая повторная операция сопряжена с увеличением риска летального исхода с каждой последующей реваскуляризацией в 1,5 раза [10]. В табл. 3 представлены переменные в уравнении для прогнозирования развития дисфункции шунтов у пациентов с нестабильной стенокардией в отдаленном периоде.

В разработанную модель прогнозирования дисфункции шунтов включен уровень D-димера ≥ 2500 нг/мл, определенный на 10–14-е сутки послеоперационного

Таблица 3
Переменные в уравнении
Table 3
Variables in the equation

Шаг	Показатель	B	Ст. ош.	Вальд	Ст. св.	Значимость	Exp (B)	ДИ 95% нижняя	ДИ 95% верхняя
1	D-димеры выше в 5 раз от верхней границы нормы	3,930	1,044	14,176	1	0,000	50,929	6,583	394,025
	Константа	–3,829	1,011	14,347	1	0,000	0,022		

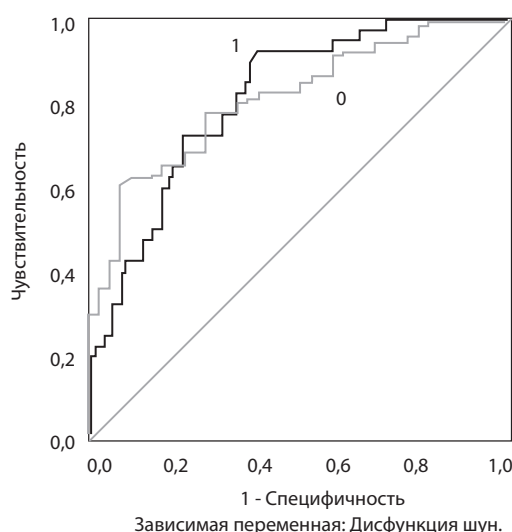


Рис. 1. ROC-кривые модели прогноза дисфункции шунтов у пациентов с нестабильной стенокардией за семилетний период наблюдения

Fig. 1. ROC-curves of the model for predicting shunt dysfunction in patients with unstable angina over a seven-year follow-up period

периода. Согласно таблице классификации процент правильных предсказаний для положительного результата составил 96,9%, для отрицательного результата – 62,2%, общий процент составил 72,6%. Площадь под кривой для разработанной модели составила 0,812 (рис. 1).

При анализе клинических исходов у пациентов ОГ и КГ в отдаленном периоде (через 7 лет наблюдения) выявлено, что повторные эпизоды нестабильной стенокардии наблюдались у 23,6% пациентов КГ и у 9,8% – в ОГ. Инфаркт миокарда развился у 1,9% пациентов КГ. Сердечно-сосудистая смертность составила 3,8% в КГ и 1,6% в ОГ ($p>0,05$). Стабильная стенокардия напряжения ФК II–III в КГ зарегистрирована у 28% лиц, в ОГ – у 13% лиц ($p=0,024$) (табл. 4).

Таблица 4

Клинические исходы заболевания за 7 лет наблюдения у пациентов со стандартной (КГ) и персонифицированной (ОГ) анти тромботической терапией

Table 4

Clinical outcomes over 7 years of follow-up in patients with standard (CG) and personalized (MG) antithrombotic therapy

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Количество пациентов, n (%)	106	61	–
Повторный эпизод нестабильной стенокардии, n (%)	25 (23,6%)	6 (9,8%)	0,034
Стабильная стенокардия ФК II–III, n (%)	29 (27,4%)	8 (13%)	0,024
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (1,9%)	–	н/д
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	4 (3,8%)	1 (1,6%)	н/д
Комбинированная конечная точка по сердечно-сосудистым осложнениям, n (%)	31 (29,4%)	7 (11,5%)	0,01
Сердечная недостаточность, NYHA	1,7±0,2	1,5±0,3	н/д

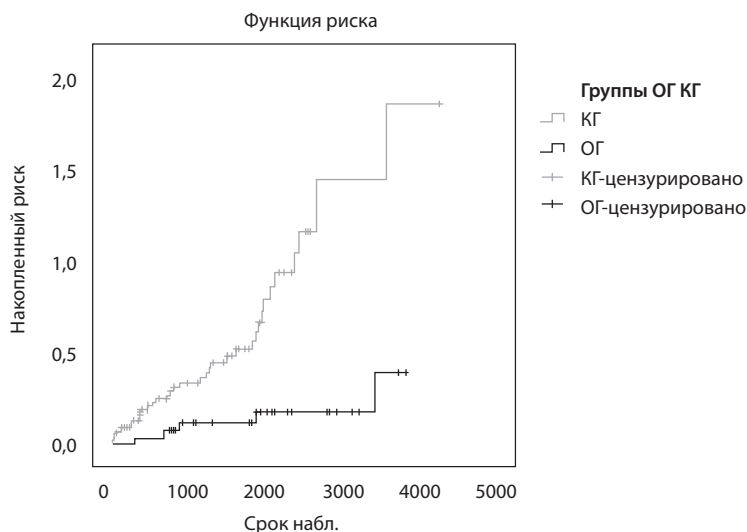


Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера по оценке риска развития комбинированной конечной точки у пациентов КГ и ОГ

Fig. 2. Kaplan-Meier curves for assessing the risk of developing a combined endpoint in patients from CG and MG

По данным коронароангиографии и шунтографии выявлено, что дисфункция шунта выявлена у 36 пациентов (33,9%) КГ и у 8 лиц (13%) ОГ ($p=0,013$). Пациенты ОГ отличались от пациентов КГ достоверно меньшим числом повторных эпизодов нестабильной стенокардии за 7 лет наблюдения и количеством пациентов с ИБС: стенокардией напряжения ФК II–III. Оценка риска развития комбинированной конечной точки методом Каплана – Мейера у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием за 7 лет наблюдения в КГ и ОГ представлена на рис. 2.

Выявлено, что относительный риск развития повторной нестабильной стенокардии достоверно выше у пациентов при стандартном подходе к антитромботической терапии (КГ), чем у пациентов с персонафицированным подходом к медикаментозному сопровождению (ОГ), – ОР=2,941; доверительный интервал [95% ДИ 2,279–3,787]; $p=0,000$.

Включение в систему вторичной медикаментозной профилактики у пациентов с нестабильной стенокардией и выполненным коронарным шунтированием наряду с блокаторами агрегации тромбоцитов антикоагулянта, селективно блокирующего фактор Ха (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день 1 год) у пациентов с остаточным тромбогенным риском, который подтверждается повышением уровня D-димеров на этапе стационарного лечения и через 1 месяц после коронарного шунтирования, позволяет значимо снизить вероятность развития рецидивов острого коронарного синдрома. Выявление высокой остаточной реактивности тромбоцитов путем выполнения агрегатограммы у пациентов с нестабильной стенокардией на стационарном и амбулаторном этапах, коррекция антиагрегантной терапии в зависимости от полученных результатов, продленная антикоагулянтная терапия, интенсивная гиполипидемическая терапия приводят к снижению относительного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения в 2,2 раза ($p=0,003$).

Экономическая эффективность персонифицированной стратегии лечения пациентов с нестабильной стенокардией и шунтированием коронарных артерий

Анализ экономических затрат включал калькуляцию прямых расходов на лечение пациентов с нестабильной стенокардией и выполненным шунтированием коронарных артерий в условиях РНПЦ «Кардиология», а также не прямых (косвенных) потерь в результате лечения данных пациентов на амбулаторном этапе наблюдения. При этом отдельно оценивались финансовые расходы для пациентов, которым проводилось стандартное анти тромботическое лечение клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в течение 1 года после коронарного шунтирования (КГ), а также для лиц с персонифицированной терапией на протяжении всего периода наблюдения (ОГ).

Расчет экономической эффективности на стационарном этапе лечения включал среднюю стоимость койко-дня в кардиохирургических отделениях за период наблюдения (430 долл. США), стоимость койко-дня в реанимационном отделении для кардиохирургических пациентов (960 долл. США), среднюю продолжительность пребывания в кардиохирургических отделениях, среднюю продолжительность пребывания в реанимационном отделении для кардиохирургических пациентов и затраты на персонифицированное медикаментозное лечение одного пациента с выполненным коронарным шунтированием. Усредненная стоимость стационарного лечения одного пациента с выполненным КШ в КГ и ОГ представлена в табл. 5.

Развитие госпитальных осложнений в большей мере было обусловлено исходной коморбидностью пациентов, большим объемом оперативного вмешательства, необходимостью экстренного вмешательства при нестабильной гемодинамике и в меньшей степени зависело от анти тромботической терапии. Данное утверждение не позволяет включать в экономический расчет клинические осложнения на госпитальном этапе лечения. Средняя стоимость/частота диагностических лабораторных определений и лекарственных средств, применяемых в ОГ на стационарном этапе наблюдения, представлена в табл. 6.

На стационарном этапе в послеоперационном периоде лечения эноксапарин п/к получали 15 человек из 61 пациента (24,6%) ОГ – 6,7±1,3 дня. Тикагрелор был

Таблица 5
Усредненная стоимость стационарного лечения одного пациента с выполненным коронарным шунтированием при стандартном и персонифицированном лечении
Table 5
Average cost of hospital treatment of one patient with coronary bypass grafting performed with standard and personalized treatment

Наименование статей затрат	Персонифицированная стратегия (ОГ), долл. США	Стандартное медикаментозное лечение (КГ), долл. США
Стоимость коронарного шунтирования	5600	5600
Средняя стоимость пребывания в реанимационном отделении для кардиохирургических пациентов	1282,26 (1,2 койко-дня)	1389,12 (1,3 койко-дня)
Средняя стоимость пребывания в кардиохирургическом отделении	4274,39 (11,1 койко-дня)	4620,96 (12 койко-дней)
Итого расходов, долл. США	11156,65	11610,08

Таблица 6
Средняя стоимость/частота диагностических лабораторных определений и лекарственных средств на стационарном этапе лечения
Table 6
Average cost/frequency of diagnostic laboratory tests and medicines at the hospital treatment

Персонифицированная стратегия (ОГ), наименование статей затрат	Средняя стоимость (СС) лабораторного определения / лекар- ственного средства, долл. США	Средняя частота (СЧ) на- значения на 1 пациента / доля принятого (Д) лекар- ственного средства
Средняя стоимость определения D-димера	11,8	1,8
Средняя стоимость агрегатограммы	19,7	2,2
Средняя стоимость определения эндогенного потенциала тромбина	23	1,4
Средняя стоимость эноксапарина (1 уп., 10 шт.)	42	0,25/0,5
Средняя стоимость тикагрелора (1 уп.)	102	0,13/0,34*
Итого расходов, долл. США		106,53

Примечание: * 0,34 – доля принятого лекарственного средства из одной упаковки на этапе стационарного лечения.

назначен 8 пациентам (13,1%). Суммарные прямые затраты на стационарное лечение одного пациента, которому выполнено коронарное шунтирование при персонифицированном медикаментозном сопровождении, составили:

$$ПЗ = УС_{кш} + СС_{дд} \times СЧ_{дд} + СС_{аг} \times СЧ_{аг} + СС_{эп} \times СЧ_{эп} + СС_{эп} \times СЧ_{эп} \times Д_{эп} + СС_{тг} \times СЧ_{тг} \times Д_{тг}, \tag{1}$$

где УС_{кш} – усредненная стоимость коронарного шунтирования;
 СС_{дд} – средняя стоимость определения D-димера;
 СЧ_{дд} – средняя частота определения D-димера;
 СС_{аг} – средняя стоимость агрегатограммы;
 СЧ_{аг} – средняя частота выполнения агрегатограммы;
 СС_{эп} – средняя стоимость определения эндогенного потенциала тромбина;
 СЧ_{эп} – средняя частота определения эндогенного потенциала тромбина;
 СС_{тг} – средняя стоимость тикагрелора;
 СЧ_{тг} – средняя частота назначения тикагрелора;
 Д_{тг} – доля принятого тикагрелора из одной упаковки;
 СС_{эп} – средняя стоимость эноксапарина;
 СЧ_{эп} – средняя частота назначения эноксапарина;
 Д_{эп} – доля принятого эноксапарина из одной упаковки.

Суммарные прямые затраты на стационарное лечение одного пациента, которо-
 му выполнено коронарное шунтирование при персонифицированном медикамен-
 тозном сопровождении, составили: ПЗ_{ор} = 11156,65 + 11,8 × 1,8 + 19,7 × 2,2 + 23 × 1,4 +
 42 × 0,25 × 0,5 + 102 × 0,13 × 0,34 = 11263,18 долл. США (2).

Суммарные прямые затраты на стационарное лечение одного пациента, которо-
 му выполнено коронарное шунтирование при стандартном медикаментозном под-
 ходе к лечению, составили: ПЗ_{кр} = 11610,08 долл. США (3).

Для расчета разницы прямых затрат на стационарном этапе ($РПЗ_1$) на лечение одного пациента была использована следующая формула:

$$РПЗ_1 = ПЗ_{кг} - ПЗ_{ог} \quad (4)$$

где $РПЗ_1$ – разница прямых затрат на госпитальном этапе;

$ПЗ_{кг}$ – прямые затраты контрольной группы;

$ПЗ_{ог}$ – прямые затраты основной группы.

Разница прямых затрат ($РПЗ_1$) на лечение одного пациента составила: $РПЗ_1 = 11610,08 - 11263,18 = 346,9$ долл. США (5).

Таким образом, разница прямых затрат на лечение одного пациента КГ и ОГ на госпитальном этапе составила 346,9 долл. США, несмотря на дополнительные расходы в ОГ, связанные с дополнительной лабораторной оценкой активности звеньев гемостаза и дополнительным назначением эноксапарина и тикагрелора. Данный факт связан с большей длительностью пребывания в стационаре пациентов с периперационным инфарктом миокарда (у пациентов КГ).

За семилетний период наблюдения повторно госпитализированы с нестабильной стенокардией 23,6% пациентов КГ и 9,8% лиц ОГ. Стенокардия напряжения ФК 2–3 зарегистрирована у 27,4% лиц КГ и у 13% пациентов ОГ. Стентирование коронарных артерий/шунтов выполнено 24,5% лиц в КГ и 4,9% – в ОГ. Усредненная стоимость повторного стационарного лечения одного пациента за семилетний период наблюдения с выполненным коронарным шунтированием при стандартном и персонализированном медикаментозном сопровождении за период наблюдения представлена в табл. 7.

Прямые затраты на повторное стационарное лечение пациента составили:

$$ПЗ_{кг} = СС_{кш} + СС_{ст} \times СЧ_{ст} \quad (6)$$

где $ПЗ_{кг}$ – прямые затраты на повторное стационарное лечение пациента КГ;

$СС_{кш}$ – средняя стоимость коронарного шунтирования;

$СС_{ст}$ – средняя стоимость стентирования;

$СЧ_{ст}$ – средняя частота стентирования.

$$ПЗ_{кг} = 11610,08 + 4517,76 \times 0,245 = 12716,93 \quad (7).$$

Для расчета прямых затрат на лечение пациента в группе персонализированного лечения (ОГ) отдельно рассчитана средняя стоимость/частота диагностических лабораторных определений и лекарственных средств на амбулаторном этапе лечения. За семилетний период наблюдения лабораторное тестирование с оценкой уровня D-димеров и эндогенного потенциала тромбина проводилось не реже 1 раза в год (5 лет) в группе пациентов с персонализированным подходом (ОГ), агрегатограмма выполнялась 1 раз в год после выписки из стационара. Тикагрелор принимали 10% пациентов на протяжении 2 лет наблюдения (24 месяца). Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день принимали 5 пациентов из 61 (8,2%) на протяжении 4 лет наблюдения. Средняя стоимость/частота диагностических лабораторных определений и лекарственных средств на амбулаторном этапе лечения представлена в табл. 8.

Таблица 7

Усредненная стоимость повторного стационарного лечения одного пациента с выполненным коронарным шунтированием при персонифицированном и стандартном лечении

Table 7

Average cost of repeated hospital treatment of one patient with coronary bypass grafting with personalized and standard treatment

Наименование статей затрат	Персонифицированная стратегия, долл. США	Стандартное медикаментозное сопровождение, долл. США
Стент коронарный	1473,9	1473,9
Количество стентов	1,1	1,8
Общая стоимость стентов	1621,29	2653,02
Средняя стоимость 1 койко-дня в кардиологическом отделении	216,83	216,83
Средняя стоимость пребывания в кардиологическом отделении	1756,32 (8,1 койко-дня)	1864,74 (8,6 койко-дня)
Итого, долл. США	3377,61	4517,76

Таблица 8

Средняя стоимость/частота диагностических лабораторных определений и лекарственных средств на амбулаторном этапе лечения

Table 8

Average cost/frequency of diagnostic laboratory tests and medicines at the outpatient stage of treatment

Персонифицированная стратегия (ОГ), наименование статей затрат	Средняя стоимость (СС) лабораторного определения / лекарственного средства, долл. США	Средняя частота (СЧ) назначения на 1 пациента / средняя продолжительность назначения (ПД) лекарственного средства в месяцах
Средняя стоимость определения D-димера	11,8	5
Средняя стоимость агрегатограммы	19,7	2
Средняя стоимость определения эндогенного потенциала тромбина	23	5
Средняя стоимость тикагрелора (1 уп.)	102	0,1/24
Средняя стоимость ривароксабана (1 уп.)	57,16	0,08/48
Средняя стоимость эзетимиба (1 уп.)	15,7	0,4/84
Итого расходов, долл. США		1205,2

Прямые затраты на повторное стационарное лечение пациента ОГ составили:

$$ПЗ_{ог} = СС_{кшог} + СС_{стог} \times СЧ_{стог} + СС_{пс} \quad (8)$$

где $ПЗ_{ог}$ – прямые затраты на повторное стационарное лечение пациента ОГ;

$СС_{кшог}$ – средняя стоимость коронарного шунтирования в ОГ;

$СС_{стог}$ – средняя стоимость стентирования в ОГ;

$СЧ_{стог}$ – средняя частота стентирования в ОГ;

$СС_{пс}$ – средняя стоимость персонифицированной стратегии.



$$ПЗ_{ог} = 11156,65 + 3377,61 \times 0,049 + 1205,2 = 12527,35 \text{ (9)}.$$

Разница прямых затрат (РПЗ₂) на лечение одного пациента между вышеобозначенными группами лиц составила:

$$РПЗ_2 = ПЗ_{кг} - ПЗ_{ог} \text{ (10)}$$

где РПЗ₂ – разница прямых затрат на этапе отдаленного наблюдения;

ПЗ_{кг} – прямые затраты контрольной группы;

ПЗ_{ог} – прямые затраты основной группы.

Разница прямых затрат (РПЗ₂) на лечение одного пациента составила: РПЗ₂ = 12716,93 – 12527,35 = 189,58 долл. США (11) (на 1 пациента за 7 лет).

Дополняет картину общих финансовых расходов оценка не прямых потерь, обусловленных развитием смертельных исходов по причине ИБС. В течение 84 месяцев после выполнения коронарного шунтирования в КГ частота данных событий составила 3,8%, тогда как среди лиц, у которых применялась персонифицированная терапия, аналогичный показатель был равен 1,6%. Расчет усредненных не прямых затрат по причине смерти одного человека (по данным за 2015–2021 гг.) представлен в табл. 9.

В ходе выполненного анализа были изучены следующие виды не прямых потерь: выплата пособия на погребение; экономические потери, обусловленные сокращением населения трудоспособного возраста; финансовые расходы на социальную поддержку одиноких или одиноко проживающих лиц пожилого/старческого возраста.

Расчет суммарных не прямых затрат по причине смерти на одного пациента был проведен по следующей формуле:

$$НЗ_{пс} = ПНП \times ЧПНП + ЭПТН \times ПВН \times ДУТВ + ЗС \times ППС \times ДЛУС, \text{ (12)}$$

где НЗ_{пс} – не прямые затраты по причине смерти;

ПНП – средняя сумма, выделяемая в качестве пособия на погребение;

ЧПНП – частота выплаты пособия на погребение;

ЭПТН – средние ежемесячные экономические потери по причине смерти лица трудоспособного возраста;

ПВН – продолжительность времени (в месяцах) недожития до достижения пенсионного возраста;

ДУТВ – доля умерших лиц трудоспособного возраста;

ЗС – заработная плата соцработника (из расчета 32 часов в месяц);

ППС – продолжительность посещения (месяцев) соцработником одиноко проживающего лица пожилого/старческого возраста после смерти супруга;

ДЛУС – доля лиц, нуждающихся в услугах соцработника.

В КГ число умерших лиц составляло 4 (3,8%), из них трудоспособного возраста – 2 пациента (1,9%) от общего количества, при этом продолжительность времени недожития до достижения пенсионного возраста была равной 84 месяцам. В посещении соцработника нуждались 1,9% одиноко проживающих супругов, средний

Таблица 9

Расчет усредненных не прямых затрат по причине смерти одного человека

Table 9

Calculation of average indirect costs due to death of one person

Наименование статей затрат	Сумма затрат, долл. США
Пособие на погребение	478
Ежемесячные потери по причине утраты лица трудоспособного возраста (отчисления работодателя из фонда оплаты труда, пенсионное страхование работника, подоходный налог)	201,5
Зарплата соцработника (16 визитов в месяц, 32 часа)	36,9

срок непрерывного оказания данной услуги измерялся 14 месяцами. Усредненные не прямые потери при смерти одного лица из группы стандартного подхода к про водимому медикаментозному сопровождению за 84-месячный период наблюдения составили: $HЗ_{пс(кг)} = 478 \times 0,038 + 201,5 \times 0,019 \times 84 + 36,9 \times 0,019 \times 14 = 349,56$ долл. США (13).

Среди лиц, которым выполнялась персонификация анти тромботической тера пии, число умерших составляло 1,6%, трудоспособных пациентов не было.

$$HЗ_{пс(ог)} = 478 \times 0,016 = 7,65 \text{ долл. США (14).}$$

Для расчета разницы не прямых затрат по причине смерти (РНЗ) на лечение одно го пациента была использована следующая формула:

$$РНЗ = HЗ_{кг} - HЗ_{ог} \text{ (15)}$$

где РНЗ – разница не прямых затрат по причине смерти;

$HЗ_{кг}$ – не прямые затраты контрольной группы;

$HЗ_{ог}$ – не прямые затраты основной группы.

Разница не прямых затрат по причине смерти ($РНЗ_{пс}$) на лечение одного пациента групп составила: $РНЗ_{пс} = 349,56 - 7,65 = 341,91$ долл. США (16).

За семилетний период наблюдения в КГ число пациентов с инфарктом миокарда составило 1,9%, из них трудоспособного возраста – 2 пациента (1,9%) от общего ко личество, при этом продолжительность времени нетрудоспособности на амбулатор ном этапе наблюдения составила $47 \pm 7,2$ суток. Острое нарушение мозгового крово обращения зафиксировано у 5 пациентов КГ и со стандартным подходом к лечению (4,7%), из них трудоспособного возраста – 2 пациента (1,9%). На протяжении года вы шеописанные пациенты получали пособие по инвалидности II группы.

Усредненные не прямые затраты по причине утраты трудоспособности представ лены в табл. 10.

$$HЗ_{ут(кг)} = 786,43 \times 0,019 + 304,27 \times 0,019 \times 12 + 201,5 \times 12 \times 0,019 = 130,25 \text{ долл. США (17).}$$

За семилетний период наблюдения в группе персонифицированного лечения (ОГ) инфаркта миокарда и случаев острого нарушения мозгового кровообращения зарегистрировано не было.

Таблица 10
Расчет усредненных не прямых затрат по причине утраты трудоспособности
Table 10
Calculation of average indirect costs due to disability

Наименование статей затрат	Сумма затрат, долл. США
Среднедневной заработок (для определения пособия по временной нетрудоспособности при амбулаторном лечении) (2015–2021 гг.)	15,76
Средний размер пособия по нетрудоспособности КГ	786,43
Средний размер пособия по нетрудоспособности ОГ	734,42
Средний размер пенсии по инвалидности, II группа	304,27
Ежемесячные потери по причине потери трудоспособности лица трудоспособного возраста (отчисления работодателя из фонда оплаты труда, пенсионное страхование работника, подоходный налог)	201,5

Общая экономия расходов (ОЭР) в течение 84 месяцев из расчета на одного пациента между вышеобозначенными группами лиц была равной: $ОЭР = РПЗ_1 + РПЗ_2 + РНЗ_{пс} + РНЗ_{ут} = 346,9 + 189,58 + 341,91 + 130,25 = 1008,65$ долл. США (18).

Таким образом, персонифицированный подход к антитромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией не только ассоциируется с улучшением прогноза и качества жизни оперируемых лиц, но и является обоснованным с экономической точки зрения мероприятием.

■ ВЫВОДЫ

1. Независимыми предикторами развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием являются: уровень D-димеров ≥ 560 нг/мл (ОР 3,721; 95% ДИ 1,374–10,074), уровень гомоцистеина ≥ 15 мкмоль/л (ОР 3,674; 95% ДИ 1,351–9,949), уровни NT-proBNP ≥ 546 пг/мл (ОР 3,5; 95% ДИ 1,362–9,934), эндогенного потенциала тромбина ≥ 2200 нМ×мин (ОР 3,250; 95% ДИ 1,196–8,830), определенные при выписке из стационара.
2. Персонифицированный подход к антитромботической терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и выполненным коронарным шунтированием, который включает продленную антикоагулянтную терапию (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день), коррекцию антиагрегантной терапии при выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов, а также интенсивную гиполипидемическую терапию, приводит к снижению относительного риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в 2,2 раза ($p=0,003$) в течение семилетнего периода наблюдения.
3. Внедрение в клиническую практику персонифицированной антитромботической стратегии лечения пациентов с нестабильной стенокардией и коронарным шунтированием позволяет снизить общие финансовые расходы на 1008,65 долл. США на 1 человека.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(4):149–202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449. (in Russian)
2. Collet J.-P., Thiele H., Barbato E. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(3):125–193. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4418. (in Russian)
3. Neumann F.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
4. Brand Y.A.B., Mazanov M.Kh., Timerbaev A.V. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2017;6(3):251–256. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-3-251-256. (in Russian)
5. Bazanov I.S. *Endovascular treatment of patients with return of angina after coronary artery bypass surgery (PhD Thesis)*. Moscow. 2015; 21 p. (in Russian)
6. Shneider Yu.A., Isayan M.V., Antipov G.N. Angiographic results after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya*. 2018;58(6):44–50. doi: 10.18087/cardio.2018.6.10132. (in Russian)
7. Aitkozhin G.K., Ruslanuly K., Israilova V.K. Results of coronary angiography in patients with recurrent angina pectoris in long-term period after coronary artery bypass grafting. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;8:36–40. doi: 10.17116/hirurgia201908136. (in Russian)
8. Grebennik V.K., Kucherenko V.S., Fan' K.H. Prognosis of recurrence of angina in patients after CABG. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2018;13(3):11–15. doi: 10.25881/BPNMSC.2018.29.69.002. (in Russian)
9. Bruno V.D., Zakkar M., Rapetto F. Early health outcome and 10-year survival in patients undergoing redo coronary surgery with or without cardiopulmonary bypass: a propensity score-matched analysis. *Eur. J. of Cardiothorac. Surg.* 2017;52(5):945–951. doi: 10.1093/ejcts/ezx137
10. Ayyat K.S., Okamoto T., Deebis A.M. Reoperative coronary artery bypass grafting: review of changing pattern and outcomes. *JOJ of Case Stud.* 2018;8(1):555726. doi: 10.19080/JOJCS.2018.08.555726