

УДК 615.273.53:614.21.(477.62)
DOI: 10.26435/UC.V012(31).304

Г.А. Игнатенко, Т.С. Игнатенко, Е.М. Денисова, И.С. Евтушенко, Н.В. Сергиенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

НУЖЕН ЛИ ЦЕНТРАЛИЗОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ДОНБАССЕ?

Кардиоваскулярная патология среди населения многих стран мира остается основной причиной инвалидизации и смертности. Безусловно, печальное лидерство в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) принадлежит ишемической болезни сердца [1]. Однако актуальной проблемой современной кардиологии является клапанная патология различной этиологии, на долю которой приходится по данным разных авторов от 7 до 13% среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы [9]. Кроме того, клапанная болезнь сердца – одна из ведущих причин смерти у лиц молодого и среднего возраста, что придает еще большее значение данной проблеме.

Активное развитие клапанной хирургии в последние десятилетия позволило существенно повлиять на прогноз заболевания пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, способствуя улучшению качества и увеличению продолжительности жизни. Число операций по протезированию клапанов в мире составляет около 280 тыс. в год, увеличиваясь в среднем на 5-7% в год. Несмотря на внедрение новых технологий, создание новых моделей клапанных протезов с улучшенными гемодинамическими характеристиками, для предотвращения тромбоза протеза, тромбоэмболических осложнений, показана антикоагулянтная терапия. В случае имплантации биологического клапана такая терапия проводится в течение непродолжительного времени (3 месяца после оперативного лечения), а пациентам с механическими протезами показано пожизненное применение антикоагулянтов.

Не меньшего внимания кардиологов требует фибрилляция предсердий (ФП), распространенность которой составляет до 2% в общей популяции [6, 10]. Данное нарушение ритма характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с последующим расширением их полостей, что создает условия для тромбообразования. ФП ассоциируется с высокой частотой развития сердечной недостаточ-

ности, ухудшением качества жизни, увеличением частоты тромбоэмболических осложнений, среди которых наиболее опасным является развитие острого нарушения мозгового кровообращения.

Применение антикоагулянтов является стандартным компонентом лечения у пациентов с ФП с целью профилактики тромбоза предсердий, наиболее грозными осложнениями которого являются кардиоэмболические инсульты, существенно увеличивающие инвалидизацию и смертность у данной категории больных.

Все это позволяет расценивать профилактику тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца и/или наличием фибрилляции предсердий как одну из приоритетных задач современной кардиологии.

Среди пероральных антикоагулянтов, назначаемых с целью длительной профилактики тромбоэмболических осложнений, в настоящее время используются антагонисты витамина К (варфарин, синкумар, финилин). Несмотря на узкий терапевтический диапазон гипокоагуляции и вариабельность лекарственного ответа, лидером продленной тромбопрофилактики остается варфарин [4]. В ряде клинических ситуаций варфарин является единственным разрешенным к использованию препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью [5]. Основной проблемой при лечении варфарином является сложность, но при этом необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического диапазона не менее 60% времени лечения. Обеспечить оптимальную гипокоагуляцию, обеспечивающую должный уровень профилактики тромбозов, не вызывающую при этом кровотечения зачастую бывает сложно.

Выход рекомендаций Европейского обще-

ства кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2012 г., рекомендаций Канадского общества кардиологов (Canadian Cardiovascular Society) от 2012 г., а также рекомендаций Американской ассоциации сердца и Американского общества кардиологов (American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society, AHA/ACC/HRS) от 2014 г. изменил ситуацию в отношении профилактики тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий [10, 13, 15]. В клиническую практику вошли новые пероральные антикоагулянты (НОАК) – дабигатран этексилат, ривароксабан и апиксабан. Они рекомендованы как препараты выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и в большинстве случаев целесообразно применение именно новых пероральных антикоагулянтов [11]. Аналогичные положения содержат российские национальные рекомендации по диагностике и лечению ФП [6]. НОАК не требуют частого лабораторного контроля показателей гемостаза, но обеспечивают хороший контроль и профилактику тромбообразования. Однако высокая стоимость препаратов ограничивает возможности их широкого применения в кардиологической практике нашего региона.

Общепринятым подходом при длительном приеме антикоагулянтов является регулярный контроль уровня гипокоагуляции и мониторинг побочных эффектов терапии. Такой контроль обычно осуществляется в условиях центров первичной медико-санитарной помощи, и включает в себя наблюдение участкового врача (терапевта, семейного врача) с периодическим лабораторным исследованием уровня МНО. В условиях дефицита кадров это значительно увеличивает нагрузку на врача первичного звена и на службу амбулаторной медицинской помощи в целом. Более того, пациент, длительно принимающий антикоагулянты непрямого действия, требует наблюдения специалиста более узкой специализации, который владеет знаниями о современных принципах антикоагулянтной терапии, знаком с новейшими практическими рекомендациями в этой области.

В мировой практике широко используется метод самоконтроля уровня МНО с помощью портативных систем CoaguChek, при котором измерение уровня гипокоагуляции и принятие решения об изменении дозы антикоагулянта или необходимости посещения по этому поводу врача проводится самим пациентом. Результаты клинических исследований показали, что правильный подбор пациентов и обучение их методу «домашнего» контроля степени гемостаза

способно обеспечить снижение риска развития побочных эффектов такой терапии. В США около 20 тысяч пациентов пользуются портативными системами для самоконтроля гемостаза. Однако, высокая стоимость коагулометра и расходных материалов для него, существенно ограничивает возможности применения данной схемы контроля в условиях продолжающегося военного конфликта на Донбассе.

Осуществление адекватного контроля при длительной антикоагулянтной терапии связано с рядом проблем, среди которых недостаточная информированность врачей по вопросам современных принципов проведения антикоагулянтной терапии. В условиях военного времени это еще и отток квалифицированных медицинских кадров, нестабильная работа клинических лабораторий, зачастую обусловленная недостаточной обеспеченностью реактивами, необходимость контроля гематологических показателей в коммерческих лабораториях.

В такой ситуации оптимизации контроля уровня гипокоагуляции у данной категории пациентов может способствовать организация антикоагулянтных кабинетов. Работа таких структур в составе республиканских клиник поможет скоординировать контроль МНО и коррекцию дозы варфарина под контролем врача-специалиста.

Существует несколько вариантов организации антикоагулянтной службы в зависимости от числа больных и решаемых задач: антикоагулянтная клиника или антикоагулянтный кабинет. Антикоагулянтный кабинет должен быть оснащен лабораторным анализатором с расходным материалом (экспресс-анализатор CoaguChek XS или стационарный коагулометр), а также системой учета и передачи данных результатов анализов (мобильная связь и/или Internet). В кабинете работает специалист (гемостазиолог), весь процесс ведения больных контролирует врач с помощью медсестер. В мировой практике антикоагулянтная клиника может являться самостоятельным лечебным учреждением. Такая форма организации обычно включает лабораторию и кабинет для приема пациентов. Другая форма организации предполагает создание небольших пунктов при лабораториях или кабинетах в структуре больниц и клиник.

На протяжении нескольких лет в ряде городов России были созданы антикоагулянтные кабинеты и службы, опыт работы которых может быть полезен при организации соответствующей службы в республике. В некоторых регионах РФ в рамках программы обязательного медицинского страхования создана система централизованного мониторинга, включающая

первичные центры (районные и городские поликлиники), центральный медицинский центр с наличием сервера для обработки входящих данных; программного обеспечения, позволяющего в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение МНО, с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере, графическим построением зависимости доза-препарат для каждого пациента; автоматизированную систему оповещения ответственного (дежурного) врача и пациента об уровне коагуляции и скорректированной дозе варфарина посредством мобильной связи [7].

В Федеральном научно – клиническом центре специализированных методов клинической помощи и медицинских технологий ФМБА России [3] функционирует антикоагулянтный кабинет при клинике, где процесс ведения больных контролирует врач с помощью медсестер. Кроме контроля лечения варфарином данная структура выполняет и функции консультативного кардиологического кабинета. [10].

Положительный опыт работы антикоагулянтных кабинетов получен в Кемеровской области РФ. По состоянию на 2014 год в области насчитывалось около 17,8 тыс. человек с ФП и протезами клапанов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии. Наблюдение пациентов с высоким риском тромбозом в условиях антикоагулянтных кабинетов позволило увеличить время терапевтического действия (ВТД) гипокоагуляции, снизить расход на оказание медицинской помощи в связи с уменьшением количества кардиоэмболических инсультов и варфарин-зависимых кровотечений. Было показано, что централизованный контроль МНО способствует уменьшению времени принятия решения по рекомендуемой дозе варфарина, что в значительной степени улучшает качество контроля антикоагулянтной терапии и способствует снижению госпитализаций, связанных с развитием осложнений АКТ, соответственно улучшает качество и прогноз жизни [2].

Интересен опыт Курской областной клинической больницы по двухлетнему наблюдению за пациентами, длительно принимавшими варфарин. Среднее время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО (без учета первых 3 анализов) было не менее 70%. За период наблюдения было зафиксировано только пять случаев (0,78%) большого кровотечения, потребовавших госпитализации пациентов. У пациентов с фибрилляцией предсердий и/или искусственными механическими клапанами сердца (523 человек) было зафиксировано 6 кардиоэмболических инсультов, что составило 0,57%

в год. Эпизодов тромбоза клапанов сердца у пациентов с искусственными механическими клапанами сердца зафиксировано не было. Системные эмболии были зарегистрированы у 4 пациентов (0,31% в год) [7, 8].

Внедрение в клиническую практику медицинских организаций Архангельской области проекта централизованного лабораторного экспресс-мониторинга показателя МНО на фоне антикоагулянтной терапии АВК на базе организованных АК, объединенных на основе WEB-сервера позволило в 2 раза увеличить время нахождения в целевом диапазоне гипокоагуляции с 34,4 до 65,2%, а также снизить число осложнений и негативных клинических исходов в среднем на 13%. Отмечено сокращение количества госпитализаций в среднем на 8%, а число нежелательных побочных реакций на фоне приема варфарина у пациентов, наблюдающихся в АК, составило 1,13% [1].

Несмотря на продолжающийся военный конфликт в нашем регионе оказание высококвалифицированной кардиохирургической помощи осуществляют два кардиохирургических центра на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения и Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака. До 2014 года количество операций по протезированию клапанов в городе Донецке составляло около 300-350 в год. С начала боевых действий на Донбассе количество операций сократилось, однако ежегодно проводится до 200 оперативных вмешательств по имплантации механических протезов клапанов сердца. На базе данных кардиохирургических служб оказывается высококвалифицированная аритмологическая помощь как населению Луганской и Донецкой Народных Республик, так и жителям временно подконтрольных Украине частей Донецкой и Луганской областей.

Представленные выше статистические данные показывают необходимость организации антикоагулянтных кабинетов для осуществления своевременного и качественного наблюдения за пациентами, длительно принимающими варфарин. Специализированное амбулаторное подразделение целесообразно организовывать на базе стационара, имеющего отделения, в которые направляются больные, имеющие показания для антикоагулянтной терапии [10]. Необходимость таких служб очевидна при медучреждениях, имеющих кардиохирургическую службу, а также кардиологические, аритмологические подразделения или в составе клиник, осуществляющих диспансерное наблюдение данного контингента больных.

Создание системы централизованного мони-

торинга гипокоагуляции в республике позволит оптимизировать контроль при длительной терапии антикоагулянтами. Улучшение качества тестирования будет способствовать снижению риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, специфических клапан-зависимых осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца. С другой стороны, можно ожидать снижения риска кровотечений, в т. ч. жизнеугрожающих, на фоне приема пероральных антикоагулянтов. Современный

подход к организации продленной профилактики тромбообразования у данной категории больных призван обеспечить должный уровень оказания помощи в условиях нехватки медицинских кадров и проблем финансирования лабораторной диагностики. Экспресс-мониторинг показателя МНО в условиях работы централизованных антикоагулянтных кабинетов позволит повысить приверженность к терапии АВК как пациентов, так и врачей.

Г.А. Игнатенко, Т.С. Игнатенко, Е.М. Денисова, И.С. Евтушенко, Н.В. Сергиенко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

НУЖЕН ЛИ ЦЕНТРАЛИЗОВАННЫЙ КОНТРОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ДОНБАССЕ?

В представленном обзоре освещаются показания, побочные эффекты и возможные стратегии ведения пациентов, принимающих антикоагулянты. Показанием к длительной или пожизненной терапии антикоагулянтами являются тромботическое событие и профилактика тромботических событий у пациентов с высоким риском, включая послеоперационные состояния, фибрилляцию предсердий и пациентов с искусственными клапанами. В этой терапии наиболее распространены антагонисты витамина К, такие как варфарин, которые блокируют витамин К-эпоксидредуктазу, предотвращая тем самым образование активной формы витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Наиболее значимым и опасным побочным эффектом, связанным с приемом

варфарина, является кровотечение, развитие которого напрямую связано с уровнем МНО. Осложнениями такой терапии могут быть также и тромботические осложнения при недостаточной дозе препарата. Это и объясняет необходимость строгого контроля МНО у пациентов, принимающих препараты соответствующего действия. В статье проанализирован опыт работы антикоагулянтных кабинетов в некоторых регионах Российской Федерации. Количество пациентов, требующих проведения такого лечения в Донбассе, достаточно велико, что диктует необходимость создания антикоагулянтных кабинетов на территории нашего региона.

Ключевые слова: антикоагулянты, контроль МНО, антикоагулянтная служба.

G. A. Ignatenko, T. S. Ignatenko, E.M. Denisova, I. S. Evtushenko, N.V. Sergienko

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

DO WE NEED CENTRALIZED CONTROL OF ANTICOAGULANT THERAPY IN DONBASS?

This review highlights the indications, side effects and possible strategies for managing patients taking anticoagulants. The indications for long-term or lifelong anticoagulant therapy are thrombotic events and prevention of thrombotic events in high-risk patients, including postoperative conditions, atrial fibrillation and patients with artificial cardiac valves. In this therapy, vitamin K antagonists, such as warfarin, are the most common, which block vitamin K-epoxide reductase, thereby preventing the formation of the active form of vitamin K-dependent blood coagulation factors.

The most significant and dangerous side effect associated with taking warfarin is bleeding, the development

of which is directly related to the INR level. Complications of this therapy can also be thrombotic complications with an insufficient dose of the drug. This explains the need for strict monitoring of INR in patients taking drugs of appropriate action. The article analyzes the experience of anticoagulant stations in some regions of the Russian Federation. The number of patients requiring such treatment in Donbass is quite large, which dictates the need to create anticoagulant stations in the territory of our region.

Key words: anticoagulants, control of INR, anticoagulant service.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Шапков А.А., Карпуннов А.А. Клинико-экономическое обоснование создания системы централизованного лабораторного мониторинга безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии в Архангельской области. *Лабораторная служба*. 2018; 7 (2): 56-62.
2. Горбунов Е.А. Макаров С.А., Барбараш О. Л. Внедрение централизованного контроля МНО в Кузбассе. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; 2: 105-110.
3. Затеишчиков Д. А., Исаева М. Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. *Клиническая практика*. 2012; 3: 51-62.
4. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 699-705.
5. Новикова Н. А., Воловченко А.Н. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии. *Атеротромбоз*. 2016; 1: 50-58.
6. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий – 2012 г. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf
7. Хруслов М. В. Оценка экономической эффективности системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты. *Поликлиника: спецвыпуск*. 2014; 5: 7–10.
8. Хруслов М. В. Современный подход к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6: 1460-1461.
9. Шостак Н. А. Роль антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с протезированными клапанами сердца. *Клиницист*. 2016; 2: 10-17.
10. Atrial Fibrillation 2016 (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
11. Avezum A., Lopes R.D. Schulte P.J. et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015; 132 (8): 624–32.
12. Craig JA, Chaplin S, Jenks M. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *J Med Econ*. 2014; 17 (3):184-90. doi: 10.3111/13696998.2013.877468
13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015; 17: 1467-1507.
14. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: CD003839. doi: 10.1002/14651858. CD003839.pub3
15. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): 2071-104.
16. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (23): 521-643.

REFERENCES

1. Vorob'eva N.A., Vorob'eva A.I., Shchapkov A.A., Karpunov A.A. Kliniko-ekonomicheskoe obosnovanie sozdaniya sistemy tsentralizovannogo laboratornogo monitoringa bezopasnosti i effektivnosti antikoagulyantnoi terapii v Arkhangel'skoi oblasti. *Laboratornaya sluzhba*. 2018; 7 (2): 56-62.
2. Gorbunov E.A. Makarov S.A., Barbarash O. L. Vnedrenie tsentralizovannogo kontrolya MNO v Kuzbasse. *Kompleksnyye problemy serdechno- sosudistykh zabolevanii*. 2016; 2: 105-110.
3. Zateishchikov D. A., Isaeva M. Yu. Voprosy organizatsii lecheniya antikoagulyantami. *Klinicheskaya praktika*. 2012; 3: 51-62.
4. Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V. Varfarin i ego znachenie v eru novykh oral'nykh antikoagulyantov. *Voprosy kontrolya effektivnosti i bezopasnosti lecheniya. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13 (5): 699-705.
5. Novikova N. A., Volovchenko A.N. Varfarin: mesto v sovremennoi antikoagulyantnoi terapii. *Aterotromboz*. 2016; 1: 50-58.
6. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii – 2012 g. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf
7. Khruslov M. V. Otsenka ekonomicheskoi effektivnosti sistemy tsentralizovannogo monitoringa patsientov, prinimayushchikh nepryamye antikoagulyanty. *Poliklinika: spetsvypusk*. 2014; 5: 7–10.
8. Khruslov M. V. Sovremennyyi podkhod k organizatsii monitoringa patsientov, prinimayushchikh nepryamye antikoagulyanty. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6: 1460-1461.
9. Shostak N. A. Rol' antikoagulyantnoi terapii v lechenii patsientov s protezirovannymi klapanami serdtsa. *Klinitsist*. 2016; 2: 10-17.
10. Atrial Fibrillation 2016 (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. URL: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
11. Avezum A., Lopes R.D. Schulte P.J. et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015; 132 (8): 624–32.
12. Craig JA, Chaplin S, Jenks M. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *J Med Econ*. 2014; 17 (3):184-90. doi: 10.3111/13696998.2013.877468
13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015; 17: 1467-1507.
14. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: CD003839. doi: 10.1002/14651858. CD003839.pub3
15. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): 2071-104.
16. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (23): 521-643.