

УДК 616.12-008.1-072.7

З.К. Салпагарова,

аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Д.А. Андреев,

д-р мед. наук, проф. кафедры профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России

Д.А. Сычев,

д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России

А.А. Быкова,

ассистент, завуч учебной частью кафедры профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

А.Л. Сыркин,

зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

С.А. Сучкова,

аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Z.K. Salpagarova,

Postgraduate Student at the Department of Preventive and Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First MSMU

D.A. Andreev,

Doctor of Medical Science, Professor with the Department of Preventive and Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First MSMU

D.A. Sichev,

Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education

A.A. Bikova,

Assistant Professor with the Department of Preventive and Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First MSMU

S.A. Syrkin,

Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Preventive and Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First MSMU

S.A. Suchkova,

Postgraduate Student at the Department of Preventive and Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First MSMU

ОПЫТ РАБОТЫ КАБИНЕТА ПО КОНТРОЛЮ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ANTICOAGULANT THERAPY CONTROL IN PRIMARY HEALTHCARE SETTING

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Салпагарова Зухра Казбековна, аспирант кафедры профилактической и неотложной кардиологии Института профессионального образования Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (499) 248-73-89, +7 (928) 382-99-99
e-mail: zuxrisha@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 15.04.2016 г.
Статья принята к печати: 15.08.2016 г.

CONTACT INFORMATION:

Zukhra Salpagarova, Postgraduate Student at the Department of Preventive and Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First MSMU
Address: p. 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991
Tel.: +7 (499) 248-73-89, +7 (928) 382-99-99
e-mail: zuxrisha@mail.ru
The article received: April 15, 2016.
The article approved for publication: August 15, 2016.

Аннотация. Целью исследования являлось создание кабинета контроля антикоагулянтной терапии. В проспективное контролируемое исследование включались пациенты с «неклапанной» фибрилляцией предсердий, принимающие различные варианты антикоагулянтной терапии; в период с 2013 по 2015 г. включено 300 пациентов. Все больные проходили стационарное лечение, после чего им было рекомендовано обратиться в кабинет контроля антикоагулянтной терапии. Риск тромбоэмболических осложнений оценивался

по шкале CHA₂DS₂VASc, риск развития кровотечений — по HAS-BLED, массивность кровотечений — по шкале TIMI. Больным, принимающим варфарин, рассчитывалось время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. Пациентов, принимающих варфарин, — 49 (16%), ривароксабан — 34 (11%), апиксабан — 81 (28%) и дабигатран — 137 (45%). По результатам исследования, малые кровотечения наблюдались во всех группах, большие — у больных, принимающих варфарина, дабигатрана и ривароксабана, — 2 (4%), 5 (4%) и 1 (3%) соответственно.

Abstract. The aim of the study was to evaluate efficiency anticoagulant therapy control in primary healthcare setting. The prospective, controlled study involved 301 patients with «non-valvular» atrial fibrillation, receiving various anticoagulant drugs in 2013–2015. After discharge the patients were advised to visit anticoagulant therapy control department. The risk of thromboembolic complications and the risk of bleeding were assessed with CHA₂DS₂VASc scale HAS-BLED, respectively. Major bleeding was assessed with TIMI scale. The time in therapeutic range for Warfarin was assessed for the patient taking warfarin. The study involved 301 patients with non-valvular atrial fibrillation taking anticoagulants: warfarin — 49 (16%), rivaroxaban — 34 (11%), apixaban — 81 (28%) and dabigatran — 137 (45%). Minor bleeding was found in all groups. Large bleeding was found in patients receiving warfarin, dabigatran and rivaroxaban.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, кровотечение.

Keywords. Atrial fibrillation, anticoagulant therapy, bleeding.

ВВЕДЕНИЕ

В кардиологической практике тромбоэмболические осложнения (ТЭО) чаще всего встречаются при фибрилляции предсердий.

В зависимости от этиологии выделяют ревматическую («клапанную») и неревматическую («неклапанную») фибрилляцию предсердий (ФП) [1, 2].

В существующих европейских и национальных рекомендациях определено, что для профилактики и снижения риска тромбоэмболических осложнений следует использовать антикоагулянтную терапию (АКТ) [2, 3].

Учитывая сложности в применении антагонистов витамина К, в последние годы были изучены и внедрены в клиническую практику новые пероральные антикоагулянты (НОАК): дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Эти лекарственные средства были одобрены к применению для профилактики инсульта при «неклапанной» ФП, а также для лечения или профилактики венозной тромбоэмболии [5; Marcucci M. et al. 2013]. Эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана доказана в исследованиях RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE [6]. Для них характерна высокая прогнозируемость терапевтического действия, что позволяет использовать фиксированные дозы и не требует мониторинга уровня коагуляции. Кроме того, НОАК имеют быстрое начало действия, прогнозируемую фармакокинетику и малое число лекарственных взаимодействий.

Следует отметить, что несмотря на широкую эффективность антикоагулянтной терапии существует вероятность кровотечений. Сложности ведения больных перед и после оперативных вмешательств, вероятнее всего, являются причиной неназначения антикоагулянтной терапии, особенно в амбулаторных условиях. По данным европейских исследований, от 2 до 5% населения нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии, из них не более 10%

принимают необходимые лекарственные препараты. В США подобная проблема была решена созданием специализированных антикоагулянтных кабинетов. Первый кабинет открыт в конце 1970-х гг. Работа заключалась в амбулаторном ведении пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию. Им проводился контроль уровня коагуляции, необходимая коррекция дозы препарата, инструкция отмены препарата перед оперативными вмешательствами [7].

Цель исследования — создать кабинет контроля антикоагулянтной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное контролируемое исследование включались пациенты с «неклапанной» ФП, принимающие различные варианты антикоагулянтной терапии с 2013 по 2015 г. Все больные проходили стационарное лечение в условиях ГКБ № 7, ГКБ № 4 г. Москвы и УКБ № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. При выписке больным было рекомендовано обратиться в кабинет контроля антикоагулянтной терапии (ККАКТ). На первом приеме с больными проводилась разъяснительная беседа о необходимости АКТ, о ее возможных осложнениях. После первого визита у пациентов имелась возможность контактировать с врачом по телефону или с помощью Интернета, а также прийти на повторный прием ежедневно с 9:00 до 17:00. Больным предлагалось до и после разъяснительной беседы пройти тестирование, включающее вопросы о правильном приеме препарата и возможных побочных действиях.

Врачом оценивался риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂VASc и риск развития кровотечений по HAS-BLED. Тяжесть кровотечений оценивали по шкале TIMI. Контролировались лабораторные показатели (общего анализа крови и креатинина (для расчета скорости клубочковой

филтрации (СКФ) по MDRD). Больным, принимающим варфарин, предлагалось 2 варианта контроля международного нормализованного отношения (МНО). Можно было измерить МНО в условиях ККАКТ с помощью портативного экспресс-коагулометра (CoaguChek XS Plus) с одномоментной коррекцией терапии при необходимости. Или же в рекомендованные сроки (назначалась дата контроля МНО) в условиях поликлиники или коммерческих лабораторий. Полученные результаты сообщались врачу посредством телефонных звонков, смс-сообщений или по электронной почте. Всем больным, принимающим варфарин, рассчитывалось время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR).

Больным, которым необходимо оперативное вмешательство, проводилась коррекция антикоагулянтной терапии.

Различия между двумя независимыми группами по количественным признакам определялись с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни, для сравнения более чем двух независимых групп использовались ANOVA или критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение частот встречаемости генотипов или их сочетаний проводилось с использованием двустороннего варианта точного критерия Фишера. Для всех использованных критериев достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2013 по 2015 г. в исследование включен 301 пациент с «неклапанной» ФП, принимающий различные варианты антикоагулянтной терапии. Пациентов, принимающих варфарин, – 49 (16%); ривароксабан – 34 (11%); апиксабан – 81 (28%) и

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий

Показатели	Вариант терапии				
	варфарин (n = 49)	дабигатран (n = 137)	ривароксабан (n = 34)	апиксабан (n = 81)	P
Средний возраст (лет), абс. (%)					
моложе 64	-	5 (4)	26 (76)	25 (31)	0,012
от 65 до 74	24 (49)	116 (84)	8 (24)	52 (64)	0,012
старше 75	25 (51)	16 (12)	0	4 (5)	0,023
Пол муж./жен., абс. (%)	33/16 (67/33)	20/117 (15/85)	21/13 (62/38)	54/27 (67/33)	
ИБС, абс. (%)	49 (100)	78 (57)	19 (56)	18 (22)	0,014
Стенокардия напряжения II–III ФК, абс. (%)	17 (35)	17 (12)	2 (6)	8 (10)	0,021
ИМ в анамнезе, абс. (%)	4 (8)	31 (23)	7 (21)	9 (11)	0,015
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, абс. (%); из них:					
ЧКВ	28 (57)	30 (22)	10 (29)	1 (1)	
АКШ	7 (25)	22 (73)	10 (100)	-	0,021
АКШ	21 (75)	8 (27)	-	1 (100)	0,018
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	49 (100)	136 (99)	34 (100)	78 (96)	0,015
Сахарный диабет II типа, абс. (%)	8 (16)	34 (25)	21 (62)	26 (32)	0,032
ХСН, абс. (%)	38 (78)	127 (93)	11 (32)	24 (30)	0,021
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	27 (55)	54 (39)	8 (23)	8 (10)	0,016
Хроническая болезнь почек, абс. (%)					
1-я стадия	-	37 (27)	27 (79)	-	0,014
2-я стадия	-	47 (34)	7 (21)	42 (52)	0,021
3-я стадия	40 (82)	53 (39)	-	39 (48)	0,015
4-я стадия	7 (14)	-	-	-	0,011
5-я стадия	2 (4)	-	-	-	0,011
Шкала CHA ₂ DS ₂ VASc, абс. (%)					
0–2 балла	-	2 (1)	-	14 (17)	0,016
3–5 баллов	23 (47)	91 (66)	34 (100)	60 (74)	0,012
>5 баллов	26 (53)	44 (32)	-	7 (9)	0,021
Шкала HAS-BLED, абс. (%)					
1–2 балла	-	38 (28)	4 (12)	11 (13)	0,014
>2 баллов	49 (100)	99 (72)	30 (88)	70 (87)	0,016

Таблица 2

Сравнительная характеристика кровотечений по степени тяжести у больных с фибрилляцией предсердий

Кровотечения по степени тяжести	Вариант терапии			
	варфарин (n = 49)	дабигатран (n = 137)	ривароксабан (n = 34)	апиксабан (n = 81)
Малые, абс. (%)	49 (100)	67 (49)	11 (32)	3 (4)
Большие, абс. (%)	2 (4)	5 (4)	1 (3)	-

дабигатран — 137 (45%). Больные, принимающие дабигатран (137 (45%) и апиксабан (81 (28%)), были поделены на подгруппы в зависимости от принимаемой дозы. Так, 118 пациентам (86%), принимающим дабигатран, была назначена дозировка 150 мг 2 раза в сутки, 19 (14%) — 110 мг 2 раза в сутки; 77 пациентам (95%), принимающим апиксабан — 5 мг 2 раза в сутки, 4 (5%) — 2,5 мг 2 раза в сутки.

Средний возраст больных составил $54,8 \pm 9,3$ года, абсолютное большинство больных (72%) были в возрасте от 65 до 74 лет. Доля мужчин составила 57%, женщин — 43%.

Анализ распределения пациентов с ФП по шкале HAS-BLED показал, что больше всего было пациентов с оценками 3 балла (41%) и 4 балла (30%).

Анализ распределения пациентов с ФП по шкале CHA₂DS₂VASc показал, что наибольшими были доли пациентов с оценками 3 балла — 20%, 4 балла — 14%, 5 баллов — 35% и 6 баллов — 16%.

Анализ сведений о частоте выявления сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП показал, что более чем у половины больных (55%) была ишемическая болезнь сердца (ИБС), в 27% случаев диагностирована стенокардия напряжения II–III функциональных классов (ФК). У 31 пациента в анамнезе был инфаркт миокарда (ИМ), а в 42% случаев выполнялась реваскуляризация миокарда (проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ) или использование метода чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

У абсолютного большинства пациентов выявлены гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — в 91 и 66% случаях, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — у 32% больных. Хронические заболевания почек диагностированы у всех пациентов, при этом чаще всего отмечались II и III стадии болезни — в 32 и 44% случаев соответственно.

Всем больным, принимающим варфарин, в течение всего периода наблюдения измерялось МНО (в среднем около 16 измерений в год). Время нахождения МНО в целевом диапазоне от 72 до 84%.

Известно, что до обращения в ККАКТ больным проводилось нерегулярное измерение МНО (от 4 до 15 измерений в год, TTR от 12 до 49%). В большинстве случаев целевого значения МНО достигнуто не было.

В табл. 1 представлены сравнительные данные по всем группам пациентов с «неклапанной» ФП в зависимости от принимаемых лекарственных средств.

Из группы больных, принимающих варфарин, — 9 (18%), отмечается СКФ менее 30 мл/мин/1,73м², у 4 (3%) пациентов из группы дабигатрана зафиксировано повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ) более чем в 3 раза.

У всех пациентов (100%), которые принимали варфарин, наблюдались малые кровотечения; в группе больных, получавших дабигатран и ривароксабан, малых кровотечений — 49% и 32% соответственно (табл. 2); в группе больных, принимающих апиксабан, — 4%.

В группе больных, принимающих апиксабан, больших кровотечений не наблюдалось. В то время как в группах больных, принимающих варфарин, дабигатран и ривароксабан, значения этого показателя составили 4%, 5% и 3% соответственно.

Большие кровотечения наблюдались в группе больных, принимающих дабигатран, зафиксированы у пациентов, которые использовали дозу 150 мг 2 раза в сутки.

Степень тяжести кровотечений оценивали по шкале TIMI.

Среди малых кровотечений достоверно чаще фиксировались носовые, кровоточивость десен и подкожные гематомы — 88 (68%), 32 (25%) и 10 (7%) соответственно. В 68% случаев носовые кровотечения носили рецидивирующий характер. Кровоточивость десен после консультации стоматолога с выполнением рекомендаций не отмечалась.

Все большие кровотечения являлись желудочно-кишечными, со снижением концентрации гемоглобина на 50 г/л и более (максимально на 74 г/л).

В работе нашего кабинета отмечались случаи перевода больных (24) с варфарина на НОАК (дабигатран).

Проводилась отмена препарата с дальнейшим контролем МНО. При достижении МНО менее 2,0 назначался дабигатран в необходимой дозе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя работу кабинета контроля антикоагулянтной терапии можно говорить о том, что в реальной клинической практике больным с высоким риском развития ТЭО чаще назначают дабигатран и варфарин, в то время как пациентам в группе с высоким риском кровотечений рекомендуют апиксабан.

За 1,5 года наблюдения ни одного тромбоэмболического события не зафиксировано, что позволяет говорить о равной эффективности варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана. Полученные данные противоречат крупным клиническим исследованиям. Возможно, это обусловлено тем, что в условиях кабинета контроля антикоагулянтной терапии у больных, принимающих варфарин, лучше контролируется МНО, о чем свидетельствует показатель в TTR — 74% (TTR в исследованиях RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE — от 55 до 64%).

Несомненно, требуется последующее наблюдение за работой кабинета контроля антикоагулянтной терапии и формирование большей выборки пациентов.

Список литературы

1. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012; 379: 1835–1846.
2. Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 789–798.
3. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest*. 2008; 12 (6): 160–198.
4. Wan Y., Heneghan C., Perera R. et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ. Cardiovasc Qual Outcomes*. 12 (2): 84–91.
5. Calvo Romero J.M., Lima Rodriguez E.M. New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic disease. *Semerger*. 2013; 39 (3): 146–149.
6. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J. et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126 (3): 343–348.