

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОДЛЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА ВТЭО У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Хруслов М.В.*², Стойко Ю.М.¹, Замятин М.Н.¹¹ Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва² БМУ «Курская областная клиническая больница», Курск

УДК: 616-005.6/7-036.65:615.273.53

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.69.78.016

Резюме. Цель. Состояла в оценке разных подходов к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, по поводу перенесенного ВТЭО.

Материалы и методы. Проведено сравнение разных подходов к организации мониторинга пациентов с ВТЭО в анамнезе, принимающих непрямые антикоагулянты. Одна группа пациентов (84 человек) наблюдалась врачами лечебных учреждений по месту жительства пациентов; вторая группа пациентов (132 человек) наблюдалась в системе дистанционного мониторинга МНО. Срок наблюдения составил 2 года. Оценивалась частота рецидива тромбоза глубоких вен, тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Результаты. Среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов первой группы составило 34,5% времени, во второй группе – 71,2% времени. За два года наблюдения, в первой группе пациентов было зарегистрировано достоверно больше эпизодов рецидива тромбоза – 5 (5,95%) против 1 (0,76%) во второй группе. У одного пациента (1,19%) из первой группы наступил летальный исход, сопряженный с ТЭЛА. Было выявлено достоверно больше малых кровотечений в первой группе пациентов – 11 (13,09%) против 6 (4,54%) во второй группе.

Заключение. Система дистанционного мониторинга МНО является инновационным подходом к организации вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты. Она позволяет существенно повысить эффективность и безопасность лечения непрямыми антикоагулянтами, независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения.

Ключевые слова: система мониторинга МНО, тромбоз глубоких вен, ТЭЛА, профилактика рецидива тромбоза, варфарин.

Введение

Согласно современным рекомендациям, адекватная антитромботическая терапия является основой профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1].

Несмотря на появление в клинической практике новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), непрямые антикоагулянты, в частности варфарин, продолжают широко использоваться в лечебном процессе [2]. Это обусловлено не только низкой стоимостью варфарина в сравнении с новыми антикоагулянтами, но и невозможностью использования НОАК у больных с искусственными клапанами сердца, установленным кава-фильтром или с тяжелой почечной недостаточностью.

Однако, особенности фармакодинамики и фармакокинетики непрямым антикоагулянтам – антагонисты витамина К (АВК) существенно осложняют их практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия, заболевания пе-

AN INNOVATIVE APPROACH TO THE ORGANIZATION OF LONG-TERM PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM RECURRENCE IN PATIENTS TAKING VITAMIN K ANTAGONISTS

Hruslov M.V.*², Stojko Yu.M.¹, Zamyatin M.N.¹¹ Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation² BMU «Kursk regional clinical hospital», Kursk

Abstract. Purpose of the work. Analysis of different approaches to organize INR monitoring of patients with high risk of venous thromboembolism recurrence.

Materials and methods. One group of patients (84 people) were observed by physicians in hospital in the district clinics; the second group of patients (132) were observed specialists in the system of distant monitoring of INR. Term follow-up was 2 years. We evaluated time of patient's staying in therapeutic range of INR, the frequency of recurrence of deep vein thrombosis, thromboembolic and hemorrhagic complications.

Results. Average time of patient's staying in therapeutic range of INR for patients of the first group was 34.5%, in the second group 71.2%. In the first group of patients there were significantly more episodes of recurrence of thrombosis – 5 (5.95%) vs. 1 (0.76%) in the second group. There were significantly more minor bleedings in the first group of patients – 11 (13.09%) compared to 6 (4.54%).

Conclusion. The system of distant monitoring of INR is an effective method of organization of secondary prevention of thromboembolic complications in patients. It allows to significantly increase the effectiveness and safety of treatment of vitamin K antagonists, regardless of the remoteness of the patient from the medical institution.

Keywords: system of distant monitoring, vitamin K antagonist, deep vein thrombosis, PE, prevention of recurrent thrombosis, warfarin.

чени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от генетических особенностей пациента. [3]

Эффективная и безопасная терапия АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и адекватном мониторинге его антикоагулянтной активности по показателю МНО. В случаях, когда значения МНО превышают допустимые границы, повышается риск серьезных кровотечений, когда МНО становится ниже порогового значения – тромбоэмболических осложнений [4].

Время поддержания МНО в границах целевого диапазона – основной критерий качества лечения АВК. Это время (TTR – time in therapeutic range) подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. При низком TTR (менее 40%) применение варфарина может быть опаснее плацебо из-за высоких рисков осложнений. Сложности практического, особенно длительного, применения АВК стимулирует разработку и внедрение в клиническую практику новых, инновационных алгорит-

* e-mail: khruslov@mail.ru

мов лечения, позволяющих персонализировать лечение, своевременно получать пациентом результаты МНО и рекомендации врача по скорректированной дозировке препарата независимо от удаленности от лечебного учреждения.

Цель работы состояла в оценке разных подходов к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты по поводу перенесенного ВТЭО.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены результаты наблюдения за 216 больными, которые получали варфарин после перенесенного проксимального венозного тромбоза. Во всех случаях непрямые антикоагулянты были назначены на неопределенно долгий срок в связи с имплантированными кавафилтрами и/или рецидивирующим характером тромбоза, и/или в связи с перенесенной ТЭЛА (субмассивной или массивной).

Исследование носило проспективный характер со сроком наблюдения за пациентами – 2 года.

В зависимости от согласия администрации лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), к которому были прикреплены пациенты, на участие в системе дистанционного мониторинга МНО, все пациенты были разделены на две подгруппы:

- 1 – пациенты принимали варфарин и патронировались врачами лечебных учреждений по месту жительства исследуемых;
- 2 – наблюдались посредством дистанционного (централизованного) мониторинга МНО.

Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 1

У пациентов первой группы, частоту контроля МНО и коррекцию дозы непрямых антикоагулянтов определяли врачи ЛПУ. Данные фиксировались в амбулаторных медицинских картах и в журнале регистрации анализов МНО. Один раз в год эти данные передавались для анализа врачу-исследователю. Если был зафиксирован факт госпитализации пациента в стационар, то дополнительно анализировалась выписка пациента из стационара.

У пациентов 2 группы контроль значения МНО осуществлялся в среднем 2 раза в месяц: 1 раз – при условии нахождения предыдущих 2-х значений МНО в лечебном диапазоне; 2 и более раза в месяц при необходимости коррекции дозировки. Врач-специалист, находящийся в Центре мониторинга получал данные МНО и дистанционно консультировал пациента на предмет изменения дозы, продолжения приема препарата и определения следующей даты выполнения анализа крови. На всех пациентов 2-й группы велась электронная медицинская карта, в которой регистрировались значения МНО, доза препарата, осложнения.

Каждые полгода у пациентов обеих групп проводился сбор анамнеза на предмет выявления эпизодов рецидива тромбоза, тромбоэмболических и геморрагиче-

Табл. 1. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Признак		1 группа (n -132)	2 группа (n -84)	Значимость различий
Мужчины	Количество	50	31	
	Возраст (года)	55,50±11,26	58,04±12,86	p>0,05
	с ТЭЛА (количество)	28	14	p>0,05
	Имплант. кавафилтр. (количество)	22	12	p>0,05
Женщины	Количество	82	53	
	Возраст	59,92±14,08	61,25±13,42	p>0,05
	с ТЭЛА (количество)	49	23	p>0,05
	Имплант. кавафилтр. (количество)	33	20	p>0,05

ческих осложнений. Для классификации геморрагических осложнений был использован принцип, предложенный S. Fihn и соавт. [6]. Кровотечение считали большим, если уровень гемоглобина был менее 2 г/дл, возникала необходимость трансфузии эритроцитной массы. К большим относили все внутричерепные или забрюшинные кровотечения, а также случаи, когда требовалось оперативное вмешательство. Во всех остальных случаях кровотечение признавали малым.

Летальность оценивалась по данным указанным в стационарных картах и/или в медицинском свидетельстве о смерти.

У пациентов обеих подгрупп, в конце каждого календарного года и по окончании исследования определялось среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) по методу Rosendaal [5]. Дополнительно был оценен коэффициент вариации значений МНО, который рассчитывался по формуле

$$V = (\sigma/X_{ср}) \times 100\%,$$

где: σ – среднее квадратическое отклонение, $X_{ср}$ – средняя арифметическая вариационного ряда.

За все время наблюдения никто из пациентов не отказался от участия в исследовании.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы “MicrosoftOfficeExcel 2011” и общедоступных статистических онлайн-калькуляторов. Клинические характеристики представлены с помощью методов описательной статистики (средние, минимальные и максимальные значения, медианы, доли в процентах). Сравнение долей в группах проводили с помощью критерия χ^2 . Различия признавали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ качества длительной анти-тромботической терапии в группе пациентов после перенесенного ВТЭО позволил выявить более низкую

Табл. 2.

Событие	1-я группа (n-84), число больных (%)	2-я группа (n-132), число больных (%)	P
Рецидив тромбоза	5 (5,95%)	1 (0,76%)	5,080
ТЭЛА	2 (2,38%)	–	3,172
Летальность	1 (1,19%)	–	1,579
Малые кровотечения	11 (13,09%)	6 (4,54%)	5,175
Большие кровотечения	2 (2,38%)	1 (0,76%)	0,988
Летальность от больших кровотечений	–	–	–

эффективность и безопасность терапии в подгруппе пациентов, которые наблюдались вне дистанционного мониторинга, где среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 34,5%, что было достоверно меньше, чем у пациентов 2-й группы (время нахождения МНО в целевом интервале – 71,2%, $p < 0,01$). Как следствие, у пациентов вне системы централизованного мониторинга МНО достоверно чаще отмечались рецидивы тромбоза глубоких вен и малые кровотечения. Общие данные по частоте осложнений представлены в таблице 2.

У пациентов 1-й группы было зарегистрировано 2 эпизода ТЭЛА, один из которых был фатальным. Во группе фатальных тромбоэмболических осложнений не выявлено. В 1-й группе чаще отмечались большие кровотечения, но без достоверной разницы по этому показателю между группами не отмечено.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают данные исследований, в которых наглядно иллюстрируется прямая зависимость между снижением эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений и временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне [7]. Атитромботическая терапия считается адекватной при значении ВТД 65–70% и выше [8,9]. В ходе проведенного исследования было доказана крайне низкая эффективность и безопасность патронажа пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты под контролем врачей общей практики в ЛПУ впо месту жительства. Итоговое время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО равное 34,5% практически нивелирует положительный эффект от приема антикоагулянтов, увеличивая при этом риск возникновения осложнений. Кроме того, динамика значений МНО в группе пациентов наблюдавшихся вне системы дистанционного мониторинга носила выраженный нелинейный характер. Расчетный коэффициент вариации средних значений МНО составил 41,4%, что значительно повышает риск различных осложнений при терапии непрямыми антикоагулянтами.

Проведенное исследование доказало, высокую клиническую эффективность система дистанционного мониторинга МНО пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты.

Именно при такой организации вторичной профилактики ВТЭО, можно достигнуть эффективного снижения сердечно-сосудистых катастроф независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения. Полученное в условиях системы среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне – 71,2%, соответствует лучшим мировым показателям [10].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. № 2. Вып. 2. [Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vnoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij (VTEO) // Flebologiya. 2015. № 2. Vyp. 2. (In Russ).]
2. Шубик Ю.В. Варфарин и его место в профилактике тромбоэмболий при фибрилляции предсердий. Медицинский совет. – 2015–№17: 38–43. [Shubik YUV. Warfarin i ego mesto v profilaktike tromboembolij pri fibrillyacii predserdij. Medicinskij sovet. – 2015: 38–43. (In Russ).]
3. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пероральные антикоагулянты лечению венозных тромбоэмболических осложнений. Медицинский совет. – 2017. – № 7 – 56–62. [Gilyarov MYU, Konstantinova EV. Peroral'nye antikoagulyanty lechenii vnoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij. Medicinskij sovet. – 2017: 56–62. (In Russ).]
4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM. et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. – 2012, 141(Suppl): e152S–e184S.
5. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb. Haemost. – 1993; 39: 236–239
6. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med. – 1993;118(7): 511–520.
7. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM. et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients // ThrombHaemost. – 2011. Vol. 106(5). P. 968–977. doi: 10.1160/TH11-05-0353.
8. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? / Lader E, Martin N, Cohen G. et al. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37, № 4. – P. 375–377.
9. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Result from SPORTIF III and IV / White H, Gruber M, Feyzi J et al. // Arch. Intern. med. – 2007. – Vol. 167. – P. 239–245.
10. Haas S, ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand J-P, Camm AJ, et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. PLoS ONE. – 2016;11(10): e0164076. doi: 10.1371/journal.pone.0164076.