

*Е.А. Уколова, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева*  
**ПРОБЛЕМЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ  
ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедра клинической фармакологии*

**Резюме.** В исследовании представлены особенности применения антикоагулянта непрямого действия варфарина в условиях реальной клинической практики на этапах амбулаторной помощи и в стационарных условиях. Отмечено выявление наиболее частых причин назначения варфарина, адекватности подбора дозы препарата на этапе стационарной помощи, соблюдения пациентами рекомендаций по поддержанию адекватной терапевтической дозы препарата на амбулаторном этапе лечения, определение факторов, влияющих на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Показано, что у подавляющей части пациентов, получавших варфарин на стационарном этапе лечения, не соблюдается алгоритм по подбору оптимальной дозы препарата, целевые значения МНО не достигаются. Напротив, наличие высоких значений МНО у 1 пациента в исследовании указывает на необходимость персонализированного подхода при подборе индивидуальной суточной дозы с необходимостью фармакогенетического тестирования. На амбулаторном этапе лечения регулярно контролирует МНО лишь 50% пациентов.

**Ключевые слова:** Антикоагулянтная терапия, варфарин, международное нормализованное отношение, тромбоемболические осложнения, фармакогенетическое тестирование.

**Актуальность.** Пероральные антикоагулянты являются ключевым компонентом современной антитромботической терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. В мировой клинической практике наибольшую популярность приобрел препарат Варфарин, который входит в десятку самых часто назначаемых сердечно-сосудистых препаратов, являясь эталонным при исследованиях новых пероральных антикоагулянтов [1,2]. Варфарин доказал высокую эффективность в качестве средства первичной и вторичной профилактики тромбоемболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) [3,4]. Длительная антикоагулянтная терапия является основой лечения венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) - тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочной артерии у пациентов с искусственными механическими клапанами сердца. Несмотря на появление новых пероральных антикоагулянтов и получение доказательств их эффективности при лечении пациентов с ФП и ВТЭО, варфарин остается наиболее широко используемым пероральным антикоагулянтом, а у больных с искусственными клапанами сердца, генетическими тромбофилиями, антифосфолипидным синдромом пока не имеет альтернативы [5]. В свою очередь, терапия варфарином сопряжена со сложностями, связанными с узким терапевтическим окном, высоким риском взаимодействия со многими лекарственными препаратами, необходимостью соблюдения диеты, регулярного контроля МНО [6,7,8].

Цель исследования – определить особенности применения варфарина в условиях реальной клинической практики при оказании стационарной помощи и в амбулаторных условиях.

**Материал и методы исследования.** Ретроспективный анализ 24 медицинских карт пациентов отделения кардиологии НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», получавших варфарин; анализ 76 анкет, заполненных пациентами в ходе проведения Всероссийской социальной акции «День МНО», проживающих в г. Воронеж и постоянно принимающих варфарин амбулаторно. В исследовании использованы шкала CRUSADE (определение риска развития кровотечений при применении оральных антикоагулянтов), шкала HAS-BLED (для оценки риска кровотечений), шкала HEMORR2HAGES (шкала риска геморрагического инсульта).

**Полученные результаты и их обсуждение.** В ходе работы были проанализированы 24 истории болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиологии НУЗ «ДКБ на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД» в период с 1 января по 31 мая 2016 года и с 21 мая по 1 июня 2017 года. Из них 14 (58,3%) мужчин в возрасте от 40 до 74 лет (средний возраст-60 лет) и 10 (41,7%) женщин в возрасте от 43 до 81 года (средний возраст-67,2 лет). С диагнозом пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) было 13 пациентов (54,2%) (7 мужчин и 6 женщин). У 4 исследуемых (16,7%) – персистирующая форма ФП (из них 1 женщина и 3 мужчины). У 3 (12,5%) человек (2 женщины и 1 мужчина) перманентная форма ФП. 1 мужчина (4,2%) имел протезирование митрального клапана, пластику трикуспидального клапана. У 1 женщины (4,2%) протезирование митрального и аортального клапанов механическими протезами, пластика трикуспидального клапана. У 1 мужчины (4,2%) – протезирование восходящей аорты, протез МК. 1 мужчина (4,2%) после протезирования аортального клапана и у 2 мужчин (8,3%) прогрессирующая стенокардия со стабилизацией в ФК III.

По шкале CRUSADE (определение риска развития кровотечений при применении оральных антикоагулянтов) очень низкий риск (менее 20 баллов) установлен у 14 человек (12 мужчин и 2 женщины) (58,3%); низкий риск (21-30 баллов) - у 3 человек (2 женщины и 1 мужчина) (12,5%); умеренный риск (31-40 баллов) – у 5 человек (3 женщины и 2 мужчины) (20,8%); высокий риск (41-50 баллов) у 1 женщины (4,2%); очень высокий риск (больше 50 баллов) – 1 женщина (4,2%).

По шкале HAS-BLED (для оценки риска кровотечений) низкий риск (0-1 балл) – 20 человек (13 мужчин и 7 женщин) (83,3%), средний риск (2-3 балла) – 4 человека (3 женщины и 1 мужчина) (16,7%).

По шкале HEMORR2HAGES (шкала риска геморрагического инсульта) низкий риск (0-1 балл) у 18 человек (5 женщин и 13 мужчин) (75%), промежуточный риск (2-3 балла) у 6 человек (4 женщины и 2 мужчины) (25%).

При первом измерении (до начала терапии варфарином) у всех пациентов уровень МНО колебался в пределах от 1,0 до 3,72 (средний уровень-1,7). В дальнейшем все пациенты получали основную терапию в соответствии с диагнозом и терапию варфарином (доза подбиралась индивидуально).

Целевой уровень МНО не был достигнут у 52% пациентов. Чрезмерная гипокоагуляция (МНО=3,68) выявлена у 1 пациента на фоне приема варфарина в дозе 3,75 мг/сут. Для 11 пациентов величина МНО составляло < 2 на протяжении всего

курса лечения. При этом средняя доза варфарина, получаемая этими пациентами, составляла 5,8 мг/сут.

В анкетировании пациентов в ходе проведения Всероссийской социальной акции «День МНО», проживающих в г. Воронеж и постоянно принимающих варфарин амбулаторно, из 76 человек – 29 мужчин в возрасте от 50 до 83 лет (средний возраст 67,4 лет) и 47 женщин в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст 68,6 лет). Среди пациентов 53 человека (69,7%) были пенсионного возраста, работающих – 11 человек (14,5%), безработных 9 человек (11,8%), инвалидов – 3 человека (3,9%).

Диагноз мерцательная аритмия был зарегистрирован у 49 (64,5%) пациентов, наличие протеза клапана сердца у 1 женщины (1,3%), тромбоз глубоких вен в анамнезе у 10 (13,1%) пациентов, тромбоэмболия легочных артерий в анамнезе у 3 (3,9%) анкетированных.

Измерение МНО реже 1 раза проводили 28 человек (36,8%), из них 13 мужчин и 15 женщин (17,1% и 19,7% соответственно). Измерение МНО в лаборатории 62 пациента считали удобным (23 мужчины и 39 женщин), 14 человек – нет (6 мужчин и 8 женщин).

Отсутствие консультации врача отметили 4 человека (5,3%).

На вопрос: «Часто Вы выходите за диапазон значений МНО, рекомендуемый Вашим врачом?», ответ «1 раз в год» прозвучал у 63 (82,9%) человек (24 мужчины и 39 женщин), «2-3 раза в год» у 3 (3,9%) мужчин, «более 3 раз» – у 2 человек (1 мужчина и 1 женщина). При этом 7 человек указали, что измерение МНО уходит «много времени». Несоблюдение рекомендаций по частоте контроля МНО пациенты объясняли неудобствами, связанными с необходимостью слишком частого посещения медицинского учреждения для измерения МНО в лаборатории.

**Выводы.** Средний возраст пациентов, находящихся на стационарном лечении составил 63,6 лет, большую часть составили мужчины (58,3%). Превалирующей причиной назначения варфарина в стационаре явилась фибрилляция предсердий (82,6%). В большинстве случаев у пациентов был выявлен очень низкий риск развития кровотечений по шкале CRUSADE (58,3%). По шкале HAS-BLED – низкий риск кровотечений у 83,3% и низкий риск развития геморрагического инсульта у 75% пациентов (по шкале HEMORR2HAGES). Несмотря на длительный подбор доз варфарина при выписке из стационара целевой уровень МНО не был достигнут у 45,8% пациентов, что свидетельствует о несоблюдении рекомендованного алгоритма по подбору дозы антикоагулянта. Напротив, наличие высоких значений МНО у 1 пациента указывает на необходимость персонализированного подхода для определения суточной дозы с проведением фармакогенетического тестирования.

Основной причиной приема варфарина в амбулаторных условиях была фибрилляция предсердий (64,5% случаев), второй по частоте причиной – перенесенный тромбоз глубоких вен (13,1%). Регулярное измерение МНО проводят лишь 46% пациентов. В реальной клинической практике можно предположить еще

более низкий показатель контроля МНО, поскольку в акции «День МНО» принимали участие пациенты с высокой комплаентностью к терапии.

**Литература.**

1. Моисеев С.В. Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения / С.В. Моисеев // Клин. фармакол. тер. – 2016. – № 25 (1). – С. 19-25.

2. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. / Dr Christian T Ruff [et al.] //Lancet. – 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

3. Impact of Awareness and Patterns of Nonhospitalized Atrial Fibrillation on the Risk of Mortality: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / W. T. O'Neal [et al.] // Clin. Cardiol. –2016. –V. 39. № 2. –P. 103–110.

4. Тучков А.А. Состояние и адекватность антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в клинической практике / А.А. Тучков, Н.Г. Гоголашвили, Р.А. Яскевич // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С.7-10.

5. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / January C.T. et al. (2019) [et al.] // Heart Rhythm, S1547–5271(19)30037–2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024>.

6. Золотовская И.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (Результаты когортного исследования “АПОЛЛИОН”) / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №7. – С.105-110.

7. Лобастов К.В. Антикоагулянтная терапия венозных тромбоемболических осложнений: балансируя между рисками / К.В. Лобастов, С.В. Сапелкин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, –№3. С. 9-17.

8. Морева О.В. Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина. / О.В. Морева // Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016. – 35 с.

**Abstract.**

***E.A. Ukolova, M.N. Somova, G.A. Batischeva***

***FEATURES OF ANTICOAGULANT THERAPY WITH WARFARIN IN REAL CLINICAL PRACTICE***

***Voronezh State Medical University, dep. of clinical pharmacology***

The purpose of this work was to identify the features of the use of warfarin by patients in real clinical practice in outpatient and inpatient settings on the basis of a non-Governmental health care institution "Road clinical hospital at the station Voronezh-1 JSC "Russian Railways". The questions concerning the need for pharmacogenetic testing to personalize the dosage of warfarin study group of patients, as, despite the careful selection of doses of warfarin, a rational combination of it with other drugs, patients compliance with the necessary diets and prescriptions of doctors, almost every second patient has not reached the target level of international normalized ratio (INR).

**Keywords:** Anticoagulant therapy, warfarin, international normalized ratio, thromboembolic complications, pharmacogenetic testing.

**References.**

1. Moiseev S.V. New oral anticoagulants in atrial fibrillation: errors and practical aspects of use / S.V. Moses // Wedge. pharmacol. ter. - 2016. - № 25 (1). - P. 19-25.
2. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. / Dr Christian T Ruff [et al.] //Lancet. – 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
3. Impact of Awareness and Patterns of Nonhospitalized Atrial Fibrillation on the Risk of Mortality: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / W. T. O’Neal [et al.] // Clin. Cardiol. –2016. –V. 39. № 2. –P. 103–110.
4. Tuchkov A.A. Condition and adequacy of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in clinical practice / A.A. Tuchkov, N.G. Gogolashvili, R.A. Yaskevich // The attending physician. - 2018. - № 7. - P.7-10.
5. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / January C.T. et al. (2019) [et al.] // Heart Rhythm, S1547–5271(19)30037–2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024>.
6. Zolotovskaya I.A. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke: assessment of adherence to anticoagulant therapy in actual clinical practice (results of the APOLLON cohort study) / I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin, D.V. Duplyakov // Russian Journal of Cardiology. - 2017. - №7. - P.105-110.
7. Lobastov K.V. Anticoagulant therapy of venous thromboembolic complications: balancing between risks / K.V. Lobastov, S.V. Sapelkin // Angiology and Vascular Surgery. - 2017. - Т. 23, – №3. P. 9-17.
8. Moreva O. V. Factors determining the risk of hemorrhagic complications in patients with an adequately selected dose of warfarin. Autoabstract. Thesis. Candidate of medical Sciences. M., 2016. 35 PP.

**Сведения об авторах:** Уколова Екатерина Александровна, студентка лечебного факультета 619 группа, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [katya.ukolova2018@yandex.ru](mailto:katya.ukolova2018@yandex.ru), +79518533025; Сомова Марина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [somova\\_marina@inbox.ru](mailto:somova_marina@inbox.ru), +79065830106, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, [bat13@mail.ru](mailto:bat13@mail.ru), +79204131997.

Цитировать:

Проблемы антикоагулянтной терапии варфарином в реальной клинической практике / Е.А. Уколова, М.Н. Сомова, Г.А. Батищева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 116-120.