

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин, М. В. Хруслов, И. В. Пономарева

Цель – оценить клиническую эффективность централизованного мониторинга в крови международного нормализованного отношения у пациентов с искусственными клапанами сердца. **Материалы и методы.** Проведено сравнение разных подходов к организации мониторинга показателя международного нормализованного отношения. Первая группа (136 пациентов) наблюдалась в системе централизованного мониторинга показателя, вторая (62 человека) – врачами лечебных учреждений по месту жительства. Оценивались тромбоэмболические и геморрагические осложнения. **Результаты.** Среднее время нахождения международного нормализованного отношения в крови в терапевтическом диапазоне у пациентов первой группы составило 73,2 %, у второй – 40,1 %. Зарегистрировано достоверно больше тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов вне системы централизованного мониторинга.

Ключевые слова: клапаны сердца, тромбопрофилактика, варфарин, непрямые антикоагулянты, терапевтический диапазон централизованного мониторинга международного нормализованного отношения.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с имплантированными протезами сердечных клапанов относятся к категории больных с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений. Основную опасность для их жизни представляют тромбы, образующиеся на поверхности протеза клапана. Борьба с тромбозами и эмболиями стоит во главе стратегии ведения таких пациентов, и именно ее успешность во многом определяет прогноз для больного. Поэтому к наиболее актуальным аспектам веде-

ния пациента, перенесшего такое вмешательство, на сегодняшний день относится адекватная профилактика тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов.

При отсутствии адекватной тромбопрофилактики риск тромбоза искусственного клапана сердца достигает 8–26 % в год [1–3], а риск системных тромбоэмболий у пациентов после протезирования клапанов существенно возрастает и составляет 10–20 % в год [4].

EVALUATION OF CLINICAL EFFICIENCY OF CENTRALIZED MONITORING SYSTEM OF INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO IN PATIENTS WITH ARTIFICIAL HEART VALVES

Yu. M. Stoiko, M. N. Zamyatin, M. V. Khruslov, I. V. Ponomareva

The aim of the study is to evaluate the clinical efficacy of centralized blood monitoring of the internationally normalized ratio in patients with artificial heart valves. **Materials and methods.** Comparison of different approaches to the organization of monitoring indicators of the international normalized ratio is made. The first group of 136 patients is observed in the system of centralized monitoring of the indicator, the second group of 62 people is observed by the doctors of medical institutions at the place of residence of patients. Thromboembolic and hemorrhagic complications are evaluated. **Results.** The average time for an international normalized ratio in the blood in the therapeutic range in patients of the first group is 73.2 %, in the second it is 40.1 % respectively. Significantly more thromboembolic and hemorrhagic complications in patients outside the centralized monitoring system are recorded.

Keywords: heart valves, thromboprophylaxis, warfarin, indirect anticoagulants, therapeutic range of centralized monitoring of the international normalized ratio.

Непрямые антикоагулянты, в частности варфарин, остаются безальтернативными препаратами у пациентов с искусственными клапанами сердца [5]. При этом клинический эффект непрямых антикоагулянтов у конкретного больного достаточно вариативен. Его нельзя принимать без контроля уровня коагуляции, и методом такого контроля является определение международного нормализованного отношения (МНО). Только адекватный мониторинг анализа крови МНО и своевременная коррекция дозы препарата позволяют существенно снизить риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих варфарин [6–7].

Однако в реальной жизни очень сложно удерживать должный уровень МНО и обеспечивать достаточную безопасность и эффективность антитромботической терапии непрямых антикоагулянтами. Во многом это сопряжено с тем, что в ряде случаев невозможно организовать адекватное определение МНО по месту жительства пациентов, особенно проживающих в сельской местности [8–10]. Таким образом, необходим поиск эффективных организационных технологий, нацеленных на улучшение качества медицинской помощи, повышение эффективности и безопасности антитромботической терапии непрямых антикоагулянтами.

Одним из способов решения проблемы мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, является развитие технологий телемедицины, которые могут объединять в своей структуре централизованные антикоагулянтные клиники и специализированные компьютерные системы, позволяющие дистанционно мониторировать пациента [11–12]. Подобный подход – наиболее перспективное направление, так как позволяет сохранить все плюсы специализированных клиник при одновременном удешевлении всего процесса. При подобной организации пациент получает полноценную консультативную помощь без непосредственного контакта с врачом [13]. Одним из примеров данного решения является разработанная и внедренная в лечебный процесс «Система централизованного мониторинга МНО», являющаяся новым направлением в области телемедицины, в основе которой лежит содружественная работа централизованной антикоагулянтной клиники и специализированных компьютерных систем, базирующихся на протоколе сетевого уровня (Internet Protocol) [14].

Цель – оценить клиническую эффективность централизованного мониторинга в крови МНО у пациентов с искусственными клапанами сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 198 обследуемых лиц с искусственными клапанами сердца, получавших варфарин. Ни у кого из пациентов не были имплантированы биологические клапаны сердца.

Исследование носило проспективный и частично ретроспективный характер. Все исследуемые были разделены на две группы: 1-я группа – 136 человек, которые принимали варфарин и наблюдались в системе централизованного мониторинга МНО; 2-я группа – 62 человека, принимающих варфарин и находящихся под контролем врачей медицинских организаций по месту жительства пациентов. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп приведена в табл. 1.

Срок наблюдения за пациентами составил 2 года (вторая половина 2013 г. – первая половина 2015 г.). Каждые полгода у пациентов проводили сбор анамне-

за на предмет выявления тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Если был зафиксирован факт госпитализации пациента в стационар, то дополнительно анализировалась выписка пациента из стационара. Для классификации геморрагических осложнений был использован принцип, предложенный Fihn S. D. et al. [15]. Летальность оценивалась по данным, указанным в стационарных картах и/или медицинском свидетельстве о смерти. У пациентов обеих групп в конце каждого календарного года и по окончании исследования определялось среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) по методу Rosendaal F. R. et al. [16].

За все время наблюдения никто из пациентов не выбыл из исследования (за исключением летальных исходов). Проведение исследования было одобрено этическим комитетом учреждения. При проведении проспективного исследования все пациенты оформляли письменное согласие на участие в исследовании.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы Microsoft Office Excel 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 t-критерия Стьюдента, критерия χ^2 и U-критерия Манна – Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка качества антитромботической терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца выявила низкую эффективность терапии у пациентов, наблюдавшихся вне системы стационарного наблюдения. Так, время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 40,1 %, что было существенно ниже, чем в подгруппе пациентов, наблюдавшихся в условиях стационара – 73,2 % ($p < 0,01$). Данный факт нашел отражение в частоте тромбоэмболических и геморрагических осложнений, которых было статистически значимо больше у пациентов, патронирующихся врачами по месту жительства. Общие данные по частоте осложнений представлены в табл. 2.

В группе пациентов, наблюдавшихся вне системы мониторинга, было гораздо больше тромбоэмболических осложнений – 8,06 % против 1,47 % в системе; ишемических инсультов – 8,06 % против 0,73 %; количество малых кровотечений – 16,13 % против 5,15 %.

За 2 года наблюдения в группе пациентов, наблюдавшихся амбулаторно, было зарегистрировано 2 летальных исхода, в отличие от пациентов, патронировавшихся в условиях системы мониторинга МНО, где не было зарегистрировано летальных исходов.

Проведенный анализ проиллюстрировал низкую эффективность общепринятой организации патронажа пациентов с искусственными клапанами сердца в сравнении с пациентами, находящимися под наблюдением в системе мониторинга МНО. У пациентов, которые наблюдаются врачами общей практики по месту жительства, риск развития тромбоэмболических осложнений и геморрагических осложнений был гораздо выше. Как следствие – общая летальность в группе пациентов, наблюдавшихся вне системы мониторинга, была достоверно выше.

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Признак		1-я группа (n = 136)	2-я группа (n = 62)	Значимость различий
Пол	Мужчины	72 (52,9 %)	30 (48,4 %)	p = 0,553
	Женщины	64 (47,1%)	32 (51,6%)	p = 0,553
Возраст (лет)	Мужчины	51,68 ± 13,86	54,21 ± 12,53	p ≥ 0,05
	Женщины	60,56 ± 9,98	55,04 ± 12,00	p ≥ 0,05
Митральный клапан		49 (36,03 %)	24 (38,71 %)	p = 0,717
Аортальный клапан		69 (50,74 %)	33 (53,23 %)	p = 0,746
Сочетание 2 клапанов (МК + АК; МК + ТК)		18 (13,23 %)	5 (8,06 %)	p = 0,293
ХСН ФК (NYHA)	II ФК	92(67,65 %)	46(74,19 %)	p = 0,353
	III ФК	44 (32,35 %)	16 (26,81 %)	p = 0,353
Сопутствующая патология	Артериальная гипертензия	70 (51,5 %)	37 (59,7 %)	p = 0,283
	Сахарный диабет	9 (6,6 %)	2 (3,2 %)	p = 0,334
	Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	p = 0,940
	ОНМК в анамнезе	2 (1,5 %)	–	p = 0,338
	Фибрилляция предсердий	52(38,2 %)	26 (41,9 %)	p = 0,622

Примечание: МК – митральный клапан; АК – аортальный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; ХСН ФК – хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс. Различия признаются статистически значимыми при p < 0,05.

Таблица 2

Общие данные по частоте осложнений

Событие	Вне системы (62)	В системе (136)	Значимость различий
Тромбоз клапанов сердца	1 (1,61 %)	–	p = 0,138
Тромбоэмболические осложнения	5 (8,06 %)	2 (1,47 %)	p = 0,020
Ишемические инсульты	5 (8,06 %)	1 (0,73 %)	p = 0,006
Транзиторные ишемические атаки	2 (3,22 %)	1 (0,73 %)	p = 0,184
Летальность от острого нарушения мозгового кровообращения	1 (1,61 %)	–	p = 0,138
Малые кровотечения	10 (16,13 %)	7 (5,15 %)	p = 0,011
Большие кровотечения	3 (4,84 %)	1 (0,74 %)	p = 0,057
Летальность от больших кровотечений	1 (1,61 %)	–	p = 0,138
Общая летальность	2 (3,22 %)	–	p = 0,036

Примечание: различия признаются статистически значимыми при p < 0,05.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают данные зарубежных работ, в которых наглядно иллюстрируется прямая зависимость между снижением эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений и временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне [17]. Известно,

что адекватной антикоагулянтная терапия считается при значении времени терапевтического диапазона 70 % и выше [18–19]. В ходе проведенного исследования была проиллюстрирована крайне низкая эффективность и безопасность патронажа пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, врачами

общей практики медицинских организаций в условиях сложившегося алгоритма. Итоговое время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО за два года наблюдения составило 40,1 %, что практически полностью нивелирует положительный эффект от приема антикоагулянтов, увеличивая при этом риск возникновения осложнений. Практика доказала, что эффективным методом патронажа пациентов, принимающих варфарин, является система централизованного мониторинга МНО. Именно при

такой организации вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов разных групп риска можно достигнуть эффективного снижения сердечно-сосудистых катастроф независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения. Среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (73,2 %), полученное в условиях системы, соответствует лучшим мировым показателям [17, 20], что позволяет сохранять большое количество человеческих жизней ежегодно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дземешкевич С. Л., Панченко Е. П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца // РМЖ. 2001. Т. 9. № 10. С. 427–430.
2. Задонченко В. С., Шехян Г. Г., Щикота А. М., Ялымов А. А. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоэмболий // РМЖ. Кардиология. 2011. № 26. С. 1648–1658.
3. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. № 2. P. 48–52.
4. Vongpatanasin W., Hillis L. D., Lange R. A. Prosthetic heart valves // N Engl J Med. 1996. Vol. 335. Iss. 6. P. 407–416.
5. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 5. С. 699–705.
6. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии. 2014 // Рос. кардиол. журн. 2015. Т. 20, № 8. С. 67–110.
7. Черняков А. В., Варданян Д. М. Использование препарата варфарин в хирургической практике // РМЖ. Хирургия. 2013. № 26. С. 1747–1750.
8. Напалкова О. С., Эмануэль В. Л., Карпенко М. А., Лапин С. В. Использование программного обеспечения «DAWN AC» для контроля назначения варфарина в условиях специализированной антикоагулянтной клиники // Учен. зап. СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2015. № 2. С. 32–35.
9. Сычев Д. А., Кукуев В. Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 10. С. 111–115.
10. Heu M. K., Welborn T., Nagykaldi Z. Clinical Question: In Adult Patients on Warfarin, does-Home-Self-Testing of Prothrombin Time and/or International Normalized Ratio Provide the Same Outcomes Compared to Testing by a Home Health Nurse or in a Clinical Setting? // J Okla State Med Assoc. 2016. № 109 (3). P. 99–100.
11. Poller L., Keown M., Ibrahim S., Lowe G. et al. A Multicentre Randomised Assessment of the DAWN AC Computer-Assisted Oral Anticoagulant Dosage Program // Thromb Haemost. 2009. Vol. 101. № 3. P. 487–494.
12. Connock M., Stevens C., Fry-Smith A. et al. Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Different Models of Managing Long-Term Oral Anticoagulation Therapy: A Systematic Review and Economic Modeling // Health Technol Assess. 2007. Vol. 11. № 38. P. iii-iv, ix-66.
13. Jowett S. et al. The Cost-Effectiveness of Computer-Assisted Anticoagulant Dosage: Results from the European Action on Anticoagulation (EAA) Multicentre Study // J Thromb Haemost. 2009. Vol. 7. № 9. P. 1482–1490.
14. Хруслов М. В., Лобачев В. И., Уханова И. Ю. Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. № 1 (57). С. 36–40.
15. Fihn S. D. et al. Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation. A Multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // Ann Intern Med. 1993. Vol. 118. № 7. P. 511–520.
16. Rosendaal F. R. et al. A method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy // Thromb Haemost. 1993. Vol. 69. № 3. P. 236–239.
17. Sjogren V. et al. Safety and Efficacy of well Managed Warfarin. A Report from the Swedish Quality Register Auricula // Thromb Haemost. 2015. Vol. 113. № 6. P. 1370–1377.
18. De Caterina R. et al. Vitamin K Antagonists in Heart Disease: Current Status and Perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease // Thromb Haemost. 2013. Vol. 110. № 6. P. 1087–1107.
19. Новикова Н. А., Воловченко А. Н. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии // Атеротромбоз. 2016. № 1. С. 50–58.
20. Lader E. et al. Warfarin Therapeutic Monitoring: is 70 % Time in the Therapeutic Range the Best we can do? // J Clin Pharm Ther. 2012. Vol. 37. № 4. P. 375–377.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стойко Юрий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, заслуженный деятель науки РФ, г. Москва.

Замятин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, главный анестезиолог-реаниматолог, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва.

Хруслов Максим Владимирович – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Курская областная клиническая больница; e-mail: khruslov@mail.ru.

Пономарева Ирина Владимировна – ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuri M. Stoiko – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Moscow.

Mikhail N. Zamyatin – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Reanimation Department, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Chief Anaesthesiologist-reanimatologist, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.

Maksim V. Khurslov – PhD (Medicine), Cardio-vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Kursk Regional Clinical Hospital; e-mail: khurslov@mail.ru.

Irina V. Ponomareva – Assistant Professor, Surgical Diseases Department No 1, Kursk State Medical University.