

## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ К ДОЗИРОВАНИЮ ВАРФАРИНА В УСЛОВИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Мищенко Л. Н.<sup>1</sup>, Аверков О. В.<sup>2,3</sup>, Гордеев И. Г.<sup>1</sup>, Тюлькина Е. Е.<sup>2,3</sup>, Павликова Е. П.<sup>2,3</sup>, Левчук Н. Н.<sup>3</sup>, Плетникова И. Г.<sup>3</sup>

**Цель.** Сравнение двух подходов к дозированию варфарина: стандартного и с использованием клинического алгоритма.

**Материал и методы.** В качестве изучаемого подхода к дозированию варфарина использовалась методика, учитывающая клинические особенности больных. В группу изучаемого подхода (группу вмешательства) рандомизирован 31 человек, в группу с использованием стандартного подхода (группу контроля) — 29 человек с различными показаниями к лечению антагонистом витамина К. Целевой диапазон международного нормализованного отношения (МНО) для всех больных составлял от 2,0 до 3,0.

**Результаты.** Стабильного целевого МНО в обеих группах в период госпитализации удалось добиться лишь у небольшой части больных: 19,4% в группе вмешательства и 17,2% в группе контроля. Больные группы вмешательства достигли стабильного МНО в среднем к 6,8 дню, что почти в два раза быстрее больных группы контроля, которые достигли первого из последовательных целевых МНО в среднем к 12,4 дню ( $p < 0,05$ ). Доля значений МНО выше 4,0 в группе вмешательства составила 3,6%, в группе контроля — 18,2% ( $p < 0,05$ ). Тромбоэмболических событий (инсультов, рецидивов тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии) не было в обеих группах. В каждой группе было зарегистрировано по одному эпизоду кровотечения.

**Заключение.** Возможности по достижению целевого МНО, независимо от режима дозирования, в условиях стационара очень ограничены. У больных, достигших стабильного МНО в целевом диапазоне, использование клинического алгоритма для подбора дозы варфарина, позволило добиться этих значений значительно раньше, чем при использовании стандартного подхода. Частота развития избыточной гипокоагуляции при использовании клинического алгоритма меньше таковой в группе стандартного дозирования.

**Ключевые слова:** варфарин, подбор дозы варфарина, МНО, стабильное МНО, клинический алгоритм, стандартный подход, гипокоагуляция, новые антикоагулянты.

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; <sup>2</sup>РУДН, Москва; <sup>3</sup>ГКБ №15 имени О. М. Филатова, Москва, Россия.

Мищенко Л. Н. — ординатор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Аверков О. В.\* — д.м.н., зам. главного врача ГКБ №15, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Тюлькина Е. Е. — д.м.н., профессор, главный врач ГКБ №15, зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Павликова Е. П. — д.м.н., зам. главного врача ГКБ №15, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Левчук Н. Н. — зав. клинко-диагностической лабораторией, Плетникова И. Г. — врач-кардиолог.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

НАК — новые антикоагулянты для приема внутрь, АВК — антагонисты витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рукопись получена 13.07.2015

Рецензия получена 15.07.2015

Принята к публикации 22.07.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 111–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-111-122>

## RANDOMIZED COMPARISON OF TWO APPROACHES TO WARFARIN DOSAGE IN CARDIOVASCULAR HOSPITAL SECTION

Mishchenko L. N.<sup>1</sup>, Averkov O. V.<sup>2,3</sup>, Gordeev I. G.<sup>1</sup>, Tyulkina E. E.<sup>2,3</sup>, Pavlikova E. P.<sup>2,3</sup>, Levchuk N. N.<sup>3</sup>, Pletnikova I. G.<sup>3</sup>

**Aim.** To compare two approaches to warfarin dosage formulation: the standard and with the clinical algorithm.

**Material and methods.** As an approach to warfarin dosage, we have used the method that included clinical properties of the patients. Into the group of the studied approach (intervention group), we randomized 31 person, into the standard approach group (controls) — 29 persons with a variety of indications for vitamin K antagonists treatment. Target diapason of International Normalized Ratio (INR) for all the patients was 2,0 to 3,0.

**Results.** A stable target INR in both groups was reached during hospitalization just in a small part of the patients: 19,4% in intervention group and 17,2% in controls. The patients from intervention group reached stable INR by 6,8 days in average, that is almost two times faster than controls, who had their target INR by 12,4 day in average ( $p < 0,05$ ). Part of the INR values higher than 4,0 in intervention group was 3,6%, in control group — 18,2% ( $p < 0,05$ ). Thromboembolic events (strokes, pulmonary embolism repeats) has not developed in both groups. There was one bleeding episode in each of the groups.

**Conclusion.** Opportunities for targeting INR, not dependent on dosing regimen, are quite restricted in inpatient settings. The patients having reached target INR, usage of clinical algorithm of warfarin dosage helped to achieve these values much faster than in standard approach. Prevalence of excessive hypocoagulation while using the algorithm was lesser than in standard group.

**Russ J Cardiol 2015, 8 (124): 111–122**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-111-122>

**Key words:** warfarin, warfain dose selection, INR, stable INR, clinical algorithm, standard approach, hypocoagulation, novel anticoagulants.

<sup>1</sup>RNRMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow; <sup>2</sup>PFUR, Moscow; <sup>3</sup>CCH №15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia.

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов для приема внутрь (НАК), имеющих определённые преимущества перед антагонистами витамина К (АВК), варфарин как

основной представитель последних, не теряет своей актуальности.

Один из основных недостатков варфарина — необходимость многократной оценки свёртывания

крови для обеспечения эффективного и безопасного лечения. Важным шагом в адаптации лечения АВК к реальной практике стало использованием оценки коагуляции посредством измерения протромбинового времени и в последующем стандартизированного показателя — так называемого международного нормализованного отношения (МНО) [1, 2]. Традиционно лечение АВК начинается с фиксированной, одинаковой для большинства больных, дозы препарата. Следующие шаги сводятся к изменению этой дозы в зависимости от достигнутого уровня МНО. В качестве одного из подходов к дальнейшему совершенствованию лечения АВК перспективными представляются клинические алгоритмы подбора дозы, учитывающие определённые индивидуальные характеристики больного. Теоретически подобные алгоритмы, иногда дополняемые данными о персональных генетических особенностях фармакокинетики варфарина, должны обеспечивать более быстрое достижение целевых значений МНО, а в последующем — стабильное МНО и связанные с этим лучшую эффективность и безопасность.

Целью представленной ниже работы стало сравнение двух подходов к подбору дозы варфарина: стандартного и с использованием клинического алгоритма.

### Материал и методы

**Замысел исследования.** Проведенное исследование было проспективным открытым рандомизированным исследованием, выполненным в пределах одного стационарного отделения городской больницы. Целью его было сравнение двух подходов к подбору дозы варфарина: стандартного и с использованием клинического алгоритма в отношении эффективности (быстроты достижения целевых значений МНО, стабильности его значений) и безопасности (выраженности гипокоагуляции, частоты кровотечений) в условиях стационара.

**Пациенты и их рандомизация.** Для участия в исследовании



Рис 1. Отбор пациентов.

довании отбирались пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период с января по октябрь 2014г.

Основным критерием включения была необходимость в длительном лечении антикоагулянтом для приема внутрь. За весь период наблюдения было оценено 296 больных.

Основными поводами для госпитализации были: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (36,5%), впервые выявленные фибрилляция или трепетание предсердий (28,4%) или их сочетание (16,5%). Среди других причин для госпитализации: очередной пароксизм фибрилляции или трепетания предсердий (6,8%), тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии (3,7%), брадисистолия на фоне синдрома слабости синусового узла (3,0%), боль в грудной клетке, которая требовала исключения коронарного генеза (2,0%), гипертонический криз (1,7%), острая сердечная недостаточность (1,3%),

Основная часть больных была госпитализирована из приёмного отделения непосредственно в кардиологическое отделение, небольшая доля больных (около 10%) переведена из блока кардиореанимации, где осуществлялись экстренное восстановление синусового ритма, исключение острого коронарного синдрома или лечение острой сердечной недостаточности.

Из отобранных 296 пациентов в исследование было включено 60, что составляет 20,3% (рис. 1).

Критериями исключения были: противопоказания к приёму антикоагулянта в виде тромбоцитопении (1,3%) или выраженного нарушения функции печени, сопровождающегося гипокоагуляцией (5,0%); предшествующая антикоагулянтная терапия (18,7%); отказ от приёма варфарина, настойчивое желание больного принимать один из новых НАК (27,5%); невозможность дальнейшего амбулаторного приёма варфарина в связи с бесперспективностью контроля за МНО ввиду тяжести соматического или особенностей интеллектуально-мнестического статуса больного (47,5%).

Средний возраст включённых в исследование пациентов составил  $70 \pm 10,7$  лет. Среди больных преобладали мужчины (58,3%). Поводом для назначения варфарина были (отдельно или в сочетании друг с другом): фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, тромбоз полости левого желудочка, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии. Преобладающее число больных страдали гипертонической болезнью 2А-2Б стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (95%). Значительная часть паци-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Обе группы, n=60	Группа вмешательства, n=31	Группа контроля, n=29	Значимость различий
Возраст, годы	70,0±10,7	69,7±11,2	70,3±10,4	НЗ
Пол: мужской/женский	35/25 (58,3/41,7%)	14/17 (45,2/54,8%)	21/8 (72,4/27,6%)	З (p<0,05)
Курение	12 (20,0%)	5 (16,1%)	7 (24,1%)	НЗ
<b>Повод для назначения варфарина</b>				
Изолированная фибрилляция предсердий	41 (68,3%)	26 (83,9%)	15 (51,7%)	З (p<0,01)
Изолированное трепетание предсердий	4 (6,7%)	1 (3,2%)	3 (10,3%)	НЗ
Фибрилляция + трепетание предсердий (мерцание-трепетание предсердий)	5 (8,3%)	1 (3,2%)	4 (13,8%)	НЗ
Изолированный тромбоз полости левого желудочка	2 (3,3%)	1 (3,2%)	1 (3,4%)	НЗ
Трепетание предсердий + тромбозомболия ветвей лёгочной артерии	2 (3,3%)	1 (3,2%)	1 (3,4%)	НЗ
Трепетание предсердий + тромбоз глубоких вен нижних конечностей + тромбозомболия ветвей лёгочной артерии	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	НЗ
Риск развития тромбозомболических осложнений по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc при фибрилляции, трепетании предсердий	4,5±1,7	4,6±1,8	4,4±1,6	НЗ
<b>Коморбидность</b>				
Ишемическая болезнь сердца	39 (65,0%)	20 (64,5%)	19 (65,5%)	НЗ
Гипертоническая болезнь	57 (95,0%)	30 (96,8%)	27 (93,1%)	НЗ
Клапанное поражение сердца (хроническая ревматическая болезнь сердца, миксоматозная трансформация створок, перенесённый инфекционный эндокардит)	4 (6,7%)	2 (6,5%)	2 (6,9%)	НЗ
Дилатационная кардиомиопатия	3 (5,0%)	1 (3,2%)	2 (6,9%)	НЗ
Хроническое лёгочное сердце (на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, синдрома Пиквика, высокогорной лёгочной гипертензии)	6 (10,0%)	3 (9,7%)	3 (10,3%)	НЗ
Хроническая сердечная недостаточность	57 (95,0%)	30 (96,8%)	27 (93,1%)	НЗ
– стадии 2А	-23 (38,3%)	-14 (45,2%)	-9 (31,0%)	НЗ
– стадии 2Б	-34 (56,7%)	-16 (51,6%)	-18 (62,1%)	НЗ
Ожирение	24 (40,0%)	15 (48,4%)	9 (31,0%)	НЗ
– 1 степени	-11 (18,3%)	-4 (12,9%)	-7 (24,1%)	НЗ
– 2 степени	-7 (11,7%)	-6 (19,4%)	-1 (3,4%)	НЗ
– 3 степени	-6 (10,0%)	-5 (16,1%)	-1 (3,4%)	НЗ
Сахарный диабет 2 типа	13 (21,7%)	6 (19,4%)	7 (24,1%)	НЗ
Нарушение функции щитовидной железы	4 (6,7%)	2 (6,5%)	2 (6,9%)	НЗ
– Гипертиреоз	-3 (5,0%)	-1 (3,2%)	-2 (6,9%)	НЗ
– Гипотиреоз	-1 (1,7%)	-1 (3,2%)	-0 (0,0%)	НЗ
Онкопроцесс	7 (11,7%)	4 (12,9%)	3 (10,3%)	НЗ
Инфекционный процесс, потребовавший назначения антибиотиков (обострение хронического бронхита, пневмония, обострение хронического пиелонефрита, подозрение на инфекционный эндокардит, не установленный источник инфекции)	14 (23,3%)	6 (19,4%)	8 (27,6%)	НЗ
Нарушение функции почек со снижением СКФ <sub>MDRD</sub> менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	24 (40,0%)	14 (45,2%)	10 (34,5%)	НЗ
Нарушение функции почек со снижением СКФ <sub>MDRD</sub> менее 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2 (3,3%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)	НЗ
Нарушение мозгового кровообращения в прошлом	7 (11,7%)	3 (9,7%)	4 (13,8%)	НЗ
<b>Сопутствующая терапия, усиливающая эффекты варфарина</b>				
Амиодарон	9 (15,0%)	3 (9,7%)	6 (20,7%)	НЗ
Антибиотики (пенициллины, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, макролиды)	15 (25,0%)	7 (22,6%)	8 (27,6%)	НЗ
Ингибитор протонной помпы (омепразол)	37 (61,7%)	19 (61,3%)	18 (62,1%)	НЗ
Аллопуринол	7 (11,7%)	3 (9,7%)	4 (13,8%)	НЗ
Нестероидные противовоспалительные препараты	(5,0%)	2 (6,5%)	1 (3,4%)	НЗ

ентов имела нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD ( $СКФ_{MDRD}$ ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (40%).

Распределение пациентов по группам происходило путём простой рандомизации методом конвертов с блоками "2х2". В группу изучаемого подхода (группу вмешательства) рандомизирован 31 человек, в группу с использованием стандартного подхода (группу контроля) — 29 человек. После рандомизации больного лечащему врачу предлагалось следовать определенному при распределении алгоритму.

Клиническая характеристика больных, участвовавших в сравнении, приведена в таблице 1. Значимые различия между группами наблюдались в отношении распределения пациентов по полу (в группе контроля мужчины преобладали над женщинами, в то время как в группе вмешательства число больных мужского и женского пола было приблизительно одинаковым), а также в отношении наличия у пациентов изолированной фибрилляции предсердий как повода к назначению варфарина (в группе вмешательства изолированная фибрилляция предсердий встречалась чаще).

**Лекарственные формы варфарина.** В ходе работы использовался препарат от двух производителей: Варфарин компании NYCOMED в дозе 2,5 мг в таблетке и Варфарекс компании GRINDEX в дозе 3 мг в таблетке. В обеих группах подбор дозы перорального антикоагулянта проходил на фоне подкожного введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе (до достижения МНО целевого уровня).

**Определение МНО.** Протромбиновое время для оценки МНО определялось в цитратной плазме больных с использованием тромбопластина на основе рекомбинантного человеческого тканевого фактора (RecombiPlasTin 2G, Instrumental Laboratory Company, США). Международный индекс чувствительности для данного реагента — 1,0.

Целевой диапазон МНО для всех больных составлял от 2,0 до 3,0.

**Сравниваемые подходы.** Под стандартным подходом подразумевался традиционный алгоритм, регламентируемый инструкцией к применению препарата и широко применяемый в рутинной клинической практике. При этом стандартная начальная доза варфарина составляла 5 мг или 4,5 мг в зависимости от используемой лекарственной формы препарата.

Контроль МНО осуществлялся в среднем один раз в три дня. Коррекция дозы варфарина происходила в зависимости от уровня МНО в день или на следующий день после определения МНО и подразумевала её увеличение или уменьшение на ¼ — ½ таблетки, отсутствие изменений дозы или же временный пропуск в приёме препарата.

В качестве сравниваемого подхода к дозированию варфарина использовалась методика, учитывающая клинические особенности больных [3]. Формально данный метод дозирования состоял из двух алгоритмов: для определения стартовой дозы препарата и для дальнейшей коррекции дозы после получения результата МНО. Помимо достигнутого значения МНО, при расчёте необходимой дозы варфарина учитывались доза препарата, получаемая пациентом на протяжении ближайших пяти дней, необходимый целевой уровень МНО, а также следующие показатели: возраст, раса, вес, рост, курение, наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии, сопутствующего сахарного диабета, нарушения мозгового кровообращения в прошлом, приём амиодарона и флувастатина.

Формулы для расчёта необходимой дозы варфарина представлены ниже.

Стартовая доза варфарина (мг/день) определялась формулой:

$$\exp(0,613 - (0,0075 \times \text{возраст в годах}) + (0,156 \times \text{негроидная раса}) + (0,108 \times \text{курение}) + (0,425 \times \text{площадь поверхности тела в м}^2) - (0,257 \times \text{приём амиодарона}) + (0,216 \times \text{целевое МНО}) + (0,0784 \times \text{тромбоз вен нижних конечностей/тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии})).$$

В последующем доза варфарина (мг/день) рассчитывалась по формуле:

$$1/7 \times \exp((2,81602 - (0,00590 \times \text{возраст в годах}) + (0,07123 \times \text{негроидная раса}) + (0,17675 \times \text{площадь поверхности тела в м}^2) - (0,16759 \times \text{сахарный диабет}) - (0,22844 \times \text{нарушение мозгового кровообращения}) - (0,11137 \times \text{приём амиодарона}) - (0,25487 \times \text{приём флувастатина}) + (0,27815 \times \text{целевое МНО}) - (0,76679 \times \ln \text{МНО}) + (0,03471 \times \text{доза}_{-2}) + (0,03047 \times \text{доза}_{-3}) + (0,01929 \times \text{доза}_{-4})).$$

При принадлежности пациента к негроидной расе (не применялось в данном исследовании) в соответствующей графе указывается 1, к другой расе — 0. Курение, приём амиодарона, флувастатина, тромбоз вен нижних конечностей/тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения в прошлом кодируются как 1 при их наличии и как 0 в случае их отсутствия. Площадь поверхности тела рассчитывалась по формуле:  $[(\text{вес в кг})^{0,425} \times (\text{рост в см})^{0,725}] / 139,2$ . Дозой  $-i$  обозначается доза, назначаемая за  $i$  дней до измерения МНО. В графу МНО вносилось значение МНО, измеренное в день или за день до коррекции дозы препарата. Целевой уровень МНО для всех пациентов был определён как 2,5.

Первый контроль МНО с коррекцией дозы варфарина осуществлялся на пятый день, в последующем — в среднем раз в три дня. С целью отслеживания возможного раннего развития гипокоагуляции

МНО (без коррекции дозы при отсутствии МНО выше 3,0) также регистрировалось на третий день приёма препарата.

**Критерии оценки при сравнении двух подходов к дозированию варфарина. Оценка эффективности.** За первичную конечную точку, оценивающую эффективность сравниваемых методов, было принято время достижения стабильного МНО, то есть первого из, как минимум, двух последовательных значений МНО, находящихся в целевом диапазоне. Под последовательными подразумевались значения, полученные с интервалом не менее 48 часов.

В ходе исследования оценивались следующие вторичные конечные точки эффективности:

- доля больных, у которых удалось достичь стабильного МНО — двух и более последовательных значений МНО в целевом диапазоне;
- доля больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно целевое значение МНО и время достижения этого значения;
- доля целевых значений МНО в течение всего периода подбора дозы варфарина, а также к 10 дню пребывания пациентов в стационаре.

**Оценка безопасности сравниваемых подходов.** В качестве первичной конечной точки, оценивающей безопасность, была выбрана доля значений МНО выше 4,0 в течение всего периода подбора дозы варфарина.

За вторичные конечные точки безопасности были приняты следующие показатели:

- доля значений МНО выше 4,0 к 10 дню пребывания пациентов в стационаре;
- доля значений МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0 в течение всего периода подбора дозы варфарина, а также к 10 дню пребывания пациентов стационаре;
- частота кровотечений на фоне приёма варфарина.

**Статистическая обработка данных.** При оценке статистической значимости различий между группами для количественных признаков использовался критерий Стьюдента, для качественных — критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса или двусторонний вариант точного критерия Фишера при небольшом числе наблюдений [4].

### Результаты

Прежде чем перейти непосредственно к результатам, следует упомянуть некоторые особенности, отмеченные в ходе проведения исследования.

**Используемый препарат.** В обеих группах использовались две лекарственные формы варфарина (от двух производителей) в разных дозировках с одинаковой частотой: в 48% случаев — в дозировке 2,5 мг и в 52% — в дозировке 3 мг.

**Используемые методики подбора дозы.** В группе вмешательства некоторые детали титрации дозы пре-

парата определялись непосредственно в ходе работы, учитывая тот факт, что данный алгоритм ранее в практике учреждения не использовался.

Так, например, в процессе работы выяснилось, что в контроле МНО на третий день приёма варфарина не было необходимости: у всех пациентов группы вмешательства МНО к этому сроку было менее 1,6.

Необходимо отметить, что в ходе исследования минимальный интервал времени между последовательными значениями МНО, изначально определённый в 48 часов, пришлось уменьшить до 24 часов, то есть при регистрации одного целевого МНО следующий контроль МНО допускалось осуществлять уже на следующий день. Это было связано, прежде всего, с ограниченной длительностью пребывания больных в стационаре. В группе вмешательства доля целевых значений МНО, измеренных с интервалом в 24 часа, составила 17%, в группе контроля — 40% (различия статистически незначимы).

**Отклонения от предопределённых подходов.** В ходе работы в обеих группах наблюдались случаи отклонения от предопределённых подходов, как по медицинским показаниям, так и без убедительной на то причины. Данные больных, у которых титрация дозы происходила с отклонениями от алгоритмов, были оценены в общем числе данных, включенных в исследование.

**Отклонения по медицинским показаниям.** В группе контроля у одного из 29 пациентов (3%) стартовая доза варфарина была уменьшена до 3 мг по решению лечащего врача в связи с риском развития быстрой гипокоагуляции.

В обеих группах были случаи непредсказуемой гипокоагуляции с МНО равным 6,0 и выше: у 6,5% больных группы вмешательства (у 2 из 31 больных) и у 13,8% больных группы контроля (4 из 29 больных). Различия не являются статистически значимыми.

Значимое превышение целевого значения МНО, которое приводило к пропуску в приёме или отмене варфарина, для пациентов группы вмешательства являлось отклонением от алгоритма (калькулятор для расчёта необходимой дозы варфарина предлагал значительно снизить дозу препарата). У одного из таких пациентов значимое повышение МНО (более 10) привело не только к отмене приёма варфарина, но и к применению менадиона натрия бисульфита (викасола). Приём антикоагулянта с титрованием дозы согласно алгоритму был возобновлен на следующий день при значении МНО, равным 1,84. Другой пациент после снижения МНО на фоне отмены варфарина до 2,23 был переведён на приём ривароксана.

В группе вмешательства был один случай (3,2%) отклонения от алгоритма в виде пропуска в приёме



Таблица 2

## Результаты исследования

Критерий	Группа вмешательства (n=31)	Группа контроля (n=29)	Значимость различий
Доля больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно целевое значение МНО	20 (64,5%)	22 (75,9%)	НЗ
День достижения МНО целевого уровня	7,7±2,8	9,5±4,0	НЗ
Доля больных, у которых удалось достичь стабильного МНО	6 (19,4%)	5 (17,2%)	НЗ
День достижения стабильного МНО (первичная конечная точка)	6,8±1,6	12,4±4,5	3 (p<0,05)
Доля больных, у которых подбор дозы варфарина проходил с отклонениями от алгоритмов не по медицинским показаниям	6 (19,4%)	4 (10,3%)	НЗ
Число кровотечений	1 (3,2%)	1 (3,4%)	НЗ
	Группа вмешательства (n=19)	Группа контроля (n=21)	
Оценка уровня МНО к 10 дню пребывания пациентов в стационаре			
МНО в пределах целевых значений (от 2,0 до 3,0)	6 (31,6%)	6 (28,5%)	НЗ
МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0	4 (21,0%)	3 (14,3%)	НЗ
МНО выше 4,0	0 (0,0%)	3 (14,3%)	НЗ
МНО ниже 2,0	9 (47,4%)	9 (42,9%)	НЗ
	Группа вмешательства (n=139)	Группа контроля (n=132)	
Оценка всех зарегистрированных значений МНО			
МНО в пределах целевых значений	31 (22,3%)	34 (25,8%)	НЗ
МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0	7 (5,0%)	14 (10,6%)	НЗ
МНО выше 4,0 (первичная конечная точка)	5 (3,6%)	24 (18,2%)	3 (p<0,01)
МНО ниже 2,0	96 (69,1%)	60 (45,4%)	3 (p<0,01)

варфарина из-за развития обширной гематомы в паховой области (после катетеризации бедренной артерии для проведения коронароангиографии), несмотря на значения МНО ниже целевых значений (1,84, 1,70). Приём варфарина был возобновлён после начала обратного развития гематомы.

Необходимость перерыва в приёме препарата при повышении МНО выше 5,0, а также при развитии любых кровотечений вне зависимости от уровня МНО, диктовалась внутренними алгоритмами учреждения.

**Отклонения не по медицинским показаниям.** В обеих группах были случаи отклонения от предопределённых подходов без убедительной на то причины. Например, в обеих группах наблюдалось длительное отсутствие контроля МНО и, соответственно, коррекции дозы варфарина (когда контроль МНО происходил реже, чем раз в пять дней), а также отсутствие коррекции дозы препарата при измеренном МНО или отсроченная коррекция (когда доза варфарина корректировалась позднее, чем на следующий день после определения МНО). В группе вмешательства были случаи прекращения коррекции дозы препарата посредством изучаемого алгоритма и использование в дальнейшем стандартной методики. Частным примером такого рода отклонений явилось прекращение коррекции дозы варфарина при достижении МНО целевого уровня, то есть при

целевом МНО доза варфарина оставлялась прежней, несмотря на предлагаемое алгоритмом изменение дозы (как правило, её снижение). В группе контроля наблюдалось также неоправданное увеличение дозы варфарина при достижении МНО терапевтического значения.

Доля больных, у которых подбор дозы происходил с отклонениями от алгоритмов не по медицинским показаниям, стала дополнительным показателем, который был проанализирован в ходе работы с целью оценки приверженности врачей к тому или иному методу подбора дозы препарата.

**Результаты исследования.** Основные результаты исследования приведены в таблице 2.

Доли больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно целевое значение МНО, в обеих группах были близкими: 64,5% в группе вмешательства (у 20 из 31 человека) и 75,9% в группе контроля (у 22 из 29 человек).

Первое целевое значение МНО в группе вмешательства достигалось в среднем несколько быстрее, чем в группе контроля (на 7,7 и 9,5 день, соответственно). Данные различия статистически незначимы.

Стабильного МНО в обеих группах удалось добиться лишь у небольшой части больных. Доли таких больных составили 19,4% в группе вмешательства (6 из 31 больного) и 17,2% в группе контроля

(5 из 29). Различия являются статистически незначимыми.

Больные группы вмешательства достигали стабильного МНО к 6,8 дню, то есть почти в два раза быстрее (в 1,8 раз) больных группы контроля, которые достигали первого из последовательных целевых МНО к 12,4 дню. Различие между группами по данному показателю является статистически значимым ( $p < 0,05$ ) (рис. 2), однако ещё раз подчеркнём, что касается это только небольшого числа больных из каждой группы (больных с достигнутым стабильным МНО). Разница между группами в достижении МНО устойчивого целевого уровня составила в среднем 5,6 дней, 95% доверительный интервал составил от 1,2 до 10,0 дней.

Оценить МНО к 10 дню пребывания пациентов в стационаре удалось лишь у части больных: у 19 человек из группы вмешательства и у 21 человека из группы контроля (остальные к этому сроку были выписаны из стационара или переведены на приём НАК в преддверии выписки в связи с отсутствием оптимального уровня гипокоагуляции или настойчивым желанием пациента принимать НАК). Достоверных различий в уровне МНО между группами к 10 дню выявлено не было.

МНО в целевом диапазоне к 10 дню регистрировалось у 31,6% больных группы вмешательства и у 28,5% больных группы контроля, МНО ниже 2,0 — у 47,4% пациентов группы вмешательства и у 42,9% пациентов группы контроля. Доля больных группы вмешательства, у которых МНО к 10 дню находилось в диапазоне от 3,0 до 4,0, составила 21,0%, аналогичная доля больных группы контроля — 14,3%. Значений выше 4,0 к 10 дню у пациентов группы вмешательства зарегистрировано не было, в группе контроля доля больных с МНО выше 4,0 составила 14,3%.

За время исследования всего было зарегистрировано 139 значений МНО в группе вмешательства и 132 в группе контроля. Результаты оценки всех зарегистрированных значений МНО проиллюстрированы на рисунке 3.

Доли целевых значений МНО в обеих группах оказались невысокими: 22,3% в группе вмешательства и 25,8% в группе контроля. Значимых различий между группами по данному показателю не выявлено. МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0 регистрировалось в группе контроля по сравнению с группой вмешательства в 2 раза чаще: в 5,0% случаев в группе контроля и в 10,6% случаев в группе вмешательства. Различие не является статистически значимым, тогда как количество значений МНО выше 4,0 в группе контроля значительно превышало (в 5,1 раз,  $p < 0,01$ ) аналогичный показатель в группе вмешательства. Доля значений МНО выше 4,0 в группе вмешательства составила 3,6%, в группе контроля — 18,2% (рис. 4). Соответственно, в группе вмеша-

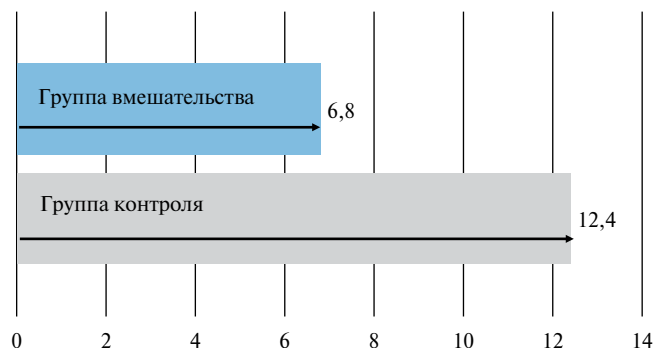


Рис. 2. Среднее время достижения стабильного МНО (дни).

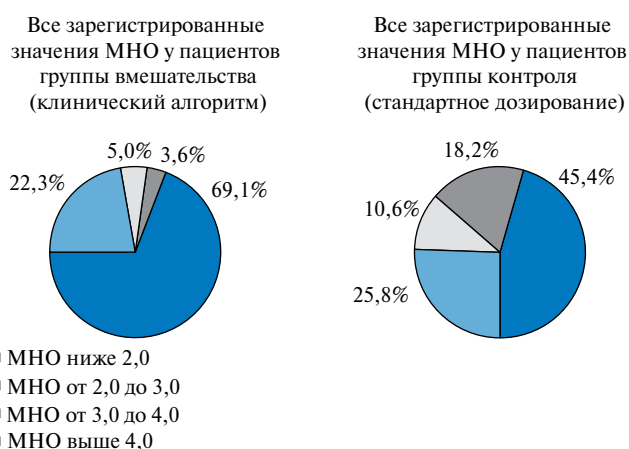


Рис. 3. Оценка всех зарегистрированных значений МНО.

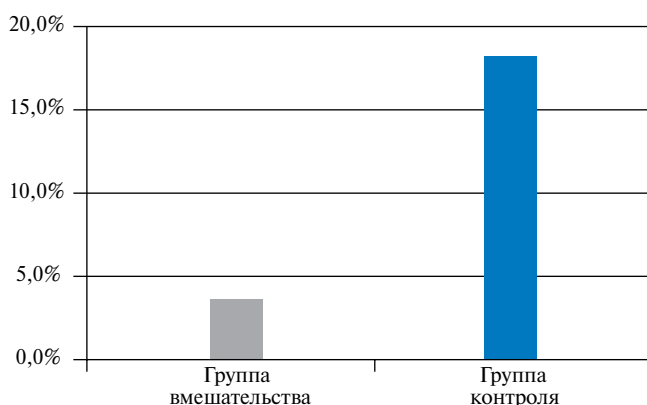


Рис. 4. Доли значений МНО выше 4,0 за весь период наблюдения в группе вмешательства (использован клинически алгоритм) и группе контроля (использовано стандартное дозирование).

ства чаще регистрировались значения МНО ниже целевого уровня: 69,1% значений МНО в группе вмешательства и 45,4% в группе контроля оказались меньше 2,0 (различия статистически значимы,  $p < 0,01$ ).

Достоверных различий в частоте случившихся кровотечений выявлено не было. В каждой группе было зарегистрировано по одному эпизоду кровоте-

чения. В группе вмешательства кровотечение было представлено обширной гематомой в паховой области после проведения коронароангиографии, несмотря на низкие значения МНО (1,84, 1,70), что потребовало пропуска в приёме варфарина. У пациентки в группе контроля развилось желудочно-кишечное кровотечение (из полипов двенадцатиперстной кишки) на фоне высокого значения МНО (4,61), что потребовало отмены антикоагулянта, проведения эндоскопического гемостаза, гемотрансфузий в условиях реанимационного отделения.

У одного пациента из группы контроля варфарин пришлось отменить из-за находок эзофагогастродуоденоскопии (опухоль пищевода с изъязвлением слизистой), несмотря на отсутствие признаков кровотечения, но в связи с его высоким риском (МНО перед отменой препарата составляло 4,07).

Клинически незначимые мелкие гематомы в местах забора крови, а также в местах внутривенных и подкожных инъекций, присутствующие у абсолютного большинства больных в обеих группах, не учитывались.

Тромбоземболических событий (инсультов, рецидивов тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии) не было зарегистрировано ни у кого из пациентов обеих групп.

Доли больных, у которых подбор дозы варфарина происходил с отклонениями от алгоритмов не по медицинским показаниям, составили 19,4% в группе вмешательства (у 6 из 31 пациента) и 10,3% в группе контроля (у 4 из 29 пациентов). Различия не являются статистически значимыми.

Длительное отсутствие контроля МНО и коррекции дозы варфарина наблюдалось у двух пациентов группы вмешательства и у трёх пациентов группы контроля. Отсутствие коррекции дозы препарата при измеренном МНО или отсроченная коррекция имели место у двух больных из группы вмешательства и четырёх больных из группы контроля. У одного из таких пациентов в группе контроля отсутствие своевременного изменения дозы варфарина в совокупности с выявленным нарушением функции печени (холинэстераза сывороточная 3200 Е/л, холестерин общий 1,9 ммоль, билирубин общий 43 мкмоль/л, билирубин прямой 24 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 1055 Е/л, аспарагинотрансфераза 3453 Е/л, лактадегидрогеназа 415 Е/л) привело к выраженной гипокоагуляции (повышению МНО до 8,37). Было принято решение об отмене варфарина и назначении этому больному ацетилсалициловой кислоты. У четырёх пациентов в группе вмешательства были случаи прекращения коррекции дозы препарата посредством изучаемого алгоритма и использование в дальнейшем стандартной методики, у трёх из них коррекция дозы варфарина прекращалась при достижении МНО целевого уровня. У одного пациента

в группе контроля было допущено неоправданное увеличение дозы варфарина в ответ на целевое значение МНО.

Средняя длительность госпитализации больных обеих групп варьировала от 10 до 36 дней (от 11 до 28 дней в группе вмешательства и от 10 до 36 дней в группе контроля) и составляла в среднем 16,6 дней (16,0 дней в группе вмешательства и 17,3 дней в группе контроля).

Время подбора дозы варфарина в обеих группах колебалось от 5 до 27 дней (от 5 до 20 дней в группе вмешательства и от 6 до 27 дней в группе контроля) и в среднем составляло 12,0 дней (11,0 дней в группе вмешательства и 13,0 в группе контроля).

Общая доля больных, переведённых на НАК, составила 36,7% (38,7% в группе вмешательства и 34,5% в группе контроля), один пациент группы контроля (1,7% от всех включённых больных) был переведён на приём ацетилсалициловой кислоты, у двух пациентов группы контроля (3,4% от всех включённых больных) варфарин был отменён в связи с кровотечением или его высоким риском.

### Обсуждение

В настоящее время все больше больных, нуждающихся в антикоагулянте для приема внутрь, а также их врачей, отдаёт предпочтение НАК, что во многом связано с отсутствием необходимости контроля за свёртываемостью крови при их использовании. Это подтверждается, в том числе, и результатами нашей работы. Из 296 отобранных больных включить в исследование удалось лишь одну пятую часть (20,1%). Основные причины для исключения пациентов были связаны с нежеланием пациентов принимать варфарин или с ожидаемой невозможностью контроля МНО после выписки из стационара. Препаратами выбора для таких больных были НАК. Часть включённых в исследование пациентов была также переведена на НАК в преддверии выписки в связи с отсутствием оптимального уровня гипокоагуляции или желанием пациента принимать НАК амбулаторно — общая доля таких больных в обеих группах составила 36,7%.

Однако есть ряд причин, ограничивающих приём НАК. Во-первых, при некоторых состояниях возможность использования НАК не изучена или же доказана их неэффективность при сравнении с варфарином (“клапанная” фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца, тромбоз полостей сердца, наследственные нарушения гемостаза, антифосфолипидный синдром, первичная лёгочная гипертензия и др.). Во-вторых, возможность применения НАК серьезно ограничена у больных с тяжелым нарушением функции почек. Дополнительным фактором, лимитирующим использование НАК, является их высокая стоимость.



Поэтому быстрый подбор дозы варфарина остаётся важной проблемой, а поиски удачного алгоритма подбора дозы АВК и изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность больных к ним, продолжаются.

На сайте с интернет адресом <http://www.warfarindosing.org/> приведён алгоритм, предложенный Gage B. F. et al., позволяющий рассчитать стартовую и поддерживающую дозы варфарина с учетом ряда демографических/соматических показателей и сопутствующего лечения. В полном виде (при наличии данных генетического тестирования) этот алгоритм может быть дополнен результатами индивидуального генотипирования по CYP2C9 и VKORC1 (фермент биотрансформации варфарина и молекула-мишень для АВК) [5].

Анализ работ с применением варфарина, проведённых в мире и в РФ за последние десятилетия [5-10], в том числе проспективных рандомизированных исследований [11-13], целью которых было сравнение фармакогенетического подхода к подбору дозы препарата со стандартным подходом или методом с использованием клинического алгоритма, позволил предположить, что использование генетического маркирования перед началом лечения может сократить длительность подбора эффективной дозы препарата и повысить безопасность лечения.

Среди последних работ по изучению различных подходов к дозированию варфарина было завершённое в 2013г международное (Великобритания, Швеция) исследование EU-PACT. В нём фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина сравнивался со стандартной методикой. В ходе исследования было показано, что генотипирование перед началом лечения антикоагулянтном способствовало повышению эффективности и безопасности терапии [14]. К таким же выводам в 2013 году пришли российские учёные, проводившие исследование ВАРФАГЕН, в котором также сравнивались фармакогенетический и стандартный подход к подбору дозы варфарина [15].

Между тем, в этом же году стали известны результаты исследования COAG, выполненного в США, в котором сравнивался алгоритм, основанный на клинических особенностях пациентов, с алгоритмом, учитывающим, помимо клинических особенностей, результаты индивидуального генотипирования. В ходе исследования преимущество подхода с генотипированием не выявлено. Более того, у представителей негроидной расы подход с использованием только клинических особенностей оказался более эффективным, чем методика, использующая результаты генотипирования в дополнение к клиническим данным [3].

Вышесказанное позволило предположить, что использование методики, основанной на клиниче-

ских особенностях больных, как минимум не уступающей фармакогенетическому подходу, может оказаться лучше в отношении эффективности и безопасности стандартного метода, который, в свою очередь, проиграл подходу с использованием генетического маркирования.

Найти работы, непосредственно сравнивающие стандартную методику с методом, учитывающим клинические особенности пациентов без использования генетической информации, нам не удалось. И с целью сравнения двух этих подходов было решено провести настоящее исследование.

В качестве методики, учитывающей клинические особенности больных, были выбраны алгоритмы, которые применялись в вышеупомянутом исследовании COAG. В отличие от данного исследования, в котором алгоритмы использовались только в начале подбора дозы, а именно — в первые пять дней лечения (в последующем доза менялась согласно стандартной методике), в нашей работе алгоритмы использовались на протяжении всего времени приёма варфарина в стационаре.

Результаты работы оказались разочаровывающими. Во-первых, доля больных, у которых удалось достичь стабильного МНО (то есть как минимум двух последовательных целевых значений МНО) в период госпитализации при любом из сравниваемых подходов, оказалась удручающе низка: 17,2% в группе вмешательства и 19,4% в группе контроля.

Во-вторых, доля целевых значений МНО в течение всего времени подбора дозы препарата, оказалось также небольшой: 22,0% в группе вмешательства и 25,6% в группе контроля. Это значительно меньше цифр, полученных в других работах. Например, в исследовании EU-PACT данный показатель составлял 67% и 60% в разных группах [14], в исследовании CoumaGen-II — 69% и 58% [13], в исследовании COAG — 45% в обеих группах [3]. В крупных клинических исследованиях, в которых варфарин сравнивался с НАК, таких как RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, доли целевых значений МНО составили 64% [16], 55% [17] и 62% [18], соответственно. Однако все эти работы анализировали МНО за длительный период, а не за период госпитализации.

Причина такой небольшой доли целевых МНО и небольшого количества пациентов, достигших стабильного МНО, в первую очередь связана со сравнительно непродолжительным периодом наблюдения пациентов в стационаре. Время подбора дозы варфарина в обеих группах составляло 12,0 дней (11,0 дней в группе вмешательства и 13,0 в группе контроля), что существенно меньше времени, предусмотренного для подбора дозы варфарина, в крупных клинических исследованиях. Например, в исследовании COAG время подбора дозы варфарина было одинаково для всех пациентов и составляло 28 дней [3], в исследова-

нии EU-PACT — 84 дня [14], в исследовании ROCKET-AF проанализирован период почти в 2 года (588 дней) [16]. Для сравнения, в небольшом исследовании MARSCHFIELD, в котором время наблюдения было также невелико (14 дней), доля целевых значений МНО в обеих группах хотя и превышают аналогичные показатели в нашей работе, однако оказались также невелики — 29% в группе фармакокинетического подхода и 30% — в группе клинического подхода [12].

Небольшие доли целевых значений МНО и пациентов, достигших стабильного МНО, могут быть связаны с особенностями включённых в исследование больных. Большинство наших пациентов имели много сопутствующих заболеваний и нуждались в приёме различных сопутствующих препаратов. Так, преобладающее число больных (95%) страдало хронической сердечной недостаточностью, большинство из них (60%) имело застойные явления по обоим кругам кровообращения; значительная часть пациентов (40%) имела нарушение функции почек со снижением СКФ<sub>MDRD</sub> менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Сердечная недостаточность и нарушенная функция почек являются сильными независимыми предикторами низкой вероятности успешного подбора дозы АВК [19,20]. Кроме того, 25% больных в ходе исследования нуждались в приёме одного или нескольких антибиотиков, использование которых могло сказаться на результатах подбора дозы варфарина.

Судя по результатам, полученными нами, можно сделать вывод о том, что задача добиться стабильного МНО у большинства больных, получающих варфарин в стационаре *de novo* (в сроки, отводимые действующими требованиями по длительности госпитализации), оказывается недостижимой. Цель оказывается все менее реалистичной в условиях настойчивых требований по сокращению длительности госпитализации. В целом идея подбора дозы АВК в условиях стационара достаточно спорна. С одной стороны, стационар — место, где можно сравнительно легко организовать частое определение МНО и сопутствующее использование гепаринов, обязательное на начальном этапе использования АВК. С другой стороны — стационар не позволяет полноценно оценить возможность больного следовать предписанному лечению (так называемую “комплаентность”), а неизбежные различия в питании в условиях стационара и дома несут в себе угрозу потери контроля и необходимость частого определения МНО после выписки из стационара. Все эти противоречия заставляют лишний раз вспомнить о том, что альтернативой АВК являются НАК, не требующие контроля МНО, подбора дозы и допускающие выписку больного фактически в день назначения препарата.

Тем не менее, в случае принятия решения о подборе дозы АВК в стационаре стоит задуматься о возможности использования альтернативного метода

дозирования препарата. Так, изучаемый нами подход (с использованием индивидуальных данных больного) обладает некоторыми преимуществами перед общепринятым стандартным методом.

Например, несмотря на то, что лишь небольшая доля больных в обеих группах нашего исследования достигала стабильного МНО, у тех больных, кто достиг этой конечной точки, в группе вмешательства это случилось достаточно быстро — в среднем на 7 день и существенно раньше, чем у подобных больных из группы контроля: первое из, как минимум, двух последовательных значений МНО в целевом диапазоне зарегистрировано в среднем на 12 день. Для сравнения, в уже упомянутом исследовании EU-PACT среднее время достижения первого из двух последовательных целевых МНО в группе генотипирования составило 21 день, в группе стандартного подхода — 29 дней [14]. Больные, включённые в российское исследование ВАРФАГЕН достигали стабильного МНО на 12,3 день в фармакокинетической группе и на 19,7 день — в стандартной группе [15].

Более быстрое достижение стабильного МНО — первое выявленное в ходе нашей работы преимущество клинического алгоритма перед стандартным подходом.

Вторым преимуществом клинического алгоритма перед стандартным подходом является значительно меньшее число значений МНО выше 4,0, что позволяет формально ожидать большей безопасности при сравнении со стандартным подходом. В группе вмешательства доля значений МНО выше 4,0 составила всего 3,5%, что существенно меньше не только доли таких значений МНО в группе контроля (18,0%) в нашей работе, но и аналогичного показателя в других исследованиях. Так, в исследовании EU-PACT МНО выше 4,0 регистрировалось в 27,0% случаев при использовании фармакогенетического подхода и в 36,6% при использовании стандартного подхода [14], в исследовании ВАРФАГЕН — в 11,0% и 30,9%, соответственно [15]. В исследовании SOAG доля МНО выше 4,0 для подхода с использованием клинического алгоритма составила 19,5%, для него же, дополненного генетическим маркированием — 18,4% [3].

**Очевидные ограничения данной работы.** Как уже было отмечено выше, одним из недостатков работы явился короткий и к тому же неодинаковый для всех больных период времени, отведенный на подбор дозы варфарина. К сожалению, учитывая нынешнюю тенденцию к сокращению “койко-дней” в стационарах, этого недостаток неизбежен.

С ограниченной по времени возможностью пребывания больных в стационаре связан ещё один явный недостаток исследования, а именно — вынужденное укорочение интервала времени между последовательными определениями МНО с изначально запланированных 48 до 24 часов.

С этой точки зрения оценка альтернативного дозирования АВК в амбулаторных условиях представляется более перспективной. Но, к сожалению, во многих странах, в том числе и в нашей, контроль МНО на амбулаторном этапе, тем более с высокой частотой, связан с очевидными сложностями и представляется малореальным.

Среди других недостатков исследования: небольшое число включенных больных, различия сравниваемых групп в исходных характеристиках (в первую очередь по половому составу), допущенные в обеих группах отклонения от сравниваемых алгоритмов.

**Ограничения изучавшегося клинического алгоритма.** Необходимо ещё раз отметить, что, несмотря на то, что в группе вмешательства больные быстрее достигали стабильного МНО, чем больные группы контроля, доли достигших стабильного МНО пациентов были не только очень небольшими, но и приблизительно одинаковыми в обеих группах, так же, как и общее число целевых значений МНО. А с учётом большего количества значений МНО выше целевых цифр в группе контроля, закономерно, что в группе вмешательства доля значений МНО ниже целевого уровня значительно превышала таковую в группе контроля. Это, с одной стороны, позволяет судить о большей безопасности изучаемого метода, с другой стороны, не может не ставить под вопрос его эффективность.

К тому же, несмотря на то, что отклонения от предопределённых подходов наблюдались в обеих группах со сходной частотой, расчёт необходимой дозы варфарина с помощью клинического алгоритма сопряжён с рядом технических трудностей и требует от врачей дополнительных временных затрат, что может быть препятствием на пути внедрения алгоритма в ежедневную клиническую практику. Именно это привело к прекращению титрации дозы варфарина у ряда больных согласно алгоритму и переходу на стандартный метод, который оказывается для врачей привычнее и проще в использовании.

По сути можно сказать, что работа была посвящена изучению не клинического алгоритма как такового, а возможности использовать его в реальной клинической практике. Для пренебрежения врачами техническими и связанными с ними временными затратами при использовании алгоритма необходимо наличие неоспоримых преимуществ предлагаемого альтернативного метода дозирования препарата. Выявленные же преимущества клинического алгоритма в процессе нашей работы оказались, к сожалению, достаточно скромными.

### **Заключение**

Из общей популяции больных стационара, нуждающихся в приёме антикоагулянта для приема

внутри, включить в исследование по сравнению двух подходов к дозированию варфарина удалось лишь небольшую часть (20%). Основным поводом для “невключения” больных были предполагаемые трудности с контролем за МНО после выписки из стационара.

Из включённых в исследование больных лишь у небольшой доли в каждой группе удалось достичь двух и более последовательных целевых значений МНО (19,4% в группе вмешательства и 17,2% в группе контроля). Доля целевых значений МНО в общем числе определений этого показателя в обеих группах оказалась невелика (22,0% в группе вмешательства и 25,6% в группе контроля).

В измерении МНО на третий день подбора дозы варфарина при использовании клинического алгоритма нет необходимости, у всех пациентов из группы вмешательства МНО на третий день было менее 1,6 (у пациентов группы контроля МНО к этому сроку варьировало от 0,9 до 2,4).

У больных, достигших стабильного МНО в целевом диапазоне, использование клинического алгоритма для подбора дозы варфарина, позволило добиться этих значений значительно раньше, чем при использовании стандартного подхода к дозированию варфарина.

Частота развития избыточной гипокоагуляции (определённой как повышение МНО до 4,0 и более) при использовании клинического алгоритма была меньше таковой в группе контроля (3,6% и 18,2%, соответственно).

Ограниченное число больных, подходящих для антикоагулянтной терапии варфарином, небольшая доля больных с достижением необходимо уровня гипокоагуляции в стационаре при использовании любого из сравниваемых подходов к подбору дозы заставляют искать альтернативу АВК в обсуждаемой ситуации. Наиболее очевидная альтернатива — применение одного из НАК. Ответственное использование ривароксабана, дабигатрана или апиксабана (с учетом показаний и противопоказаний), позволяет не озадачиваться подбором дозы и выписывать больных в кратчайшие сроки.

Проведённая нами работа даёт основания полагать, что клинический алгоритм, не смотря на скромность выявленных преимуществ, представляется неплохой альтернативой рутинному методу титрации дозы препарата и надеяться, что он может хоть немного облегчить серьёзную проблему быстрого и безопасного подбора дозы варфарина. Окончательно судить о клинических преимуществах данного алгоритма возможно только по результатам многоцентрового, в идеале — ослеплённого, исследования с включением нескольких тысяч больных.

## Литература

1. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Thromb Haemost*, 2004 Jun, 2 (6): 849-60.
2. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*, 1983 Jun 28, 49 (3): 238-44.
3. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *N Engl J Med*, 2013 Dec 12, 369 (24): 2283-93.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика, Москва, 1999.
5. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 84 (3): 326-31.
6. Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, 2009; 360 (8): 753-64.
7. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet*, 2009; 5 (3): e1000433.
8. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*, 2009; 113 (4): 784-92.
9. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55 (25): 2804-12.
10. Gong H, Tirona RG, Schwarz UI, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy. *Blood*, 2011; 118 (11): 3163-71.
11. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*, 2007; 116 (22): 2563-70.
12. Burmester JK, Berg RL, Yale SH, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. *Genet Med*, 2011; 13 (6): 509-18.
13. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II) *Circulation*, 2012; 125 (16): 1997-2005.
14. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 2013; 369 (24): 2294-303.
15. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. The rapid saturation of warfarin as a predictor of development of excessive anticoagulation. Modernization of the algorithm of selection of the dose of warfarin. *Atherothrombosis* 2015; 1: 75-86. Russian (Кропачева Е. С., Боровков Н. Н., Вавилова Т. В. и соавт. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз* 2015; 1: 75-86).
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361 (12): 1139-51.
17. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e000067.
18. Al-Khatib ML, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2464-71.
19. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Thromb Haemost*, 2010, 8: 2182-91.
20. Abumuaileq R R-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*, 2015, 17 (5): 711-17.