

## ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Д.А. Затеищиков, М.Ю. Исаева

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи  
и медицинских технологий ФМБА России, Москва

В обзоре собраны сведения, касающиеся разных аспектов организации лечения антикоагулянтами. Рассмотрены рекомендации, касающиеся организации специализированной антикоагулянтной службы. Разбираются правила контроля качества лечения. Описаны правила обучения больного, выбора способа контроля дозировки антикоагулянта. Приведены данные об экономической эффективности применения антикоагулянтов.

*Ключевые слова:* антикоагулянты, антикоагулянтная служба, контроль МНО

### ISSUES OF ANTICOAGULANT TREATMENT MANAGEMENT

Zateyshchikov D.A., Isaeva M.Yu.

The review provides information about various aspects of anticoagulant treatment organization. The recommendations concerning the organization of a specialized anticoagulant service are discussed. The rules of patient education, the choice of anticoagulant dosage control are described. Authors provide data of the cost-effectiveness of anticoagulants.

*Key words:* anticoagulants, anticoagulant service, control INR

Применение непрямых антикоагулянтов у больных с аритмиями наглядно демонстрирует тот факт, что для правильного лечения недостаточно быть квалифицированным специалистом. И врач, и больной постоянно сталкиваются с организационными сложностями. Несмотря на то, что метод контроля лечения непрямыми антикоагулянтами очень прост и сводится к своевременному определению международного нормализованного отношения (МНО), на практике организовать правильное измерение для подбора и контроля дозы препарата сложно. Это связано с тем, что в большинстве амбулаторных учреждений для лабораторного исследования требуется записать больного заранее, а результат анализа становится известным в лучшем случае на следующий день.

Кроме того, более интенсивная работа врача из-за увеличения частоты посещений никак не сказывается на уровне его доходов. За рубежом организации лечения непрямыми антикоагулянтами уже давно придается особое значение.

Для применения препаратов, требующих дополнительного контроля эффективности и безопасности, разрабатываются специальные инструкции контроля качества и управления

лечением (они объединены под названием "medicines management pathway"). Лечение больного в соответствие с этим набором инструкций складывается из нескольких шагов (компонентов):

Шаг 1 – принятие решения по поводу лечения и способа назначения препарата. Этот шаг подразумевает запись обоснования для выбора конкретного способа лечения с анализом не только медицинских факторов (показания и противопоказания), но и учет возможностей конкретного больного следовать предписанному режиму лечения, включая источник финансирования и экономическую обоснованность назначения. Обоснование оформляется в виде специального документа, включающего ссылку на доказательную базу выбора тактики и цель лечения у конкретного пациента.

Шаг 2 – способ учета назначения (электронная история болезни, выписка, памятка для больного и т.п.), обеспечивающий преемственность между лицами, вовлеченными в процесс лечения – врачами, средним медперсоналом и, что очень важно, больным.

Шаг 3 – мероприятия по контролю безопасности назначений. Для антикоагулянтов огова-

риваются сведения, собираемые на каждом этапе лечения, и необходимые обследования, которые проводятся больному в течение лечения. Например, при назначении варфарина оговаривается предварительный объем обследования данного больного (МНО, поиск возможных противопоказаний, источников кровотечения и т.п.), устанавливается кратность проведения каждого из обследований.

Шаг 4 – выдача препарата требует в соответствии с данной системой разработки индивидуализированной инструкции для больного. Контролируется и записывается в соответствующем разделе амбулаторной карты (истории болезни) больного срок годности препарата, даются указания по поводу сроков получения (покупки) препарата.

Шаг 5 – формируется пакет медицинской информации, специфичный для конкретного больного, и доступный всем участникам процесса лечения. Указывается дозировка, способ приема и условия хранения препарата.

Шаг 6 – учет реальных возможностей лечения больного в зависимости от уровня оказания медицинской помощи по месту его жительства и бытовых условий, изучение будущих условий хранения препарата на дому у больного и формирование соответствующих предписаний.

Шаг 7 – разработка индивидуального плана, которому должен следовать весь персонал, участвующий в лечении. В соответствии с этим планом оценивается необходимость продолжения лечения, коррекции дозы и других аспектов.

Шаг 8 – мониторинг действия препарата, включая различные способы самоконтроля. Фиксируются также неэффективность лечения и побочное действие препарата.

Шаг 9 – обеспечение доступности полной проверенной информации для всех участников лечения. Все записи, касающиеся лечения больного, должны содержать полный перечень назначенных (и принимаемых) препаратов, историю изменения дозировок (с указанием причин), указывается причина отмены препарата. Эти записи должны быть доступны всем медицинским работникам, участвующим в лечении. Полнота и точность информации особенно важны при переходе от одного лечащего врача к другому и при возникновении необходимости в оказании неотложной помощи.

Кроме этих компонентов в развитых странах постоянно контролируется локальная си-

туация с поставками соответствующего препарата. Все компоненты лечения объединены в систему, которая осуществляет контроль качества лечения на всех его этапах [1].

Для российского здравоохранения подобный подход кажется излишне детализированным, а некоторые компоненты в принципе в наших условиях применить невозможно. Между тем, указанный подход полностью соответствует задачам, решаемым в процессе антикоагулянтного лечения. Его внедрение приводит к улучшению качества ведения больных [2].

В настоящем обзоре рассмотрен ряд организационных вопросов, возникающих в процессе антикоагулянтного лечения, большая их часть так или иначе укладываются в описанную схему, которая может служить для создания протоколов ведения больных.

#### ***Организация специализированных подразделений по контролю лечения антикоагулянтами***

Сложность ведения больных, которые нуждаются в антикоагулянтной терапии с одной стороны и очень большое количество таких больных с другой делает целесообразным организацию специализированных подразделений по контролю лечения антикоагулянтами. Организация подобных подразделений позволяет улучшить контроль лечения и существенно снизить его стоимость [3].

В задачи такого подразделения входят подбор и контроль антикоагулянтной и антиаритмической терапии, а также своевременная госпитализация больного для восстановления ритма.

Специализированное амбулаторное подразделение целесообразно организовывать на базе стационара, имеющего отделения, в которые направляются больные, имеющие показания для антикоагулянтной терапии. Это, прежде всего, стационары, имеющие кардиохирургические, кардиологические, аритмологические подразделения. Набор оснащения такого кабинета может варьировать в зависимости от контингента больных и возможностей смежных подразделений. Принципиально наличие клинической лаборатории, способной выполнить от 20 до 40 анализов в сутки (прежде всего МНО) у больных, находящихся под наблюдением в амбулаторном подразделении. Кроме того, лаборатория должна экстренно проводить общий анализ крови, включая гематокрит, и определять электролитный состав крови.

Желательно иметь возможность генотипирования больных для более точного дозирования непрямого антикоагулянта.

Алгоритм работы такого кабинета включает в себя определение показаний для антикоагулянтной терапии, что теоретически должен делать лечащий врач, направляющий больного. В кабинете уточняются показания и противопоказания к назначению антикоагулянтов, проводится необходимое обследование (по возможности, включающее определение генетических маркеров). Определяется предполагаемая доза препарата и устанавливается график посещения. Проводится обучение больного (см. ниже). При последующих посещениях регистрируется МНО с коррекцией дозы антикоагулянта, и при необходимости, проводится дополнительное обследование.

За рубежом подобный подход реализован в создании так называемых антикоагулянтных клиник. Существует несколько вариантов клиник в зависимости от числа больных и решаемых задач. Обращает на себя внимание, что в таких клиниках работают фармацевты, контролирующие лечение непрямыми антикоагулянтами. В подобных учреждениях один фармацевт с помощниками контролирует лечение до 500 больных, что возможно в связи с выделением дополнительно ответственных за «логистику» процесса. При другой организации клиники весь процесс ведения больных контролирует врач с помощью медсестер. Именно так организована медицинская помощь в нашем подразделении, которое кроме контроля лечения варфарином выполняет и функции консультативного кардиологического кабинета. За рубежом в таких клиниках активно внедряются современные подходы индивидуальной терапии [4].

Значительное число специалистов, вовлеченных в процесс лечения больных антикоагулянтами, привел в США к созданию Форума специалистов по антикоагулянтной терапии. На момент написания данной статьи форум (в соответствии со сведениями, размещенными на сайте <http://www.acforum.org>, объединяет более 4500 врачей из 1500 учреждений. В 2008 г. организация выпустила консенсусный документ, в котором описаны некоторые правила организации и работы подобных клиник. Хотя положения этого документа согласуются со здравым смыслом, часть из них выполнить в условиях российского здравоохранения сложно. И так, медицинский персонал должен быть

специально обучен работе в такой клинике. Проблема для нашей страны заключается в том, что у нас отсутствуют специальные программы обучения, нет учреждений, готовых такие программы предоставить, и даже нет ясного понимания, какие специалисты могут работать в подобной клинике. По крайней мере, они должны обладать кардиологическими знаниями, понимать проблемы клинической фармакологии и гематологии. Вторая важнейшая составляющая работы таких клиник – организация системы контроля (см. ниже). Консенсус предлагает разработать для каждого учреждения собственные протоколы ведения больных, приспособленные под местные особенности. Важно таким образом построить работу, чтобы минимизировать риск потери связи с больным даже на короткое время. В протоколе ведения пациента отдельно должен быть оговорен механизм взаимодействия с другими медицинскими подразделениями и клиниками, в первую очередь – для определения противопоказаний к антикоагулянтной терапии и лечения возможных осложнений. Отдельный пункт консенсуса посвящен медицинской документации. Рекомендуются использование специального компьютерного алгоритма, который бы позволял в автоматизированном режиме не только давать рекомендации по коррекции дозы, но и вычислял соответствующие контрольные показатели (см. ниже).

Нет каких-либо рекомендаций, касающихся обязательного объема обследования больных перед началом лечения антикоагулянтами, чаще всего оно строится в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Однако показано, что введение в стандарты обследования больного гастроскопии позволяет существенно уменьшить риск желудочно-кишечных кровотечений.

Нет однозначного мнения, какие специалисты должны работать в подобной клинике. Так, Д.А. Сычев предполагает, что основным специалистом должен быть клинический фармаколог, в обязанности которого входит верификация показаний к антикоагулянтам, обучение больного и собственно контроль лечения [4]. Наш собственный опыт говорит о том, что таким специалистом должен быть кардиолог, поскольку кроме непосредственно контроля лечения антикоагулянтами во многих случаях врачу приходится принимать решения по поводу ведения основного заболевания. В зару-

бежных антикоагулянтных клиниках часто основную роль в ведении таких больных играют гематологи.

В последнее время все больше оснований для передачи полномочий по ведению больных среднему медицинскому персоналу. В опубликованном в 2011 г. исследовании по сопоставлению эффективности антикоагулянтной терапии при обычном способе ведения больного и при передаче всех полномочий среднему медицинскому работнику, оказалось, что качество ведения пациентов при таком подходе весьма значительно повысилось [3]. Эти данные подтверждены в рандомизированном исследовании, проведенном в Голландии. Больные с мерцательной аритмией (712 человек) были разделены на 2 группы. В первой группе за правильностью назначения антикоагулянта следила специально обученная медсестра, во второй контроль осуществлялся при плановом амбулаторном ведении кардиологом. Оказалось, что суммарное число госпитализаций, смертей и побочных эффектов антикоагулянтной терапии было достоверно меньшим там, где контроль осуществлялся средним медицинским персоналом [5]. Следует, конечно, оговориться, что средний медицинский работник прошел соответствующее обучение и работает под постоянным контролем врача.

#### ***Контроль качества терапии непрямыми антикоагулянтами***

Современные подходы к организации лечения требуют активной и планомерной деятельности по контролю качества. Это особенно важно при лечении антикоагулянтами, поскольку в отличие от большинства других лекарственных средств для эффективной терапии мало добиться строго соблюдения рекомендаций по ежедневному приему препарата. Принципиальным показателем для не прямых антикоагулянтов является процент времени, в течение которого у больного сохраняется целевое значение МНО («время в терапевтическом диапазоне»). Для этого история болезни или амбулаторная карта больного должна содержать информацию, позволяющую оценить этот параметр. Нижний уровень, обеспечивающий эффективное лечение, составляет 65% времени. Индивидуальная оценка этого показателя позволяет разработать программу для конкретного больного. Надо иметь в виду, что данный параметр зависит не только от того, насколько больной готов следовать предписанному лече-

нию, но и, например, от тяжести сопутствующих заболеваний. Так, чем тяжелее болен человек, чем больше он принимает препаратов и чем чаще их меняет, тем труднее добиться целевого диапазона МНО. В этом случае, видимо, есть смысл рассмотреть возможность замены непрямого антикоагулянта на альтернативное лечение, например дабигатраном.

Существует как минимум три метода расчета этого параметра (подробности см. на сайте <http://www.inrpro.com>). Традиционный метод предлагает рассчитывать за установленный интервал времени (например за 6 мес) процент визитов, во время которых МНО находится в целевом диапазоне. Так, если из 100% визитов всех больных, прошедших за это время, 60 попадают в диапазон МНО, а 40 – нет, показатель составляет 60%. Смысл метода – интегральная оценка качества контроля МНО в клинике. Метод прост и дает оценку работе клиники. В то же время, у него есть и недостатки. Так, вынужденно более частое проведение измерений у больных с нестабильным МНО может внести существенную ошибку в общую оценку клиники, если таких больных оказывается много. Метод не учитывает реальное время, в течение которого МНО больного находится в целевом диапазоне, и, наконец, не позволяет оценить ситуацию у конкретного человека [6].

Второй метод – одномоментная оценка на определенную выбранную дату. В расчет принимаются данные от последнего, ближайшего к выбранной дате (предшествующего ей) исследования каждого больного, наблюдаемого на данный момент в клинике. Так, если из 100 больных, наблюдаемых в клинике на 1 января 2012 г., у 70 ближайшее к этой дате значение МНО находится в целевом диапазоне, показатель составит 70%. Метод отличается простотой и тем, что дает одномоментный «срез качества». Однако реальное время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у конкретного больного не учитывается. Кроме того, результат имеет отношение к конкретной дате и его нельзя экстраполировать на все время лечения.

Третий из применяемых методов, известный как метод линейной интерполяции Розендаля, наиболее сложен. Он основан на предположении, что величина МНО между двумя точками измерения либо не изменяется, и тогда все дни учитываются как находящиеся в терапевтическом диапазоне, либо линейным образом снижается или повышается так, что проведя прямую

линию между первым и вторым значением МНО можно вычислить дату, когда показатель вышел из терапевтического диапазона. Данные суммируются, и вычисляется как эффективность лечения конкретного больного, так и качество работы клиники в целом. К недостаткам метода следует отнести достаточную громоздкость расчетов, требующую применения специальных программ, возможность ошибок при быстром и выраженном изменении МНО и, наконец, то, что расчеты основаны лишь на предположениях о характере динамики МНО. При одновременном использовании трех методов в одной и той же клинике величины показателей могут отличаться весьма существенно. При этом преимущества и недостатки методов не дают возможность выбрать какой-либо один. В зависимости от задач, целесообразно использовать все 3 метода.

Систематическая оценка этого параметра может дать весьма интересные результаты. Так в Японии, при анализе результатов лечения варфарином 501 больного с мерцательной аритмией оказалось, что при использовании метода линейной интерполяции Розендаля, меньшее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне было у более молодых больных и у принимавших большую дозу препарата (с точки зрения здравого смысла должно было бы быть все строго наоборот). Результаты указывают на то, что врач, вероятно, опасается увеличивать дозу варфарина несмотря на недостаточный уровень МНО, при этом с возрастом чувствительность к препарату увеличивается, доза снижается и «психология» врача перестает играть значимую роль [7].

На основе колебаний уровня МНО существует дополнительный показатель качества лечения непрямых антикоагулянтами. На основании ретроспективного анализа данных 19180 больных Lind и соавт. предложили вычислять степень колебаний МНО (стандартное отклонение специальным образом преобразованного параметра). Оказалось, что данный показатель не коррелирует с показателем «времени в терапевтическом диапазоне», при этом надежно предсказывает инсульты и геморрагические осложнения [8].

Еще один показатель в настоящее время считается достаточно принципиальным – время, которое уходит на коррекцию вышедшего за рамки целевого уровня МНО. Показано, что если в качестве отдельной задачи поставить

снижение этого времени, то каждый сэкономленный день в среднем добавляет 1% эффективности терапии [9]. Еще один способ улучшения качества контроля МНО используется в Швеции. В этой стране был создан национальный регистр больных, находящихся на лечении антикоагулянтами. В рамках этого регистра, реализованного с использованием интернет-технологий, доступна специальная программа коррекции дозы варфарина, основанная на оценке двух последних значений МНО. Благодаря использованию регистра в Швеции достигнут очень высокий процент времени нахождения больного в целевом диапазоне МНО – 76,2% [10].

Кроме того, необходимо оценивать общую частоту тромбоемболических и геморрагических осложнений. В некоторых клиниках обращают особое внимание на бессимптомные эпизоды тромбоемболий, прежде всего, на так называемые немые инсульты.

В некоторых странах (например, в Австралии) отдельно контролируют, сколько больных с мерцательной аритмией или другими показаниями к антитромботической терапии эту терапию получают при выписке [11]. Результат используется как для контроля качества лечения в конкретном стационаре, так и для сравнения качества лечения в разных стационарах.

Качество лечения зависит, в том числе, и от качества лекарственного средства. Особенно ярко это проявляется в момент замены варфарина одного производителя на препарат другого производителя. Причем подобная проблема не уникальна для нашей страны. Анализ результатов наблюдения за 37756 больными США, получавшими варфарин, выявил, что любая замена препарата одного производителя на варфарин другого производителя чревата достоверным возрастанием риска тромбоемболических и геморрагических осложнений [12]. Если такое происходит в стране с необычайно жесткими требованиями к фармацевтической продукции, то для нашей действительности проблема может быть куда серьезнее.

Дополнительная проблема, появляется тогда, когда больной самостоятельно контролирует уровень МНО. Врач должен быть уверен в правильности выполнения больным самоконтроля и в том, что прибор функционирует нормально. В историю болезни (амбулаторную карту) больного следует вносить данные о проверках прибора. Целесообразно также перио-

дическое одновременное измерение МНО прибором больного и стандартным способом в лаборатории. При выявлении ошибок измерения возврат к самоконтролю возможен только после устранения неисправности [13].

Наконец, в зарубежных клиниках весьма важное значение придают и еще одному параметру качества – удовлетворенности больного качеством жизни и лечения. Для этого разработаны специальные шкалы, требующие, однако адаптации к нашим условиям.

### **Самоконтроль уровня МНО**

Объективные и субъективные сложности ведения больных, получающих непрямые антикоагулянты, подстегнули инженерную мысль в направлении создания специальных устройств для самоконтроля больного уровня протромбина крови (определения МНО). Современные аппараты такого типа очень напоминают широко используемые глюкометры. Главное препятствие широкого внедрения этих приборов в нашей стране – высокая стоимость. В то же время многолетний опыт использования таких приборов дает основания рекомендовать их даже тем больным, которым в амбулаторных условиях регулярно определяют МНО.

В очередном сообщении Объединения исследователей, изучающих возможности самоконтроля уровня МНО (The Self-Monitoring Trialist Collaboration) представлены данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнению эффективности самостоятельного мониторинга МНО и самокоррекции дозы непрямого антикоагулянта со стандартным ведением больных [14]. В анализе были объединены данные 11 исследований, включивших в общей сложности 6417 больных и 12800 человеко-лет наблюдения. Исследовали частоту тромбоэмболических осложнений, тяжелых кровотечений, общую смертность и отношение времени, на протяжении которого поддерживалось целевое МНО, к общему времени лечения. Сделано заключение, что хотя самоконтроль не снижает частоту геморрагических осложнений и не увеличивает время поддержания целевого МНО, он позволяет добиться более точного поддержания МНО на необходимом уровне, снизить частоту тромбоэмболических осложнений и тем самым улучшить результаты терапии непрямыми антикоагулянтами.

В исследовании THINRS изучена возмож-

ность применения самоконтроля МНО у больных с протезированными клапанами и мерцательной аритмией. В исследование вошли 2922 больных, которым на протяжении 3 лет регистрировали осложнения терапии варфарином и тромбоэмболии. Суммарная частота этих осложнений достоверно не различалась; в группе самоконтроля отмечена тенденция к ее снижению (7,9% против 8,9%,  $p = 0,1$ ), небольшое, но достоверное увеличение качества контроля лечения и достоверное увеличение удовлетворенности лечением [15]. Если учесть, что эти данные получены в ходе клинического исследования, где критерии контроля всегда более жесткие, очевидно, что при перенесении результатов в обычную практику у самоконтроля будут отчетливые преимущества. Более того, по результатам мета-анализа, опубликованного в 2011 г., удастся достичь и снижения смертности в целом на 26% [16]. Выявилась, правда, и достаточно серьезная проблема. Даже в условиях специального отбора больных для участия в рандомизированных исследованиях, около 25% не могли в последующем продолжать лечение. Другими словами, врач, рекомендуемый больным применение самоконтроля МНО, должен быть готов к тому, что один из четырех больных в дальнейшем от такого лечения все равно откажется.

### **Выбор прибора для самоконтроля**

При анализе информации, имеющейся в интернете, обращает на себя внимание значительное число устройств, рекомендуемых для самоконтроля уровня МНО. В тоже время, из устройств, упомянутых в соответствующих рекомендациях, в нашей стране имеется CoaguChek XS, который прошел проверку в соответствии со стандартом ISO 17593:2007 и может использоваться в лабораториях для контроля антикоагулянтной терапии [17]. Этот прибор, а также CoaguChek S, были разрешены и для самостоятельного определения МНО [18]. Коэффициент корреляции между значениями МНО на этапе подбора дозы для устройства CoaguChek S и обычным способом определения этого параметра оказался вполне приемлемым и составил 0,7732. Для устройства же CoaguChek XS этот коэффициент и вовсе приблизился к единице (0,9514). Иначе говоря, контроль лечения непрямыми антикоагулянтами может полностью проводиться самим больным. Устройство вошло в британские рекомендации по самоконтролю уровня МНО в 2005 г. [13].

Еще одно устройство – INRatio – относительно недавно появилось на нашем рынке. Принцип устройства – регистрация изменения импеданса образца крови больного после инициации свертывания тромбопластином. В настоящее время имеется модификация прибора – INRatio2. При исследовании крови одних и тех же больных на разных аппаратах (CoaguChek XS и INRatio) результаты различались на 12-15% [19]. Иначе говоря, настоятельно не рекомендуется заменять один прибор на другой. При этом максимальное совпадение результатов со стандартным лабораторным прибором STA Compact дает CoaguChek XS.

#### **Самоконтроль и самостоятельная коррекция дозы**

За рубежом существует два способа использования устройств для самоконтроля МНО. Первый способ заключается в том, что больной самостоятельно измеряет уровень МНО, затем консультируется с медицинским работником по поводу дозировки варфарина. Второй способ – полностью самостоятельное принятие решения больным по поводу дозировки препарата. Для этого в некоторых странах применяются специальные компьютерные программы, облегчающие больному решение вопроса об изменении дозы, развиваются телемедицинские системы связи с больным [20]. Иногда рекомендуют создание индивидуального алгоритма действия больного после измерения МНО (табл. 1).

Естественно, что к моменту перевода больного на самоконтроль дозировка антикоагулянта должна быть подобрана. В карточке индивидуального алгоритма следует указать идентификационные данные больного, показания к терапии, целевой уровень МНО и величину подобранной дозы.

#### **Отбор больных**

Самоконтроль уровня МНО следует рекомендовать только тем пациентам, у которых предполагаемая продолжительность лечения непрямыми антикоагулянтами составит более одного года [13]. Для того, чтобы самоконтроль уровня МНО был эффективным и безопасным, больным следует проводить специальное обучение (см. ниже). Соответственно, если пациент по объективным или субъективным причинам не может быть обучен в достаточной степени, от самоконтроля необходимо отказаться.

Конечно, подобное ведение подходит не

всем больным и не исключает участия врача в мониторинге состояния. В Великобритании даже тем пациентам, которые самостоятельно успешно контролируют уровень МНО, рекомендуется консультироваться с лечащим врачом каждые 6 месяцев [13].

Обучение больного – принципиальный компонент успешной терапии антикоагулянтами

Один из важнейших факторов успеха при лечении непрямыми антикоагулянтами – достижение полного взаимопонимания между врачом и пациентом. Более того, отсутствие уверенности в том, что больной готов соблюдать правила лечения – повод для отказа от назначения антикоагулянтной терапии. В связи с этим обучение больного является неотъемлемым компонентом лечения. Очень важно, чтобы пациент понимал ограничения, которые на него налагает лечение. Можно сформулировать несколько аспектов такого обучения:

- Обсуждение с больным теоретических аспектов антикоагулянтной терапии.

- Обсуждение цели антикоагулянтной терапии.

- Обсуждение необходимости регулярного контроля МНО.

- Обсуждение необходимости консультации врача при совместном приеме с варфарином других препаратов и пищевых продуктов.

В случае травм или хирургических вмеша-

Таблица 1

#### **Пример индивидуального алгоритма коррекции дозы после самостоятельного измерения МНО больным с подобранной дозой варфарина (3 мг/сут, целевой уровень МНО 2-3)**

Значение МНО	Рекомендуемая доза варфарина, мг/сут	Сроки следующего измерения МНО, нед
< 1	-	Консультация врача
1 - 1,5	4	1
1,5 - 2	3,5	1
2 - 3	3	2
3 - 4	2,5	1
4 - 5	2	1
> 5	Прекратить прием	Консультация врача

тельств пациент должен быть обучен сообщать медперсоналу о факте приема непрямого антикоагулянта и, желательно, о последнем уровне МНО.

***Развитие у больного активной заинтересованности в эффективной и безопасной терапии.***

Больной должен быть информирован, на какие признаки кровотечений он должен обращать внимание.

В случае, если принимается решение о том, что лечение больной будет контролировать самостоятельно, обучение должно быть дополнено следующими пунктами:

- Следует обучить больного вести специальный дневник, отмечая там все изменения в дозировке непрямого антикоагулянта и сопутствовавшие этому обстоятельства.

- Следует обучить работе с прибором для самоконтроля.

- Следует обучить правилам хранения расходных материалов.

- Следует обучить правилам тестирования прибора [13].

К сожалению, как показывает опыт специально спланированных исследований, полностью обучение может пройти далеко не каждый больной [20].

Подразумевается, что измерение МНО можно проводить столько раз, сколько это необходимо, и что есть врач (или специальная служба), который ответит на любой вопрос больного. Подразумевается также, что у врача есть возможность в любой момент связаться с пациентом для коррекции дозы антикоагулянта и контроля состояния.

Проще всего это сделать, используя какую-либо из многочисленных инструкций, адаптировав ее для условий соответствующего учреждения.

Рекомендуем включить в эту инструкцию следующие разделы.

1. Сведения о медучреждении, в котором наблюдается больной. Желательно, чтобы эта инструкция содержала телефоны, имена лечащих врачей и адрес, по которому можно получить экстренную консультацию и по которому при необходимости специалисты других учреждений могли бы согласовать свои действия.

2. Объяснение цели лечения и механизма действия препарата.

3. Перечень ситуаций, при которых пациент должен связаться со своим врачом. В этом раз-

деле описываются основные побочные эффекты не прямых антикоагулянтов – легкие и тяжелые кровотечения. Отмечается, что необходимо обсуждать все вновь назначаемые лекарственные средства и биологически активные добавки. Инструкция должна содержать пункт, предписывающий больному сообщать о факте приема варфарина другим специалистам, включая хирургов и стоматологов.

4. Диетические рекомендации. Не менять диету без обсуждения с лечащим врачом. Желательно включить в инструкцию перечень продуктов, богатых витамином К.

5. Дневник больного. Полезно одновременно с инструкцией выдавать больному дневник, в который он (или его врач) будет вносить уровень МНО, дозу препарата и все проблемы, возникающие у него в связи с приемом антикоагулянта. Дневник должен содержать также дату предполагаемого очередного измерения МНО. Кроме того, полезно, чтобы сюда же больной записывал и все остальные принимаемые препараты.

После выдачи пациенту подробной инструкции надо рассказать ему ее содержание и убедиться, что больной знания воспринял. Иногда целесообразно к обсуждению инструкции привлекать родственников. Современные компьютерные технологии позволяют создавать индивидуальные инструкции, в которые впечатывается режим приема препарата, основания для назначения и другие сведения, имеющие отношение к конкретному больному. Использование такой индивидуальной инструкции может повысить приверженность больного к лечению. Для оценки приверженности больного к лечению непрямыми антикоагулянтами на основании анализа данных исследования IN-RANGE разработана шкала, включающая ряд демографических, клинических, социальных и психологических параметров (табл. 2) [21]. Сумма баллов по шкале обратно пропорциональна приверженности больного к терапии. Так, при сумме баллов  $\leq 4$  аккуратно принимали варфарин 94,2% больных, а если сумма была более 8 баллов – только 70,7% больных. Таким образом, использование шкалы IN-RANGE позволяет выделить группу пациентов, которые с большей долей вероятности будут неправильно или нерегулярно принимать препарат, и следовательно, именно на них должно быть направлено внимание врача – это может быть более частое определение МНО, регулярные

Таблица 2

**Шкала оценки приверженности к терапии непрямыми антикоагулянтами  
(на основании данных исследования IN-RANGE с изменениями)**

Параметр	Баллы
Образование выше, чем среднее	+1
Курение:	
на момент опроса	+2
в анамнезе	0
никогда	0
Занятость:	
работающие	+3
пенсионеры	+2
безработные	0
нетрудоспособные < 55 лет	+3
нетрудоспособные ≥ 55 лет	+4
Отсутствие гипертонии в анамнезе	+2
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	+4
Терапия варфарином в анамнезе	+2
Нарушения когнитивной функции (индекс по шкале CCSE < 20) <sup>[28]</sup>	+3
Индекс когнитивной функции по шкале SF-36 MCS <sup>[29]</sup>	
< 25	+3
25 – 34	+2
35 – 44	+1
45 – 54	0
55 – 64	-1
65 – 74	-2
≥ 75	-3
Общее самочувствие	
плохое	+2
хорошее	+1
очень хорошее или отличное	0

беседы с больным и его родственниками.

После перенесенного кардиоэмболического инсульта предписанный режим лечения, как правило, больным соблюдается. Привержен-

ность к лечению снижается в том случае, если количество одновременно принимаемых лекарственных средств значительно, если нет хорошего психологического контакта с медперсона-

лом, принимающим участие в лечении больного, если имеются тяжелые последствия инсульта, а также в том случае, если нет осознания целесообразности проводимого лечения [22].

#### **Фармакоэкономические данные о применении антикоагулянтов**

В последнее время в России появились робкие попытки исследовать вопросы экономической эффективности применения того или иного препарата. Очевидно, подобные расчеты носят пока умозрительный характер и являются своеобразной данью моде. Тем не менее, некоторые сведения можно использовать уже сейчас. Так Ю.Б. Белоусов и соавт. проанализировали структуру затрат при лечении варфарином больных мерцательной аритмией. Авторы исходили из того, что общее число больных мерцательной аритмией, в соответствии с экстраполяцией данных эпидемиологических исследований, составляет 1 348 000. Доля нуждающихся в лечении антикоагулянтами в соответствии с общемировой практикой составляет 88%, в то время как данные регистров свидетельствуют о том, что лишь 46% получают лечение. Хотя точное количество больных мерцательной аритмией в нашей стране неизвестно, но по данным аналитических компаний в 2010 г. варфарина было продано столько, что его должно было хватить на лечение 153 000 больных, причем сюда вошли и те, кто получал препарат и по другим показаниям. В работе приводится расчет затрат в ценах 2010 г. на антикоагулянтную терапию 1 больного с мерцательной аритмией. Для учреждений системы ОМС это составляет 4058,12 руб на больного в год, в условиях консультативной поликлиники ежегодные затраты составляют 13019,05 руб, в домашних условиях с использованием услуг коммерческой лаборатории затраты возрастают до 18 648,46 руб. Если же больной использует устройство для самоконтроля МНО, то в первый год его расходы составят 40 405 руб (с учетом цены покупки аппарата), затем она упадет до 7 404,98 руб. При этом стоимость самого варфарина составляет ничтожную часть – менее 1% [23].

Интересные данные, касающиеся госпитальных затрат на проведение антикоагулянтной терапии, приводят Атау и соавт [24]. Проанализировав суммарные расходы на препарат, лабораторное и организационное обеспечение лечения варфарином и дабигатраном оказалось, что простота применения дабигатрана обойдется

больнице в существенную сумму. Так, расчетное количество пациентов, проходящих через учреждение и нуждающихся в замене варфарина на дабигатран составило 1774. Годовая стоимость лечения дабигатраном для этого числа больных составила \$4 371 136, тогда как лечение варфарином, несмотря на все сложности, обошлось бы в \$1 385 494. Очевидно, что в данном случае различия формируются исключительно высокой стоимостью дабигатрана.

Конечно, настоящий экономический анализ требует не только регистрации прямых затрат. Эффективность лечения с точки зрения экономиста складывается также из затрат на лечение побочных эффектов, средств, сэкономленных за счет предотвращения неблагоприятного исхода заболевания (в нашем случае – в основном за счет предотвращения инсульта). На выходе появляются показатели, такие, как например «стоимость предотвращенного летального исхода», или «стоимость дополнительного года жизни». Разные стандарты медицинской помощи и разная стоимость того или иного компонента ведения больного, различное происхождение денежных средств, используемых для финансирования, делают принципиально непригодными данные, рассчитанные в одной стране для применения в другой. Кроме того, накладывают свой отпечаток демографические особенности региона, особенности течения заболевания, обусловленные этническим составом популяции и т. п. [25].

Наиболее часто в фармакоэкономических исследованиях используется так называемая модель Маркова. Она позволяет сопоставлять стоимость естественного течения заболевания и стоимость при определенном вмешательстве.

Исходя из анализа составных частей стоимости лечения варфарином можно сделать вывод, что основные затраты связаны со стоимостью мероприятий по контролю его действия. В том случае, когда такой контроль не требуется, стоимость лечения будет зависеть от цены препарата. В этой ситуации интересно сравнение экономической эффективности применяемого лечения, когда стоимость препаратов примерно одинакова. Применение для предотвращения инсультов у больных мерцательной аритмией комбинации клопидогрела и аспирина (исследование ACTIVE-W) сопоставлялось с применением дабигатрана (исследование RELY). При этом авторы предполагали, что больные будут лечиться в течение 10 лет, стоимость

лечения рассчитывали исходя из тарифов фонда ОМС Санкт-Петербурга за 2011 г. На это же время брали в расчет и цену препарата. Весь срок лечения был условно разбит на трехмесячные интервалы, в течение которых, как следует из допущения авторов, маловероятно развитие более одного неблагоприятного эпизода. В соответствии с условиями расчетов развивающиеся осложнения могли вести к инвалидизации разной степени тяжести и смерти. В случае наступления неблагоприятного исхода проводилась соответствующая коррекция терапии. Хотя расчеты строились на основании данных исследований ACTIVE-W и RE-LY, гипотетический состав больных был сформирован с учетом эпидемиологических данных, полученных в Российской Федерации. В результате анализа авторов сделали вывод, что применение дабигатрана в течение 10 лет наблюдения позволяет сэконо-

мить 10 373 руб. в расчете на 1 больного. Эта экономическая выгода – следствие меньшего числа осложнений на фоне применения дабигатрана и, соответственно, меньших затрат на их лечение [26]. При сопоставлении прямых и косвенных затрат на лечение дабигатраном в сравнении с варфарином было показано, что, хотя прямые затраты при лечении варфарином значительно меньше, косвенные расходы, связанные с лечением инсультов, и общие расходы при использовании дабигатрана меньше. При этом один дополнительный год жизни обходится в сумму, равную 461 602 руб. [27].

Итак, опыт стран с развитой медицинской инфраструктурой однозначно показывает необходимость принятия организационных решений, способных сделать применение антитромботических препаратов более эффективным и безопасным.

### Литература

1. Stowasser D. A, MO'Leary K.. Understanding the Medicines Management Pathway. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 2004;Volume 34, :293-296.

2. Bajorek B. A review of the safety of anticoagulants in older people using the medicines management pathway: weighing the benefits against the risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2011;2:45-58.

3. Hall D, Buchanan J, Helms B, et al. Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care. *Pharmacotherapy* 2011;31:686-694.

4. Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Поликарпова О.А.. Методология создания и функционирования центров персонализированной антикоагулянтной терапии: взаимодействие лабораторных и клинических методов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. *Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией*, 2011;1 3-5.

5. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *European heart journal* 2012.

6. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003;15:213-216.

7. Okumura K, Komatsu T, Yamashita T, et al. Time in the therapeutic range during warfarin therapy in

Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. - A multicenter study of its status and influential factors. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 2011;75:2087-2094.

8. Lind M, Fahlen M, Kosiborod M, et al. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2012;129:32-35.

9. Rose AJ, Hylek EM, Berlowitz DR, et al. Prompt repeat testing after out-of-range INR values: a quality indicator for anticoagulation care. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2011; 4:276-282.

10. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thromboembolic complications from the national quality registry Auricula. *European heart journal* 2011; 32: 2282-2289.

11. Indicators for Quality Use of Medicines in Australian Hospitals: NSW Therapeutic Advisory Group. <http://www.ciap.health.nsw.gov.au/nswtag/> 2007.

12. Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 701-712.

13. Fitzmaurice DA, Gardiner C, Kitchen S, et al. An evidence-based review and guidelines for patient self-testing and management of oral anticoagulation. *British journal of haematology* 2005;131:156-165.

14. Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-334.
15. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *The New England journal of medicine* 2010;363:1608-1620.
16. Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* 2011;154:472-482.
17. Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008;123:381-389.
18. Sobieraj-Teague M, Daniel D, Farrelly B, et al. Accuracy and clinical usefulness of the CoaguChek S and XS Point of Care devices when starting warfarin in a hospital outreach setting. *Thromb Res* 2009;123:909-913.
19. Solvik UO, Petersen PH, Monsen G, et al. Discrepancies in International Normalized Ratio Results between Instruments: A Model to Split the Variation into Subcomponents. *Clin Chem* 2010; 56: 1618-1626.
20. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *British journal of haematology* 2011;154:311-324.
21. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Chest* 2010;137:883-889.
22. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology* 2011;77:1182-1190.
23. Белоусов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В.. Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011;7:561-566.
24. Atay JK, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber SZ. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;18:181-184.
25. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Тихомирова А.В. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну. *Фармакоэкономика* 2009;2:8-18.
26. Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю.. Фармакоэкономический анализ эффективности дабигатрана этексилата у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология* 2012;51:44-51.
27. Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю.. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012;8:37-44.
28. Jacobs JW, Bernhard MR, Delgado A, Strain JJ. Screening for organic mental syndromes in the medically ill. *Ann Intern Med* 1977;86:40-46.
29. McHorney C, Ware J, Raczek A. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-263

## Информация об авторах:

Затейщиков Дмитрий Александрович – профессор кафедры кардиологии и общей терапии МЦ Управления Делами Президента, д.м.н.  
E-mail: dz@bk.ru

Исаева Марина Юрьевна – врач-кардиолог КДЦ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.