

Мищенко Л. Н.^{1,2}, Аверков О. В.², Гордеев И. Г.¹, Левчук Н. Н.², Вечорко В. И.²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», Москва

²«ГКБ № 15 имени О. М. Филатова», Москва

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ К НАЧАЛЬНОМУ ДОЗИРОВАНИЮ ВАРФАРИНА: ВРЕМЯ НАХОЖДЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ДИАПАЗОНЕ В ПЕРИОД ПРЕБЫВАНИЯ БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ

Ключевые слова: варфарин, подбор дозы варфарина, международное нормализованное отношение (МНО), стабильное МНО, время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (Time in Therapeutic Range – TTR), шкала SAMe-TT₂R₂.

Ссылка для цитирования: Мищенко Л. Н., Аверков О. В., Гордеев И. Г., Левчук Н. Н., Вечорко В. И. Рандомизированное сравнение двух подходов к начальному дозированию варфарина: время нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне в период пребывания больных в стационаре. Кардиология. 2017;57(9):42–46.

РЕЗЮМЕ

Цель. Рандомизированное открытое сравнение среднего времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне при использовании двух подходов к начальному дозированию варфарина в период госпитализации: стандартного и с применением индивидуальных показателей больных (клинического алгоритма). **Материалы 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 МНО для всех больных составлял от 2,0 до 3,0. **Результаты.** Среднее время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (Time in Therapeutic Range – TTR) и доли целевых значений МНО в течение всего времени подбора дозы препарата оказались небольшими. TTR составило 22,4% при использовании стандартной методики и 21,4% при применении клинического алгоритма, что значительно ниже желаемых 60%. **Заключение.** Возможности по достижению целевого МНО независимо от режима дозирования варфарина в условиях стационара очень ограничены.

Mishchenko L. N.^{1,2}, Averkov O. V.², Gordeev I. G.¹, Levchuk N. N.², Vechorko V. I.²

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²City clinical hospital №15 n. a. O. M. Filatov, Moscow, Russia

RANDOMIZED COMPARISON OF TWO APPROACHES TO INITIAL WARFARIN DOSING: TIME IN THERAPEUTIC RANGE OF INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO DURING HOSPITALIZATION

Keywords: warfarin; warfarin dosing; international normalized ratio (INR); stable INR; time in therapeutic range (TTR); SAMe-TT₂R₂ score.

For citation: Mishchenko L. N., Averkov O. V., Gordeev I. G., Levchuk N. N., Vechorko V. I. Randomized Comparison of Two Approaches to Initial Warfarin Dosing: Time in Therapeutic Range of International Normalized Ratio During Hospitalization. Kardiologia. 2017;57(9):42–46.

SUMMARY

Aim. To perform a randomized, open-label comparison of average time in therapeutic range (TTR) of international normalized ratio (INR) using two approaches to initial warfarin dosing during hospitalization: the standard method and the one using individual patient characteristics (clinical algorithm - the studied approach). **Materials and methods.** We randomly assigned 60 patients with different indications for vitamin K antagonist therapy to the studied approach (n=31, intervention group) or to the standard method (n=29, control group). A target INR range for all patients was 2.0 to 3.0. **Results.** The average TTR and portions of INR values within target range during the whole time of drug dosing turned out to be small. TTR was 22.4% with standard method and 21.4% with clinical algorithm, which was well below desired 60%. **Conclusion.** The opportunities for achieving target INR in inpatient settings, regardless of warfarin dosing regimen, are limited.

Длительное применение антикоагулянтов по различным показаниям требуется многим больным. Долгое время единственным вариантом такого лечения было контролируемое по международному нормализованному отношению (МНО) применение антагонистов витамина К (АВК). Показания к использованию этих средств, основным представителем которых является варфарин, в последние годы существенно пересмотрены. У больных с фибрилляцией предсердий и венозными тромбозами/венозной тромбоземболией стало предпочтительным использование прямых антикоагулянтов (ПАК) для приема внутрь, представленных ингибиторами Ха фактора системы свертывания крови (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и ингибитором тромбина (дабигатраном). Однако АВК, несмотря на свой главный недостаток в виде необходимости изменения дозы на основании оценки коагуляции крови посредством измерения МНО, не теряют своей актуальности. Они безальтернативно нужны больным с механическими протезами клапанов сердца, являются единственным вариантом длительной антикоагуляции у больных с тяжелым (терминальным) нарушением функции почек и все еще используются вместо ПАК из финансовых соображений. Стационар традиционно считается наиболее подходящим местом для начального подбора дозы АВК. Возможность часто определять МНО и использовать парентеральный антикоагулянт, обязательный в период стартового подбора дозы АВК, служит основным аргументом для подобного подхода, а у тяжелых больных с ограниченной подвижностью, например, из-за сердечной недостаточности, может быть и единственным поводом для госпитализации. Риски, связанные с госпитализацией (стресс, внутрибольничная инфекция), и экономические ограничения заставляют существенно сокращать длительность пребывания больных в стационаре. В этих условиях быстрый выход на стабильную лечебную дозу АВК становится все более актуальной проблемой. Среди активно изучаемых и внедряемых подходов – алгоритмы подбора и контроля дозы АВК, основанные на индивидуальных клинических характеристиках больного, иногда дополняемых показателями персональных генетических особенностей фармакокинетики варфарина [1, 2].

Ранее нами были представлены результаты проспективного открытого рандомизированного сравнения, выполненного в 2014 г. в пределах одного стационарного кардиологического отделения городской больницы [3]. Сравнивались два подхода к дозированию варфарина: стандартный, подразумевающий одинаковую стартовую дозу и последующие ее изменения на основании определения МНО, и подход с использованием клинического алгоритма, учитывающего перед назначением и изменением дозы индивидуальные характеристики больного.

В первичной публикации [3] приведены результаты сравнения быстрого достижения целевых значений МНО и лабораторных аспектов безопасности (частота достижения значений МНО выше 4,0). Выяснилось, что добиться стабильных желаемых значений МНО в условиях современной продолжительности пребывания в стационаре удалось у очень небольшого числа больных в обеих группах. Спорным преимуществом для теоретически более перспективного клинического алгоритма были более короткое время до достижения этих значений и меньшая частота развития лабораторных признаков избыточного действия варфарина в виде значения МНО более 4.

В качестве наиболее информативного показателя эффективности длительного лечения АВК предлагается оценка времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (time in therapeutical range – TTR), которое должно составлять не менее 60%. Под терапевтическим диапазоном при этом, как правило, понимаются значения МНО от 2 до 3. Этот показатель может быть рассчитан как для отдельного больного, так и усредненно для группы больных. Именно TTR в последние годы используется в качестве главной характеристики качества лечения АВК в крупных клинических исследованиях. Расчет TTR производится по достаточно сложной формуле [4]. Данный подход учитывает не только число целевых значений МНО за определенный период времени, но и интервалы между измерениями МНО, что более точно отражает пребывание больного в состоянии оптимальной антикоагуляции. Данный метод известен уже почти 25 лет, но широкое применение нашел только в последние годы, во многом из-за необходимости дополнительного подтверждения качества лечения АВК в крупных клинических исследованиях. Более того, в это же время были предприняты попытки создания моделей, прогнозирующих вероятность получения у конкретного больного желаемого значения TTR. Достаточно хорошо зарекомендовала себя в ряде клинических исследований шкала SAME-TT₂R₂ [5].

Целью настоящей работы было сравнение TTR в период пребывания в стационаре при использовании двух различных подходов к дозированию варфарина: стандартного и использующего индивидуальные характеристики больных, названного нами клиническим алгоритмом.

Материал и методы

Детальная характеристика больных, критерии их отбора в исследование, сравниваемые алгоритмы дозирования варфарина и результаты сравнения по первичным конечным точкам эффективности (время до достижения стабильного целевого МНО) и безопасности (доля значений МНО выше 4) представлены нами ранее [3].

Исследование было проспективным открытым рандомизированным. Больных распределяли методом конвер-

тов с блоками 2х2. Основным критерием включения была необходимость в длительном лечении антикоагулянтам для приема внутрь. Из 296, включенных в скрининг больных в сравнительное исследование были включены 60 (20,3%), средний возраст $70 \pm 10,7$ года. Среди больных преобладали мужчины (58,3%). Поводом для назначения варфарина были фибрилляция или трепетание предсердий, тромбоз полости левого желудочка, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз эмболия ветвей легочной артерии. Страдали гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью 2А – 2Б стадии по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко и II–IV функционального класса по классификации NYHA 95% больных. Кроме того, у 40% больных имелось нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD менее 60 мл/мин/1,73 м².

В группу изучаемого подхода (группу клинического алгоритма, далее группу вмешательства) рандомизирован 31 человек, а в группу с использованием стандартного подхода (далее группу контроля) – 29 человек.

Из-за небольшого числа больных и простой рандомизации полного равновесия по исходным характеристикам между группами добиться не удалось. Статистически значимые различия между группами наблюдались в отношении распределения пациентов по полу (в группе контроля преобладали мужчины, в то время как в группе вмешательства число мужчин и женщин 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).

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).

Протромбиновое время для оценки МНО определялось в цитратной плазме больных с использованием тромбопластина на основе рекомбинантного тканевого фактора человека (RecombiPlasTin 2G, Instrumental Laboratory Company, США). Международный индекс чувствительности для данного реагента составляет 1,0. Целевой диапазон МНО для всех больных составлял от 2,0 до 3,0, а абсолютное целевое значение – 2,5.

Под стандартным подходом подразумевался традиционный алгоритм, регламентируемый инструкцией по применению препарата и широко применяемый в 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 1 раз в 3 дня. Коррекция дозы варфарина происходила в зависимости от уровня МНО в день определения МНО или на следующий день.

В качестве сравниваемого подхода к дозированию варфарина использовалась методика, учитывающая клинические особенности больных [1]. 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 расчете необходимой дозы варфарина учитывались доза препарата на протяжении ближайших 5 дней, необходимый целевой уровень МНО, а также следующие показатели: возраст, раса, масса тела, рост, курение, наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоз эмболии ветвей легочной артерии, сахарного диабета, нарушения мозгового кровообращения в прошлом, прием амиодарона и флувастатина. Формулы для расчета необходимой дозы варфарина представлены в предыдущей публикации [3].

Индивидуальный показатель TTR рассчитывали по методике Rosendaal, используя свободно доступный калькулятор – <http://www.healthcaresystemsolutions.com/index.php/downloads/excel-template-for-rosendaal-method-time-in-therapeutic-range-calculations/>.

Кроме TTR, для дополнительной характеристики больных (вероятности оптимальной антикоагуляции на фоне терапии варфарином) рассчитывали индекс SAME-TT₂R₂ [5]. При использовании данной шкалы за наличие определенного показателя присваивается либо 1, либо 2 балла (S – Sex – женский пол – 1 балл; A – Age – возраст – моложе 60 лет – 1 балл; Me – Medical history – сопутствующие заболевания – наличие как минимум двух: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца/перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инсульт, заболевания легких, болезни почек или печени – 1 балл; T – treatment – препараты, используемые для контроля ритма (в первую очередь амиодарон), – 1 балл; T – tobacco use – курение – 2 балла; R – race – неевропеоидная раса – 2 балла). Если число баллов по этой шкале не превышает 2, можно ожидать устойчивого МНО и хорошего клинического эффекта от приема варфарина. Наличие 2 баллов и более свидетельствует о низкой вероятности оптимальной антикоагуляции.

Результаты и обсуждение

TTR в оцениваемой популяции больных оказался, как и доля целевых значений МНО, очень невысоким и одинаковым для обеих групп: 22,4% при использо-

вании стандартной методики подбора дозы варфарина и 21,4% при применении клинического алгоритма. Это значительно меньше цифр, полученных в других работах. Например, в исследовании EU-РАСТ TTR составил 67 и 60% в разных группах [2], в исследовании CoumaGen-II – 69 и 58% [6], в исследовании COAG – 45% в обеих группах [1]. В крупных клинических исследованиях, в которых варфарин сравнивался с ПАК, таких как RELY [7], ROCKET-AF [8], ARISTOTLE [9], показатель TTR в группе получавших варфарин составил 64, 55 и 62% соответственно. Однако во всех этих крупных исследованиях анализировались значения МНО, зарегистрированные за значительно более продолжительный отрезок времени. В нашем исследовании это был только период пребывания больных в стационаре.

Индивидуальный показатель TTR более 60% отмечен только у 1 (3%) больного в группе контроля и у 4 (13%) в группе вмешательства. При этом TTR, равный 0 (все индивидуальные показатели МНО в период пребывания в стационаре находились за пределами целевых значений), был обнаружен только у 2 (7%) больных из группы контроля и у каждого третьего из группы клинического алгоритма – 11 (36%).

Причина низкого среднего показателя TTR, как и небольшой доли целевых значений МНО и небольшого числа пациентов, достигших стабильного МНО, в первую очередь, связана со сравнительно непродолжительным периодом вмешательства. Время подбора дозы варфарина в обеих группах составляло в среднем 12 дней (11 дней в группе вмешательства и 13 в группе контроля), что существенно меньше подобного времени, потребовавшегося для подбора дозы варфарина в крупных клинических исследованиях. Например, в исследовании COAG время подбора дозы варфарина составило 28 дней. Для сравнения в небольшом исследовании MARSCHFIELD, в котором время наблюдения было сходным с временем в нашем исследовании (14 дней), показатель TTR в обеих группах превышал аналогичный показатель в нашей работе, однако оказался также невелик – 29% в группе фармакогенетического подхода и 30% в группе клинического подхода [10].

Низкие показатели TTR могут быть связаны также с особенностями включенных в исследование больных. У большинства обследованных нами пациентов имелось несколько сопутствующих заболеваний, и пациенты нуждались в приеме нескольких лекарств. Средняя оценка по шкале SAMe-TT₂R₂ у больных, включенных в наше исследование, составила 2,13 балла в группе клинического алгоритма и 2,10 балла в группе контроля. Достоверных различий между группами по данному показателю не выявлено. Значение этого индекса, равное или менее 2 (указывает на высокую вероятность стой-

кого удержания целевого МНО), было отмечено только у 10 (34%) больных группы контроля и у 6 (19%) больных группы вмешательства.

По результатам, полученным нами, можно сделать вывод о том, что задача добиться стабильного МНО в отведенное госпитализацией время у большинства больных, получающих варфарин в стационаре de novo, оказывается недостижимой. Это связано, в первую очередь, с особенностями больных, нуждающихся в назначении антикоагулянта (сочетание нескольких заболеваний, курение, необходимость в приеме амиодарона и пр.), что выражалось достаточно высокой средней оценкой по шкале SAMe-TT₂R₂ (более 2,0 баллов). Независимо от используемого подхода к дозированию варфарина это приводило к недостаточно адекватному контролю МНО, что проявлялось, в том числе, низкими индивидуальными показателями TTR. Цель в виде достижения стабильного МНО в стационаре оказывается все менее реалистичной в условиях настойчивых требований по сокращению длительности госпитализации. Эти обстоятельства заставляют лишний раз вспомнить о том, что альтернативой АВК являются ПАК, не требующие контроля МНО, подбора дозы и допускающие выписку больного фактически в день назначения препарата.

Заключение

Результаты подбора дозы варфарина в стационаре с помощью любого из сравниваемых подходов удручают. Приемлемый (высокий) показатель времени нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (более 60%) выявлен в единичных случаях. Средние значения этого показателя в период пребывания больных в стационаре были низкими (чуть выше 20%) и сопоставимыми при использовании двух различных подходов к дозированию варфарина. Значительное число включенных нами больных имело высокую оценку по шкале SAMe-TT₂R₂, что указывает на низкую вероятность удержания международного нормализованного отношения в целевом диапазоне. Все указанное заставляет искать альтернативу антагонистам витамина К, как минимум в обсуждаемом клиническом варианте (необходимость подбора дозы варфарина в период госпитализации). Наиболее очевидная альтернатива – применение одного из доступных прямых антикоагулянтов. Использование, апиксабана, дабигатрана или ривароксабана позволяет не озадачиваться титрованием дозы и выписывать больных в кратчайшие сроки. В случае же принятия решения о вынужденном назначении варфарина, например, у больных с механическим клапаном сердца, результаты представленной работы дают осно-

вания полагать, что клинический алгоритм, несмотря на скромность выявленных преимуществ [3], представляется неплохой альтернативой рутинному методу титрования дозы препарата. Окончательно судить

о клинических преимуществах данного алгоритма возможно только по результатам исследования с достаточным материалом для оценки клинических конечных точек и необходимым числом больных.

Сведения об авторах:

Мищенко Л. Н. – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва; врач-кардиолог «ГКБ №15 им. О. М. Филатова», Москва.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Гордеев И. Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

«ГКБ №15 им. О. М. Филатова», Москва

Аверков О. В. – д.м.н., зам. гл. врача больницы.

Левчук Н. Н. – зав. клинико-диагностической лабораторией.

Вечорко В. И. – к.м.н., гл. врач больницы.

E-mail: oleg.averkov@gmail.com

Information about the author:

City clinical hospital №15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia

Oleg V. Averkov – MD.

E-mail: oleg.averkov@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kimmel S.E., French B., Kasner S.E. et al. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *N Engl J Med* 2013;369 (24):2283–2293.
2. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369 (24):2294–2303.
3. Mishhenko L.N., Averkov O.V., Gordeev I.G. et al. Randomized comparison of two approaches to warfarin dosage in cardiovascular hospital section. *Russian Journal of Cardiology* 2015;8 (124):111–122. Russian (Мищенко Л. Н., Аверков О. В., Гордеев И. Г. и др. Рандомизированное сравнение двух подходов к дозированию варфарина в условиях кардиологического стационара. *Российский кардиологический журнал* 2015;8 (124):111–122).
4. Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J., Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69 (3):236–239.
5. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B. et al. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin: The SAMe-TT2R2 Score. *Chest* 2013;144 (5):1555–1563.
6. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M. 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.
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361 (12):1139–1151.
8. Singer D.E., Hellkamp A.S., Piccini J.P. et al. Impact of Global Geographic Region on Time in Therapeutic Range on Warfarin Anticoagulant Therapy: Data From the ROCKET AF Clinical Trial. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2013;2 (1):e000067. doi:10.1161/JAHA.112.000067
9. Al-Khatib M.L., 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;34:2464–2471.
10. Burmester J.K., Berg R.L., Yale S.H. et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. *Genet Med* 2011;13 (6):509–518.

Поступила 08.06.17 (Received 08.06.17)