

21. Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int. J. Neurosci.* 2013; 123; 7: 444–449.
22. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 264–269.
23. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann. NY Acad Sci.* 1994; 717: 253–269.
24. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 87–89.
25. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 3: 35–36.
26. Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Вашкевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 5: 2: 58.
27. Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ). *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2012; 3: 2: 10–14.

28. Левин О.С., Батукаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями. *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова.* 2009; 109: 11: 42–46.
29. Mandat T., Wilk A., Manowiec R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury. *Neurol. Neurochir.* 2003; 37: 6: 1231–1238.
30. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005; 36: 1218–1226.
31. Шмырев В. И., Крыжановский С. М. Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журн. неврол. и психиатр.* 2008; 12: 46–49.
32. Mandat T., Wilk A., Manowiec R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury. *Neurol. Neurochir.* 2003; 37: 6: 1231–1238.
33. Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом. *Фарматека.* 2013; 9: 79–83.
34. Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др. Применение препаратов Нейрокс и Церетон в комплексном лечении cerebrovascularных заболеваний. *РМЖ.* 2011; 12: 764–767.

Поддержания целевых значений международного нормализованного отношения при применении антагонистов витамина К: клиническое значение и практические подходы

И.С.Явелов
Кафедра клинической фармакологии
РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

В обзоре рассматривается роль поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в границах целевого диапазона при применении антагонистов витамина К. Охарактеризованы факторы, способствующие и препятствующие поддержанию целевых значений МНО. Особое внимание уделено значению самостоятельного контроля МНО.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, международное нормализованное отношение, самостоятельный контроль, самостоятельный подбор дозы.

Maintaining International Normalized Ratio within Therapeutic Range Using Vitamin K Antagonists: Clinical Value and Practical Approaches

I.S.Yavelov
Department of Clinical Pharmacology,
N.I.Pirogov Russian National Research
Medicine University, Moscow

The paper reviews the role of international normalized ratio (INR) maintaining at target level using vitamin K antagonists. It describes factors that might promote or inhibit INR maintaining. Special attention is paid to the skills of INR self control.

Keywords: vitamin K antagonists, INR, self control, self-monitoring, self dose titration.

Антагонисты витамина К (АВК) широко используются в профилактике и лечении тромбоемболических осложнений. Им нет альтернативы при механических протезах клапанов сердца, выраженном митральном стенозе, тяжелой почечной недостаточности и других многочисленных ситуациях, когда новые, более простые в применении, пероральные антикоагулянты противопоказаны, не изучены, не могут использоваться по иным соображениям, или клиническая ситуация требует контроля уровня антикоагуляции.

Из-за непредсказуемой выраженности эффекта у конкретного больного АВК нельзя принимать без коагулологического контроля, и методом такого контроля является определение Международного нормализованного отношения (МНО). При этом критически важно не только как можно скорее добиться целевых значений МНО в начале подбора до-

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

зы, но и поддерживать этот показатель в границах целевого диапазона весь срок использования АВК, которые во многих случаях приходится принимать пожизненно. Очевидно, последняя задача наиболее трудна.

Время поддержания МНО в границах целевого диапазона – основной критерий качества лечения АВК. Ненадлежащие значения этого показателя сопряжены с повышенным риском тромбоэмболических осложнений (когда МНО становится выше желаемого) и серьезных кровотечений (когда МНО становится выше 3,5) [1, 2]. Если МНО опускается ниже 2,0, эффективность АВК очень быстро падает, и в итоге терапевтическое вмешательство легко превращается в имитацию.

Наибольшее число доказательств важности поддержания целевого МНО получено при применении АВК для профилактики инсульта и сердечных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Так, в повседневной врачебной практике (по данным регистра GARFIELD, включавшего сведения о 9971 больных) частота инсульта, крупных кровотечений и смертность в ближайший год после выявления фибрилляции предсердий были существенно ниже, когда время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло не менее 60% (0,86 против 1,34, 0,55 против 1,0 и 0,86 против 1,72%, соответственно) [3]. Анализ баз данных исследований SPORTIF III и IV продемонстрировал, что наименьшая частота тромбоэмболических осложнений, крупных кровотечений (включая геморрагический инсульт) и смертность ожидаются, когда время нахождения МНО в целевом диапазоне превышает 75% (см. таблицу) [4]. Кроме того, было показано, что АВК превосходили по эффективности антиагреганты (сочетание ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) только в случаях, когда время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло как минимум 65% [5].

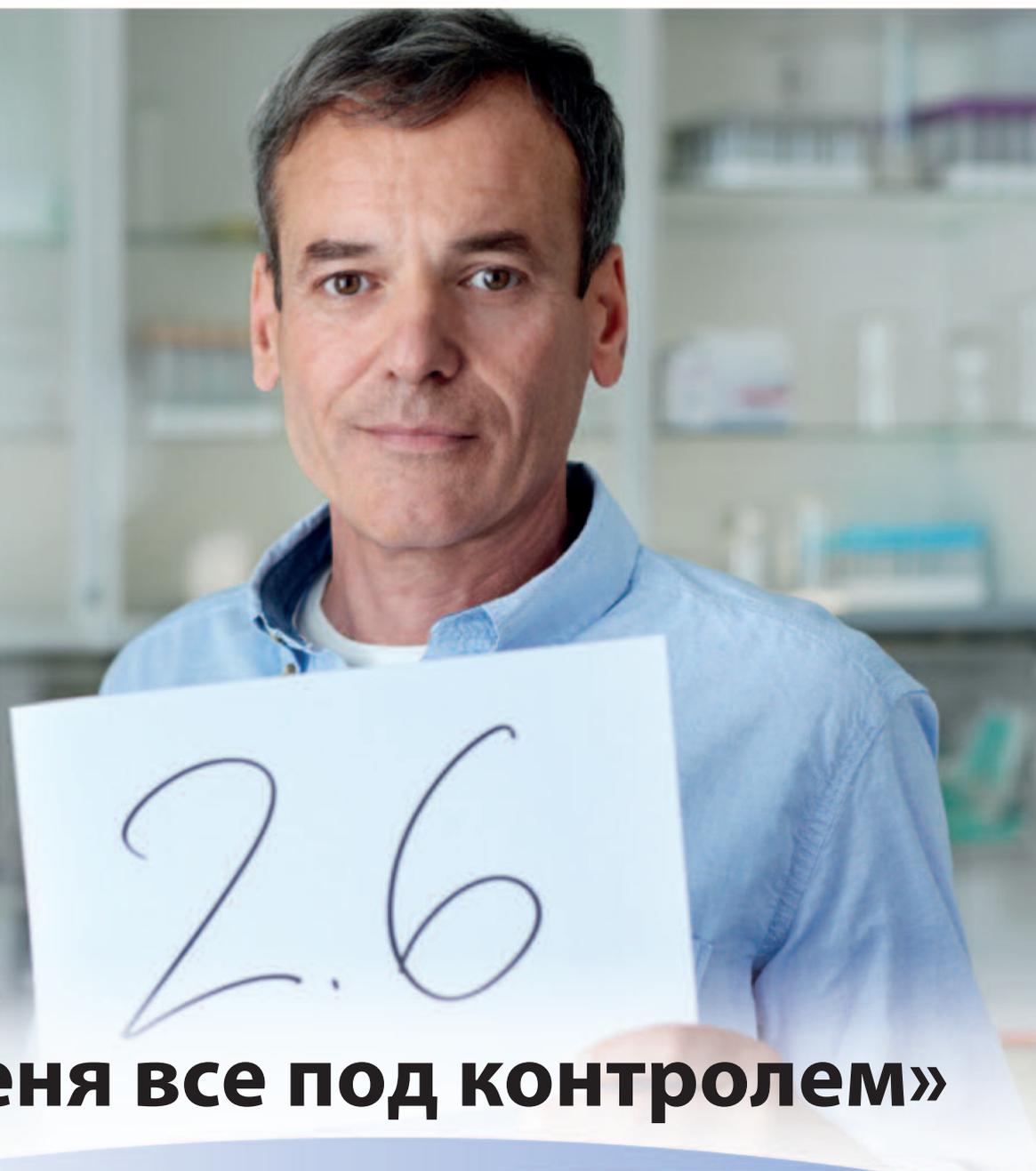
Такая же закономерность отмечена у больных с тромбоэмболией легочной артерии по сравнению с временем нахождения МНО в границах целевого диапазона не менее 75%: риск смерти в ближайший год достоверно увеличивается в 3,8 раз, если указанный показатель составлял 40–49%, и в 8 раз, когда он не превышал 40% [6].

Аналогичные наблюдения имеются при механических протезах митрального и аортального клапана – выживаемость больных была существенно хуже, если вариабельность целевых значений МНО превышала 30% [7].

В настоящее время в начале подбора дозы рекомендуют контролировать МНО ежедневно или один раз в несколько дней, затем при терапевтических значениях МНО – 2–3 раза в неделю в течение 1–2 нед, а в дальнейшем при сохраняющемся стабильном МНО – 1 раз в 4 нед и в итоге 1 раз в 3 мес [1, 8]. Более частая оценка МНО требуется при нестабильных значениях показателя, появлении кровоточивости, наличии серьезного заболевания печени, существенном изменении тяжести основного заболевания и/или присоединении интеркуррентных заболеваний, изменении доз или прекращении использования лекарственных средств, взаимодействующих с АВК, серьезных изменениях в характере питания и употреблении алкоголя, а также недостаточной приверженности к лечению. Если необходимо, для увеличения времени нахождения МНО в границах целевого диапазона предлагают определять МНО еженедельно [9].

Существуют многочисленные свидетельства, что самым опасным периодом является начало использования АВК. Причем, по имеющимся данным, он не ограничивается первоначальным подбором дозы, когда впервые два дня подряд удается получить близкие значения МНО в границах целевого диапазона, а продолжается от 1 до 3 мес. Так, по данным крупного популяционного исследования, включавшего 125 195 больных с фибрилляцией предсердий в возрасте как минимум 65 лет, частота кровотечений, ставших причиной госпитализации или обращения в отделения неотложной помощи (в том числе внутричерепных), в первые 30 дней после начала подбора дозы АВК была выше, чем в последующие 5 лет [10]. По-видимому, наряду с выявлением больных с нераспознанным возможным источником серьезного кровотечения, это может быть связано с существенными колебаниями МНО. Кроме того, наряду с кровотечениями частый выход МНО за границы целевого диапазона мог обусловить и более высокую частоту ишемического инсульта в 1-й месяц после начала подбора дозы варфарина при неклапанной фибрилляции предсердий, отмеченную в другом крупном эпидемиологическом исследовании [11]. Есть также сообщения о более высокой частоте крупных кровотечений в первые 3 мес после начала подбора дозы АВК у больных с фибрилляцией предсердий [12, 13]. С другой стороны, по данным 40 исследований с применением АВК для лечения венозных тромбоэмболических осложнений, включавших в совокупности 26 064 больных, время нахождения МНО в границах целевого диапазона в 1-й месяц после начала лечения составляло всего 54%, с 1 по 3-й месяц – 56%, а с 4 по 12-й месяц увеличилось до 75% [14]. Очевидно, что совокупность подобных фактов указывает на необходимость достаточно тщательного контроля МНО и возможной коррекции дозы антагониста витамина К в первые месяцы после начала подбора дозы. Однако в это время больные уже находятся на амбулаторном лечении, когда доступность регулярного контроля МНО и частого общения с медперсоналом может оказаться серьезно ограничена.

Помимо указанных соображений есть свидетельство нежелательности замены препарата варфарина одного производителя на препарат варфарина другого производителя [15]. Так, при ретроспективном анализе сведений о 37 756 больных с фибрилляцией предсердий в базе данных страховых компаний США, включающей сведения о выписанных рецептах, оказалось, что любая смена производителя варфарина в процессе лечения была сопряжена с повышенным риском возникновения геморрагических осложнений, с одной стороны, и тромботических – с другой, по сравнению с продолжением выписки рецептов на препарат одного и того же производителя (оригинальный или генерик). Эта закономерность проявлялась наиболее отчетливо у больных с достаточно тяжелой сопутствующей патологией (значениями индекса сопутствующих заболеваний Charlson ≥ 3). Очевидно, такой результат заставляет сомневаться, по крайней мере, в сопоставимости доз препаратов варфарина разных производителей, необходимых для поддержания целевых значений МНО. По-видимому, переход на препарат варфарина другого производителя требует повторной оценки МНО и при необходимости коррекции дозы лекарственного средства. Данное обстоятельство делает крайне нежелательным «механическую» (и по сути бесконтрольную) замену препарата варфарина (в частности, на уровне аптеки), когда о произошедшем не ставится в известность лечащий врач.



«У меня все под контролем»



CoaguChek® XS — портативный прибор для контроля МНО дома пациентами с протезированными клапанами сердца и мерцательной аритмией*

* Международное нормализованное отношение.

Центр Обслуживания Клиентов CoaguChek® +7 800 100 19 68. www.coaguheck.ru
 CoaguChek® и Потому что это моя жизнь являются товарными знаками Roche. © Рош 2013.
 ООО «Рош Диагностика Рус», 115114, Россия, г. Москва, ул. Летниковская, 2, с. 2, БЦ «Вивальди Плаза»
 Товар сертифицирован. Рег. уд. ФС № 2006/596 от 02.05.06.
 Реклама

КоагуЧек®
 Потому что это моя жизнь



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

Частота неблагоприятных исходов при использовании варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в зависимости от времени нахождения МНО в границах целевого диапазона: ретроспективный анализ исследований SPORTIF III и IV (число событий на 100 человеко-лет) [4]			
Неблагоприятные исходы	Доля времени с МНО 2–3		
	<60%	60–75%	>75%
Инсульт или артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	2,12	1,42	0,96
Инфаркт миокарда	1,29	0,97	0,70
Крупные кровотечения	3,67	1,61	1,47
Геморрагический инсульт	0,20	0,28	0,06
Смертность	4,30	1,67	1,72

Все это указывает на крайнюю важность обеспечения возможности своевременного определения МНО для принимающих АВК и доступности инструкций по надлежащей коррекции дозы препаратов, если в ней возникнет необходимость.

На практике, за исключением некоторых стран с хорошо налаженной службой патронажа больных, получающих АВК (Швеция), частота поддержания надлежащего времени нахождения МНО в границах целевого диапазона бывает неприемлемо низкой. Так, даже в рамках недавно законченных международных контролируемых клинических исследований по профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий, для участия в которых отбирались учреждения и специалисты с достаточно высокой квалификацией, а в дальнейшем предпринимались усилия по поддержанию качества лечения АВК, время нахождения МНО в границах целевого диапазона в целом не достигало 70%. При этом, если в лучшем случае (в Швеции) оно приближалось к 80%, то в некоторых странах этот показатель не достигал 50% (в РФ был ниже 60%) [16–18]. В более широкой повседневной врачебной практике качество лечения АВК обычно оказывается намного хуже. Например, по данным метаанализа 8 исследований у больных с фибрилляцией предсердий, выполненных в США и включавших в совокупности 22 237 больных, получавших варфарин, время нахождения МНО в границах целевого диапазона при наблюдении больных врачами общей практики составило в среднем 51% и даже в коагуляционных клиниках доходило только до 63% [19].

В итоге очевидно, что сложившаяся на сегодняшний день ситуация требует серьезного улучшения.

Организация контроля лечения АВК. Наиболее распространенный подход к контролю лечения АВК – определение МНО в медицинском учреждении или медицинской лаборатории с последующим посещением врача, принимающего решение о величине дальнейшей дозы препарата. Слабые места подобной организации очевидны. Среди них необходимость личного визита больного, по меньшей мере, для забора крови и возможности существенных задержек (как до получения значений МНО, так и принятия решения о необходимости коррекции дозы препарата). Кроме того, важно обеспечить надлежащие условия хранения крови до проведения анализа и регулярно осуществлять контроль качества измерений в лаборатории, поскольку несоблюдение этих условий способно существенно исказить истинное значение МНО. Указанных ограничений стремятся избежать при заборе крови на дому, за счет передачи результата определения МНО врачу без участия больного, автоматизированных систем обработки данных и телефонных оповещений больного (звонки, рассылки коротких сообщений) без необходимости визита в медицинское учреждение. Организуются специальные службы («коагуляционные» кабинеты и клиники), способные накап-

ливать информацию о больных, получающих АВК, осуществлять квалифицированный и систематический мониторинг состояния конкретного больного и своевременно корректировать дозу АВК. Создание централизованных систем патронажа способно существенно увеличить время поддержания МНО в границах целевого диапазона, хотя и требует согласованных организационных усилий, а также доброй воли и энтузиазма специалистов, понимающих важность существующей проблемы [20].

Еще одна возможность организации лечения АВК – определение МНО самим больным с помощью портативных приборов. При сопоставимом качестве оценки МНО он позволяет существенно упростить и ускорить получение результата по сравнению с анализом крови в лаборатории [8, 9, 21, 22].

В 2006 г. появился метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований, включавших 3049 больных, получавших АВК после установки механических протезов клапанов сердца или в связи с наличием фибрилляции предсердий [23]. По сравнению со стандартным подходом к подбору дозы АВК, самостоятельное определение МНО способствовало достоверному снижению риска тромбоэмболических осложнений, крупных кровотечений и общей смертности (на 65, 35 и 39%, соответственно). При сочетании самостоятельного контроля МНО с самостоятельной коррекцией дозы АВК отмечалось достоверное снижение риска тромбоэмболических осложнений и смерти (на 73 и 69%, соответственно) при том, что риск крупных кровотечений существенно не менялся. Одновременно повышалось время нахождения МНО в границах целевого диапазона.

Похожий результат дал метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований, включавших в совокупности 4723 больных [24]. При самостоятельном определении МНО отмечалось достоверное снижение риска тромбоэмболических осложнений – на 53%, крупных кровотечений – на 44% и общей смертности – на 45%. При сочетании самостоятельного контроля МНО с самостоятельной коррекцией дозы АВК имелась тенденция к снижению частоты тромбоэмболических осложнений при отсутствии существенных преимуществ по влиянию на частоту крупных кровотечений и смертность. В большинстве исследований самостоятельное определение МНО способствовало увеличению среднего времени нахождения МНО в границах терапевтического диапазона.

В 2012 г. опубликован еще один метаанализ, включавший индивидуальные сведения о 6417 больных с механическими протезами клапанов сердца или фибрилляцией предсердий, включенных в 11 рандомизированных клинических исследований [25]. В целом при самостоятельном контроле МНО отмечено достоверное снижение риска тромбоэмболических осложнений на 49% при отсутствии существенного воздействия на кровотечения или общую

смертность. Результат не зависел от того, как осуществлялся подбор дозы АВК в группе контроля – врачами первичного звена или в коагуляционной клинике. Преимущество по частоте тромбоэмболических осложнений прослеживалось в основном у больных в возрасте до 75 лет (особое преимущество отмечалось у лиц моложе 55 лет) и было более выраженным при механических протезах клапанов сердца, а также сочетании самостоятельного контроля МНО с самостоятельной коррекцией дозы АВК. Вместе с тем ни один из указанных факторов не сказался на различиях по частоте крупных кровотечений и смерти. Важно, что самостоятельное мониторирование МНО было достаточно безопасным даже у больных старческого возраста (≥ 75 и ≥ 85 лет). В целом при самостоятельном мониторировании МНО имела тенденция к большему времени нахождения МНО в границах целевого диапазона.

Таким образом, эти результаты свидетельствуют, что самоконтроль МНО способен принести ощутимую клиническую пользу и достаточно безопасен, в том числе у больных преклонного возраста. Есть свидетельства, что подобный подход способен также улучшить качество жизни [9]. Возможно, потеря ряда преимуществ самоконтроля МНО при самостоятельной коррекции дозы АВК может свидетельствовать о ненадлежащих решениях, принимаемых некоторыми больными в данной ситуации, и указывать на целесообразность более квалифицированного подхода (по крайней мере, в случаях, когда больной не в состоянии достаточно хорошо освоить методику самостоятельного подбора дозы АВК).

Имеется также возможность автоматической передачи информации портативными приборами по телефону или через Интернет. Это облегчает получение данных о текущем МНО у больных, принимающих АВК, и на основании сведений об их заболевании, сопутствующем лечении, других индивидуальных особенностях, а также предшествующих изменениях МНО позволяет создавать централизованные системы принятия решений о необходимости коррекции доз препаратов, в том числе автоматизированных. Системы патронажа больных с использованием таких возможностей работают в ряде стран и, по результатам проведенных исследований, применение автоматизированных подходов позволяет обеспечить время нахождения МНО в границах целевого диапазона вплоть до 80% и может способствовать улучшению качества жизни [26].

Основное ограничение самостоятельной оценки МНО при помощи портативных приборов – необходимость освоения методики определения, что с учетом контингента больных, получающих АВК, возможно далеко не всегда. Однако, если это осуществимо, современные рекомендации отдают предпочтение именно самостоятельному контролю МНО [1, 8, 9].

Свидетельством признания важности самостоятельного контроля МНО является компенсация затрат на портативный прибор и/или расходные материалы у отдельных категорий больных страховыми компаниями во многих странах Европы и в США (<http://www.ismaar.org/index.php?id=24>). Существуют объединения и организации врачей и пациентов, разъясняющие подходы, применяемые при самоконтроле МНО. Например, в Европе действует ISMAAR – Международная ассоциация больных, по самостоятельному мониторированию пероральных антикоагулянтов (<http://www.ismaar.org/>), в Великобритании ACSMA – Альянс по самостоятельному мониторированию антикоагуляции (<http://www.acsma.org.uk/>).

Заключение

Ключевой показатель, характеризующий эффективность и безопасность применения антагонистов витамина К – время нахождения МНО в границах целевого диапазона. Существенно улучшить качество поддержания необходимого уровня антикоагуляции на антагонистах витамина К позволяет организация систем патронажа больных, а также использование самостоятельного контроля МНО с помощью портативных устройств в случаях, когда большого или его ближайшее окружение можно обучить методике выполнения этой процедуры.

Литература

- Holbrook A., Schulman S., Witt D.M. et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: Suppl: e152S–e184S.
- Lane D.A., Lip G.Y. H. Anticoagulation intensity for elderly atrial fibrillation patients: Should we use a conventional INR target (2.0 to 3.0) or a lower range? *Thromb Haemost.* 2010; 103: 254–256.
- Poor Control of Anticoagulant Therapy Leads to Increased Adverse Events for Patients with Atrial Fibrillation (AF). Доступно в Интернет по адресу <http://www.prnewswire.com/news-releases/poor-control-of-anticoagulant-therapy-leads-to-increased-adverse-events-for-patients-with-atrial-fibrillation-af-177698211.html>.
- White H.D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 239–245.
- Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J. et al.; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008; 118: 2029–2037.
- Fang M.C., Fan D.; Witt D.M., et al. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study. *Circulation.* 2013; 128: A12186.
- Butchart E.G., Payne N., Li H.H. et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123: 715–723.
- Atrial fibrillation and heart valve disease: self-monitoring coagulation status using point-of-care coagulometers (the CoaguChek XS system and the INRatio2 PT/INR monitor). *Diagnostics guidance.* Published 24 September 2014; nice.org.uk/guidance/dg14.
- Ansella J., Jacobson A., Levyc J. et al. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol.* 2005; 99: 37–45.
- Gomes T., Mamdani M.M., Holbrook A.M. et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ.* 2013; 185: E121–127.
- Azoulay L., Dell’Aniello S., Simon T.A. et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J.* 2014; 35: 1881–1887.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367: 1903–1912.
- Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., Henault L.E., Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007; 115: 2689–2696.
- Erkens P.M., ten Cate H., Büller H.R., Prins M.H. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7: e42269.
- Ghate S.R., Biskupiak J.E., 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.

16. Wallentin L., Lopes R.D., Hanna M. et al., on behalf of the ARI-STOTLE Investigators. Efficacy and Safety of Apixaban Compared with Warfarin at Different Levels of Predicted INR Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2013; 127: 2166–2176.

17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883–891.

18. Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D. et al., on behalf of the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet.* 2010; 376: 975–983.

19. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., Coleman C.I. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *Manag Care Pharm.* 2009; 15: 244–252.

20. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином. *Трудный пациент.* 2013; 11 (4): 27–29.

21. Gardiner C., Williams K., Mackie I.J., Machin S.J., Cohen H. Patient self-testing is a reliable and acceptable alternative to laboratory INR monitoring. *Br J Haematol.* 2005; 128: 242–247.

22. Вавилова Т.В., Белявская О.О., Крупоткина И.Г., Мнускина М.М. Возможность портативных экспресс-коагулометров в контроле терапии варфарином. *Лабораторная диагностика.* 2015; 5: 2–4.

23. Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006; 367: 404–411.

24. Garcia-Alamino J.M., Ward A.M., Alonso-Coello P. et al. Self monitoring and self management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 4: Art. No. CD003839. Doi:10.1002/14651858.CD003839.pub2.

25. Heneghan C., Ward A., Perera R. et al., and The Self-Monitoring Trialist Collaboration. The Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012; 379: 322–334.

26. Bussey H.I. Transforming oral anticoagulation by combining international normalized ratio (INR) self testing and online automated management. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31: 265–274.

Место лефлуномида в современной стратегии лечения ревматоидного артрита

Е.В. Орлова
НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой

В статье обсуждается место лефлуномида в современной стратегии лечения ревматоидного артрита в виде монотерапии и в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: лефлуномид, ревматоидный артрит, лечение.

Leflunomide in the Current Treatment Strategy of Rheumatoid Arthritis

Е.В. Орлова
V.A. Nasonova Science and Research Institute
for Rheumatology, Moscow

The paper discusses leflunomide application in the novel schemes of the treatment of rheumatoid arthritis in monotherapy, as well as in combination with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Keywords: leflunomide, rheumatoid arthritis, treatment.

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1, 2]. РА является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием человека, его встречаемость среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин 65 лет – около 5%), соотношение женщин к мужчинам – 2–3:1 [2]. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания приходится на 30–55 лет.

Терапия РА наиболее эффективна в рамках небольшого по времени промежутка в начале болезни – «окна возможностей» («window of opportunity»). Эффективность раннего назначения базисной медикаментозной терапии РА подтверждается большей частотой развития ремиссии заболевания [3–7]. На основании этих данных, в настоящее время принята стратегия ранней и агрессивной медикаментозной терапии РА непосредственно после установления диагноза [6–11]. Единственным способом предотвратить прогрессирование заболевания являются максимально ранние диагностика и начало базисной медикаментозной терапии, которая в последующем должна проводиться длительно и непрерывно под тщательным контролем эффективности и переносимости («tight control») [12–15]. Необходимость ранней активной медикаментозной базисной терапии подтверждена многочисленными исследованиями и поддержана международными клиническими рекомендациями.

Одним из основных достижений ревматологии последних лет является формулировка четкой стратегии лечения РА. В основе этой стратегии ле-

Сведения об авторе:

Орлова Евгения Владиславовна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»