

Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения

Сергей Юрьевич Марцевич*, Юлия Владимировна Лукина

Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) в настоящее время приобретает особое значение в связи со значительным распространением в популяции (особенно в старших возрастных группах) фибрилляции предсердий (ФП). Применение ОАК при ФП имеет обширную доказательную базу, подтверждающую значительное снижение числа мозговых инсультов и общей смертности на фоне антикоагуляционной терапии при ФП. В настоящее время «золотым стандартом» ОАК признан варфарин, доказавший свою эффективность у всех категорий пациентов с ФП. Также появилась целая группа новых ОАК (НОАК). В России зарегистрированы дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Все НОАК изучались в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в сравнении с варфарином, главным образом, у пациентов с клапанной ФП, поэтому при клапанной ФП, а также у больных с тяжелой почечной недостаточностью препаратом выбора по-прежнему остается варфарин. Преимуществами варфарина по сравнению с НОАК является наличие известного антидота и стандартизированного показателя эффективности и безопасности проводимой антикоагуляционной терапии – международного нормализованного отношения (МНО), а также невысокая цена препарата. Ведущей проблемой при лечении варфарином является сложность и одновременно жесткая необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического «окна» не менее 60% времени лечения. Очевидно, что оптимальным решением данной проблемы является возможность самоконтроля (self-testing) данного показателя самим больным и, вероятно, умение самостоятельно корректировать дозировку варфарина для достижения нужных значений МНО (self-management) или титровать дозу препарата при помощи врачебной консультации по телефону (self-monitoring). На сегодняшний день разработано несколько приборов для самоконтроля антикоагуляционной терапии – коагулометров. Их использование приводит к уменьшению числа тромбэмболических осложнений, а по результатам некоторых РКИ – к снижению числа больших кровотечений и общей смертности), повышению качества жизни больных ФП, нуждающихся в постоянной антикоагуляционной терапии. Также подтверждена и высокая экономическая эффективность использования коагулометров. Наибольшую доказательную базу в отношении проведения самоконтроля МНО и его влияния на эффективность и безопасность антикоагуляционной терапии имеет коагулометр CoaguChek (Roche, Швейцария).

Ключевые слова: оральные антикоагулянты, варфарин, международное нормализованное отношение, самоконтроль, коагулометр.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):699-705. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705

Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment

Sergey Yu. Martsevich* Yulia V. Lukina

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Oral anticoagulant (OAC) therapy is currently gaining special importance due to the significant spread of atrial fibrillation (AF) in the population (especially in older age groups). The use of OAC in AF has an extensive evidence base, which confirms a significant decrease in the number of strokes and total mortality in the context of anticoagulation therapy (ACT) in AF. Currently, the "gold standard" of the OAC is warfarin, which has proved effectiveness in all categories of patients with AF. A whole group of new OAC (NOAC) also appeared. In Russia, dabigatran, rivaroxaban and apixaban have been registered. All NOAC were studied in randomized clinical trials (RCTs) in comparison with warfarin, mainly in patients with non-valvular AF, therefore, in valvular AF, as well as in patients with severe renal failure, warfarin remains the drug of choice. Advantages of warfarin in comparison with NOAC are the presence of known antidote and standardized indicator of the efficacy and safety of the anticoagulation therapy – International Normalized Ratio (INR), as well as low price of the drug. The leading problem in the treatment of warfarin is the complexity and, at the same time, a strong need to maintain INR within the therapeutic "window" of at least 60% of the treatment time. Obviously, the optimal solution to this problem is the possibility of self-testing of this indicator by the patient himself and, probably, the ability to adjust the dosage of warfarin independently, to achieve the necessary values of INR (self-management) or titrate the dose with the help of a medical consultation by phone (self-monitoring). To date, several devices have been developed for self-monitoring of anticoagulation therapy – coagulometers. Their use leads to a decrease in the number of thromboembolic complications, and from the results of some RCTs – to a decrease in the number of large bleedings and total mortality, and to improve the quality of life of AF patients who need constant anticoagulation therapy. The high economic efficiency of using coagulometers has also been confirmed. Coagulometer CoaguChek (Roche, Switzerland) has the largest evidence base for self-monitoring of INR and its impact on the efficacy and safety of anticoagulation therapy.

Keywords: oral anticoagulants, warfarin, International normalized ratio, self-testing, coagulometer.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):699-705. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705

Received / Поступила: 20.09.2017

Accepted / Принята в печать: 03.10.2017

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
smartsevich@gnicpm.ru

Введение

История изучения и применения оральных антикоагулянтов берет начало в 20-х годах прошлого столетия: в 1924 г. F.M. Sckofield выявил связь возникновения геморрагического диатеза у крупного рогатого скота с употреблением перегнившего клевера. Спустя 15 лет из заплесневелого сена было выделено 6 мг дикумарина (дикумарола) – микотоксина, обладающего антисвертывающей активностью, и образующегося из молекул кумарина (вещества, присутствующего во многих растениях, и придающее им сладкий запах). В 1940 г. ученым удалось синтезировать дикумарол в лабораторных условиях. Варфарин был синтезирован в 1948 г. в результате поиска более мощных антикоагулянтов, и зарегистрирован своим создателем – Карлом Линком – в качестве крысиного яда. Лишь в 1951 г. начались первые опыты по использованию варфарина с медицинскими целями, а с 1954 г. препарат получил разрешение для использования в клинической практике. Свое название варфарин получил от аббревиатуры Исследовательского фонда выпускников Висконсина (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation), а окончание -арин указывает на родство с кумарином. Механизм действия варфарина – нарушение метаболизма витамина К в результате угнетения фермента эпоксидредуктазы – был полностью расшифрован лишь 30 лет спустя после открытия препарата. В течение нескольких десятилетий варфарин оставался основным и, по сути, единственным антикоагулянтом, используемым для профилактики и лечения тромбозов в зарубежной клинической практике. По сравнению с другими представителями класса непрямых антикоагулянтов или антагонистов витамина К (АВК) варфарин обладает наименьшей токсичностью, достаточно хорошей управляемостью и прекрасной доказательной базой. Однако в России препарат был зарегистрирован лишь в 2001 г., и то в виде дженерика (до этого времени в СССР и России применялся фенилин). Даже в начавшуюся эру новых оральных антикоагулянтов варфарин остается эталоном антикоагулянтного препарата, так и не отдав «соперникам» целого ряда значимых терапевтических позиций.

Варфарин – жизнеспасующий препарат

Основными показаниями для назначения варфарина являются первичная и вторичная профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений. Одно из наиболее важных показаний к применению варфарина – фибрилляция предсердий (ФП), сама по себе являющаяся крайне значимой медико-социальной проблемой. В связи со старением населения планеты прогнозируется, что число пациентов с ФП к 2030 г. только в Европе достигнет 14-17 млн человек, и ежегодно

продолжит увеличиваться [1]. При этом ФП является мощным независимым предиктором смертности, пятикратно увеличивая риск возникновения мозговых инсультов и других тромбоэмболических осложнений. Основным патогенетическим механизмом этих осложнений являются выраженные нарушения процессов свертывания крови, образование тромбов в ушке и полости левого предсердия. Поэтому терапия антикоагулянтами играет важную роль в решении обозначенной проблемы.

Доказательная база варфарина в отношении первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта у пациентов с ФП весьма значительна. По результатам мета-анализа, проведенного Hart R.G. и соавт., варфарин уменьшает вероятность мозгового инсульта у пациентов с неклапанной ФП в среднем на 60% по сравнению с группой плацебо-контроля, на 40% – в сравнении с аспирином, а также на 26% снижает общую смертность [2].

В настоящее время для профилактики тромбоэмболических осложнений при венозных тромбозах и при ФП разработан новый класс препаратов – новые оральные антикоагулянты (НОАК). При терапии НОАК не требуется титрация дозы и регулярный лабораторный контроль показателей свертываемости крови. Для этих препаратов характерно широкое «терапевтическое окно», однако перечень показаний к их применению выглядит гораздо скромнее, чем у варфарина. Согласно положениям официальных инструкций НОАК показаны для лечения и профилактики венозных тромбозов, профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ортопедических операциях, профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП. Противопоказаниями к назначению НОАК являются выраженная хроническая почечная недостаточность (ХПН), «клапанная» ФП, беременность, кроме того, НОАК не разрешены к применению у детей, также они недостаточно изучены при антифосфолипидном синдроме и у онкобольных.

Следует отметить, что все исследования с данными препаратами проводились по типу «non-inferiority», т.е. за основу бралось утверждение, что НОАК по эффективности и безопасности не уступают варфарину, что было доказано лишь для ситуаций, перечисленных в официальных инструкциях к НОАК.

Таким образом, варфарин по-прежнему остается единственным доказанно эффективным и безопасным ОАК у больных с «клапанной ФП». Этот термин был введен по причине того, что во всех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с НОАК существовали ограничения на включение пациентов с различной патологией клапанов сердца. Здесь стоит обратить внимание, что для термина «клапанная ФП» до сих пор не существует единого определения: мнения

большинства научных сообществ сходятся в том, что к «клапанной ФП» относятся все случаи данной аритмии при ревматическом митральном стенозе, а также при протезированных клапанах сердца (как механических, так и биопротезах). В отношении применимости термина «клапанная ФП» к пациентам, перенесших хирургические вмешательства на клапанах сердца, и к больным ФП с ревматическими пороками сердца немитральной локализации мнения специалистов расходятся [3]. По заключению других ученых понятие «клапанная ФП» необходимо сузить, включив в него только ФП при ревматическом митральном стенозе и механических клапанах сердца, а показания к НОАК, соответственно, расширить, однако эти сведения нуждаются в подтверждении результатами будущих исследований [4]. Во многом существующее различие мнений объясняется тем, что понятие «клапанная ФП» было создано искусственно, в связи с тем, что во все РКИ НОАК пациенты с патологией клапанов сердца, как правило, не включались или включались с большими ограничениями (табл. 1).

Post-hoc анализ, выполненный Fauchier L. и соавт. в подгруппах больных с клапанной патологией, попавших в исследования с НОАК - RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTELE и др., в ряде случаев выявил снижение показателей безопасности применения НОАК у таких пациентов. Авторы приходят к выводу, что возможным объяснением меньшей эффективности и безопасности НОАК у больных ФП с ревматическим митральным стенозом и у пациентов с механическими клапанами сердца и ФП («клапанная ФП») является другой патогенез образования тромбов, характерный для этих форм мерцательной аритмии [3].

Исследование RE-ALIGN, включавшее пациентов с механическими протезами аортального или митрального клапана, при сравнении дабигатрана в дозе не менее 50 нг/мл с варфарином (доза была подобрана по показателям МНО) было прекращено досрочно в связи с существенно большим числом тромбоэмболических осложнений (ТЭО и кровотечений в группе дабигатрана [5].

Результаты перечисленных исследований нашли свое отражение в перечне показаний и противопоказаний в официальных инструкциях к НОАК.

Таким образом, единственным разрешенным эффективным и достаточно безопасным ОАК у пациентов с митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, а также при тяжелой почечной недостаточности (для всех НОАК почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/час (для дабигатрана – менее 30 мл/час) – противопоказание к их назначению) является варфарин. К преимуществам варфарина также относятся наличие показателя антикоагулянтной активности препарата –

международного нормализованного отношения (МНО) – и антидотов – витамина К (от перорального до внутривенного введения в зависимости от МНО и клинических проявлений), свежезамороженной плазмы, концентрата протромбинового комплекса. Однако терапия варфарином включает и целый ряд сложных моментов, требующих пристального внимания врача при назначении этого антикоагулянта.

Проблемы при лечении варфарином

Одним из главных «камней преткновения», с которыми сталкивается практикующий врач при лечении варфарином – узость «терапевтического окна»: эффект препарата достигается при МНО не менее 2,0 (а для ряда патологий, например, для митрального стеноза – не менее 3,0), однако при превышении верхнего порога этого «окна» (МНО=3,0-4,0) резко возрастает вероятность кровотечений, вплоть до жизнеугрожающих. Еще одной из проблем терапии варфарином является жесткая необходимость того, чтобы время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло не менее 65% (а предпочтительней – более 70%) от общего времени приема препарата – показатель TTR (Time in Therapeutic Range).

Такие показатели были выведены по результатам РКИ (табл. 2). Так, в исследованиях SPORTIF III и IV было показано, что при относительном времени нахождения МНО в целевом диапазоне (TTR) менее 60% относительный риск (ОР) мозгового инсульта (МИ) составляет 2,12; инфаркта миокарда (ИМ) – 1,29; смертности – 4,3; крупных кровотечений – 3,67; при величине данного показателя 60-75% величины ОР по перечисленным позициям снижаются до 1,42 (МИ); 0,97 (ИМ); 1,61 (кровотечения) и 1,67 (смертность). При нахождении МНО в целевом диапазоне более 75% времени ОР событий составляет 0,96 (МИ); 0,7 (ИМ); 1,47 (кровотечения); 1,72 (смертность) [6,7].

Только при выполнении этих двух важных условий – достижение целевого значения МНО и его нахождение в пределах целевых значений не менее 65-70% времени лечения (TTR>65-70%) – возможно достижение необходимого безопасного антикоагулянтного эффекта варфарина, обеспечивающего профилактику тромботических и тромбоэмболических осложнений, уменьшение числа инсультов, снижение смертности. Реализуемость перечисленных условий на практике достаточно сложна и невысока. На антикоагулянтные эффекты варфарина оказывают влияние употребление различных продуктов питания, напитков, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, прием целого ряда лекарственных препаратов, неудовлетворительная приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций, а также недостаточная полнота и объ-

Table 1. Valvular pathology included in the exclusion criteria for randomized clinical trials II and III with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (adapted from [3])

Таблица 1. Патология клапанов, входящая в состав критериев исключения РКИ II и III фазы с НОАК у больных ФП (адаптировано из [3])

Название исследования	Название препарата	Препарат сравнения	Год публикации	Клапанная патология, входящая в критерии исключения	Результаты анализа подгрупп пациентов с клапанной патологией (отличной от критериев исключения), включенных в РКИ
PETRO	Дабигатран (в сочетании с аспирином и без аспирина)	варфарин	2007	Митральный стеноз, протезированные клапаны сердца	Не проводился
RE-LY	дабигатран	варфарин	2009	Поражение клапанов сердца в анамнезе, включая гемодинамически значимые пороки и протезирование клапанов сердца.	Информация о результатах не предоставлена. По данным Ezekowitz MD и соавт. отличий (ТЭО, кровотечения) по сравнению с пациентами без клапанной патологии не выявлено [Ezekowitz MD, Parise H, Nagarakanti R et al. (2014) Abstract «Innovation and Intervention» of the American College of Cardiology]
ROCKET-AF	ривароксабан	варфарин	2011	Гемодинамически значимый митральный стеноз, протезированные клапаны сердца	Отличий по ТЭО по сравнению с пациентами без клапанной патологии не выявлено, кровотечений больше, чем при терапии варфарином
J-ROCKET-AF	ривароксабан		2012	Гемодинамически значимый МС, протезированные клапаны сердца	Не проводился
ARISTOTLE	апиксабан	варфарин	2011	Клинически значимый (умеренный и выраженный МС), механические протезы клапанов сердца	Отличий (ТЭО, кровотечения) по сравнению с пациентами без клапанной патологии не выявлено
AVERROES	апиксабан	аспирин	2011	Патология клапанов, требующая хирургического лечения, механические протезы клапанов сердца	Не проводился
ARISTOTLE-J	апиксабан		2011	Любая патология клапанов сердца	Не проводился
EXPLORE-Xa	бетриксабан*	варфарин	2013	Механические протезы клапанов сердца	Не проводился
Edoxaban phase II study	эдоксабан*		2012	Сочетание с ревматической патологией клапанов сердца, II study инфекционный эндокардит в анамнезе, хирургические вмешательства на клапанах в анамнезе	Не проводился
ENGAGE-AF-TIMI 48	эдоксабан*	варфарин	2013	Умеренный и выраженный МС, механические протезы клапанов сердца, нерезицированная миксома предсердия	Результаты субанализа данных по пациентам с биопротезами клапанов сердца (включались в исследование) не представлены
SPORTIF III	ксимелагатран*	варфарин	2003	МС, хирургические вмешательства на клапанах в анамнезе, инфекционный эндокардит	Не проводился
SPORTIF V	ксимелагатран*	варфарин	2005	МС, хирургические вмешательства на клапанах в анамнезе, инфекционный эндокардит	Не проводился

*В России не зарегистрирован; МС – митральный стеноз, ТЭО – тромбоемболические осложнения

Table 2. Relative risk of significant events with anticoagulation therapy with warfarin as a function of the Time in Therapeutic Range in randomized clinical trials with new oral anticoagulants (adapted from [6,7])

Таблица 2. Относительный риск значимых событий при антикоагуляционной терапии варфарином в зависимости от величины TTR в РКИ с НОАК (адаптировано из [6,7])

Исследование	ОР событий	TTR<60%	TTR=60-75%	TTR>75%
SPORTIF III и IV	МИ	2,12	1,42	0,96
	ИМ	1,29	0,97	0,7
	Крупные кровотечения	3,67	1,61	1,47
	Смертность	4,3	1,67	1,72
		TTR<65%	NA	TTR>65%
RE-LY	ТЭО	1,00	NA	0,77
	Крупные кровотечения	1,82	NA	1,02
ROCKET -AF	ТЭО	1,28	NA	0,92
	Крупные кровотечения	Не оценивалось	NA	Не оценивалось
ARISTOTLE	ТЭО	0,82	NA	0,58
	Крупные кровотечения	0,87	NA	0,93

TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения МНО в границах целевого диапазона (от общего времени лечения);
МИ – мозговой инсульт; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭО – тромбэмболические осложнения; ОР – относительный риск

ем этих рекомендаций в отношении основных правил лечения варфарином, замена одних дженериков варфарина другими и т.д.

Тем не менее, следует еще раз подчеркнуть, что варфарин – это единственный оральные антикоагулянт, у которого возможен контроль эффективности и безопасности. Показатель МНО является простым, надежным и доступным способом этого контроля: длительное время нахождения МНО в заданном терапевтическом диапазоне (TTR) – во многом залог эффективности и безопасности проводимой антикоагуляционной терапии варфарином, т.к. частота ТЭО, а также больших кровотечений и летальных исходов, гораздо выше у пациентов с TTR менее 60% по сравнению с пациентами, у которых TTR более 75% [6,7].

Подытоживая, можно определить главную проблему при лечении варфарином – сложность и одновременно жесткая необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического «окна» не менее 60% времени лечения. Очевидно, что оптимальным решением данной проблемы является возможность самоконтроля (self-testing) данного показателя самим больным и, вероятно, умение самостоятельно корректировать дозировку варфарина, для достижения нужных значений МНО (self-management) или титровать дозу препарата при помощи врачебной консультации по телефону (self-monitoring) [8].

Самоконтроль – эффективное решение проблем терапии варфарином

Доказано, что при ряде хронических заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма и т.д.) самоконтроль при помощи соответствующих приборов (глюкометра, пикфлоуметра и др.) является одним из

наиболее эффективных методов достижения целей лечения. Для экспресс-контроля МНО в настоящее время разработано несколько приборов-коагулометров, одним из которых является CoaguChek (Roche, Швейцария). CoaguChek обладает наиболее мощной доказательной базой – он использовался в 85% РКИ, выполненных с целью оценки точности показаний прибора по сравнению со стандартными методами мониторинга МНО в клинической практике и для определения эффективности самоконтроля при лечении ОАК [9,10].

Результаты исследования J.M. Garsia-Alamino и соавт. продемонстрировали, что использование системы самоконтроля эффективности и безопасности антикоагуляционной терапии варфарином (коагулометров) приводит к снижению числа тромбэмболических осложнений на 50%, больших кровотечений – на 13% и уменьшает общую смертность на 36% [8]. Данные систематического обзора с мета-анализом, проведенного Heneghan С. и соавт., подтверждают эти результаты в отношении риска ТЭО, который при использовании систем самоконтроля снижается на 48-49% (особенно для больных с механическими протезами клапанов сердца и пациентов моложе 55 лет), однако статистически значимого снижения числа больших кровотечений и общей смертности выявлено не было. Для оценки эффективности метода лечения используется показатель NNT (Number Needed to Treat) – число больных, которых нужно пролечить, или у которых нужно использовать какой-то диагностический метод (например, применить систему самоконтроля МНО) для предотвращения 1 случая выбранного исхода или осложнения (например, ТЭО при антикоагулянтной терапии) за какой-то период времени. Чем меньше данный показатель, тем более эффективным является метод

лечения (контроля). Для использования системы самоконтроля МНО показатель NNT составляет 55 через 1 год использования CoaguChek, и 24 – через 5 лет (для сравнения – NNT для статинов в целях предупреждения сердечных приступов составляет 63 пациента в течение 5 лет лечения) [11].

Немаловажным в проблеме антикоагуляционной терапии является экономический аспект. Прием ОАК, как правило, планируется на многие годы, в связи с чем вопросы, связанные с затратами на лечение, приобретают особую актуальность. Необходимо учитывать, что высокая стоимость лечения может негативно сказаться на приверженности к нему: пациенты могут отказаться от начатого лечения (нередко не сообщая об этом лечащему врачу) по причине дороговизны назначенного препарата. Перерыв в лечении НОАК может способствовать повышению риска ТЭО, и при таком сценарии событий большинство преимуществ НОАК может обернуться следующими проблемами:

- короткий период полувыведения приводит к резко возрастающему риску развития тромботических осложнений при нарушении предписаний приема препарата,

- отсутствие необходимости лабораторного контроля оборачивается невозможностью срочного определения гипо- или гиперкоагуляции, повышается риск развития тромботических и геморрагических осложнений

- невозможность выявить причину неэффективности терапии (несоблюдение предписаний или истинная неэффективность)

- невозможность быстрой оценки степени гипокоагуляции перед проведением срочного оперативного вмешательства либо при кровотечении, угрожающем жизни

- не существует антидота либо общепринятой тактики купирования кровотечения из-за гипокоагуляции при приеме НОАК

- высокая стоимость продолжительной по времени терапии НОАК

Последний пункт подтверждается результатами исследования приверженности к терапии НОАК у больных ФП регистра ПРОФИЛЬ: из 70 пациентов, согласившихся принимать НОАК на референсном визите, к повторному визиту 29 человек (41,4%) отказались от лечения НОАК. Ведущими причинами отказа от приема НОАК стали: удовлетворительный прием варфари-

на (32,6%), высокая цена данных препаратов (23,9%), опасение возможных побочных реакций НОАК, указанных в инструкции (15,2%), отмена врачом поликлиники/стационара (8,7%) [12].

В этом отношении у модели самоконтроля есть ряд преимуществ с клинической и экономической точки зрения. По данным Crage J. и соавт. использование систем самоконтроля у пациентов, длительно принимающих варфарин, приводит к уменьшению у них риска МИ и смерти, значительно экономит финансовые затраты на лечение таких больных. При построении статистической модели было показано, что если перевести хотя бы 10% из 950000 больных ФП с механическими протезами клапанов сердца, нуждающихся в постоянном приеме варфарина, на систему самоконтроля МНО, то, по сравнению с обычной методикой ведения таких пациентов, бюджет будет экономить до 11,2 миллионов фунтов стерлингов (исследование проводилось в Великобритании) в год [13].

Заключение

Таким образом, безусловным успехом современного этапа продолжительной антикоагуляционной терапии является возможность выбора препарата: один из препаратов группы НОАК или варфарин, однако перечень показаний к применению гораздо шире у последнего. В ряде клинических ситуаций варфарин является единственно разрешенным к использованию препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью. Ведущей проблемой при лечении варфарином является сложность и одновременно жесткая необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического «окна» не менее 60% времени лечения. Очевидно, что оптимальным решением данной проблемы является возможность самоконтроля МНО, а дают такую возможность коагулометры, из которых наибольшая доказательная база по точности и корректности измерения МНО имеется у швейцарского прибора CoaguChek.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Roche, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Roche company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67
3. Fauchier L, Philippart R, Clementy N et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(10):530-9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002.
4. Di Pasquale G, Zagnoni S, Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated? *Intern Emerg Med.* 2015 Feb;10(1):21-4. doi: 10.1007/s11739-014-1181-5.
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. for the REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-14. doi: 10.1111/jth.12500.
6. White HD, Gruber M, Feysi 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(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239
7. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G. et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis.* 2013;2013:640723. doi: 10.1155/2013/640723
8. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P. et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4(4):CD003839. : doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub2
9. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(48):1-172. doi: 10.3310/hta19480
10. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD003839. doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub3.
11. 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(9813):322-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61294-4.
12. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):625-30. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и соавт. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(6):625-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630
13. Craig JA, Chaplin S, Jenks M. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *J Med Econ.* 2014;17(3):184-90. doi: 10.3111/13696998.2013.877468

About the Authors

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ