

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И.А. Основы возрастной периодизации // Возрастная физиология / Под ред. В.Н. Никитина. — Л.: Наука, 1975. — С.5-57.
2. Бенеманский В.В., Барабаш А.П., Барабаш Ю.А. и др. Особенности репарации костной ткани при переломах и distraction в условиях хронической интоксикации фтором // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2001. — Т. 16, № 2 16. — С.18-21.
3. Гринберг А.В. Рентгенодиагностика профессиональных заболеваний костей и суставов. — М.: Медгиз, 1962. — С.162-173.
4. Дружинин В.Н. Рентгенометрия в комплексной диагностике фтористых остеопатий профессионального генеза // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — № 10. — С.13-17.
5. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. — М.: Медицина, 1964. — С.95-101.
6. Лещенко Я.А., Маторова Н.И., Боева А.В. и др. Эпидемиологический анализ врожденных пороков развития у новорожденных в г. Шелехове // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 2. — С.49-54.
7. Шашина Т.А., Новиков С.М., Козлов А.В. и др. Оценка риска здоровью населения, обусловленного воздействием выбросов алюминиевого производства // Гигиена и санитария. — 2006. — № 5. — С.61-64.

Адрес для переписки:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека.

Шалина Тамара Исмаиловна — к.м.н., доцент — заведующая кафедрой анатомии человека ИГМУ, рабочий телефон: 8 (3952) 243361, электронный адрес: shalinaTI@mail.ru

© ТРАЩЕНКО А.С., СУДАКОВА А.Н., НИКОЛАЕВ Н.А. — 2008

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.С. Тращенко, А.Н. Судакова, Н.А. Николаев

(Омская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

Резюме. Представлены результаты одноцентрового ретроспективного исследования. У 86 больных хронической ревматической болезнью сердца со сформировавшимися гемодинамически значимыми пороками клапанов сердца, имеющих показания к постоянному приему непрямым антикоагулянтам, оценена частота назначения варфарина-натрия, проанализирована клиническая эффективность терапии, выявлены причины неполучения больными этого антикоагулянта. Полученные результаты свидетельствуют, что антикоагулянтный контроль у ревматологических больных с гемодинамически значимыми приобретенными пороками клапанов сердца является недостаточным. К ведущим причинам такой ситуации следует отнести не выполнение стандартов назначения антикоагулянтной терапии и недостаточное использование показателя международного нормализованного отношения в качестве средства оперативного контроля состояния системы гемостаза.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, варфарин-натрия, эффективность, международное нормализованное отношение.

PROBLEMS OF APPLICATION OF ANTICOAGULANTS OF INDIRECT ACTION IN CARDIOLOGICAL PATIENTS

A.S. Traschenko, A.N. Sudakova, N.A. Nikolaev

(Omsk State Medical Academy)

Summary. Results of retrospective research are presented. In 86 sick rheumatic chronic diseases of heart with generated significant defects of valves of the heart having the indications to constant reception of indirect anticoagulants estimate frequency of purpose of varfarin-sodium, clinical efficiency of therapy has been analysed, the reasons of non receipt by patients of this anticoagulant are revealed. The received results testify, that anticoagulants control in patients with the significant defects of valves of heart is insufficient. It is necessary to reveal leading reasons of such situation not performance of standards of anticoagulants therapies and insufficient use of a parameter of the international normalized ratio (INR) as means of the operative control of a condition of system of a hemostasis.

Key words: rheumatic hear diseases, indirect anticoagulants, varfarin-sodium, international normalized ratio, efficiency of therapy.

Тенденции развития современной кардиологии демонстрируют, что показания к терапии с использованием антикоагулянтов непрямого действия (АНД) у больных, страдающих заболеваниями сердца и сосудов, прогрессивно расширяются. Из АНД в России применяют аценокумарол (синкумар), фениндион (фенилин) и варфарин-натрий (варфарин).

Выделяют следующие показания и режимы применения АНД в кардиологической практике: временное [периодическое] — при тромбозах глубоких вен, при венозной недостаточности с высоким риском тромбоэмболии легочных артерий, в т.ч. при наличии ее рецидивов, при длительной катетеризации сосудов; временное [эпизодическое] — после эндоваскулярных манипуляций (тромбартериоэктоми, установки кава-фильтра), после перенесенного инфаркта миокарда и аорто-

коронарного шунтирования; постоянное [пожизненное] — после комиссуротомии и протезирования клапанов сердца, при пароксизмальной или постоянной форме мерцательной аритмии, дилатационной кардиомиопатии, коронарной недостаточности (в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда) [2].

Наиболее часто употребляемым АНД является варфарин-натрия, зарегистрированный Фармкомитетом РФ в 2001 году [3]. За рубежом варфарин для профилактики и лечения тромбозов используется уже более 30 лет, но его широкое внедрение в практику ограничивает необходимость создания системы лабораторного мониторинга для подбора доз препарата. Это важно, поскольку применение варфарина ограничивают его нежелательные эффекты и связанные с ними противопоказания. К основным противопоказаниям относят-

ся: беременность, острый и подострый ДВС-синдром, тяжелые поражения печени и почек, гематурия, недавние желудочно-кишечные кровотечения, тяжелая артериальная гипертензия, первые 6 месяцев после перенесенного геморрагического инсульта, геморрагический васкулит [7].

Основным методом контроля эффективности антикоагулянтной терапии является протромбиновый (тромбопластиновый) тест по Квику (1937). Отметим, что в методику проведения этого теста и в оценку его результатов в последние годы внесены существенные изменения, в связи с чем ранее применявшаяся в мире и, к сожалению, до сих пор применяемая во многих лечебных учреждениях РФ методология, основанная на определении «протромбинового индекса» с использованием случайных образцов нестандартизированного по чувствительности тромбопластина, является совершенно не отвечающей современным требованиям, так как не позволяет правильно дозировать и контролировать эффекты антикоагулянтной терапии.

Обусловлено это тем, что разные коммерческие образцы тканевого тромбопластина (являющегося основным реагентом при определении протромбинового времени), обладают неодинаковой чувствительностью к действию непрямых антикоагулянтов, в частности — варфарина. Поскольку эта чувствительность может варьировать в очень больших пределах, результаты исследований могут существенно отличаться друг от друга при повторном выполнении тестов. В связи с этим потребовалась стандартизация тромбопластинов по «индексу чувствительности» (ISI), которая проводится фирмами-изготовителями по одному из международных эталонов (RBT/90, BCT/253 и др.). На основании ISI вносятся поправки в показания протромбинового теста.

С учетом ISI рассчитывают международное нормализованное отношение (МНО), которое является стандартизированной, нормированной величиной, объективно отражающей степень коагуляции. «Нормальное» МНО варьирует в пределах 0,7–1,1. При необходимости МНО в зависимости от нужной степени гипокоагуляции, используя АНД, доводят до требуемой величины.

Таким образом, проведение антикоагулянтной терапии АНД под контролем МНО обосновано патогенетически у многих категорий кардиологических больных, и, в частности, у больных хронической ревматической болезнью с наличием гемодинамически значимых приобретенных пороков сердца [1,3–6].

Основываясь на изложенном, целью настоящего исследования определили оценку эффективности антикоагулянтной терапии у больных хронической ревматической болезнью с развившимися пороками клапанов сердца.

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ эффективности антикоагулянтной терапии у больных хронической ревматической болезнью с наличием клапанного порока. Были проанализированы 86 историй болезни больных с пороками клапанов сердца, в возрасте от 40 до 80 лет, в том числе 64 женщин (74,4%, средний возраст — 58,7 лет) и 22 мужчин (25,6%, средний возраст — 53,1 лет), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Омска за 2007 год.

Состояния, при которых показана постоянная антикоагулянтная терапия АНД (постоянное или персистирующее нарушение ритма сердца, послеоперационный ресте-

ноз, установленный протез клапанов сердца), были зарегистрированы у 54 больных. У остальных участников исследования пороки сердца были гемодинамически не значимыми и на момент исследования не требовали проведения терапии АНД.

Из 54 больных антикоагулянтная терапия проводилась 32, из которых 20 больных получали варфарин-натрий (варфарин), 12 — фениндион (фенилин). В период пребывания в стационаре в связи с недостаточной эффективностью терапии 3 больных были переведены с приема фениндиона на прием варфарин-натрия. На момент включения в исследование антикоагулянтную терапию постоянно получало 25 больных, еще 7 — она была назначена впервые в стационаре.

У 23 больных ранее было выполнено протезирование клапанов (у 13 — митрального клапана, у 5 — аортального клапана, у 5 — комбинированное протезирование митрального и аортального клапанов). У 14 больных после митральной комиссуротомии было зарегистрировано развитие рестеноза (площадь митрального отверстия по данным ЭхоКГ от 1,05 до 2,6 см²), из них лишь 4 человека, имеющих мерцательную аритмию, получали антикоагулянтную терапию.

Показатели МНО, в соответствии с рекомендациями всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов [1,5] определялись лишь у 14 больных (43,8% получавших АНД).

Статистическую обработку материала, построение графиков и таблиц производили с использованием программного пакета статистической обработки данных StatSoft-6.0. Значимость результатов исследования тестировали методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей по результатам выборочного наблюдения выдвигали статистические гипотезы: H₀ — нулевая гипотеза, о равенстве (соответствии) показателей в группах сравнения (при вероятности менее 95%), p_{0,05}; альтернативная H₁ — гипотеза о существенном различии показателей, p < 0,05. При сравнении числовых данных двух независимых выборок использовали Wald-Wolfowitz runs test. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Состояние целевой гипокоагуляции (значение МНО, достаточное по клиническим критериям) было достигнуто у 7 больных, при этом все они постоянно принимали варфарин — пятеро в дозе 5 мг/сутки, и двое в дозе 6,25 мг/сутки.

Из 25 больных, у которых не было достигнуто состояния целевой гипокоагуляции, 12 больных постоянно принимали фениндион (в дозе 60 мг), шестерым впервые назначен варфарин-натрий (5 — в суточной дозе 2,5 мг, и 1 больному в суточной дозе 5 мг), одному впервые назначен фениндион (титруя с 45 до 75 мг/сутки). Еще семеро принимали варфарин-натрий в посто-

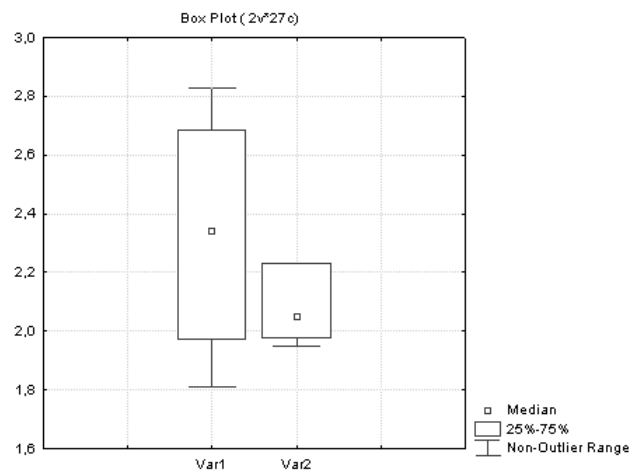


Рис. 1. Соотношение величин показателя МНО у больных, постоянно принимавших фениндион (Var-1) и варфарин-натрий (Var-2). Пояснения в тексте.

янном режиме (2 больных по 2,5 мг/сутки, 2 — по 5,0 мг/сутки, 2 — по 7,5 мг/сутки, 1 — по 3,75 мг/сутки и 1 — по 10,0 мг/сутки).

При распределении больных в группы, в соответствии с назначенным АНД (фениндион или варфарин-натрий), и последующем сравнительном статистическом анализе, оказалось (рис. 1), что у больных, получавших варфарин-натрий, величины МНО имели значительно меньшую дисперсию, при этом двуквартильный размах практически полностью соответствовал основному выбору значений, и находился в коридоре заданных значений (МНО 2,0-2,2), в то время как у больных, получавших фениндион, заданный минимальный порог значений МНО (1,8) был достигнут, но при этом отмечался существенно более высокий разброс индивидуальных значений МНО при двуквартильном размахе (МНО 2,0-2,7), что свидетельствует о наличии значительно более высокого риска развития осложнений,

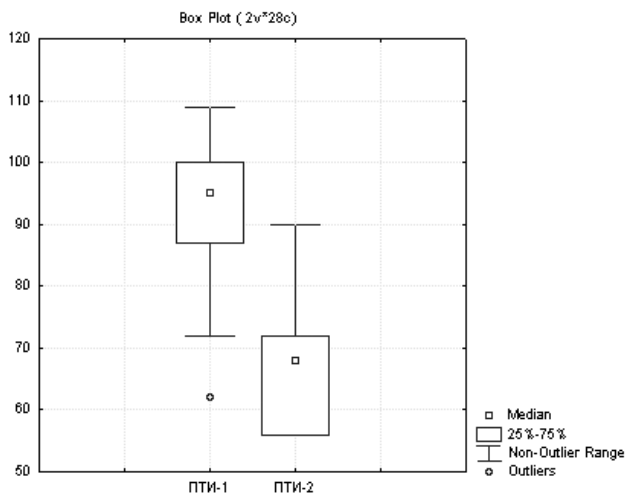


Рис. 2. Соотношение величин показателя ПТИ у больных, постоянно принимавших фениндион (ПТИ-1) и варфарин-натрий (ПТИ-2). Пояснения в тексте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аркадьева Г.В. Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий непрямыми антикоагулянтами при сердечно-сосудистой патологии // Росс. кардиологический журнал. — 2007. — № 3. — С.86-96.
2. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия. — М., 2003. — 24 с.
3. Сычев Д.А. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Клиническая медицина. — 2007. — № 1. — С.57-60.
4. Заславская Р.М., Логвиненко С.И., Тейблэм М.М., Хал-

связанных с избыточной гипокоагуляцией. Таким образом, хотя между группами не было выявлено прямых статистически значимых различий (Wald-Wolfowitz runs test $p=0,064$), прием варфарин-натрия оказывается существенно более безопасным, чем прием фениндиона.

Интересно, что при этом показатели ПТИ совершенно не соответствовали значениям МНО (рис. 2). В группе больных, получавших фениндион, показатели ПТИ оказались значимо большими, чем в группе больных, получавших варфарин-натрий (Wald-Wolfowitz runs test $p=0,046$), что еще раз подтверждает низкую прогностическую ценность и высокий потенциальный риск, при использовании этого показателя в качестве контрольного маркера антикоагулянтной терапии.

При исследовании было выявлено 22 больных, которым антикоагулянтная терапия была показана в соответствии с клиническими рекомендациями, однако при этом не проводилась. Из этой группы восемь больных имели противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии (геморрагический васкулит, анемия неуточненного характера, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в сочетании с анемией, кардиальный фиброз печени). Еще одиннадцать больных получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты. У 3 больных антикоагулянтная и антиагрегантная терапия не проводилась.

Таким образом, в клинической практике у больных хронической ревматической болезнью и с гемодинамически значимыми пороками сердца АНД назначаются не адекватно имеющимся показаниям, что не соответствует клиническим стандартам ведения больных и способно существенно ухудшать долгосрочный прогноз. Показатель протромбинового индекса не отражает реальное состояние системы гемостаза, что может приводить к ложной оценке уровня достигнутой гемокоагуляции. Использование варфарин-натрия позволяет более точно достигать целевых значений уровня гемокоагуляции по критериям МНО, по сравнению с фениндионом.

- берг Ф. Временная организация гемокоагуляции и ее коррекция у больных ревматическими пороками сердца с недостаточностью кровообращения // Клиническая медицина. — 1996. — № 8. — С.25-28.
5. Кайдаш А.Н. Протезирование клапанов и пластические операции при пороках сердца, осложненных тромбозом левого предсердия // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1996. — № 2. — С.29-35.
6. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов (сообщение 13) // Сиб. медицинский журнал (Иркутск). — 2008. — Т. 76, № 1. — С.109-113.
7. Козлова Т.В. Контроль антикоагулянтной терапии: возможности, проблемы, перспективы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — № 9 — С.19-20.

Адрес для переписки:

644010, г. Омск, ул. Масленникова, 21, кв. 11, электронная почта: traschenko@bk.ru