

Качество антикоагулянтной терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца

Д.м.н., проф. И.Ю. ЖУРАВЛЕВА², к.м.н. Е.В. ГОРБУНОВА, к.м.н. Н.В. РУТКОВСКАЯ, Т.В. БУРКОВА, к.м.н. Ю.Н. ОДАРЕНКО, С.Г. КОКОРИН, Ю.Ю. САВОСТЬЯНОВА

Quality of anticoagulant therapy with warfarin in patients with heart valve prostheses

I.YU. ZHURAVLEVA, E.V. GORBUNOVA, N.V. RUTKOVSKAYA, T.V. BURKOVA, YU.N. ODARENKO, S.G. KOKORIN, YU.YU. SAVOST'YANOVA

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²ЗАО «НеоКор», Кемерово

Изучена эффективность антикоагулянтной терапии (АКТ), а также риска развития осложнений терапии варфарином у пациентов с протезированными клапанами на амбулаторном этапе наблюдения. Проанализированы данные контрольных обследований 313 больных с механическими (189 пациентов) и биологическими (124 пациента) протезами клапанов сердца, получающих АКТ. В каждой из групп регистрировали наличие геморрагических осложнений и тромбозов, кратность контроля и частоту отклонений от целевого диапазона международного нормализованного отношения (МНО), дозу варфарина, получаемую пациентом. Выявлены низкая эффективность АКТ и неадекватность контроля показателей гемостаза в обеих исследуемых группах пациентов. Установлена взаимосвязь между частотой контроля МНО и эффективностью АКТ. Среди больных, контролируемых МНО не реже 1 раза в месяц, у 50% гипоккоагуляция находилась в терапевтическом диапазоне и частота «больших» кровотечений была почти в 2 раза ниже, чем у тех, кто редко контролирует МНО. Частота развития тромбозов зависела как от типа протеза, так и от эффективности АКТ. Связь частоты развития тромбозов с режимом контроля МНО не выявлена. Полученные результаты позволяют предполагать, что основной проблемой АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца являются неадекватность дозирования варфарина и нерегулярность контроля МНО. В связи с этим опасностью тромбозов у пациентов с механическими протезами значительно преобладает над риском «больших» геморрагий. С целью улучшения клинической ситуации можно рекомендовать повсеместное внедрение фармакогенетического метода подбора дозы варфарина, расширение показаний к применению биопротезов у пациентов с прогнозируемыми проблемами АКТ.

Ключевые слова: протезирование клапанов сердца, антикоагулянтная терапия, варфарин, осложнения.

Efficacy of anticoagulant therapy (ACT) and risk for complications related to warfarin were studied in patients with replaced heart valves. Results of outpatient control investigations were analyzed in 313 patients with mechanic (189 patients) and biologic (124 patients) heart valve prostheses receiving ACT. Low efficacy of ACT and inadequate control of international normalized ratio (INR) were revealed in both groups of patients. Relationship between frequency of INR control and efficacy of ACT was estimated. Among patients controlling INR not less than 1 time per month half of them were in hypocoagulation range and frequency of «huge» hemorrhages among them was 2 times lower compared with patients rarely controlling INR. Frequency of embolic complications depended both on type of prosthesis and efficacy of ACT and didn't have any relationship with INR control regimen. It is drawn a conclusion that the main problem of ACT in patients with heart valve prostheses are inadequate doses of warfarin and irregular control of INR. Risk of embolic complications in patients with mechanic prostheses is significantly higher than risk for «huge» hemorrhages. Pharmacogenetic approach to adjustment of warfarin dosage and widening of indications for application of bioprostheses in patients with predictable problems of ACT are recommended for improvement of clinical situation.

Key words: heart valve replacement, anticoagulant therapy, warfarin, complications.

Больные с протезами клапанов сердца — одна из наиболее сложных категорий, нуждающихся в антикоагулянтной терапии (АКТ). При этом имплантация механического протеза во всех без исключения случаях предполагает пожизненную АКТ. Имплантация биологического протеза позволяет отменить АКТ через 3–6 мес после операции в отсутствие фибрилляции предсердий и при стабильном гемодинамическом эффекте хирургического

вмешательства [2]. Однако ввиду того, что у большинства пациентов, страдающих ревматическими пороками, длительно существует фибрилляция предсердий, а попытки интра- или послеоперационного восстановления синусового ритма не всегда оказываются состоятельными реципиенты биопротезов зачастую также оказываются «заложниками» пожизненной АКТ.

В настоящее время фактически единственным препаратом, рекомендованным для этих пациентов всеми меж-

дународными и национальными стандартами, является варфарин. Известно, что данный препарат отличается высокой вариабельностью эффектов, зависящих как от эндогенных, так и от экзогенных факторов: генетических полиморфизмов, взаимодействия с пищевыми продуктами, другими лекарственными препаратами и т.д. Это обуславливает необходимость регулярного и тщательного контроля показателей гемостаза. При этом во всем мире принята единая технология контроля терапии непрямыми антикоагулянтами — протромбиновый тест с определением международного нормализованного отношения (МНО).

Вопросы АКТ варфарином, а также снижения риска развития тромбозов и геморрагических осложнений у больных с механическими протезами клапанов сердца, до сих пор широко дискутируются в мировой литературе. В отечественных же публикациях, несмотря на то что механические протезы имплантируют большинству пациентов, эта проблема практически не затронута. При этом нужно учитывать, что в России фактически отсутствует практика фармакогенетического подбора дозы варфарина, а доступность качественного лабораторного контроля МНО крайне низка, особенно в регионах, удаленных от центра страны. Самоконтроль МНО в силу социальных причин также не получил и вряд ли в ближайшее время получит должное распространение.

Цель настоящей работы — оценка эффективности АКТ и контроля показателей свертывания крови, а также риска осложнений, связанных с АКТ, у больных с протезами клапанов сердца.

Материал и методы

Данные, использованные в настоящей работе, были получены в 2009—2011 гг. в клинике НИИ КПССЗ СО РАМН (Кемерово) при контрольном обследовании 313 пациентов, которым ранее были имплантированы протезы клапанов сердца: 189 больным — механические и 124 — биологические (табл. 1). Необходимо уточнить, что для целей настоящего исследования больных после многоклапанного протезирования одновременно механическими и биологическими протезами относили к группе механических протезов, так как именно наличие механического протеза обуславливает более «жесткие» условия стандартов АКТ.

Средний возраст больных на момент имплантации составил $52,5 \pm 0,6$ года; в группе пациентов с механическими протезами — $51,6 \pm 0,8$ года, с биологическими — $53,8 \pm 0,9$ года ($p > 0,05$).

Ревматическая болезнь сердца явилась основной причиной порока у 62,9% пациентов. Следует подчеркнуть, однако, что группы пациентов с механическими и биологическими протезами различались по этиологии пороков, так реципиенты биопротезов страдали ревматической болезнью сердца почти в 2 раза чаще — 83,9% против 49,2% реципиентов механических протезов ($p < 0,0001$). В свою очередь в группе механических протезов была больше доля больных с так называемыми дегенеративными пороками вследствие склеротического поражения и кальциноза клапанов — 16,9% ($p = 0,0001$), или поражениями клапанного аппарата сердца, обусловленными соединительнотканной дисплазией — 17,5% ($p = 0,0004$).

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Характеристика	Общая группа (n=313)	Механические протезы (n=189)	Биологические протезы (n=124)	p
Пол: ж/м	169/144 (54,0/46)	90/99 (47,6/52,4)	79/45 (63,7/36,3)	0,005
Возраст, годы	18—173	18—71	28—73	
средний	$52,5 \pm 0,6$	$51,6 \pm 0,8$	$53,8 \pm 0,9$	$> 0,05$
Причина порока:				
РБС	197 (62,9)	93 (49,2)	104 (83,9)	$< 0,0001$
ИЭ	32 (10,2)	22 (11,6)	10 (8,1)	0,38
ВПС	11 (3,6)	9 (4,8)	2 (1,6)	0,14
СТД	38 (12,1)	33 (17,5)	5 (4,0)	0,0004
склероз, кальциноз	35 (11,2)	32 (16,9)	3 (2,4)	0,0001
Нарушения ритма:				
нет	67 (21,4)	59 (31,2)	8 (6,5)	$< 0,0001$
ФП постоянная	134 (42,8)	75 (39,7)	59 (47,6)	0,167
ФП пароксизмальная	62 (19,8)	46 (24,4)	16 (12,9)	0,013
ФП персистирующая	6 (1,9)	—	6 (4,8)	0,02
ФП + желудочковые	18 (5,8)	1 (0,5)	17 (13,7)	$< 0,0001$
другие	19 (6,1)	7 (3,7)	12 (9,7)	0,03
ЭКС	7 (2,2)	1 (0,5)	6 (4,8)	0,01
Сроки наблюдения, мес	1—285	1—230	1—285	
средний	$32,4 \pm 2,3$	$19,6 \pm 2,3$	$52,2 \pm 4,0$	$< 0,0001$
Объем наблюдения, годы	843,4	308,6	534,8	

Примечание. Данные представлены в виде абс. числа больных (%), если не указано другое. РБС — ревматическая болезнь сердца; ИЭ — инфекционный эндокардит; ВПС — врожденные пороки сердца; СТД — соединительнотканная дисплазия; ФП — фибрилляция предсердий; ЭКС — электрокардиостимуляция. Указана статистическая значимость различий значений в группах механических и биологических протезов.

Другим отличием была довольно значительная доля пациентов с механическими протезами, у которых течение порока не осложнилось нарушениями ритма — 31,2% против 6,5% в группе биопротезов ($p < 0,0001$). В то же время почти у 50% реципиентов биопротезов имелась постоянная форма фибрилляции предсердий. Кроме того, у реципиентов биопротезов значительно чаще имелись фибрилляция предсердий в сочетании с желудочковыми нарушениями ритма, а также другие нарушения ритма и проводимости, среди которых преобладали нарушения внутрижелудочкового проведения импульса и атриовентрикулярные блокады, что в 6 случаях явилось показанием к имплантации электрокардиостимулятора.

Сроки наблюдения колебались от 1 до 285 мес и в среднем составили $19,6 \pm 2,3$ мес в группе с механическими протезами и $52,2 \pm 4,0$ мес ($p < 0,0001$) в группе с биопротезами. Общий объем наблюдения составил 843,4 человеко-года, в группе механических протезов — 308,6, в группе биологических — 534,8.

В алгоритм контрольного обследования пациентов, помимо стандартных методов, был включен подробный сбор анамнеза, относящегося к возможным геморрагическим и тромбоэмболическим осложнениям. Геморрагические осложнения относили к «малым» или «большим» на основании критериев стандарта [9]. Случаи «больших» кровотечений и тромбоэмболий учитывали только при наличии документального подтверждения диагноза; эта мера позволяла также дифференцировать ишемическую и геморрагическую этиологию острых нарушений мозгового кровообращения.

Кроме того, выясняли кратность контроля пациентом МНО, частоту отклонений от целевых значений МНО. Целевым диапазоном в соответствии со стандартом считали МНО 2,0—3,0 для больных с биопротезами и механическими протезами в аортальной позиции и МНО 2,5—3,5 — для пациентов с механическими протезами в позиции митрального клапана [2]. Фиксировали дозу варфарина, получаемую пациентом в последнее время. МНО определяли в образцах капиллярной крови при помощи портативного коагулометра CoaguChekXS («Roche», Швейцария).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программы Statistica 6.0. Для анализа возрастных показателей и сроков наблюдения использовали среднюю арифметическую величину и стандартную ошибку. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий применяли критерий *t*-Стьюдента. Относительные величины анализировали при помощи таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона; для таблиц 2×2 , содержащих ячейки с частотами менее 5, использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Линеаризованные показатели частоты развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений выражали в %/человеко-лет (%/ч-л) и анализировали в соответствии с рекомендациями R. Jin [7], G. Grunkemeier [10], используя метод нормальной аппроксимации.

Результаты

Эффективность АКТ в исследуемой группе определена как крайне низкая. Так, целевого МНО достигали ме-



Число пациентов (%) в исследуемых группах с различными уровнями международного нормализованного отношения (МНО).

нее 40% пациентов (см. рисунок). При этом эффективность АКТ не зависела от типа протеза: среди пациентов с биологическими клапанами гипокоагуляция в терапевтическом диапазоне находилась у 37,9%, аналогичный показатель в группе механических протезов составил 38,6% ($p = 0,90$). При этом особую тревогу вызывает то, что МНО ниже терапевтического уровня имелась у 45% (!) реципиентов механических клапанов; 46,8% больных с биопротезами также не достигали целевого диапазона МНО ($p = 0,75$). Большая доля (16%) пациентов с чрезмерной гипокоагуляцией, при этом различия между группами также были статистически незначимыми ($p = 0,80$).

Не менее угрожающей представляется и ситуация с контролем за показателями гемостаза: лишь 96 (30,7%) из 313 пациентов контролировали МНО в соответствии с рекомендациями стандарта [9, 10] — не реже 1 раза в месяц (табл. 2). Среди остальных 217 больных 67 (30,9%) исследовали МНО 1—2 раза в год, а 8 (3,7%) с биопротезами и постоянной формой ФП вообще не контролировали показатели гемокоагуляции.

Представляется закономерной взаимосвязь между частотой контроля МНО и эффективностью АКТ: среди больных, контролирующих МНО не реже 1 раза в месяц, у 50% гипокоагуляция находилась в терапевтическом диапазоне, 30,2% не достигали целевого уровня. При редком исследовании МНО результаты были противоположными: целевых уровней достигали лишь 32,8% пациентов, в то время как у 52,5% показатели не достигали терапевтического диапазона. Нужно отметить, что доля больных с показателями гипокоагуляции, превышающими терапевтический диапазон, практически не зависела от режима контроля МНО ($p = 0,2651$).

Таблица 2. Влияние частоты контроля МНО на эффективность антикоагулянтной терапии

МНО	Контроль не реже 1 раза в месяц	Контроль реже 1 раза в месяц	<i>p</i>
Ниже терапевтического уровня	29 (30,2)	114 (52,5)	0,0003
Терапевтический диапазон	48 (50)	71 (32,8)	0,0037
Выше терапевтического уровня	19 (19,8)	32 (14,7)	0,2651
Всего	96 (100)	217 (100)	

Примечание. Данные представлены в виде абс. числа больных (%).

Таблица 3. Линеаризованные показатели риска развития тромбозов и «больших» кровотечений у больных с протезами клапанов сердца в зависимости от частоты контроля МНО

Осложнения	Частота контроля МНО		<i>p</i>
	реже 1 раза в месяц, % (95% ДИ)	не реже 1 раза в месяц, % (95% ДИ)	
«Большие» кровотечения	1,38 (1,15—1,61)	0,76 (0,58—0,94)	<0,0001
Тромбозы у реципиентов механических протезов	7,40 (6,86—7,94)	16,95 (16,13—17,71)	<0,0001
Тромбозы у реципиентов биологических протезов	2,63 (2,31—2,95)	2,07 (1,78—2,36)	0,056

Таблица 4. Линеаризованные показатели частоты развития тромбозов у больных с протезами клапанов сердца в зависимости от МНО

МНО	Механические протезы, % (95% ДИ)	Биологические протезы, % (95% ДИ)	<i>p</i>
Ниже терапевтического уровня	9,61* (8,99—10,23)	2,01 (1,73—2,29)	<0,0001
Терапевтический диапазон	5,83 (5,35—6,31)	2,45 (2,13—2,77)	<0,0001
Выше терапевтического уровня	7,65 (7,09—8,21)	5,48 (5,01—5,95)	<0,0001
<i>P</i> ₁₋₂	<0,0001	0,061	
<i>P</i> ₁₋₃	<0,0001	<0,0001	
<i>P</i> ₂₋₃	<0,0001	<0,0001	
Группа в целом	7,45 (7,18—7,72)	2,43 (2,16—2,70)	<0,0001

Примечание. * — в том числе 1,2% (*n*=2) случаев тромбозов протезов.

Из 10 случаев «больших» кровотечений 8 (1,38% при 95% ДИ 1,15—1,61%) произошли в группе пациентов, контролируемых МНО 1—3 раза в год (табл. 3). При этом на момент исследования у 4 из них гипокоагуляция превышала терапевтический уровень, у 3 составила 1,2—1,7, и лишь у 1 укладывались в терапевтический диапазон. В то же время для пациентов, контролируемых МНО не реже 1 раза в месяц, риск «больших» кровотечений составил 0,76% (95% ДИ 0,58—0,94%; *p*<0,0001). В то же время частота развития тромбозов не была связана с режимом контроля МНО. Так, в группе пациентов с биопротезами не было выявлено статистически значимых различий по частоте тромбозов, а среди больных с механическими протезами данный тип осложнений встречался преимущественно в подгруппе пациентов, контролируемых МНО с частотой, соответствующей требованиям стандарта (что абсурдно с клинической точки зрения).

Из 189 пациентов с механическими протезами отмечено 23 (7,45%) случая системных тромбозов (95% ДИ 7,18—7,72%), а также 2 (0,65%) тромбоза протеза. У 124 пациентов с биопротезами выявлено 13 (2,43%) случаев тромбозов (при 95% ДИ 2,16—2,70%) (табл. 4).

Частота тромбозов зависела как от типа протеза, так и от эффективности АКТ. Так, наиболее выраженные различия выявлены у больных, показатели гипокоагуляции которых были ниже терапевтического уровня. После имплантации механических протезов частота тромбозов в совокупности составила 9,61% (95% ДИ 8,99—10,23); из них системные эмболии — 8,41%, тромбозы протезов — 1,20%. В то же время в группе биопротезов тромбозов не наблюдали, а частота тромбозов составила лишь 2,01% (95% ДИ 1,73—2,29). У пациентов, МНО которых колебался в терапевтическом диапазоне снижение частоты тромбозов — до 5,83% (95% ДИ 5,35—6,31%) — наблюдали в группе механических протезов. У пациентов с биопротезами, достигающих целевого МНО, частота тромбозов составила 2,45% (95% ДИ 2,13—2,77%), что, однако, не отличается статистически значимо (*p*=0,061) от группы с низкими показателями свертывания.

Неожиданным явилось увеличение частоты тромбозов при превышении терапевтического диапазона МНО — 7,65% (95% ДИ 7,09—8,21%) у пациентов с механическими протезами и 5,5% (95% ДИ 5,01—5,95%) у пациентов с биопротезами (*p*<0,0001).

Обсуждение

В значительной мере можно согласиться с утверждением D. Fitzmaurice и соавт. [6], что варфарин оказывается полезным и безопасным, если проводить тщательный терапевтический мониторинг АКТ подобно тому, как контролируется уровень глюкозы у пациентов с диабетом. Действительно, медицине экономически развитых стран удалось добиться значительных успехов в повышении эффективности и снижении рисков АКТ путем широкого внедрения в 2004—2005 гг. самоконтроля МНО пациентами с использованием портативных коагулометров. До этого времени даже в благополучных США геморрагические осложнения терапии варфарином лидировали среди причин смерти от побочных эффектов лекарственных препаратов [15]. Результаты еще более оптимистичны при сочетании самоконтроля с развитием сети круглосуточных антикоагулянтных клиник, где пациент, помимо лабораторных данных, может получить консультацию специалиста по коррекции АКТ [11, 14].

Однако проблема заключается в том, что в России нет антикоагулянтных клиник, возможностью приобретения портативного коагулометра обладает крайне незначительная доля больных, а для пациентов, проживающих в сельской местности, практически недоступен обычный, но качественный и регулярный лабораторный контроль МНО.

Поэтому результаты, полученные в данной работе, представляются вполне закономерными. В то же время они практически несопоставимы с результатами, приводимыми в мировой литературе. В настоящем анализе исходили из того, что на частоту развития тромбозов влияет тип протеза: механический или биологический, а частота геморрагических осложнений отражает качество АКТ — эффективность дозирования варфарина и адекватность лабораторного контроля МНО.

Для механических протезов приемлемыми показателями системных тромбозов считаются 0,8—2,3% (для митральной позиции — до 3%), тромбозов протеза — менее 0,3%, кровотечений — 1—2% [12]. Для биопротезов показатели тромбозов, как правило, не превышают 2% даже в митральной позиции, при условии, что не менее чем у 70—80% пациентов гипокоагуляция стабильно находится в терапевтическом диапазоне, а МНО ниже целевого уровня наблюдаются у менее 10% больных [5, 11, 14].

Доказано, что для реципиентов механических протезов риск тромбозов многократно возрастает при низких МНО, однако вариабельность показателей в различных публикациях [4, 13] достаточно высока — от 3,5 до 27%. В связи с этим не вызывает удивления тот факт, что в исследуемой группе реципиентов механических протезов с недостаточной гипокоагуляцией частота тромбозов составила 9,61%. Поскольку эти пациенты преобладают среди носителей механических клапанов (45%), показатели тромбозов в целом по группе составили 7,45%, что значительно превышает допустимые пределы, приводимые в зарубежных публикациях.

В то же время у реципиентов механических протезов, у которых на момент исследования МНО находилось в целевом диапазоне, частота тромбозов также высо-

ка — 5,83%. По-видимому, данный феномен служит еще одним подтверждением тому, что у большинства российских больных МНО находится в пределах целевых значений менее 65% времени [1]. Поскольку большинство пациентов (в исследуемой группе — 70%) редко контролируют уровень МНО, у них возможны довольно длительные периоды недостаточной медикаментозной гипокоагуляции, что в итоге может явиться причиной тромбозов.

В этом отношении биопротезы оказываются более безопасными — частота тромбозов в группах пациентов, достигающих и не достигающих целевого МНО, не обнаруживает статистически значимых различий ($p=0,061$) и не превышает 2,5%, что вполне сопоставимо с данными мировой литературы [5, 13].

Известно, что пациенты с высоким МНО — группа наибольшего риска развития «больших» кровотечений, т.е. основного осложнения АКТ [4, 11, 12]. Однако в настоящем исследовании эти пациенты продемонстрировали, кроме того, и высокую частоту тромбозов независимо от типа протеза. С одной стороны, данный феномен может быть связан с относительно небольшим объемом наблюдения в этих группах (39 — в «механической» и 73 — в «биологической» группе), с другой — со значительными колебаниями МНО в процессе АКТ, что предполагает наличие эпизодов недостаточной медикаментозной гипокоагуляции. Аналогичная закономерность упоминается в некоторых зарубежных публикациях [4]. Что касается настоящего исследования, ограничением для трактовки полученных результатов является однократное (на момент обследования) определение уровня МНО.

Результаты клинических наблюдений заставляют предполагать, что существует определенная категория пациентов, основной характеристикой которых является нестабильность показателей гипокоагуляции, «вынуждающая» отдельных больных к частому контролю МНО и изменению дозы варфарина. Другие (особенно при низкой доступности регулярного лабораторного мониторинга) либо не достигают терапевтического диапазона МНО, что увеличивает риск развития тромбозов, либо превышают его, что способствует возникновению геморрагических осложнений. Риск развития тромбозов у реципиентов биопротезов с нестабильным МНО повышается более чем в 2 раза (см. табл. 4), так как именно они, зная о низкой тромбогенности имплантированного клапана, резко сокращают дозу варфарина или на некоторое время вообще прекращают прием препарата при появлении симптомов «малых» кровотечений. Нужно отметить, что «малые» кровотечения — довольно частое явление; в группе пациентов с биопротезами было зарегистрировано 25 (4,67%) таких эпизодов. Однако в настоящее время это лишь гипотеза, нуждающаяся в дальнейших исследованиях.

Что касается «больших» кровотечений, то, по-видимому, их частота в большей мере связана с регулярностью контроля и поддержанием стабильного терапевтического уровня МНО, чем с типом и качеством имплантированного клапана. Так, среди больных, контролируемых МНО не реже 1 раза в месяц, у 50% оно находится в терапевтическом диапазоне гипокоагуляции, и частота «больших» кровотечений у них почти в 2 раза ниже, чем у тех, кто редко контролирует МНО. В то же время очевид-

но, что частота «больших» кровотечений в исследуемой группе не превышает 2% и укладывается в диапазон, считающийся допустимым.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что основная проблема терапии варфарином у российских больных с протезами клапанов сердца заключается в отсутствии достижения целевого уровня МНО и нерегулярности контроля его показателей. В связи с этим опасность тромбоэмболических осложнений у реципиентов механических протезов значительно преобладает над риском «больших» кровотечений.

Поскольку новые антикоагулянты, лишенные недостатков варфарина (апиксабан, ксимелагатран и т.д.), еще не скоро войдут в каждодневную клиническую практику, в настоящее время с целью улучшения ситуации могут быть рассмотрены следующие подходы.

1. Расширение показаний к имплантации биопротезов пациентам, проживающим в территориальной удален-

ности от крупных городов, влекущей за собой отсутствие специализированной помощи и качественного контроля показателей гемокоагуляции.

2. Внедрение фармакогенетического метода подбора дозы варфарина, включающего обязательное генетическое тестирование перед операцией протезирования клапана сердца с целью более быстрого и точного подбора дозы на стационарном или реабилитационном этапе; коррекция дозы варфарина в любые сроки послеоперационного обследования на основании данных генетического тестирования.

3. Создание при крупных кардиохирургических клиниках обучающих программ для пациентов с протезами клапанов сердца; включение портативных коагулометров в квотирование операций протезирования клапанов сердца, обучение пациентов приемам и методам самоконтроля МНО, адекватным методам коррекции дозы варфарина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилеров М.Ю., Новикова Н.А., Саркисова Н.Д. и др. Оценка полноты соблюдения режима антитромботической терапии больными с фибрилляцией предсердий. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2011; 1: 71—75.
2. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 3: 148.
3. Andersen P.V., Aagaard J. Low-Dose Warfarin In Patients With CarboMedics Heart Valve Prostheses. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2000; 8: 11—14.
4. Bayliss A., Faber P., Dunning J., Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following implantation of a mechanical prosthetic mitral valve? Interac Cardiovasc Thorac Surg 2007; 6: 390—396.
5. Eichinger W.B., Botzenhardt F., Gunzinger R. et al. European experience with the Mosaic bioprosthesis. Thorac Cardiovasc Surg 2002; 1: 4: 333—339.
6. Fitzmaurice D.A., Blain A.D., Lip G.Y.H. Bleeding risk of anti-thrombotic therapy. Br Med J 2002; 325: 828—831.
7. Grunkemeier G.L., Wu Y.X. Our complication rates are lower than theirs: Statistical critique of heart valve comparisons. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 290—300.
8. Guidelines on the management of valvular heart disease. The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 2: 230—268.
9. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. AHA/ACC Foundation Guide to Warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1633—1652.
10. Jin R., Grunkemeier G.L. Statistical Treatment of Surgical Outcome Data. In: Cardiac Surgery in the Adult. Ed. L. Cohn. New York: McGraw-Hill 2008; 247—258.
11. Koertke H., Minami K., Boethig D. et al. INR Self-Management Permits Lower Anticoagulation Levels After Mechanical Heart Valve Replacement. Circulation 2003; 108: Suppl II: II-75—II-78.
12. Remadi J.-P., Bizouarn P., Baron O. et al. Mitral Valve Replacement With the St. Jude Medical Prosthesis: A 15-Year Follow-up. Ann Thorac Surg 1998; 66: 762—767.
13. Stein P.D., Alpert J.S., Bussey H.I. et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Mechanical and Biological Prosthetic Heart Valves. Chest 2001; 119: 220S—227S.
14. Walraven C., Jennings A., Oake N. et al. Effect of Study Setting on Anticoagulation Control: A Systematic Review and Meta-regression. Chest 2006; 129: 1155—1166.
15. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding Complications With Warfarin Use A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. Arch Intern Med 2007; 167: 13: 1414—1419.

Поступила 15.01.12