

# Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА)

Михаил Михайлович Лукьянов<sup>1\*</sup>, Сергей Юрьевич Марцевич<sup>1</sup>, Сергей Степанович Якушин<sup>2</sup>, Александр Николаевич Воробьев<sup>2</sup>, Кристина Геннадьевна Переверзева<sup>2</sup>, Александр Васильевич Загребельный<sup>1</sup>, Владимир Валентинович Якусевич<sup>3</sup>, Владимир Владимирович Якусевич<sup>3</sup>, Татьяна Александровна Гомова<sup>4</sup>, Марат Нафизович Валиахметов<sup>4</sup>, Вадим Петрович Михин<sup>5</sup>, Юлия Вениаминовна Масленникова<sup>5</sup>, Марина Арслановна Бичурина<sup>1</sup>, Людмила Алексеевна Мацкевич<sup>1</sup>, Екатерина Николаевна Белова<sup>1</sup>, Владислав Георгиевич Кляшторный<sup>1</sup>, Егор Викторович Кудряшов<sup>1</sup>, Александр Дмитриевич Деев<sup>1</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>, Сергей Анатольевич Бойцов<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

<sup>3</sup> Ярославский государственный медицинский университет Россия, 150000, Ярославль, Революционная ул., 5

<sup>4</sup> Тульская областная клиническая больница. Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

<sup>5</sup> Курский государственный медицинский университет. Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

<sup>6</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

**Цель.** В рамках регистров РЕКВАЗА оценить у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянтную терапию варфарином, наличие данных о показателе международного нормализованного отношения (МНО) и достижении его целевых значений в амбулаторной и госпитальной практике.

**Материал и методы.** В рамках амбулаторных регистров РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП – Ярославль, а также госпитальных регистров РЕКВАЗА ФП (Москва, Курск, Тула) у 817 больных с ФП и назначенной антикоагулянтной терапией варфарином (46,9% мужчин, возраст 68,5±9,6 лет) проанализированы данные о наличии контроля показателя МНО и частоте достижения его целевых значений на амбулаторном и госпитальном этапах.

**Результаты.** Показатель МНО определялся у 689 (84,3%) из 817 пациентов. На фоне терапии варфарином значения МНО контролировались в амбулаторных регистрах РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП – Ярославль у 73,7% и 77,7% больных, соответственно, а в госпитальных регистрах РЕКВАЗА ФП – у 95,8% (Москва), у 81,3% (Тула) и 93,5% (Курск). Целевой уровень МНО (2,0-3,0) был достигнут лишь у меньшинства пациентов с ФП на фоне лечения варфарином: в Рязани – в 26,3% случаев; Ярославле – в 38,3%; Курске – в 34,8%; Москве – в 39,5%; Туле – в 26,3%. По данным госпитальных регистров контроль МНО на фоне терапии варфарином у больных с ФП статистически значимо чаще ( $p<0,05$ ) проводился на госпитальном этапе по сравнению с догоспитальным (в Курске – в 2,3 раза чаще, в Москве – в 2,6 раза, в Туле – в 1,8 раза). Целевой уровень МНО в стационаре достигался статистически значимо чаще ( $p<0,05$ ), чем до госпитализации (Москва и Курск), однако не было значимых различий в регистре РЕКВАЗА ФП – Тула ( $p=0,08$ ). В выборочном исследовании в рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Москва по данным опроса 39 пациентов с ФП, продолжавших прием варфарина через 2,6±0,8 лет после выписки из стационара, данные МНО контролировали 94,9% пациентов, однако, целевые значения данного показателя были достигнуты только в 33% случаев.

**Заключение.** Показатель МНО контролировался у 74-96% больных с ФП и назначением варфарина, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП, при этом целевые значения МНО были достигнуты лишь в 26-39% случаев. На госпитальном этапе чаще, чем до госпитализации и чаще, чем в амбулаторных регистрах, контролировался показатель МНО и достигались его целевые значения. В практическом здравоохранении принципиально важен вопрос контроля МНО у больных с ФП и повышение частоты достижения его целевых значений на фоне лечения варфарином, при наличии которых доказано снижение риска кардиоэмболического инсульта и других тромбоемболических осложнений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, регистры, антикоагулянтная терапия, варфарин, международное нормализованное отношение (МНО), амбулаторный и госпитальный этапы лечения, приверженность контролю МНО, достижение целевых значений МНО.

**Для цитирования:** Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Загребельный А.В., Якусевич В.Вал., Якусевич В.Вл., Гомова Т.А., Валиахметов М.Н., Михин В.П., Масленникова Ю.В., Бичурина М.А., Мацкевич Л.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Деев А.Д., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):40-46. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46

**The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries**

Mikhail M. Loukianov<sup>1\*</sup>, Sergey Yu. Martsevich<sup>1</sup>, Sergey S. Yakushin<sup>2</sup>, Alexander N. Vorobyev<sup>2</sup>, Kristina G. Pereverzeva<sup>2</sup>, Alexander V. Zagrebelnyy<sup>1</sup>, Vladimir Val. Yakusevich<sup>3</sup>, Vladimir VI. Yakusevich<sup>3</sup>, Tatiana A. Gomova<sup>4</sup>, Marat N. Valiakhmetov<sup>4</sup>, Vadim P. Mikhin<sup>5</sup>, Yulia V. Maslennikova<sup>5</sup>, Marina A. Bichurina<sup>1</sup>, Ludmila A. Matskevich<sup>1</sup>, Ekaterina N. Belova<sup>1</sup>, Vladislav G. Klyashtorny<sup>1</sup>, Egor V. Kudryashov<sup>1</sup>, Alexander D. Deev<sup>1</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>1</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>6</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Vysokovolt'naya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

<sup>3</sup> Yaroslavl State Medical University. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

<sup>4</sup> Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

<sup>5</sup> Kursk State Medical University. Karla Marxa ul. 3, Kursk, 305041 Russia

<sup>6</sup> National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

**Am.** To study in the RECVASA registers the availability of data about the international normalized ratio (INR) indicator and achievement of its target values in outpatient and hospital practice in patients with atrial fibrillation (AF) receiving anticoagulant therapy with warfarin.

**Material and methods.** Data about the INR control and the frequency of achievement of its target values at the outpatient and hospital stages were analyzed in RECVASA (Ryazan) and RECVASA FP – Yaroslavl outpatient registries, as well as in the hospital registers RECVASA FP (Moscow, Kursk, Tula) in 817 patients (46.9% of men, age 68.5±9.6 years) with AF and the prescribed anticoagulant therapy with warfarin.

**Results.** INR was determined in 689 (84.3%) of 817 patients. The values of INR were monitored during therapy with warfarin in RECVASA (Ryazan) and RECVASA FP – Yaroslavl outpatient registries in 73.7% and 77.7% of patients, respectively, and in RECVASA FP hospital registers: 95.8% (Moscow); 81.3% (Tula) and 93.5% (Kursk). The target level of INR (2.0-3.0) was achieved in a minority of patients with AF during treatment with warfarin: in Ryazan – in 26.3% of cases; Yaroslavl – 38.3%; Kursk – 34.8%; Moscow – 39.5%; Tula – 26.3%. Control of INR in hospital registries during warfarin therapy in patients with AF significantly more often ( $p<0.05$ ) was performed at the hospital stage, compared with prehospital (in Kursk – 2.3 times more often in Moscow – 2.6 times, in Tula – in 1,8 times). The target level of INR in the hospital was achieved significantly more often ( $p<0.05$ ) than before hospitalization (Moscow and Kursk), but no significant differences were found in the RECVASA FP – Tula register ( $p=0.08$ ). The INR was monitored by 94.9% of the patients; however, the target values of this indicator were achieved only in 33% of cases in the sample study in the RECVASA FP – Moscow registry according to a survey of 39 patients with AF who continued to receive warfarin after 2.6±0.8 years after discharge from the hospital.

**Conclusion.** INR was monitored in 74-96% of patients with AF treated with warfarin and included in the RECVASA and RECVASA FP registries. Target levels of INR were achieved only in 26-39% of patients. INR was monitored with achievement of its target levels more often at the hospital stage of treatment than before hospitalization and more often than in outpatient registries. In practical public health in patients with AF treated with warfarin, it is fundamentally important to monitor INR and increase the frequency of achieving its target values, at which the risk of cardioembolic stroke and other thromboembolic complications is proven to be reduced.

**Keywords:** atrial fibrillation, registers, anticoagulant therapy, warfarin, international normalized ratio (INR), outpatient and hospital stages of treatment, adherence to INR control, achievement of target INR values.

**For citation:** Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Zagrebelnyy A.V., Yakusevich V.Val., Yakusevich V.VI., Gomova T.A., Valiakhmetov M.N., Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Bichurina M.A., Matskevich L.A., Belova E.N., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V., Deev A.D., Drapkina O.M., Boytsov S.A. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):40-46. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Received / Поступила: 04.02.2018

Accepted / Принята в печать: 05.02.2018

Многочисленными исследованиями доказано снижение риска кардиоэмболического мозгового инсульта (МИ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне антикоагулянтной терапии варфарином, что отражено и обобщено в международных и российских клинических рекомендациях [1-6]. Общепризнанным показателем, характеризующим эффективность и безопасность лечения варфарином, является международное нормализованное отношение (МНО), при достижении целевых значений которого благоприятное действие препарата на прогноз в виде снижения риска кардиоэмболического МИ и других тромбоемболических осложнений (ТЭО) является наиболее выраженным. При этом значения МНО ниже целевых характеризуют более высокий риск ТЭО, а

выше целевых – больший риск геморрагических осложнений [1,2,7-9].

Однако в реальной медицинской практике контроль за показателем МНО, частотой достижения целевых его значений и временем их нахождения в терапевтическом диапазоне у больных с ФП на фоне антикоагулянтного лечения варфарином в значительной части случаев не соблюдаются [9-12]. Важным способом оценки качества медикаментозной терапии и обследования пациентов в медицинской практике являются регистры. По данным ряда регистров больных с ФП антикоагулянтная терапия, в т.ч. варфарином, в медицинской практике назначается недостаточно часто, что не соответствует в должной степени клиническим рекомендациям [13-17].

В нескольких публикациях нами были ранее представлены результаты регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП по медикаментозному лечению больных с ФП в медицинской практике [15,18-21]. В настоящем исследовании представлен обобщенный анализ данных о контроле показателя МНО у больных с ФП в амбулаторной и госпитальной практике в рамках регистров РЕКВАЗА в пяти городах Российской Федерации (РФ).

Цель исследования. В рамках регистров РЕКВАЗА оценить у больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию варфарином, наличие данных о показателе МНО и достижении его целевых значений в амбулаторной и госпитальной практике.

## Материал и методы

В настоящем исследовании обобщены данные о наличии/отсутствии контроля за показателем МНО и его качестве у 817 больных с ФП (383 мужчин и 434 женщины, средний возраст  $68,6 \pm 10,0$  лет), которым была назначена антикоагулянтная терапия варфарином.

Больные с ФП были включены в 5 городах РФ следующие регистры: РЕКВАЗА (530 человек, обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в период март-май 2012 г., сентябрь-октябрь 2012 г. и январь-февраль 2013 г.); РЕКВАЗА ФП – Ярославль (406 человек, обратившихся в 2 поликлиники г. Ярославля за период январь-декабрь 2013 г.); РЕКВАЗА ФП – Москва (509 человек, госпитализированных в ФГБУ НМИЦПМ в апреле 2013-марте 2014 г.); РЕКВАЗА ФП – Тула (1225 человек, госпитализированных в Тульскую областную клиническую больницу в январе-декабре 2013 г.) и РЕКВАЗА ФП – Курск (502 пациента, госпитализированных в Курскую городскую клиническую больницу скорой помощи за период июнь 2013 г.-май 2014 г.). Всего в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП было включено 3172 больных с ФП (43,1% мужчин, возраст  $70,9 \pm 10,7$  лет), в т.ч. – 936 (29,5%) в амбулаторные (Рязань, Ярославль), и 2236

(70,5%) в госпитальные (Курск, Москва, Тула). Более подробное описание дизайна регистровых исследований было опубликовано нами ранее [15,18-21].

Критериями включения в исследование были: 1. Указание на диагноз ФП в амбулаторной карте либо в клиническом диагнозе госпитальной истории болезни; 2. Назначение терапии варфарином по данным амбулаторной карты (на дату визита включения), либо в эпикризе при выписке из стационара.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с помощью критерия Стьюдента, статистическая значимость различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с применением критерия хи-квадрат. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica (Statsoft Inc.) и SAS 9.3 (IBM).

## Результаты

Антикоагулянтная терапия варфарином была назначена 817 пациентам (46,9% мужчин и 53,1% женщин; средний возраст  $68,6 \pm 10,0$  лет;  $CHA_2DS_2-VASc$   $4,07 \pm 1,67$ ;  $HAS-BLED$   $1,34 \pm 0,94$ ). В табл. 1 представлены данные о частоте назначения варфарина больным с ФП, включенным в регистры в 5 городах РФ, а также указана доля лиц с наличием/отсутствием информации о показателе МНО. Из приведенных данных следует, что частота назначения варфарина была меньше на амбулаторном этапе (3,6-23,2%), чем на госпитальном (9,2-40%), причем наиболее редко варфарин назначался в Рязани и Курске, а наиболее часто – в Москве и Туле. Всего показатель МНО контролировался у 689 (84,3%) из 817 пациентов. В рамках госпитальных регистров проанализировано 704 случая назначения варфарина при ФП (контроль МНО в 85,5% из них), в рамках амбулаторных регистров – 113 случаев (в 77% контролировалось МНО).

**Table 1. Frequency of warfarin prescription and control of the international normalized ratio in patients with atrial fibrillation included in the RECVASA registries**

**Таблица 1. Частота назначения варфарина и осуществления контроля МНО у больных с ФП, включенных в регистры РЕКВАЗА (n=3172)**

Регион, число больных с ФП в регистре	Число лиц, получавших варфарин (n=817)	Известны значения МНО (n=689)	Нет данных о значении МНО (n=128)
Рязань (амб), n (%), n = 530	19 (3,6)	14 (2,6)	5 (1,0)
Ярославль (амб), n (%), n = 406	94 (23,2)	73 (18,0)	21 (5,2)
Курск (госп), n (%), n = 502	46 (9,2)	43 (8,6)	3 (0,6)
Москва (госп), n (%), n = 509	167 (32,8)	160 (31,4)	7 (1,4)
Тула (госп), n (%), n = 1225	491 (40,1)	399 (32,6)	92 (7,5)

амб – амбулаторный регистр; госп – госпитальный регистр

**Table 2. Control of the international normalized ratio in patients with atrial fibrillation receiving warfarin therapy: data from the RECVASA registries**

**Таблица 2. Контроль МНО у больных с ФП, получающих терапию варфарином: данные регистров РЕКВАЗА**

Регион, число больных с ФП и назначением варфарина	МНО<2,0	МНО>3,0	2,0≤МНО≤3,0	Всего с данными о МНО	Нет данных о МНО
Рязань (амб), %, n=19	42,1	5,3	26,3	73,7	26,3
Ярославль (амб), %, n=94	28,7**	10,6	38,3*	77,7	23,3
Курск (госп), %, n=46	47,8	10,9	34,8	93,5*	6,5*
Москва (госп), %, n=167	44,9	11,4	39,5**	95,8***	4,2***
Тула (госп) реф, %, n=491	44,8	10,2	26,3	81,3	18,7

амб – амбулаторный регистр, госп – госпитальный регистр, реф – референсный регистр  
\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 по сравнению с референсным регистром

**Table 3. Control of the international normalized ratio in patients with atrial fibrillation receiving warfarin therapy at prehospital and hospital stages: data from the RECVASA registries (share of patients, %)**

**Таблица 3. Контроль МНО у больных с ФП, получающих терапию варфарином, на догоспитальном и госпитальном этапах: данные регистров РЕКВАЗА (доля лиц, %)**

Регион, число больных с ФП и назначением варфарина	2,0≤МНО≤3,0	МНО<2,0	МНО>3,0	Не определено
Курск (ДГЭ), %, n=15	0	33,3	6,7	60
Курск (ГЭ), %, n=46	34,8**	47,8	10,9	6,5***
Москва (ДГЭ), %, n=145	17,9	13,8	4,1	64,2
Москва (ГЭ), %, n=167	39,5***	44,9***	11,4*	4,2***
Тула (ДГЭ), %, n=201	19,9	17,4	7	55,7
Тула (ГЭ), %, n=491	26,3	44,8***	10,2	18,7***

амб – амбулаторный регистр, госп – госпитальный регистр, ГЭ – госпитальный этап, ДГЭ – догоспитальный этап  
\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 по сравнению с догоспитальным этапом

Между группами пациентов с наличием и отсутствием контроля МНО не было значимых различий ( $p>0,05$ ) по возрасту ( $68,4\pm 9,9$  и  $69,7\pm 9,6$  лет), полу (46,3% и 50% мужчин), риску ТЭО по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $4,08\pm 1,68$  и  $4,01\pm 1,67$ ) и риску геморрагических осложнений HAS-BLED ( $1,36\pm 0,93$  и  $1,23\pm 0,92$ ).

Однако важен не только факт определения МНО у больных с ФП, но и достижение его целевого уровня (2,0-3,0). Из результатов табл. 2 следует, что целевой уровень МНО достигался лишь в 26,3-39,5% случаев. При сравнении амбулаторных регистров (Рязань и Ярославль) частота определения МНО, достижение его целевого значения статистически значимо не отличались, хотя доля лиц с назначением варфарина при ФП была в 6,4 раза больше в Ярославле. По сравнению с регистром РЕКВАЗА ФП – Тула (среди госпитальных регистров принят за референсный) доля лиц с наличием информации о МНО была достоверно выше в Москве и Курске, а частота достижения целевого МНО – в Москве ( $p<0,05$ ). Кроме того, и в регистре РЕКВАЗА ФП – Ярославль доля лиц с достижением целевого МНО была

также статистически значимо выше ( $p<0,05$ ), чем у пациентов в Туле. Из 437 случаев не достижения целевого уровня МНО в 352 (80,6%) он был ниже целевого (недостаточная коррекция риска ТЭО), т.е. в 4,1 раза больше, чем число случаев превышения целевого уровня – 85 (19,4%), которые характеризовались повышенным риском геморрагических осложнений.

Относительно невысокая частота достижения целевого уровня МНО на этапе госпитального лечения была отчасти обусловлена краткостью периода пребывания больных с ФП в стационаре: средний койко-день у выживших пациентов составил в Москве –  $8,9\pm 4,3$  суток, Туле –  $11,3\pm 4,9$  суток и Курске –  $11,8\pm 4,2$  суток.

Во всех госпитальных регистрах больных с ФП выявлено (табл. 3), что доля лиц без информации о МНО на фоне терапии варфарином была статистически значимо выше на догоспитальном этапе по сравнению с госпитальным ( $p<0,001$ ). Соответственно, контроль МНО на фоне терапии варфарином у больных с ФП статистически значимо чаще проводился на госпитальном этапе по сравнению с догоспитальным, причем в Курске – в 2,3 раза чаще, в Москве – в 2,6 раза,

в Туле – в 1,8 раза. Частота достижения целевого уровня МНО в стационаре была также статистически значимо выше, чем до госпитализации в регистрах РЕКВАЗА ФП – Москва и РЕКВАЗА ФП – Курск ( $p < 0,01$ ), однако не имела значимого отличия в регистре РЕКВАЗА ФП – Тула ( $p = 0,08$ ).

Доля лиц с  $MNO < 2,0$  была значительно выше, чем с  $MNO > 3,0$ : на догоспитальном этапе (в Курске – в 5 раз, в Москве – в 3,3 раза, в Туле – в 2,5 раза), а также на госпитальном этапе (в Курске – в 4,4 раза, в Москве – в 3,9 раза, в Туле – в 4,4 раза). Таким образом, доля лиц с недостаточным антикоагулянтным действием варфарина была выше в 2,5-5 раз, чем с избыточным (в среднем в 4,4 раза на догоспитальном этапе и в 4,1 раза – на госпитальном). Это косвенно отражает то, что врачи как амбулаторного, так и госпитального этапов в большей степени опасались избыточного действия препарата (т.е. риска кровотечений), чем недостаточного (т.е. риска ТЭО).

В рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Москва из 169 пациентов с назначением при выписке варфарина была сформирована случайная выборка 55 пациентов, из которых 49 человек (89,1%) в среднем через  $2,6 \pm 0,8$  лет после выписки из стационара удалось опросить по поводу факта приема варфарина, а также контроля значений МНО. Продолжали прием варфарина 39 из 49 пациентов (79,6%). При этом 13 из 39 человек (33,3%) указали на контроль значений МНО в интервале от 2 до 3, у 4 (10,3%) пациентов величина данного показателя было менее 2, и не было пациентов, указавших на значение МНО более 3. Определяли МНО, но не знали результатов 19 (48,7%) пациентов, а в 3 (7,7%) случаях контроль МНО не проводился. Таким образом, доля лиц с информацией об адекватном контроле МНО через 2,6 года наблюдения составила 33,3%, т.е. значимо не отличалась от данных при выписке из стационара (39,5%;  $p = 0,13$ ), и была статистически значимо выше, чем до госпитализации (17,9%;  $p = 0,037$ ).

## Обсуждение

При анализе данных регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП показано, что у большинства больных с ФП на фоне антикоагулянтной терапии антагонистом витамина К варфарином (60-74% случаев) не было достигнуто целевых значений МНО. Этот факт имеет важное значение, поскольку в ряде исследований доказано, что при отсутствии целевых значений МНО терапия варфарином не имеет доказанного благоприятного влияния на риск развития кардиоэмболического инсульта и других ТЭО [22-25]. Поэтому, как в амбулаторно-поликлинической, так и в госпитальной практике принципиально значимый вопрос достижения целевых значений МНО и адекватного контроля за

данным показателем должен решаться за счет адекватного подбора доз препарата под динамическим контролем МНО.

Возможность оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии варфарином является безусловным достоинством препарата. В то же время необходимость контроля МНО, относительная узость целевого диапазона («терапевтического окна») этого показателя являются серьезной проблемой для эффективного применения терапии варфарином в практике (прежде всего, амбулаторной). Дополнительно усложняет практику применения постоянного приема варфарина необходимость поддержания МНО в пределах целевого диапазона не менее 60-70% от общего времени приема препарата (показатель TTR – Time of Therapeutic Range). Это является необходимым на основании результатов исследований о том, что плохой контроль МНО, в т.ч. фактор нахождения этого показателя в пределах терапевтического диапазона <60% времени, ассоциирован с отсутствием снижения либо повышением риска развития инсульта в реальной клинической практике [22-25].

Данные ряда исследований, в т.ч. регистров, указывают на то, что в медицинской практике контроль за показателем МНО, достижением его целевых значений осуществляется недостаточно часто. Сходные результаты получены и в настоящем исследовании, а именно – данные о недостаточном контроле за МНО и достижением его целевых величин, особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе. В случайной выборке пациентов регистра РЕКВАЗА ФП Москва удалось также показать, что, по сравнению с догоспитальным этапом более высокий процент достижения целевого МНО сохранялся и через 2,6 года после выписки из стационара. Следует отметить, что в задачу данной публикации не входило определение времени поддержания МНО в целевом диапазоне, это – предмет дальнейших исследований и публикаций.

Обобщая данные ряда исследований [22-28], следует отметить, что основными путями повышения качества контроля МНО у больных с ФП на фоне терапии варфарином являются:

- повышение качества контроля врачами за осуществлением у пациентов динамической оценки МНО;
- повышение приверженности пациентов с ФП контролю (в т.ч. самоконтролю) за величиной МНО;
- повышение доступности лабораторной службы по определению МНО;
- более широкое внедрение коагулометров индивидуального пользования, в т.ч. с возможностью телеметрической передачи данных (самоконтроля МНО);
- более широкое применение коагулометров с памятью и возможностью передачи информации в медицинских центрах, центральных поликлиниках

объединений с практикой оперативного дистанционного представления информации в другие медицинские учреждения.

Таким образом, более эффективный контроль за МНО достигим как за счет повышения приверженности врачей и пациентов к контролю за данным показателем, так и за счет повышения доступности данных исследований (совершенствование работы лабораторной службы, прежде всего, первичного звена здравоохранения, внедрение новых медицинских технологий, в частности, автоматических портативных анализаторов, в т.ч. с возможностью телекоммуникационной передачи данных) [23–28].

Анализ данных регистров РЕКВАЗА об антикоагулянтной терапии у больных с ФП (включая назначение новых оральных антикоагулянтов) и более детальные данные о динамике значений МНО будут представлены нами в последующих публикациях.

## Заклучение

По данным регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП показатель МНО контролировался у 73,7–95,8% боль-

ных с ФП и назначением варфарина, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП, при этом целевые значения МНО были достигнуты лишь в 26,3–39,5% случаев. На госпитальном этапе чаще, чем до госпитализации и чаще, чем в амбулаторных регистрах, контролировался показатель МНО и достигались его целевые значения. При отсутствии целевых значений МНО терапия варфарином у больных с ФП не имеет доказанного благоприятного влияния на риск развития кардиоэмболического инсульта и других тромбоземболических осложнений, поэтому в практическом здравоохранении у больных с ФП на фоне антикоагулянтной терапии варфарином принципиально важен вопрос контроля МНО, повышения частоты достижения его целевых значений, адекватного контроля за данным показателем.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guidelines. Available at: [http://scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). Checked by Feb 12, 2018. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012)]. [http://scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). Проверено 12.02.2018].
- AHA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke.* 2014; 45: 3754-3832. doi.org/10.1161/STR.0000000000000046.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272, 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Euro Heart J.* 2013;34:1061-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469.
- Lip G.Y, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
- Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *New Eng J Med.* 1996;335(8):540-6. doi: 10.1056/NEJM199608223350802.
- Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med.* 1994;120:897-902.
- Gallagher A.M., Setakis E., Plumb M. et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106:968-77. doi:10.1160/TH11-05-0353.
- Waldo A.L, Becker R.C, Tapson V.F, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 1729-1736. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.077.
- Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(1):116-23. (In Russ.) [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1): 116–23]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.
- Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Cordero A. et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(2):103-9. doi: 10.1016/j.repc.2012.06.011.
- De Caterina R., Renda G., Sanguolo R., et al. Management of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation in Italy: baseline data from the PREFER in AF European Registry. *G Ital Cardiol (Rome).* 2014;2:99-109. doi: 10.1714/1424.15779.
- Piccini J. P., Fraulo E. S., Ansell J. E., et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J.* 2011;4:606-12. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.001.
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(4):366-77. (In Russ.) [Лукиянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(4):366-77]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
- Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of PRO-FILE registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;2:35-9. (In Russ.) [Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутищенко Н. П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014; 2:35-9]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.
- 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., Кутищенко 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.
- Yakusevich V. V., Pozdnyakova E. M., Yakusevich V. VI. et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of RECVASA FP - Yaroslavl registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(2):149-52. (In Russ.) Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):149-52. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
- Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A. et al. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(2):146-54. (In Russ.) [Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):146-54]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154.

20. Mikhin V.P., Maslennikova Y.V., Loukianov M.M. Patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease: hospitalization structure and antithrombotic therapy (RECVASA AF - KURSK Registry). *Archive of Internal Medicine*. 2017;7(3):217-23. (In Russ.) [Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). *Архив Внутренней Медицины*. 2017;7(3):217-23]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-217-223.
21. Valiakhmetov M.N., Gomova T.A., Loukianov M.M. et al. Patients with Atrial Fibrillation in Multidisciplinary Hospital: Structure of Hospitalization, Concomitant Cardiovascular Diseases and Drug Treatment (Data of RECVASA AF - Tula Registry) (In Russ.) [Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):484-94]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-484-494.
22. White HD, Gruber M, Feyz 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Linchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykin A.M., et al. What do doctors think and know about antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Kardiologiia*. 2014;10:32-8. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? *Кардиология*. 2014;10:32-8]. doi: 10.18565/cardio.2014.10.32-38.
27. Moiseev S.V. Anticoagulation therapy adherence: issues and solutions. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;23(4):23-8. (In Russ.) (Моисеев С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2014;23(4):23-8).
28. 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:*

**Michail M. Loukianov** – MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

**Sergey S. Yakushin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

**Alexander N. Vorobyev** – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

**Kristina G. Pereverzeva** – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

**Alexander V. Zagrebenny** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Vladimir Val. Yakusevich** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

**Vladimir Vi. Yakusevich** – MD, Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University

**Tatiana A. Gomova** – MD, PhD, Deputy Chief Physician for General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

**Marat N. Valiakhmetov** – MD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Tula Regional Clinical Hospital

**Vadim P. Mikhin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine N2, Kursk State Medical University

**Yulia V. Maslennikova** – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine N2, Kursk State Medical University

**Marina A. Bichurina** – MD, cardiologist-resuscitator, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Ludmila A. Matskevich** – MD, Head of Functional Diagnostics Department, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Ekaterina N. Belova** – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Vladislav G. Klyashtorny** – PhD (in Biology), Researcher, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Egor V. Kudryashov** – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Alexander D. Deev** – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Oksana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Sergey A. Boytsov** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Cardiology

*Сведения об авторах:*

**Лукьянов Михаил Михайлович** – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Якушин Сергей Степанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Рязанский ГМУ

**Воробьев Александр Николаевич** – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии Рязанского ГМУ

**Переверзева Кристина Геннадьевна** – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии Рязанского ГМУ

**Загребельный Александр Васильевич** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

**Якусевич Владимир Валентинович** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии, Ярославский ГМУ

**Якусевич Владимир Владимирович** – аспирант, кафедра клинической фармакологии, Ярославского ГМУ

**Гомова Татьяна Александровна** – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

**Валиахметов Марат Нафизович** – зам. главного врача по терапевтической помощи, Тульская областная клиническая больница

**Михин Вадим Петрович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней N2, Курский ГМУ

**Масленникова Юлия Вениаминовна** – аспирант, кафедра внутренних болезней N2, Курский ГМУ

**Бичурина Марина Арслановна** – врач кардиолог-реаниматолог, НМИЦ ПМ

**Мацкевич Людмила Алексеевна** – зав. отделением функциональной диагностики, НМИЦ ПМ

**Белова Екатерина Николаевна** – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

**Кляшторный Владислав Георгиевич** – к.б.н., н.с., лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

**Кудряшов Егор Николаевич** – программист, лаборатория биостатистики, НМИЦ ПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, НМИЦ ПМ

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ ПМ

**Бойцов Сергей Анатольевич** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НМИЦ Кардиологии