

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК 615.273.53:615.07

**О. С. Напалкова, В. Л. Эмануэль,  
М. А. Карпенко, С. В. Лапин**

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ «DAWN AC» ДЛЯ КОНТРОЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ КЛИНИКИ**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Северо-западный федеральный исследовательский медицинский центр, Санкт-Петербург

### **ВВЕДЕНИЕ**

Эффективность и безопасность лечения варфарином входит в число серьезных проблем современной медицины, притом что этот непрямой антикоагулянт является золотым стандартом в профилактике тромбозмоболических осложнений у больных с мерцательной аритмией (МА), искусственными клапанами сердца, а также перенесенным венозным тромбозом [5]. Однако, по результатам анкетирования, проведенного в 2008 г. в Москве, 26 % врачей не назвали варфарин в качестве препарата выбора в профилактике инсульта у больных с МА, а 15 % ответили, что применяют только аспирин. Основной причиной ограниченного назначения этого препарата является высокий риск геморрагических осложнений разной степени тяжести, вплоть до фатальных, развивающихся в 10–16 % случаев [1].

Для пациентов, находящихся на постоянной терапии варфарином, основным является не только правильный подбор дозы препарата, но и постоянный контроль МНО с обязательным индивидуальным регулированием дозы для гарантированного обеспечения гипокоагуляции в пределах терапевтического диапазона. Это делает актуальными проблемы контроля антикоагулянтной терапии, стандартизации лабораторной диагностики для предотвращения и лечения передозировки, устранения побочных эффектов варфарина.

Одним из путей оптимизации проведения антикоагулянтной терапии является разработка и внедрение специального компьютерного обеспечения (ПО), которое позволяет рассчитать дозу препарата и дату следующего контрольного визита в зависимости от уровня МНО для конкретного больного. Так, по данным американских рекомендаций 2012 г., для назначения дозы варфарина пациентам, нахо-

дящимся на поддерживающей терапии, предлагается использовать специализированное ПО или бумажные нормограммы (уровень доказательности 2С) [6].

В настоящем исследовании нами была проведена апробация специализированного ПО для мониторинга назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с мерцательной аритмией на базе дневного стационара.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С помощью ПО «DAWN AC» было проведено наблюдение 6 человек с МА, находившихся на лечении в дневном стационаре СЗФМИЦ в течение 3–6 месяцев. Критериями включения являлись возраст 65 лет и старше, ЭКГ-признаки МА.

Группу сравнения составили 11 человек с МА, наблюдающихся у кардиолога дневного стационара от 3 месяцев до одного года. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты находились на поддерживающей терапии, т. е. подбор дозы был уже осуществлен ранее.

Кровь из пальца бралась с помощью автоматического скариффикатора типа «ЛАНЦЕТ» в одноразовый капилляр объемом 25 мл.

Для исследования МНО в капиллярной крови использовали реагенты производства *Helena Biosciences* (Англия). Все пробы анализировали в дублях на полуавтоматическом коагулометре «Thrombostat» производства *Benk Electronic* (Германия). Для реакции использовали предварительно разогретый тромбопластин с МИЧ 1,02, затем для активации добавляли кальций хлорид.

Венозную кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,8 %-й цитрат натрия. Для определения МНО в плазме венозной крови использовали автоматический коагулометр «STA Compact» производства *Roche* (Швейцария).

Значения МНО в капиллярной крови заносили в программу «DAWN AC». Данное ПО автоматически рассчитывало дозу варфарина и дату следующего визита. Для расчета дозы варфарина данное ПО использует предыдущую дозу препарата и значение МНО, полученное в ходе обследования пациента.

Помимо этого, программа предусматривает выдачу рекомендаций на руки пациентам с подробными инструкциями относительно необходимого числа таблеток и дней недели для их приема. Использование ПО позволяет сохранять всю информацию в виде единой базы данных с информацией о каждом пациенте.

При значениях МНО <1,3 или >5,0 программа блокирует расчет дозы, а пациенту следует проконсультироваться у специалиста.

Контроль эффективности проводимого лечения посредством МНО осуществляли при помощи ме-

тода Розендаля [11]. Это метод представляет собой соотношение количества дней с МНО в терапевтическом диапазоне к общему количеству дней антикоагулянтной терапии, умноженные на 100, которое измеряется в процентах. Согласно данным иностранной литературы, адекватной считается антикоагулянтная терапия с показателями эффективности более 70 % [4, 8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня МНО было проведено одновременно в пробах плазмы венозной крови с помощью автоматического коагулометра и одноканального коагулометра в цельной капиллярной крови (рис. 1).

Результаты исследования свидетельствуют о достоверной корреляции ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ) уровней МНО в цельной капиллярной крови и в плазме венозной крови.

Процент времени нахождения МНО в терапевтической зоне в исследуемой группе и группе сравнения представлен на рис. 2.

Как видно из рис. 2, процент времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ( $77,2 \pm 15,4$ ) у пациентов, которым доза назначалась с помощью ПО, значительно больше, чем у пациентов, которым прием варфарина контролировал врач ( $37,5 \pm 25,1$ ) ( $p < 0,05$ ).

Варфарин остается препаратом выбора профилактики ишемического инсульта у пациентов с МА, в связи с чем становится актуальной оптимизация подхода подбора дозы.

Улучшение системы контроля дозы варфарина возможно в условиях специализированных амбулаторных структур, так называемых антикоагулянтных клиник. В их структуре предусмотрены кабинет антикоагулянтного контроля и врача куратора. Внедрение ПО в таких клиниках сокращает время всей процедуры до 15 минут.

Одним из самых распространенных и востребованных ПО зарубежом является «DAWN AC» [3, 9, 10]. В 2009 г. было проведено рандомизированное исследование с использованием данного ПО, в котором приняли участие 2163 пациента из 13 центров. Больные были разделены на две группы. Пациентам первой группы (1328) дозу назначал врач, во второй группе мониторинг терапии проводилось с помощью программы «DAWN AC» (1339). В результате исследования было установлено, что частота тромбозов и клинически значимых кровотечений была одинакова в обеих группах. Однако процент больных, находившихся в целевом диапазоне МНО, был несколько выше во второй группе — 66,8 % против 63,4 % в первой [11]. Также в результате исследования по оценке рентабельности данной программы было установлено, что

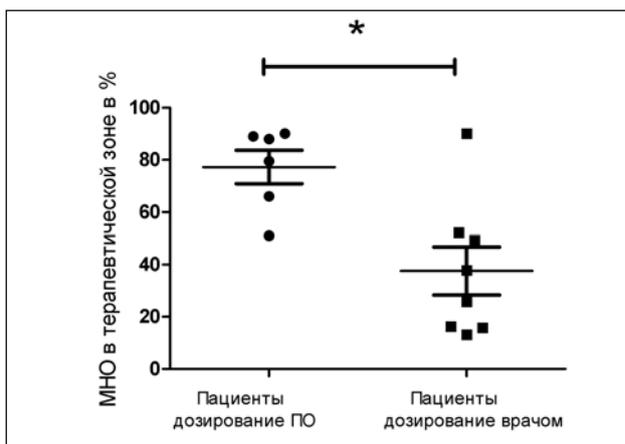


Рис. 1. Сравнения значений МНО в цельной капиллярной крови и в плазме венозной крови

«DAWN AC» является экономически более выгодной по сравнению со стандартной процедурой дозирования варфарина, в первую очередь, за счет уменьшения частоты визитов пациентов к врачу [7].

В настоящем исследовании была проведена апробация ПО «DAWN AC» на базе антикоагулянтной клиники в поликлинике специализированного кардиологического стационара. С помощью ПО проводился мониторинг антикоагулянтной терапии у 6 человек с МА в течение 3–6 месяцев. Группу сравнения составили 11 человек с МА, в это же время наблюдавшихся у кардиолога дневного стационара от 3 месяцев до одного года. Пациенты группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты находились на поддерживающей терапии.

В результате исследования было получено, что процент времени нахождения МНО в терапевти-

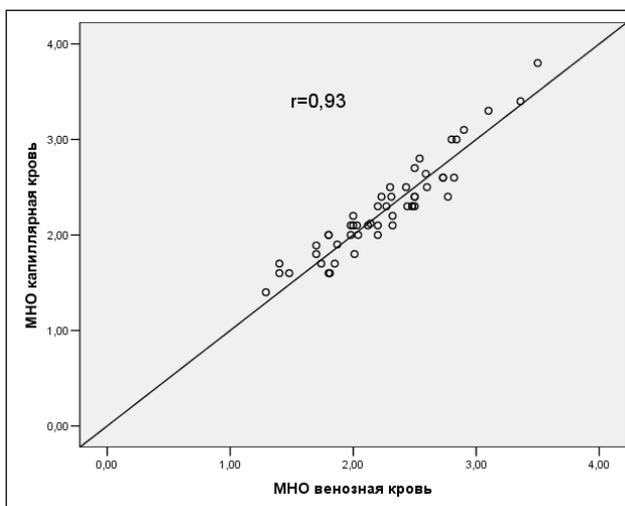


Рис. 2. Время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов с мерцательной аритмией в двух группах исследования

ческом диапазоне в группе пациентов, которым дозирование варфарина осуществлялось с помощью ПО, был в 2 раза выше, чем в группе сравнения. Средний процент времени нахождения МНО в целевом диапазоне в исследуемой группе составил 77,2 %, а в группе контроля — 37,5 %.

Схожее ПО может применяться для оптимизации терапии при использовании экспресс-методов, или методов «прикроватной» диагностики. Одним из таких инструментов стал «прикроватный» экспресс-анализатор на одноразовых картриджах («Coagu Chek XS», Roche Diag, USA), который использовался в исследовании М. В. Хруслова и др. (2013). Результаты определения МНО с помощью анализатора «Coagu Check» вносили в базу данных единого центра обработки данных, который формировал рекомендации для назначения антикоагулянтной терапии. Авторами также было отмечено достоверное повышение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне по сравнению с назначением препарата врачом [2].

Наши данные свидетельствуют, что даже при обследовании небольшой группы пациентов специализированное ПО для управления антикоагулянтной терапией является доказано эффективным для мониторинга назначения варфарина, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в условиях антикоагулянтных клиник.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кропачева Е. С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после гемморагического осложнения? // Рациональная фармакотерапия в кардиол. — 2009. — № 3.
2. Хруслов М. В., Уханова И. Ю., Лобачев В. И. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения варфарином // Трудный пациент. — 2013.
3. Ageno W., Johnson J. et al. A computer generated induction system for hospitalized patients starting on oral anticoagulant therapy // Thromb Haemost. — 2000. — Vol. 83. — № 6. — P. 849–852.
4. Connolly S. J., Pogue J. et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — № 20. — P. 2029–2037.
5. Fuster V., Ryden L. E. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — № 16. — P. 1979–2030.
6. Holbrook A., Schulman S. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. — 9<sup>th</sup> ed. // American College of Chest // Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. — 2012. — Vol. 141 (Suppl. 2). — P. 152S–184S.
7. Jowett S., Bryan S. et al. The cost-effectiveness of computer-assisted anticoagulant dosage: results from the European Action

on Anticoagulation (EAA) multicentre study // J. Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 7. — № 9. — P. 1482–1490.

8. Lader E., Martin N. et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? // J. Clin. Pharm. Ther. — 2012. — Vol. 37 (4). — P. 375–377.

9. Mitra R., Marciello M. A. et al. Efficacy of computer-aided dosing of warfarin among patients in a rehabilitation hospital // Am. J. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — Vol. 84. — № 6. — P. 423–427.

10. Poller L., Keown M. et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage // J. Thromb Haemost. — 2008. — Vol. 6. — № 6. — P. 935–943.

11. Poller L., Keown M. et al. A multicentre randomised assessment of the DAWN AC computer-assisted oral anticoagulant dosage program // Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 101. — № 3. — P. 487–494.

12. Rosendaal F. R., Cannegieter S. C. et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy // Thromb. Haemost. — 1993. — Vol. 69. — № 3. — P. 236–239.

## РЕЗЮМЕ

О. С. Напалкова, В. Л. Эмануэль, М. А. Карпенко, С. В. Лапин

**Использование программного обеспечения «DAWN AC» для контроля назначения варфарина в условиях специализированной антикоагулянтной клиники**

Варфарин остается препаратом выбора для профилактики ишемического инсульта, в связи с чем становится актуальной оптимизация способа контроля дозы этого препарата. Целью работы была апробация компьютерного обеспечения для мониторинга терапии варфарина пациентов с мерцательной аритмией в условиях антикоагулянтной клиники. С помощью программного обеспечения наблюдались 6 человек с мерцательной аритмией, находящихся на лечении в дневном стационаре поликлиники в течение от 3 до 6 месяцев. Группу сравнения составили 11 пациентов с тем же диагнозом, сопоставимых по полу и возрасту. В результате исследования было установлено, что время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне у пациентов, которым доза назначалась с помощью программного обеспечения, в два раза превышала таковое у пациентов, которым прием варфарина контролировал врач ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования программного обеспечения в мониторинге лечения варфарина, что увеличивает клиническую безопасность его применения.

**Ключевые слова:** варфарин, кардиология, антикоагулянтная клиника, программное обеспечение.

## SUMMARY

O. S. Napalkova, V. L. Emanuel, M. A. Karpenko, S. V. Lapin

**Using the software «DAWN AC» for control of dosing warfarin in the special anticoagulation clinics**

Warfarin remains the drug of choice for the prevention of ischemic stroke, thus optimization of methods of control of dosing this preparation becomes more topical. The aim of our study was to test computer software for monitoring anticoagulant therapy with warfarin in patients with atrial fibrillation based on the day anticoagulant hospital. A total of 6 people with atrial fibrillation undergoing treatment with warfarin in specialized outpatient clinics were monitored with the software for 3 to 6 months. At the same time, comparable 11 patients with atrial

fibrillation were followed by experienced clinician. Both groups were matched by sex, age and clinical diagnosis. The comparison group consisted of 11 patients diagnosed with the same disease, of the same gender and age. We have found that in patients followed by anticoagulation software the time spent in the therapeutic INR range was twice the time in therapeutic range

of patients in which the dosing and follow-up was done by experienced doctor ( $p < 0.05$ ). The data indicate the possibility of using software to monitor warfarin therapy, which increases the clinical safety of its use.

**Keywords:** warfarin, anticoagulation clinic, cardiology, software.

© Коллектив авторов, 2015 г.  
УДК [616.447-06:616.71-007.234]-074

**К. А. Савельева, С. М. Котова,  
Н. А. Карлова, В. А. Колосков,  
И. Ю. Матезиус**

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТ- МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕО- ПОРОЗЕ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Кафедра эндокринологии имени академика В. Г. Баранова Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета

### ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов [3]. Проблеме остеопороза в последние годы уделяется большое внимание в связи с высокой медико-социальной значимостью заболевания, определяющейся распространенностью патологии и инвалидизирующим характером осложнений.

Наиболее распространенной формой является постменопаузальный остеопороз, патогенез которого традиционно связывается с дефицитом эстрогенов. Однако тот факт, что менопауза — обязательный период в жизни каждой женщины, а остеопороз развивается далеко не у всех, свидетельствует о том, что, помимо снижения функции половых желез, существуют дополнительные факторы, инициирующие ускоренную потерю костной массы [6, 9]. Выявление этих факторов способствует повышению эффективности терапии остеопороза.

Костная ткань обладает высокой метаболической активностью. Являясь основным депо многих минеральных веществ, кость участвует в поддержании гомеостаза, в первую очередь, ионов кальция, участвующих в обеспечении многих биологических процессов в организме [2]. При этом основным гомеостатическим механизмом является

мобилизация кальция из костного депо или включение его в кость под влиянием паратиреоидного гормона (ПТГ) [1, 5 — 8]. Таким образом, выполнение гомеостатической функции может существенно влиять на структуру костной ткани.

**Цель исследования** — изучить влияние функционального состояния околощитовидных желез на метаболизм кальция и костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 150 женщин, находящихся в постменопаузе, у которых по данным денситометрии выявлены признаки остеопении и (или) остеопороза. Исследование выполнялось в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. При оценке минеральной плотности костной ткани (МПКТ) использовались рекомендации Международного общества по клинической денситометрии (ISCD positions, 2007 г.). Критерием исключения являлись сопутствующие заболевания, отрицательно влияющие на метаболизм костной ткани. Возраст обследованных составил 50 — 65 лет (средний возраст —  $58,6 \pm 6,5$  года).

Всем пациенткам проведено полное клинико-лабораторное обследование. Особое внимание уделялось исследованию параметров фосфорно-кальциевого обмена. Содержание общего и ионизированного кальция, фосфора, магния в сыворотке крови определялось с применением стандартных биохимических методов. Уровни ПТГ, витамина D (25(OH)D), маркеров метаболизма костной ткани определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов (DSL, IDS, Nordic Bioscience).

Степень энтеральной абсорбции кальция оценивалась в функциональном нагрузочном тесте [4]. По показаниям выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), дополненная биопсией слизистой оболочки из антрального отдела желудка и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Все обследованные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня ПТГ. Основную группу наблюдения (группу 1) составили 49 пациенток с повышенным содержанием ПТГ ( $82,3 \pm 2,29$  пг/мл).