

УДК [615.273.53.03:616.151.5-085](470.11)

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ РАБОТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ КЛИНИКИ ГОРОДА АРХАНГЕЛЬСКА

© 2012 г. <sup>2,3</sup>А. С. Рогозина, <sup>1,2,3</sup>Н. А. Воробьева<sup>1</sup>Северный филиал ГНЦ Минздрава РФ,<sup>2</sup>Северный государственный медицинский университет,<sup>3</sup>Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, г. Архангельск

Венозные тромбозомболические осложнения (ТЭО) занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах. По данным многих авторов [13], ежегодная заболеваемость тромбозами глубоких вен (ТГВ) составляет 90–220 случаев на 100 тыс. При этом в структуре сердечно-сосудистых заболеваний ТГВ занимают третье место после ишемической болезни сердца и инсульта, частота которого среди всех ТЭО достигает 91,0 %. Частота ТГВ с развитием клинических признаков в раннем послеоперационном периоде составляет около 2,9 %, клинически «немного» – 35,0 % [6]. В США от тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) – одного из тяжелых последствий ТГВ – погибают около 200 тыс. человек в год [12]. В структуре причин смерти населения от сердечно-сосудистых заболеваний ТЭЛА занимает третье место после инфаркта миокарда и инсульта. Ежегодно от ТЭЛА погибает 0,1 % населения земного шара, причем летальность среди пациентов, не получавших антикоагулянтной терапии, достигает 30–40 % [11]. В настоящее время доказано, что пациенты, обладающие высоким риском ТЭО, должны получать антагонисты витамина К. По современным представлениям, основанным на принципах медицины доказательств, непрямые антикоагулянты (НАК) являются препаратом выбора как для первичной, так и для вторичной профилактики венозных и артериальных тромбозомболических нарушений, в том числе при фибрилляции предсердий, протезировании механических клапанов и некоторых других показаниях [2, 4, 10]. Механизм действия НАК связан с угнетением образования в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания крови (VII, IX, X, II), что в конечном итоге приводит к уменьшению образования тромбина – ключевого фермента свертывания крови. Крайняя непредсказуемость эффекта НАК при фиксированном дозировании определяет необходимость постоянного коагулологического мониторинга при их использовании. В настоящее время общепринятым является метод контроля за антикоагулянтным эффектом НАК с помощью стандартизированного лабораторного показателя международного нормализованного отношения (МНО). Доза НАК, используемая для достижения «целевых» уровней МНО, сильно варьирует у разных пациентов, что во многом связано с такими особенностями пациента, как возраст, пол, конституция, сопутствующая патология, рацион питания, совместно применяемые лекарственные средства, генетически детерминированные изменения фармакокинетики и фармакодинамики НАК [8, 9]. Состояние гипокоагуляции на фоне антикоагулянтной терапии опасно развитием геморрагического синдрома. Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы НАК, кровотечения у пациентов возникают с частотой до 26,0 %, в том числе большие и фатальные до 4,2 % [5,

Применение непрямых антикоагулянтов (НАК) – основной метод лечения и профилактики тромбозов. Наиболее опасным осложнением терапии НАК является развитие геморрагического синдрома. Было изучено качество терапии НАК у пациентов Лаборатории гемостаза и атеротромбоза Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска. Частота кровотечений на фоне длительной терапии НАК составила 8,0 %, из них фатальных в виде геморрагического инсульта 0,1 %. Уровня оптимальной гипокоагуляции достигли 60 % пациентов. Такие факторы, как прием кордарона, применение дженерика варфарина (производство России), амбулаторный контроль международного нормализованного отношения, а также величина доз варфарина статистически значимо влияли на развитие кровотечений. Принимая во внимание перечисленные факторы, можно снизить количество кровотечений и сократить сроки подбора дозы НАК. Данный подход позволит повысить приверженность к терапии НАК специалистов различного профиля и улучшит качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** тромбоз, геморрагические осложнения, тромбозомболия, гипокоагуляция, международное нормализованное отношение, варфарин, дженерик, качество жизни, приверженность

11]. Следует отметить, что риск развития кровотечения напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его 0,5 повышением. При этом бессимптомное повышение МНО может случиться не только на этапе насыщения НАК, но и при длительном его применении. Можно заключить, что, несмотря на хорошо разработанные методы контроля безопасности и эффективности НАК, риск развития кровотечений на фоне терапии лекарственными средствами данной группы остается достаточно высоким. Таким образом, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к НАК, остается весьма актуальным и перспективным.

У пациентов, постоянно наблюдающихся в антикоагулянтных клиниках, распространенных в Европе и США, где варфаринотерапия тщательно контролируется, риск развития геморрагических осложнений значительно ниже [2, 4]. Следует учитывать, что адекватность терапии НАК будет достигнута лишь при наличии приверженности к лечению специалистов и самих пациентов.

По данным многих авторов [1, 3], повышение качества жизни пациентов, их социальная и медицинская адаптация является актуальной проблемой. В связи с этим для пациентов, принимающих НАК, была создана первая в России Школа варфаринотерапии, действующая с апреля 2007 года на базе Лаборатории гемостаза и атеротромбоза ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (ПГКБ им. Е. Е. Волосевич) г. Архангельска, руководитель центра — профессор Н. А. Воробьева.

Целью нашего исследования явилось изучение адекватности и безопасности продленной терапии непрямыми антикоагулянтами у пациентов, состоящих в регистре Лаборатории гемостаза и атеротромбоза ПГКБ им. Е. Е. Волосевич.

Задачи исследования: 1. Оценить распространенность назначения варфарина по профилю нозологии. 2. Проанализировать осложнения терапии НАК. 3. Оценить уровни достигнутой гипокоагуляции у всех исследуемых пациентов. 4. Изучить причины недостижения целевого уровня гипокоагуляции. 5. Оценить качество жизни у пациентов, принимающих НАК.

### Методы

В ходе исследования изучена эпидемиология продленной антикоагулянтной терапии у 1 200 пациентов, наблюдавшихся в Лаборатории гемостаза и атеротромбоза ПГКБ им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска в период с 2009 по 2012 год. Среди пациентов преобладали мужчины (51 %,  $n = 615$ ), женщин было 49 % ( $n = 585$ ). Работающие пациенты составили 37 % ( $n = 438$ ), неработающих было большинство (63 %,  $n = 762$ ). Средний возраст всех исследуемых пациентов составил  $Me\ 59$  (49; 68) лет. Оригинальный препарат (варфарин) в качестве продленной антикоагулянтной терапии был назначен 98,0 % ( $n = 1\ 176$ ) пациентов и только 0,6 % ( $n = 7$ ) получали

дженерик (варфарекс), 1,4 % ( $n = 17$ ) — варфарин (Россия).

Дизайн исследования — ретроспективное когортное клиничко-лабораторное исследование, выполненное на базе Лаборатории гемостаза и атеротромбоза ПГКБ им. Е. Е. Волосевич и Северного филиала ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ.

Критерии включения пациентов в исследование: получение продленной терапии НАК; прохождение обучения в школе варфаринотерапии;

наблюдение в Лаборатории гемостаза и атеротромбоза; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: завершение приема не-прямых оральных антикоагулянтов; непереносимость НАК; беременность; наличие геморрагических осложнений в предшествующие полгода.

У всех пациентов были проанализированы показания для назначения НАК, осложнения на фоне терапии НАК, уровни наведенной гипокоагуляции, основные факторы, влияющие на уровни гипокоагуляции. Все пациенты прошли обучение в школе варфаринотерапии на базе Школы варфаринотерапии ПГКБ им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска.

Методом случайной компьютерной выборки было оценено качество жизни у 100 пациентов на фоне терапии НАК. Анкетирование проводилось по шкале SF-36 Medcare, опроснику по предстоящему качеству жизни с началом варфаринотерапии. Использовались индексы качества жизни (объективный статус), где уровень сохранности пациента выражается в процентах, шкала психического состояния (HADS), Zigmond A. S. и Snaithe R. P. [14].

Для определения МНО были использованы стандартизированные по международному индексу чувствительности реактивы фирмы Diagnostica Stago на автоматической коагулометрической станции StaCompact.

Данные обрабатывались с помощью пакета статистических программ SPSS версия 17.0. Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения применялся критерий Колмогорова — Смирнова, так как число наблюдений более 50. Количественные переменные при ненормальном распределении представлены как медиана и 25, 75 перцентили. Количественные переменные сравнивались с использованием непараметрических тестов. Вычислялся 95 % доверительный интервал для средней арифметической и для долей. Достоверность различий для зависимых качественных переменных при ненормальном распределении данных определяли с использованием критерия Z. Статистическая значимость присваивалась при значении  $p < 0,05$ . Корреляционные связи между уровнем МНО и наличием кровотечений с характером мониторинга МНО, дозировками НАК оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Сильная корреляция считалась при  $r$  больше 0,5; средняя корреляция — при  $r = 0,3-0,5$ ; слабая —

при  $r = 0,1-0,3$ . При  $r = 0$  корреляционная связь отсутствовала. Для описания связи категориальных переменных использовался критерий независимости хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ).

**Результаты**

Показания для назначения НАК в выборке исследуемых пациентов представлены в табл. 1. Так, продленную антикоагулянтную терапию получали большинство пациентов – 39,0 (95 % ДИ: 36,50–42,04) % ( $n = 471$ ) с диагнозом фибрилляция предсердий. Преимущественно НАК назначали кардиологи – 66,0 (95 % ДИ: 63,7–69,0) % пациентов ( $n = 797$ ); хирурги – 7,0 (95 % ДИ: 5,5–8,4) % ( $n = 82$ ); сосудистые хирурги – 6,0 (95 % ДИ: 4,4–7,1) % ( $n = 68$ ); практически не назначали НАК неврологи и травматологи – 0,8 (95 % ДИ: 0,1–0,9) % и 0,2 (95 % ДИ: 0,1–0,7) % соответственно. «Целевой» уровень показателя МНО – Ме 2,5 (1,8; 3,3) был достигнут у 60,0 (95 % ДИ: 57,2–62,8) % исследуемых пациентов ( $n = 721$ ).

Таблица 1

**Показания для назначения непрямых антикоагулянтов**

Показание	Число пациентов	% (95 % ДИ)
Фибрилляция предсердий	471	39,20 (36,50–42,04)
Посттромбофлеботический синдром	317	26,40 (24,0–28,9)
Протезированные клапаны	130	10,80 (9,2–12,7)
Наследственная тромбофилия	35	2,9 (2,1–4,0)
Тромбоэмболия легочной артерии	105	8,7 (7,2–10,4)
Профилактика рецидивов острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения	142	11,80 (10,1–13,7)

При оценке осложнений терапии НАК за период с 2009 по апрель 2012 года геморрагические осложнения развились у 8,0 (95 % ДИ: 7,8–9,4) % пациентов ( $n = 94$ ). На 63,0 (95 % ДИ: 53,7–72,8) % пациентов с кровотечениями ( $n = 60$ ) были отправлены экстренные извещения о нежелательных побочных реакциях в Архангельский областной центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Средняя доза варфарина, вызвавшая кровотечение, составила Ме 4,0 (3,12; 7,50) мг. Средний уровень МНО у всех пациентов с геморрагическими осложнениями – Ме 4,07 (4,20; 9,14).

Немаловажно отметить, что в 40,0 (95 % ДИ: 25–44) % случаев ( $n = 32$ ) передозировок НАК показатель МНО вообще не определялся. При правильно налаженном лабораторном контроле показателя МНО за антикоагулянтным действием варфарина частота малых геморрагий не превышает 1–2 %, больших геморрагий до 0,1 % среди всех пациентов, получающих варфарин (данные Американского консенсуса по антитромботической терапии, 2009 г. [7]).

Анализ результатов нашего исследования показал, что частота развития эпизодов малого кровотечения в первый год приема НАК или периода нестабильной гипокоагуляции составила 5,0 (95 % ДИ: 3,8–6,2) %. Десневые кровотечения развились у 23 пациентов, 1,9 (95 % ДИ: 1,2–2,8) %, носовые – у 13 пациентов, 0,3 (95 % ДИ: 0,6–1,8) %, геморроидальные – у 2 пациентов, 0,1 (95 % ДИ: 0,1–0,6) %, кожные гематомы – у 21 пациента, 1,7 (95 % ДИ: 1,1–2,6) %.

Большие кровотечения развились у 25 пациентов, 2,0 (95 % ДИ: 1,4–3,0) %. Срочная госпитализация и переливание свежзамороженной плазмы потребовались 10 пациентам, 0,8 (95 % ДИ: 0,4–1,5) %: 8 из них, 0,7 (95 % ДИ: 0,3–1,3) %, были с желудочно-кишечным кровотечением, 2 пациента – с геморрагическим инсультом. Кровотечения, не потребовавшие проведения заместительной терапии, были представлены в 1,0 (95 % ДИ: 0,5–1,7) % случаев ( $n = 12$ ) макрогематурией, в 0,2 (95 % ДИ: 0,3–1,3) % случаев ( $n = 3$ ) маточными кровотечениями, фатальные кровотечения развились у 2 пациентов, 0,1 (95 % ДИ: 0,1–0,5) %. Во всех случаях передозировки препарата все пациенты исходно контролировали терапию НАК в поликлиниках по месту жительства, где мониторинг осуществлялся неадекватно.

При анализе причин, влияющих на развитие кровотечений и усиливающих действие НАК, были оценены следующие факторы: сопутствующая терапия, курение, злоупотребление алкоголем, возраст, дозировка НАК, тип лаборатории, где осуществлялся контроль показателя МНО (амбулаторные пациенты) с использованием критерия  $\chi^2$ , полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Анализ возможных причин кровотечений**

Фактор, влияющий на развитие кровотечений	Случаи кровотечений ( $n=94$ )	$\chi^2$	p
Прием статинов	$n=3$	3,22 <sup>a</sup>	0,190
Прием кордарона	$n=7$	5,46 <sup>a</sup>	0,019
Прием аспирина	$n=4$	4,46 <sup>a</sup>	0,107
Употребление алкоголя	$n=5$	98,6 <sup>b</sup>	0,100
Применение дженерика варфарина РФ	$n=5$	6,0 <sup>a</sup>	0,050
Амбулаторные пациенты	$n=15$	7,138 <sup>a</sup>	0,028
Возраст	>60 лет $n=408$ <60 лет $n=71$	129 <sup>a</sup>	<0,001
Дозировка непрямых антикоагулянтов		1,22 <sup>a</sup>	<0,001

Известно, что уровень гипокоагуляции (МНО) более 3,0 единиц является непосредственным фактором риска геморрагических осложнений. При подборе дозы варфарина в отделениях ПГКБ им. Е. Е. Волосевич нами были зарегистрированы эпизоды избыточной гипокоагуляции Ме МНО 5,9 (3,2; 10,0) у 4 пациентов,

0,7 (95 % ДИ: 0,3–0,8 %). В отделении сосудистой хирургии отмечен 1 пациент с высокими цифрами МНО с последующим переливанием свежемороженой плазмы в объеме 500 мл; в нейрохирургическом отделении – 1 пациент, в хирургическом – 2 пациента. Также показатели МНО выше «целевых» значений отмечались у 2,1 (95 % ДИ: 1,4–3,1) % пациентов (n = 26) при контрольном анализе МНО в Лаборатории гемостаза и атеротромбоза, причем все пациенты до этого постоянно наблюдались в поликлиниках г. Архангельска и Архангельской области. Поликлиники, в которых осуществлялся мониторинг показателя МНО, представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Лечебно-профилактические учреждения г. Архангельска и Архангельской области, где осуществлялся мониторинг МНО у пациентов с избыточной гипокоагуляцией (n = 24)**

ЛПУ	Число пациентов	% (95 % ДИ)
Поликлиника № 1	n=4	14,0 (5,7–31,4)
Поликлиника № 2	n=9	32,0 (17,4–50,7)
Поликлиника № 7	n=3	10,7 (3,7–21,2)
Поликлиника № 13	n=3	10,7 (3,7–21,2)
Поликлиника г. Северодвинска	n=2	7,1 (1,9–22,6)
Поликлиника г. Новодвинска	n=2	7,1 (1,9–22,6)
Лаборатория гемостаза и атеротромбоза	n=2	7,1 (1,9–22,6)
Архангельская область	n=1	3,5 (0,6–17,0)
Отсутствие мониторинга	n=4	14,2 (5,7–31,2)

Другим существенным осложнением терапии НАК является повторный тромбоз, развитие которого связано с низким уровнем гипокоагуляции. Так, низкие значения МНО зарегистрированы у 40,0 (95 % ДИ: 37,9–41,2) % (n = 479) пациентов, из них стационарных оказалось 20,0 (95 % ДИ: 17,4–24,7) % (n = 100), выписанных с неподобранной дозой НАК. В поликлиниках по месту жительства наблюдались 73,0 (95 % ДИ: 37,9–41,2) % (n = 350) пациентов, и 6,0 (95 % ДИ: 4,2–8,5) % (n = 29) пациентов наблюдались в Лаборатории гемостаза и атеротромбоза. Повторный тромбоз развился у 10,0 (95 % ДИ: 8,7–12,0) % (n = 124) пациентов. Средний уровень МНО при ретромбозе составил Me 1,3 (0,9; 1,6).

Корреляционный анализ с помощью коэффициента Спирмена выявил сильную корреляцию между низким уровнем гипокоагуляции (МНО менее 1,6) и дозой НАК (rs = 0,3; p = 0,02).

Качество жизни с началом варфаринотерапии у пациентов, наблюдавшихся в Лаборатории гемостаза и атеротромбоза (антикоагулянтной клиники), по результатам нашего исследования, оказалось на достаточно высоком уровне, что отражает наличие приверженности к лечению пациентов, осознания ими необходимости постоянного лабораторного мониторинга терапии НАК. Результаты анкетирования (n = 200) представлены в табл. 4–7.

Таблица 4

**Шкала предстоящего качества жизни с началом варфаринотерапии**

Вид адаптации	Число пациентов	% (95 % ДИ)
Полная медицинская и социальная адаптация	n=30	15,0 (10,7–20,6)
Частичная медицинская и социальная адаптация	n=160	61,0 (73,0–84,9)
Значительные отрицательные сдвиги в состоянии здоровья и ухудшение социального статуса	n=10	5,0 (2,7–8,9)

Таблица 5

**Шкала SF-36 Medicare, США**

Общее состояние пациента	Число пациентов	% (95 % ДИ)
Превосходное	n=35	17,5 (12,7–23,6)
Очень хорошее	n=60	30,0 (24,0–36,6)
Хорошее	n=92	46,0 (39,2–52,9)
Удовлетворительное	n=10	5,0 (2,7–8,9)
Плохое	n=3	1,5 (0,1–4,3)

Таблица 6

**Индексы качества жизни**

Состояние пациента, уровень сохранности (%)	Число пациентов	% (95 % ДИ)
Обычная активность, минимальная симптоматика (90 %)	n=80	40,0 (36,4–46,9)
Активность несколько снижена, бывает нетрудоспособным (80 %)	n=100	50,0 (43,1–56,8)
Обслуживает сам себя (сама), нетрудоспособен, эпизодически требует медицинской помощи (70 %)	n=20	10,0 (6,5–14,0 %)

Таблица 7

**Шкала психического состояния A. S. Zigmond и R. P. Snaith (HADS) [14]**

Психическое состояние	Тревога, число пациентов n, % (95 % ДИ)	Депрессия, число пациентов n, % (95 % ДИ)
Отсутствие клинических признаков	n=8 4,0 (2,0–7,6)	n=8 4,0 (2–7,6)
Субклинические признаки	n=20 10,0 (6,5–14,9)	n=38 19,0 (14,1–19,5)
Клинические признаки	n=152 76,0 (69,6–89,3)	n=54 27,0 (21,3–33,5)
Выраженная клиническая картина	n=20 10,0 (6,5–14,9)	n=100 50,0 (43,1–56,8)

### Обсуждение результатов

Первый опыт работы антикоагулянтной клиники показал, что НАК в основном назначались кардиологами (66,0 %) при наличии у пациентов фибрилляции предсердий (39,2 %). Длительная антикоагулянтная терапия осложнилась геморрагическим синдромом у 7,8 % пациентов. Следует отметить, что 2,0 % пациентов, госпитализированных в отделения ПГКБ им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска по поводу разившегося кровотечения, и 3,0 % пациентов с избыточным уровнем гипокоагуляции осуществляли лабораторный мониторинг МНО в поликлиниках по

месту жительства. У 40,0 % пациентов при развитии геморрагических осложнений уровень МНО вообще не определялся.

Анализ возможных причин кровотечений на фоне терапии НАК выявил статистически значимое влияние следующих факторов: прием кордарона ( $p = 0,01$ ), возраст старше 65 лет ( $p < 0,001$ ), дозировка НАК ( $p < 0,001$ ), контроль МНО в поликлиниках ( $p = 0,028$ ) (см. табл. 2). Также выявлена сильная корреляционная связь между низким уровнем гипокоагуляции и дозой НАК ( $p = 0,02$ ).

По результатам анкетирования, свое самочувствие как хорошее оценивало 46,0 % пациентов. Индекс качества жизни 80,0 % и некоторое снижение профессиональной нагрузки наблюдались у 1/2 опрошенных пациентов (50,0 %), что обусловлено временными проявлениями минимальной симптоматики, частичным ограничением в пище, постоянным приемом варфарина. Оценка качества жизни пациентов отражает частичную медицинскую и социальную реадaptацию у большинства опрошенных (61,0 %). У 76,0 % пациентов выявлены признаки клинической тревоги, у 50,0 % – выраженные признаки клинической депрессии, что отражает обеспокоенность пациентов предстоящим качеством жизни с началом терапии НАК и требует обязательного доступного обучения пациентов в школе варфаринотерапии на базе антикоагулянтных клиник и большего внимания со стороны лечащего врача.

Таким образом, мониторинг терапии НАК является сложной задачей, требующей участия в полной мере как специалиста, назначающего варфарин, так и самого пациента, получающего продленную терапию НАК. Принимая во внимание наличие геморрагических осложнений, в основном у амбулаторных пациентов, осуществляющих коагулологический мониторинг за НАК в различных лабораториях, а также отсутствие какого-либо контроля показателя МНО у части пациентов, целесообразно наблюдать данных пациентов в специализированных антикоагулянтных клиниках, предварительно обучив их в школе варфаринотерапии на их базе. Повышение приверженности к терапии НАК среди отдельных специалистов требует также их обучения по антикоагулянтной терапии и активного с их стороны направления пациентов, которым показаны НАК, в антикоагулянтные клиники. Учитывая шестилетний опыт работы Лаборатории гемостаза и атеротромбоза (антикоагулянтной клиники) на базе ПГКБ им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска, целесообразно всех пациентов, получающих непрямые антикоагулянты, наблюдать в данном центре.

#### Список литературы

1. Аниськина Е. А., Макарова И. И., Страхов К. А., Аль-Дауд С. Д. Исследование качества жизни больных туберкулезом легких // Экология человека. 2012. № 4. С. 58–62.
2. Кропачева Е. С., Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца // Кардиология. 2004. № 6. С. 24–30.

тами у больных мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца // Кардиология. 2004. № 6. С. 24–30.

3. Мальцева Е. В., Мартюшов С. И. Актуальные проблемы врожденных пороков сердца у взрослых // Экология человека. 2012. № 3. С. 32–38.

4. Панченко Е. П., Михеева Ю. А., Сычев Д. А. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования) // Кардиологический вестник. 2008. № 2. С. 38–44.

5. Преснякова М. В. Роль нарушений гемостаза при развитии пневмонии в острый период ожоговой болезни // Экология человека. 2012. № 5. С. 41–50.

6. Чарная М. А., Морозов Ю. А. Тромбозы в клинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 224 с.

7. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008; 133 (Suppl): 67S-887S.

8. Caldwell M. D., Berg R. L., Zhang K. Q. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction // Clin. Med. Res. 2007. Vol. 5. P. 8–16.

9. Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. Fifth edition. London: BD Decker Inc., Hamilton, 2005. P. 122.

10. Hirsh J. Guidelines for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. Summary of the American College of Chest Physicians. London: BD Decker Inc., Hamilton, 2005. P. 3.

11. Hylek E. M., Yuchiao Chang, Nancy G. J. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 1019–1026.

12. Kim V., Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease // Emerg. Med. Clin. North. Am. 2001. Vol. 19, N 4. P. 839–859.

13. Oger E., Leroyer C., Bressollette L. // Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 158. P. 65–70.

14. Zigmond A. C., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

#### References

1. Anis'kina E. A., Makarova I. I., Strakhov K. A., Al'-Daud S. D. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2012, no. 4, pp. 58–62. [in Russian]
2. Kropacheva E. S., Panchenko E. P., Dobrovolskii A. B. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2004, no. 6, pp. 24–30. [in Russian]
3. Mal'tseva E. V., Martyushov S. I. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2012, no. 3, pp. 32–38. [in Russian]
4. Panchenko E. P., Mikheeva Yu. A., Sychev D. A. *Kardiologicheskii vestnik* [Cardiological Bulletin]. 2008, no. 2, pp. 38–44. [in Russian]
5. Presnyakova M. V. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2012, no. 5, pp. 41–50. [in Russian]
6. Charnaya M. A., Morozov Yu. A. *Trombozy v klinicheskoi praktike* [Thromboses in clinical practice]. Moscow, 2009, 224 p. [in Russian]
7. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: *American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)*. Chest, 2008, 133 (Suppl), pp. 67S-887S.
8. Caldwell M. D., Berg R. L., Zhang K. Q. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clin. Med. Res.* 2007, vol. 5, pp. 8–16.
9. Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. Fifth edition. London, BD Decker Inc., Hamilton, 2005, p. 122.

10. Hirsh J. Guidelines for prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. *Summary of the American College of Chest Physicians*. London, BD Decker Inc., Hamilton, 2005, p. 3.

11. Hylek E. M., Yuchiao Chang, Nancy G. Jensvold Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2003, vol. 349, pp. 1019-1026.

12. Kim V., Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg. Med. Clin. North. Am.* 2001, vol. 19, no. 4, pp. 839-859.

13. Oger E., Leroyer C., Bressollette L. *Respir. Crit. Care Med.* 1998, vol. 158, pp. 65-70.

14. Zigmond A. C., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983, vol. 67, pp. 361-370.

#### EXPERIENCE OF ANTICOAGULANT CLINIC'S WORK IN ARKHANGELSK

<sup>2,3</sup>A. S. Rogozina, <sup>1,2,3</sup>N. A. Vorobyova

<sup>1</sup>Northern Branch of the Health Ministry SSC RF,

<sup>2</sup>Northern State Medical University,

<sup>3</sup>Municipal Clinical Hospital N 1 named after E. E. Volosevitch, Arkhangelsk, Russia

It is known that use of indirect anticoagulants (IAC) is the main method of treatment and prevention of thrombosis and thromboembolism in patients. Bleeding is the most important and dangerous complication of treatment with indirect anticoagulants. The incidence of bleeding during treatment IAC is 0.9 to 2.7 %, fatal bleeding constitutes 0.07 to 0.7 %, and hemorrhagic strokes account for 2 % of

all bleeding. Therefore, the aim of our study was to evaluate quality of therapy with indirect anticoagulants of patients observed in the Northern Branch of the Hematology Research Center (HRC) in Arkhangelsk. According to the results of our study, frequency of hemorrhagic complications (GC) against long-term treatment of NAC was 7.8 % (95 % CI: 7.8 - 9.4) (n = 94), fatal bleeding as a hemorrhagic stroke constituted 0.1 % during 2.5 years of observation. The number of patients who achieved therapeutic hypocoagulation exceeded 60 % (n = 721). Such factors as taking Cordarone (p = 0.019), use of generic coumadin Russia (p = 0.05), ambulatory monitoring of the international normalized ratio (INR) (p = 0.028) as well as dosages of NAC influenced hemorrhage progression statistically significantly, the main factors reflected in bleeding and level of anticoagulation (INR less than 1.6) were the dose of NAC (p = 0.004) as well as control of the INR (p = 0.001). Taking into account the main factors influencing the level of anticoagulation, it is possible to reduce the number of bleeding cases and prediction of NAC doses. This approach will improve commitment to the NAC therapy of different specialists and enhance quality of patients' life.

**Keywords:** thrombosis, bleeding complications, thromboembolism, hypocoagulation, international normalized ratio, warfarin, generic, quality of life, adhesion

#### Контактная информация:

Рогозина Александра Сергеевна – ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Тел. (8182) 63-27-10

E-mail: sasha\_ergodan@hotmail.com