

Комплексный подход в повышении приверженности у больных с протезами клапанов сердца

д.м.н. Горбунова Елена Владимировна

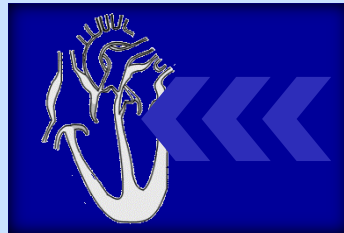
Зав.поликлиникой кардиодиспансера ГБУЗ КО «КОКҚД имени академика Л.С. Барбараша»,
в.н.с. лаборатории НРСиЭКС ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Тромбозы и тромбоэмболии – основная причина инсульта

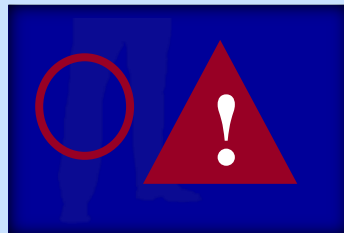
Около 500 тыс. человек в России ежегодно переносят инсульт



**Фибрилляция
предсердий**

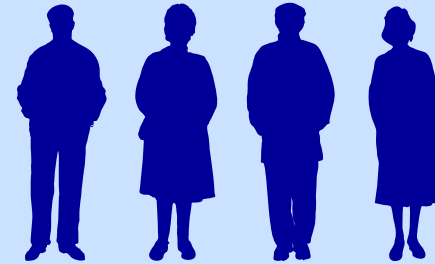


**Протезы
клапанов
сердца**



**Легочная
тромбоэмболия**

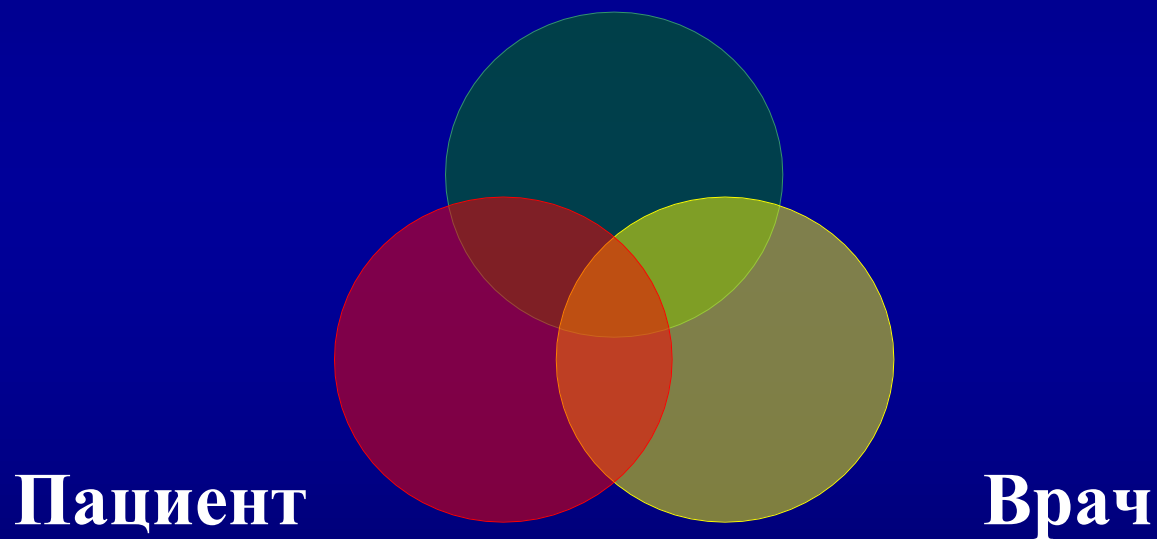
**Тромбоз
глубоких вен**



SOURCE: *Living with Warfarin. The reality of life on anticoagulation therapy.*

Приверженность к лечению
формируется при взаимодействии

Лекарственный препарат



Варфарин – блокатор синтеза витамин К зависимых факторов свертывания крови (факторов II, VII, IX, X)

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии
Лечение и профилактика тромбозов и эмболии
ВАРФАРИН

Показания к применению

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

www.warfarin.ru
www.nycomed.ru

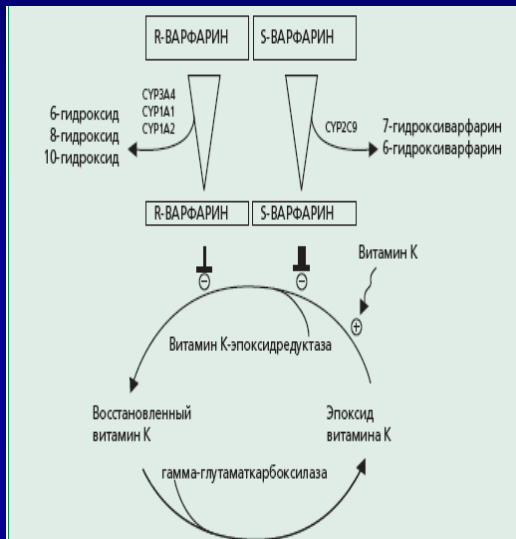
The advertisement features a central illustration of a human heart in red, with a cross-section showing the internal vessels. Several clotting factors are labeled with Roman numerals: II, VII, IX, and X. To the left of the heart are two white plastic bottles of Warfarin tablets, one larger than the other, both with blue labels that read 'Warfarin'. The background is a dark blue grid with glowing white spheres and lines, suggesting a molecular or network structure.

Метаболизируется в печени – становится активной лекарственной формой

Особенности лекарственного и пищевого взаимодействия с варфарином



Генетические предикторы чувствительности к варфарину



WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Required Patient Information

Age: 46 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic
Race: White, Caucasian, or Middle Eastern
Weight: 172 lbs or 78 kgs
BSA: 1.89
Height: (5 feet and 7 inches) or (170 cms)
Smokes: No Liver Disease: No
Indication: Deep venous thrombosis
Baseline INR: 1.1 Target INR: 2.5
CYP2C9 Genotype: CYP2C9*2/*3 Randomize & Blind
VKORC1-1639/3673 Genotype: AG
Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Atorvastatin/Lipitor®/Caduet®
Any azole (eg. Fluconazole): No
Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No
 Accept Terms of Use

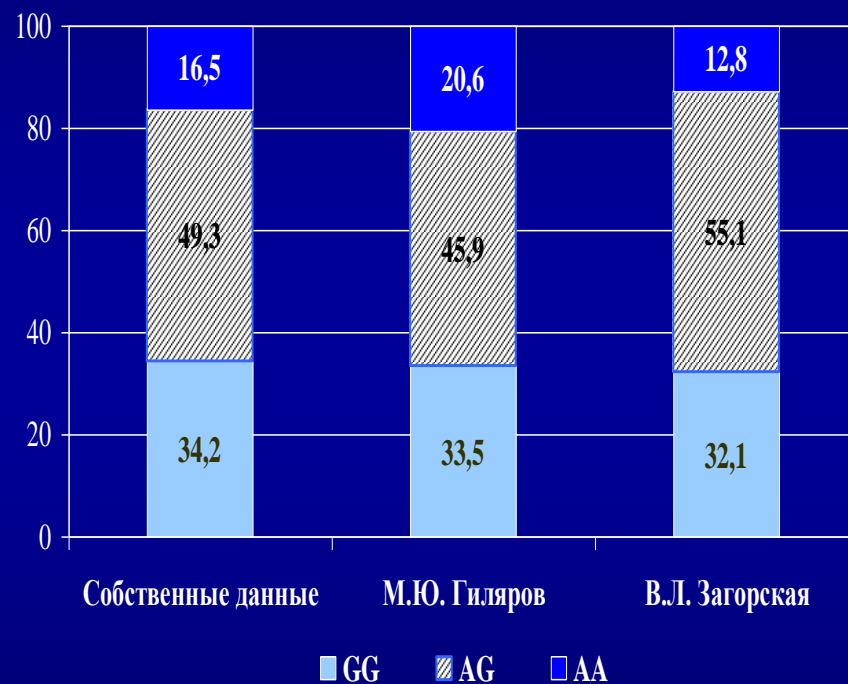
> ESTIMATE WARFARIN DOSE

Version 14.0
Build 1 Apr 29, 2008

Заключения о рекомендуемой начальной и терапевтической дозе варфарина

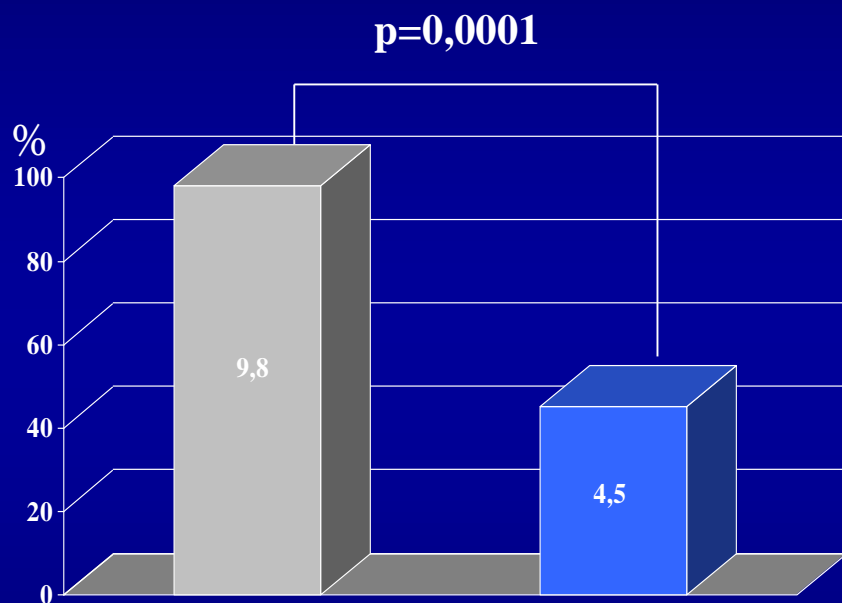
Распространенность полиморфных вариантов генов *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1* у 915 пациентов с ПКС

Генотипы	Собств. данные, n=216	Мишин И.В., n=84	Brehm К., n=176
	1	2	3
<i>CYP2C9*1/*1</i>	65,7%	57,2%	61,9%)
<i>CYP2C9*1/*2</i>	20,4%)	20,4%	21,5%)
<i>CYP2C9*1/*3</i>	10,2%	16,3%)	14,2%)
<i>CYP2C9*2/*2</i>	0	0	1,7%)
<i>CYP2C9*2/*3</i>	3,7%	6,1%)	0,7%)
<i>CYP2C9*3/*3</i>	0	2,4%	0

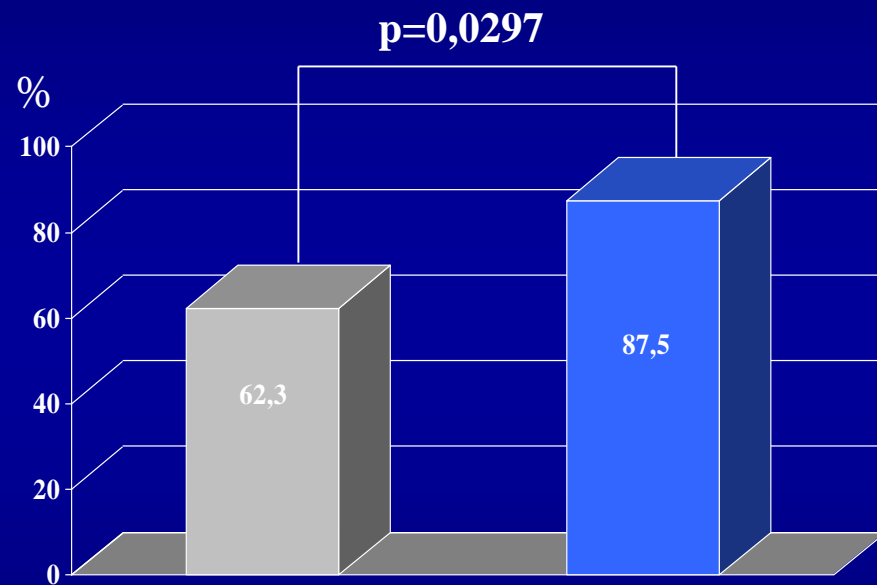


Не выявлено статистически значимых различий по частотам аллелей и генотипам генов *CYP2C9* и *VKORC1* от больных с искусственными клапанами сердца других популяций европейского происхождения

Сроки достижения и время нахождения в целевом диапазоне МНО



День достижения целевого значения МНО



ВТД МНО

■ – традиционный подход

■ – фармакогенетический подход

Назначение варфарина при протезированных клапанах сердца

- Тип протеза: механический или биологический
- Месторасположение протеза клапана: аортальный или митральный/трикуспидальный.
- Наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений.



Факторы риска тромбоэмболических осложнений

- фибрилляция предсердий,
- предшествующие тромбоэмболии в анамнезе,
- дисфункция левого желудочка (ФВ < 30-35%),
- состояние гиперкоагуляции (состояние повышенной свёртываемости крови).

Рекомендуемое значение МНО

Позиция клапана	Факторы риска тромбозов	
	отсутствуют	присутствуют
при механических клапанах сердца		
Аортальная	2,0-3,0	2,5-3,5
Митральная	2,5-3,5	3,0-4,0
при биологических клапанах сердца		
Аортальная	2,0-2,5	2,5-3,0
Митральная	2,5-3,0	3,0-3,5
Трикуспидальная	2,5-3,0	3,0-3,5

* Основные аспекты школы больных с протезированными клапанами сердца. Горбунова Е.В., Тришкина Н.Н., Туманова С.А., Рожнев В.В. Методические рекомендации для врачей. Кемерово 2018, 64с.

Международное нормализованное отношение (МНО) Рекомендовано для мониторинга терапии препаратами – антагонистами витамина К (варфарин)

Регулярный мониторинг МНО необходим для сохранения терапевтического диапазона гипокоагуляции¹



- Безопасность и эффективность варфарина зависит от сохранения МНО в пределах целевого диапазона^{1,3}
- Пациенты, принимающие варфарин, нуждаются в регулярном мониторинге значений МНО⁴
- Время в пределах терапевтического диапазона (ТТР) – количество значений МНО в пределах целевого диапазона после того, как установлено терапевтическое значение МНО¹
- ТТР (time in therapeutic range) коррелирует с клиническими результатами у пациентов¹

По материалам Леви и др. (Levi et al, 2009)

1. Levi et al (2009). *Sem Thromb Hem* 35:527-542
2. Ryan et al (2008). *J Clin Pharm Ther* 33:581-590
3. Hylek et al (2003). *N Engl J Med* 349:1019-1026
4. Fuster et al (2011). *Circulation* 123:e268-e367

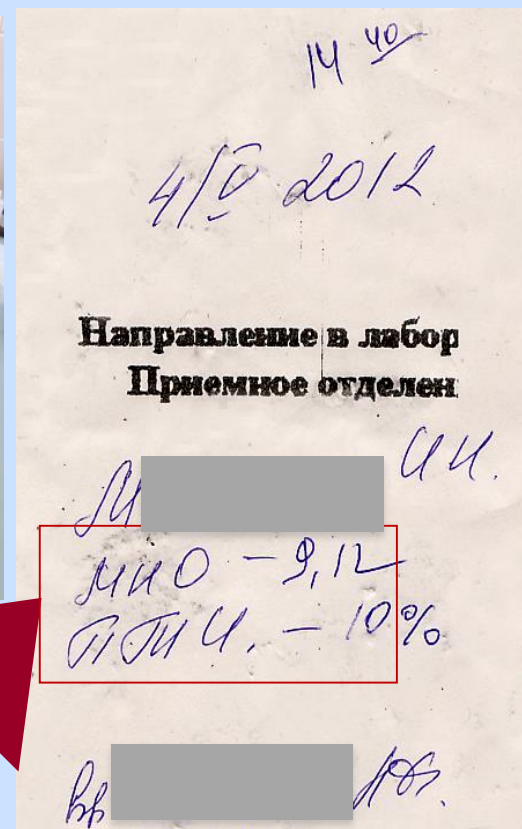
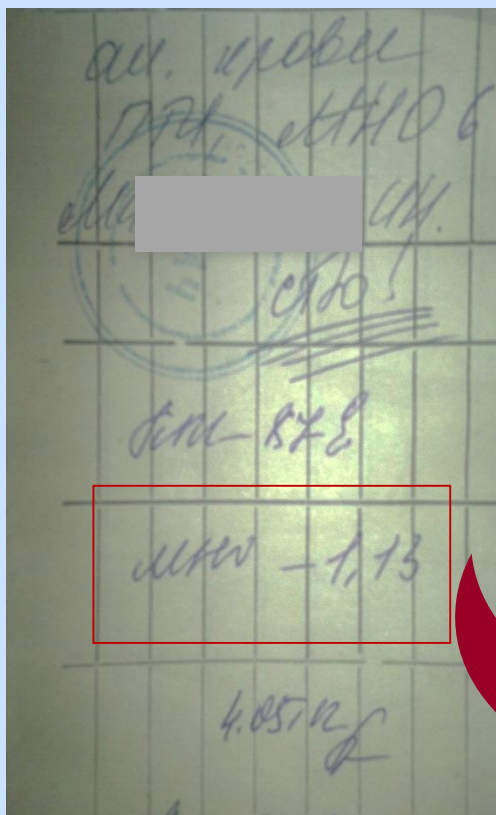
Организационные проблемы контроля антикоагулянтной терапии

Основные проблемы:

- *Проблемы качества определения МНО во многих лабораториях России,*
- *Незнание врачами правил назначения и мониторингования варфарина (терапевты, кардиологи). Несоблюдение рекомендаций по срокам и характеру исследований,*
- *Недобросовестное выполнение пациентами рекомендаций,*
- *Отсутствие оперативности (ожидание анализа на МНО).*

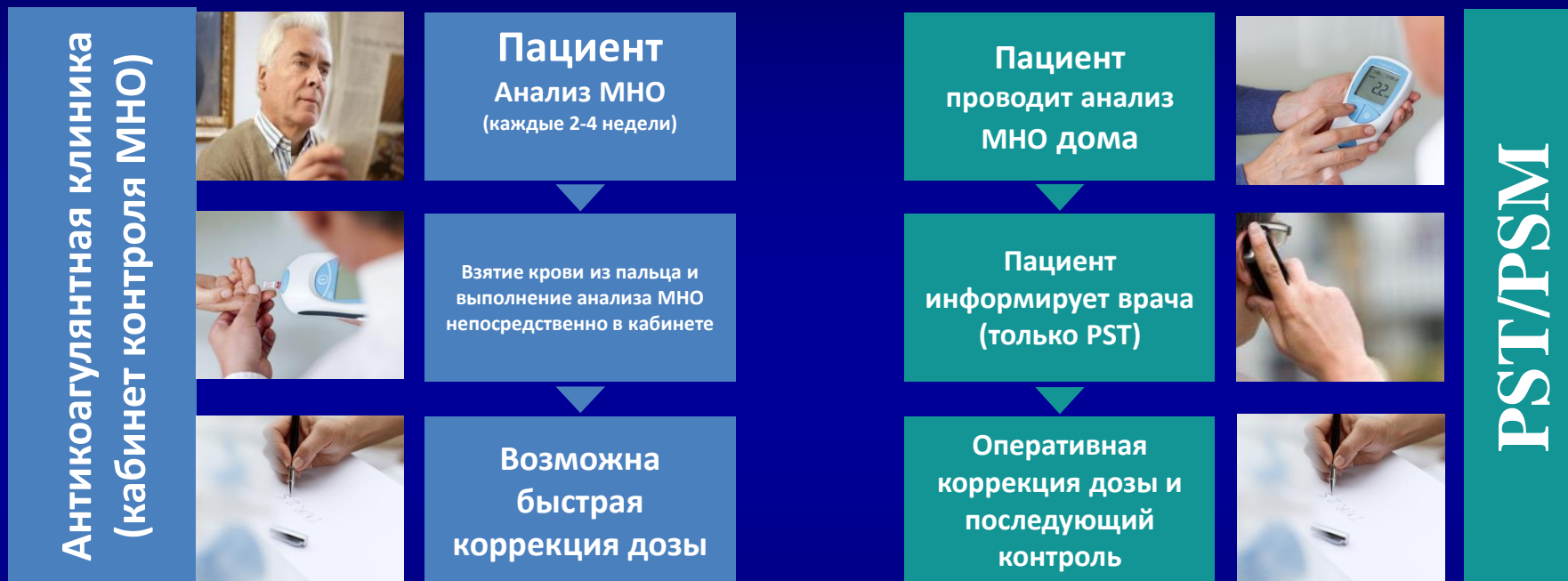


Проблема качества определения МНО нет сопоставимости результатов, полученных в разных лабораториях



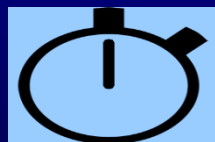
?

Антикоагулянтная клиника (кабинет контроля МНО) и модель PST/PSM: проще, более эффективно

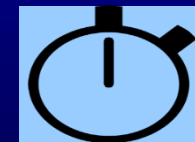


Высокая пропускная способность

Визит к врачу за 24
мин.



Измерение дома за
2 мин.



По материалам: Roche Professional Diagnostics (2009).
Возмещение расходов на антикоагуляционную
терапию (CoRE)

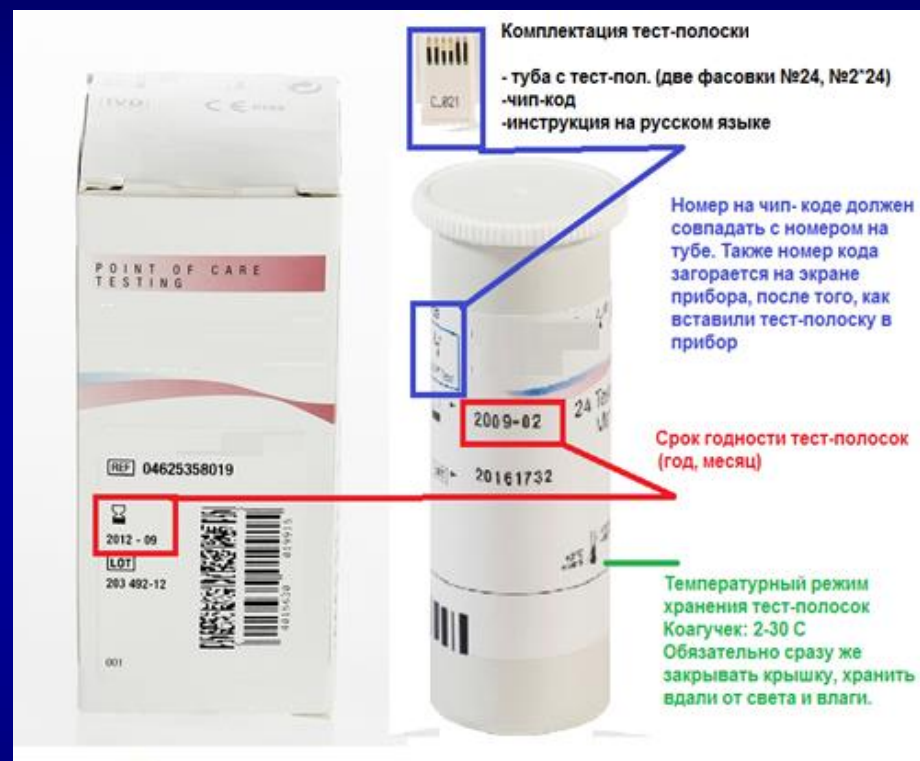
ВОП: врач общей практики, терапевт; РЗ: работник
здравоохранения; МНО: международное нормализованное
отношение; РОС: у постели больного; PSM: самоуправление
пациентов; PST: самодиагностика; VKA: антагонист витамина K

Портативные аппараты с тест-полосками

Преимущества измерения тест-полосок

- Свежая капил. кровь или негепаринизированная венозная кровь
- Нечувствительность к гепарину
- Нанесение 8 мкл сверху или сбоку тест-полоски, вне прибора
Можно поднести прибор к пальцу, или наоборот
- 18 мес. стабильности хранения тест-пол.
При комнатной температуре, возможно взять с собой
- Уникальный внутренний контроль качества в канале каждой тест-пол. (OS2C)
Не нужно проводить калибровки и рутинный контроль качества измерений
- Человеческий рекомбинантный тромбопластин с МИЧ (ISI) = 1.0
- Гарантия высокой точности и сопоставимости результатов (CV<4%)
- Диапазон гематокрита: 25 – 55 %
- Диапазон измерений:

%Quick:	5 – 120
SEC:	9.6 – 96
INR:	0.8 – 8.0



Антикоагулянтный центр - централизованный контроль МНО в Кемеровской области



2014 г. – 1 этап:

1 координационный кабинет на базе ГБУЗ КО «КОККД имени академика Л.С. Барбараша»

2015 г. – 2 этап:

7 кабинетов по Кемеровской области:

Кемеровский район

г. Гурьевск

г. Новокузнецк

г. Топки

г. Белово

г. Мариинск

г. Ленинск-Кузнецкий

2016-2018 г. – 3 этап: подключение в единую сеть антикоагулянтных кабинетов контроля МНО

Позволяет:

- на **11%** сократить тромбоэмболические осложнения;
- на **14%** сократить количество инсультов;
- на **22%** сократить число кровотечений;
- на **11%** сократить число летальных исходов.

Организация централизованного контроля МНО

Координационный кабинет

сервер + система управления данными:
- хранение данных
- ведение регистра пациентов

- экспертная оценка сложных случаев;
- контроль и управление процессом измерений и КК для всех АК-кабинетов;



АК-кабинет №1



АК-кабинет №2



АК-кабинет №3



Кабинеты экспресс-диагностики МНО

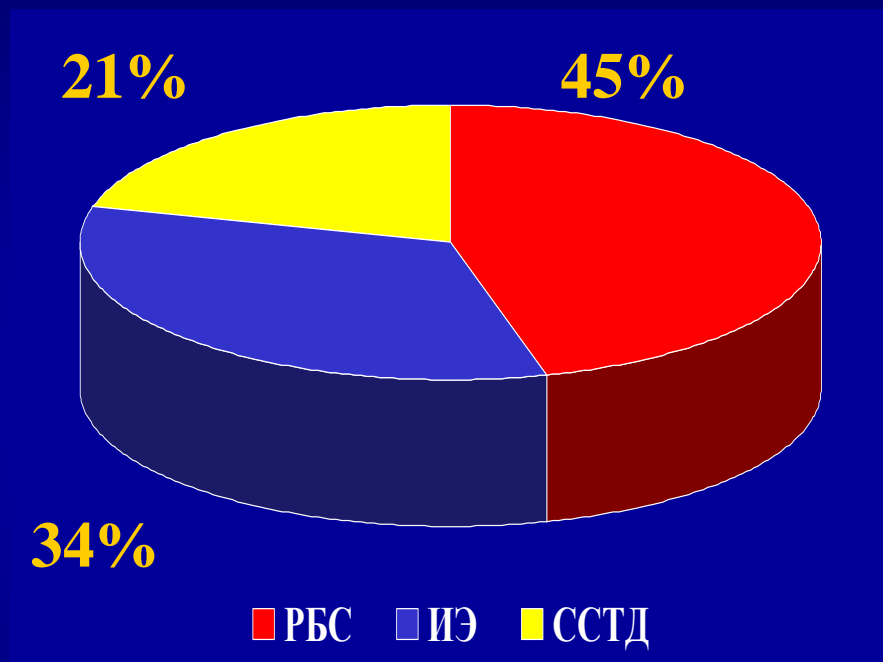


БИГИС

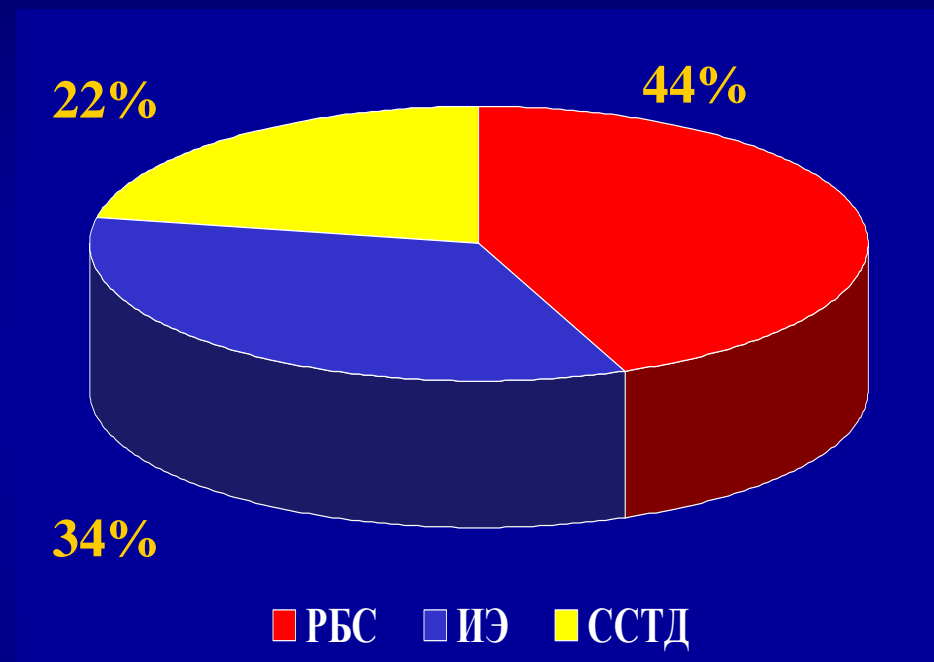
№	Имя	Фамилия	Инициалы	№	Имя	Фамилия	Инициалы	Результат	Референс
1000000001	Иванов	Иван	И.	1000000001	Иванов	Иван	И.	1000000001	1000000001
1000000002	Петров	Петр	П.	1000000002	Петров	Петр	П.	1000000002	1000000002
1000000003	Сидоров	Сидор	С.	1000000003	Сидоров	Сидор	С.	1000000003	1000000003
1000000004	Смирнов	Смирнов	С.	1000000004	Смирнов	Смирнов	С.	1000000004	1000000004
1000000005	Соловьев	Соловьев	С.	1000000005	Соловьев	Соловьев	С.	1000000005	1000000005
1000000006	Степанов	Степанов	С.	1000000006	Степанов	Степанов	С.	1000000006	1000000006
1000000007	Степанов	Степанов	С.	1000000007	Степанов	Степанов	С.	1000000007	1000000007
1000000008	Степанов	Степанов	С.	1000000008	Степанов	Степанов	С.	1000000008	1000000008
1000000009	Степанов	Степанов	С.	1000000009	Степанов	Степанов	С.	1000000009	1000000009
1000000010	Степанов	Степанов	С.	1000000010	Степанов	Степанов	С.	1000000010	1000000010



Анализ приверженности к лечению, обследовано 170 пациентов, средний возраст 54,2 ± 4,5 года



Контрольная группа (n=72)
традиционный контроль МНО

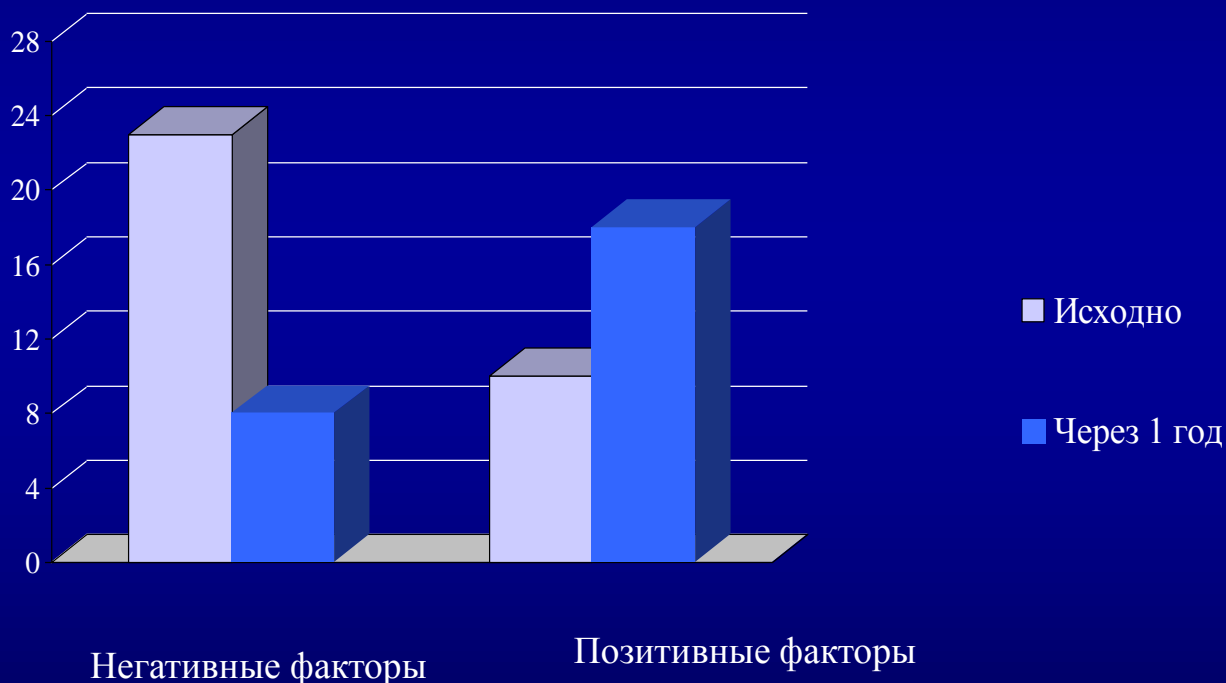


Вторая группа (n=98),
Централизованный контроль МНО

Группы сравнения сопоставимы по возрасту, полу,
уровню образования

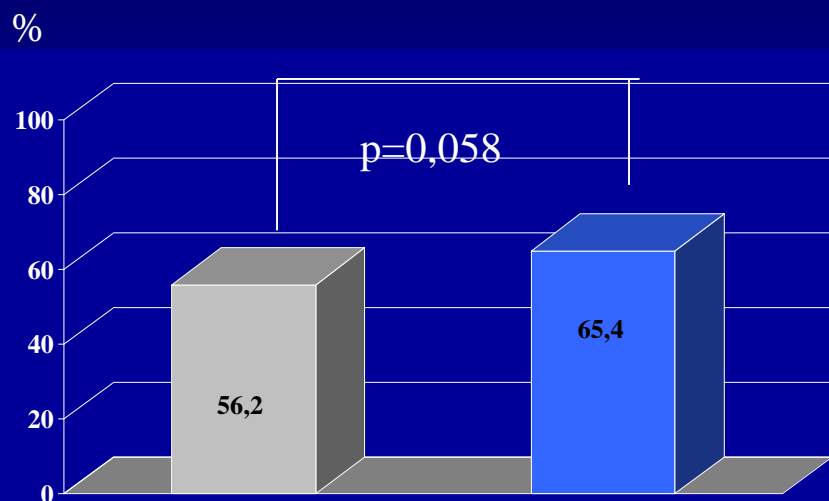
Факторы приверженности к лечению (Давыдов С.В., 2000)

В основной группе, где применялась программа централизованного контроля МНО 3 раза уменьшилась встречаемость негативных факторов формирования приверженности и в 1,5 раза увеличилась распространенность позитивных факторов.



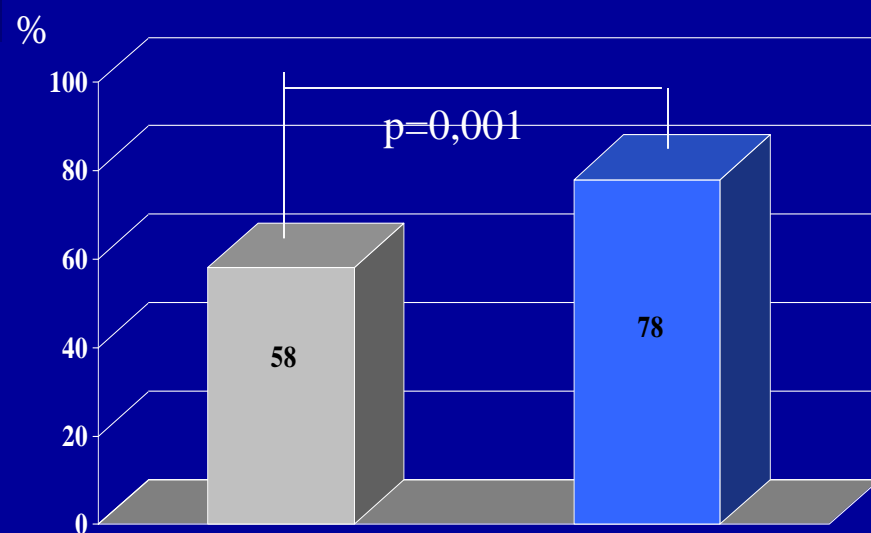
В основной группе через 1 год выше: на 45,8% - медико-социальная информированность, на 45,7% - удовлетворенность режимом назначенной терапии на 37,1% - удовлетворенность её результатами ($p=0,0000$).

Динамика ВТД в группах сравнения



Контрольная группа

■ — исходно

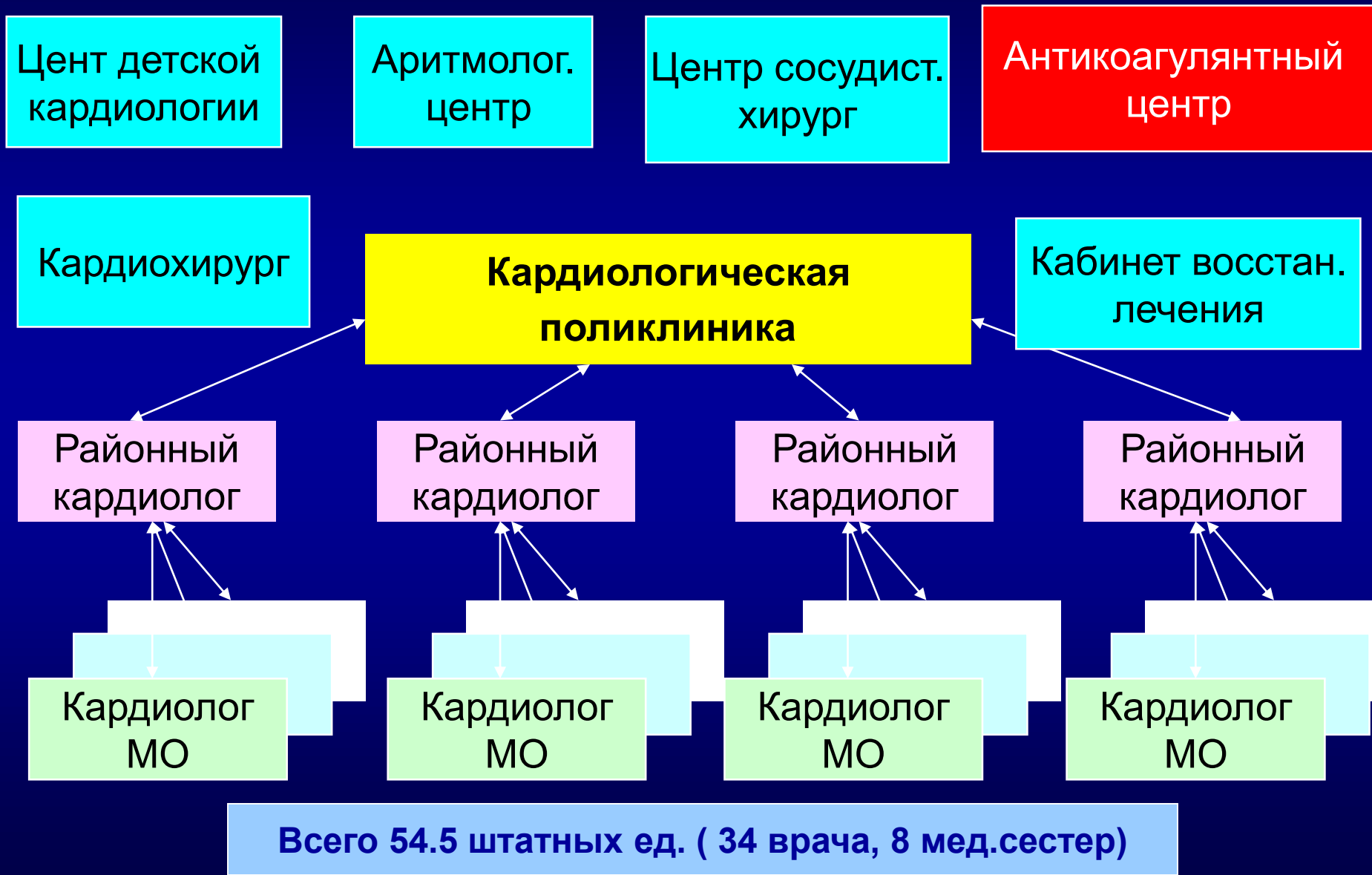


Основная группа

■ — через 1 год

При наблюдении больных в АКК с централизованным контролем МНО регистрировалось ВТД=78%, в контрольной группе – 55,7%, на 22% меньше ($p=0,0020$)

Организационно-функциональная структура кардиологической поликлиники



Структура антикоагулянтного центра в кардиологической поликлинике

Координационный кабинет

- Централизация данных пациента;
- Информирование о коррекции дозы варфарина;
- Организация взаимодействия антикоагулянтных кабинетов

Кабинет экспресс-диагностики МНО

- Измерение МНО с помощью портативного аппарата;
- Передача данных в координационный кабинет

Консультативный прием врача-кардиолога

- Персонализированное назначение варфарина;
- Профилактика кровотечений и тромбозов

Обучающие программы

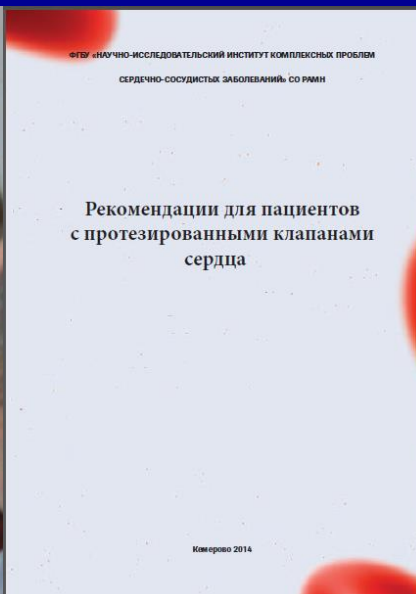
- Для пациентов – повышение информированности и приверженности к лечению.
- Для врачей и среднего медицинского персонала.

Залог успеха антикоагулянтной терапии

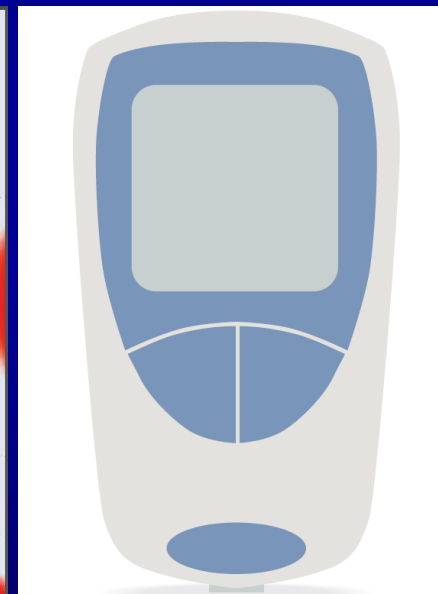
На занятиях подробно рассматриваются вопросы режима контроля МНО, особенности пищевого и лекарственного взаимодействия с варфарином, приемы коррекции дозы антикоагулянта.



Школа для пациентов



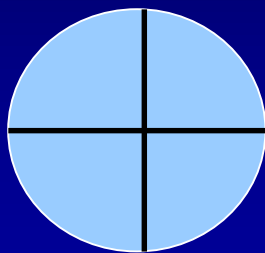
**Рекомендации
для пациентов**



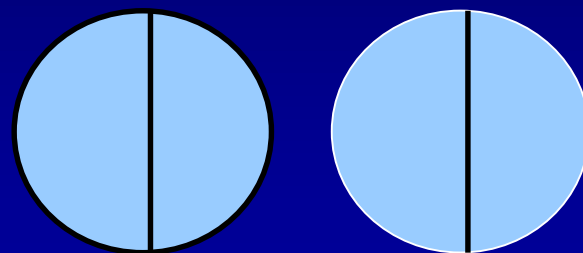
**Портативный
Коагулометр**

Практические рекомендации по дозированию варфарина. Опыт работы «Школы больных с протезированными клапанами сердца»

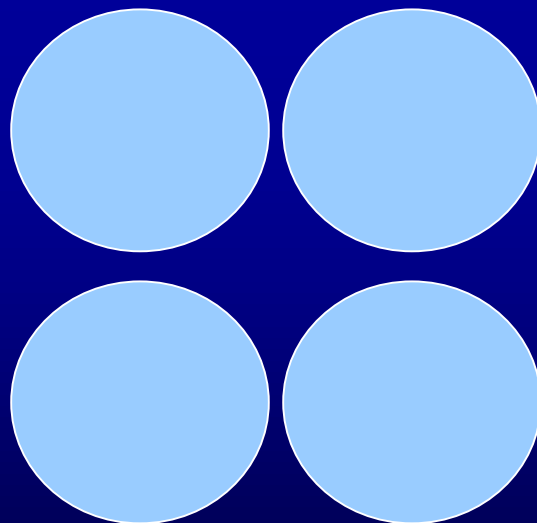
Пример №1



Пример №2



Пример №3



Правило «Одной второй или четверти»

В НИИ КПССЗ с 2010 г. разработана и внедрена обучающая программа для пациентов



Преимуществом стационарного и амбулаторного этапов ведения больных в основе деятельности школы больных с протезами клапанов сердца

Обучающая программа для пациентов с протезами клапанов сердца

Предоперационная подготовка – урок №1

Проводится в кардиологическом отделении перед операцией, цель мотивация пациентов на необходимость хирургического лечения, обучение правилам поведения в раннем послеоперационном периоде.

Послеоперационная реабилитация – урок №2

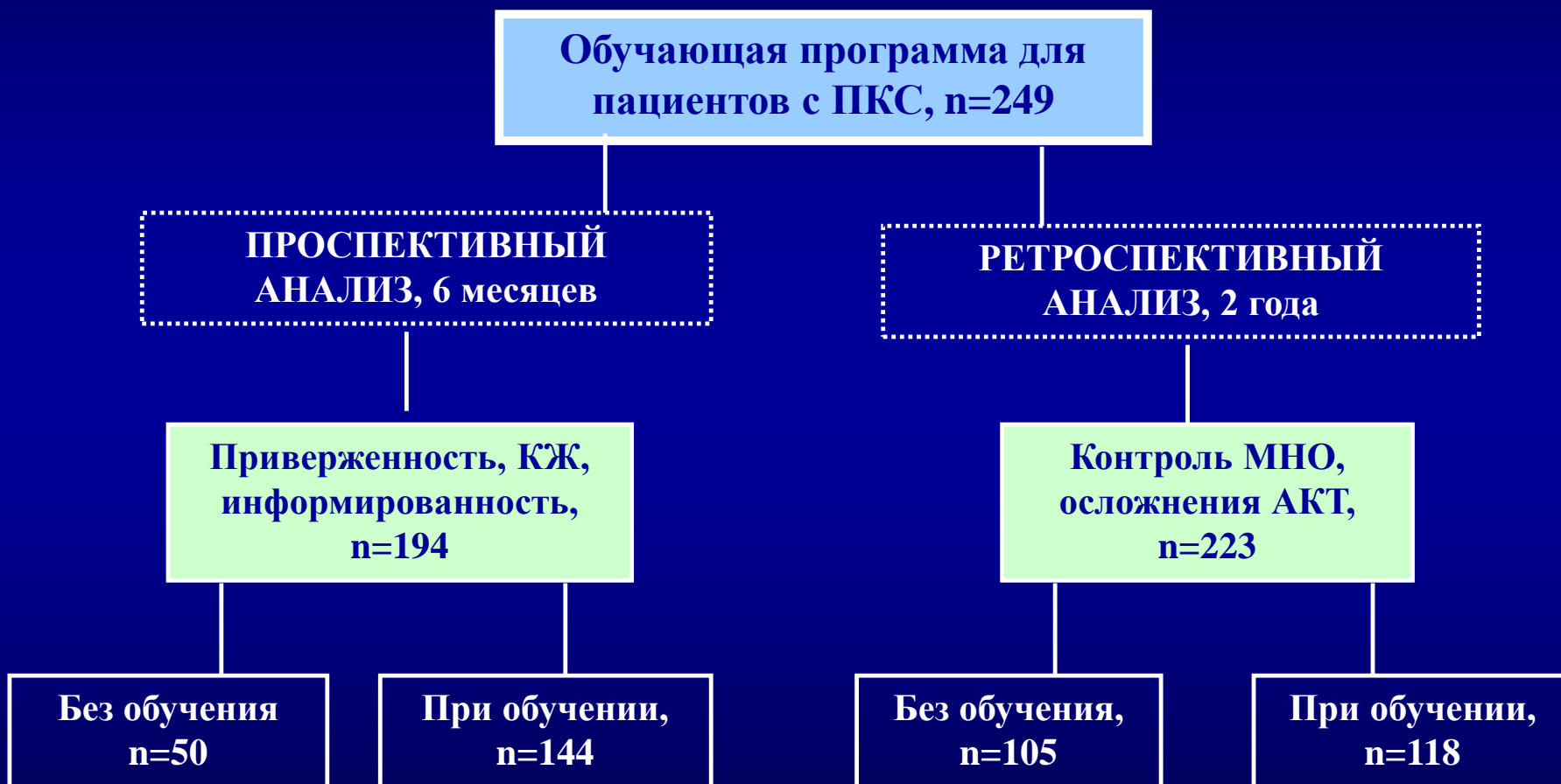
Проводится в кардиохирургическом отделении после операции, цель мотивация пациентов о необходимости последующего динамического наблюдения и выполнения врачебных рекомендаций.

Последующие три урока проводятся на амбулаторном этапе в условиях кардиологической поликлиники цель определение тактики дальнейшего ведения пациентов, продолжается обучение правилам назначения антикоагулянтной терапии и профилактики протезного эндокардита.

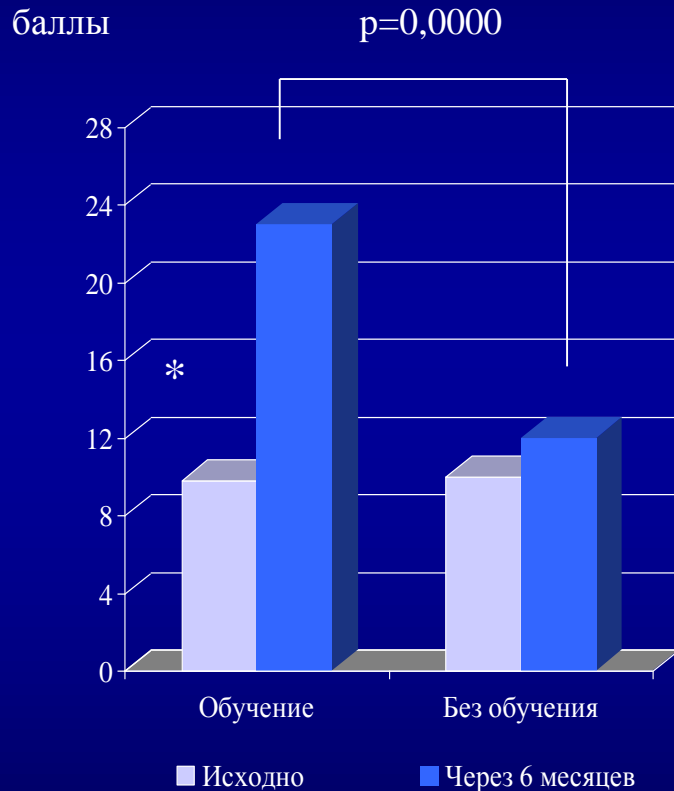
Вручение диплома об окончании «Школы больных с протезированными клапанами сердца»



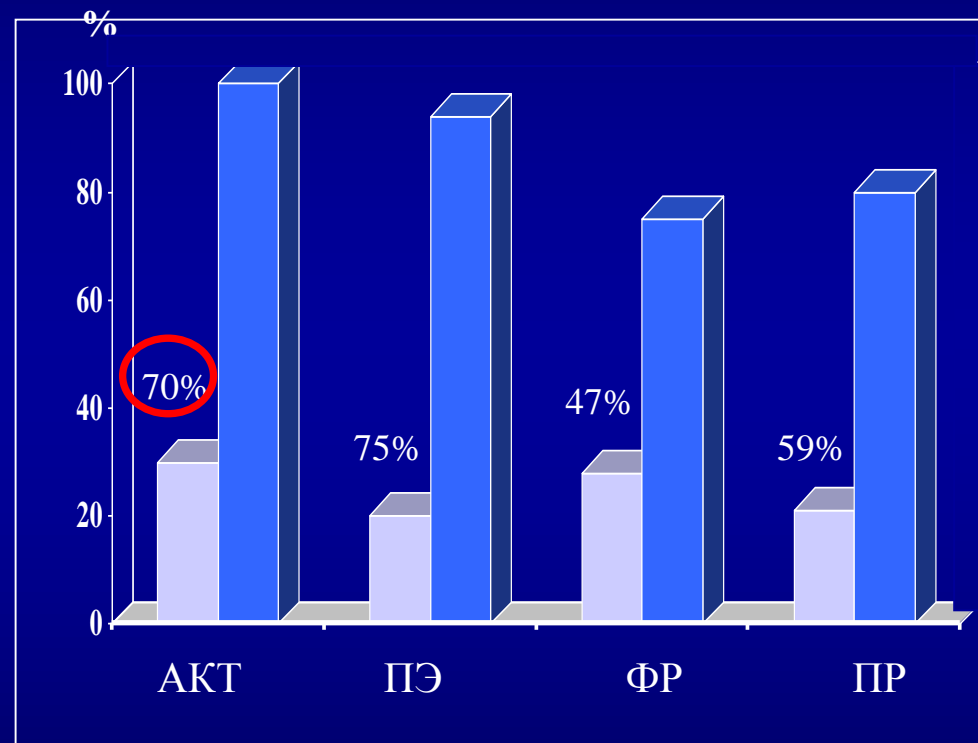
Анализ эффективности обучения пациентов



Динамика информированности пациентов (разработанная анкета)

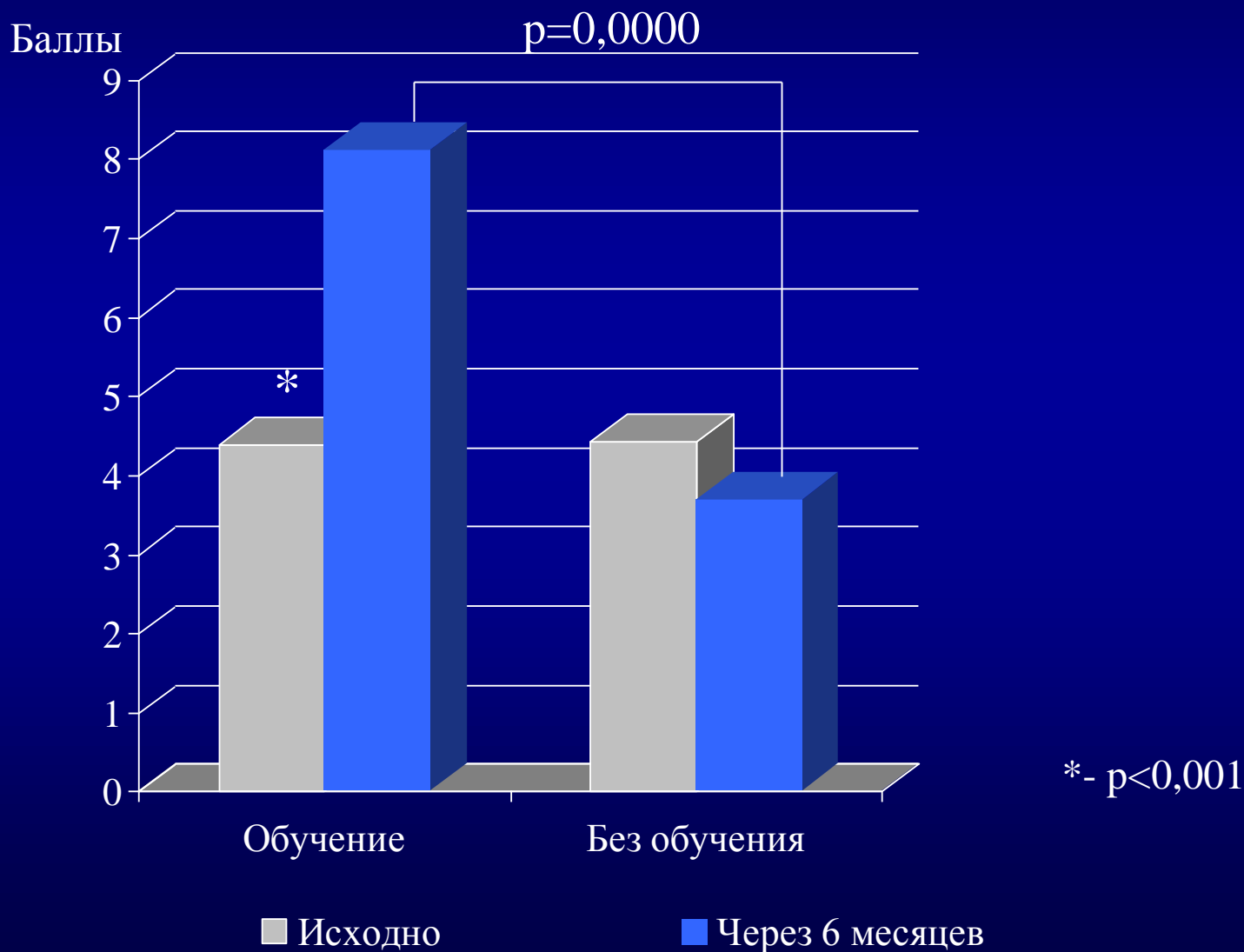


* - $p < 0,001$

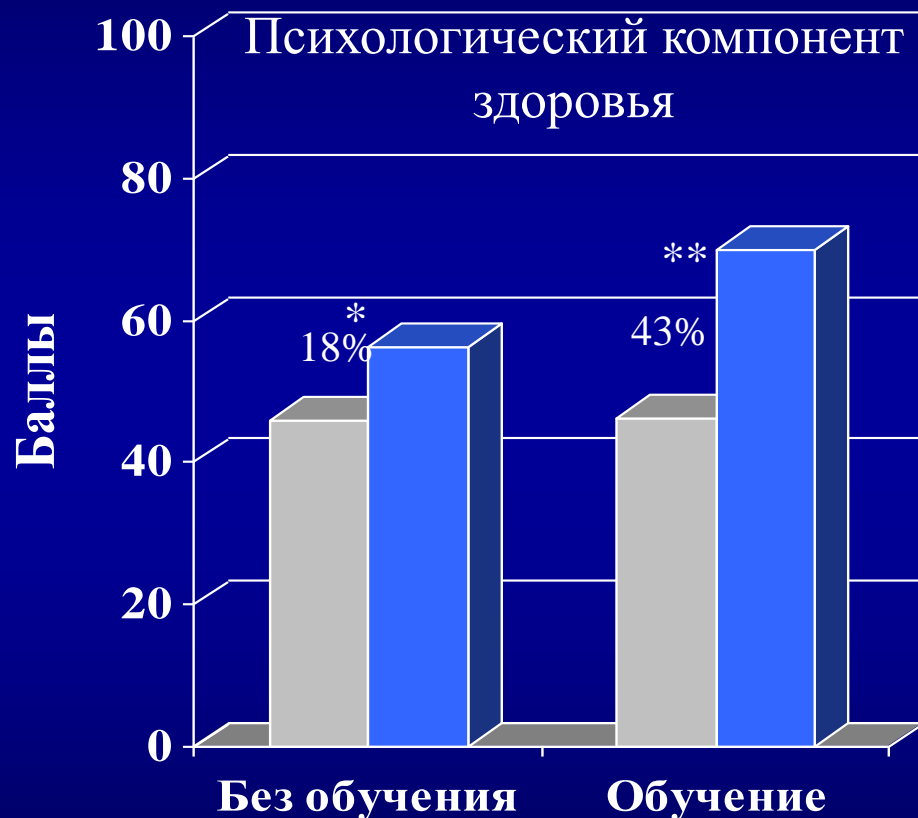
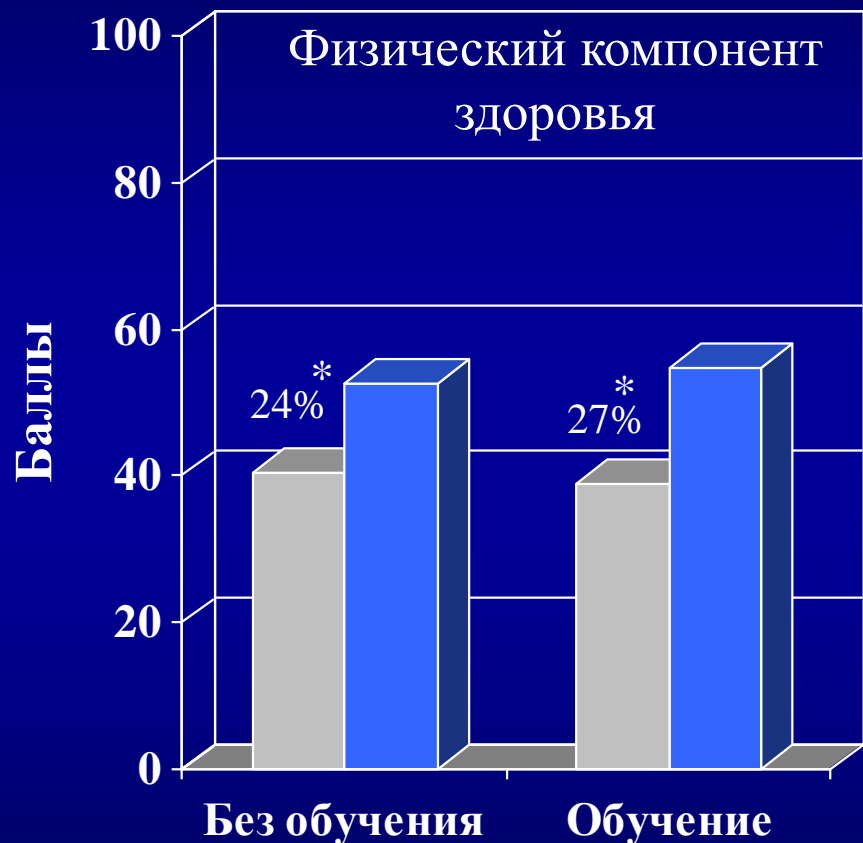


Увеличение информированности в вопросах антикоагулянтной терапии (АКТ), профилактики протезного эндокардита (ПЭ), физической (ФР), психологической реабилитации (ПР) ($p=0,0000$)

Динамика приверженности к лечению (опросник Давыдова С.В., 2000)



Динамика качества жизни пациентов (опросник SF-36)



- исходно

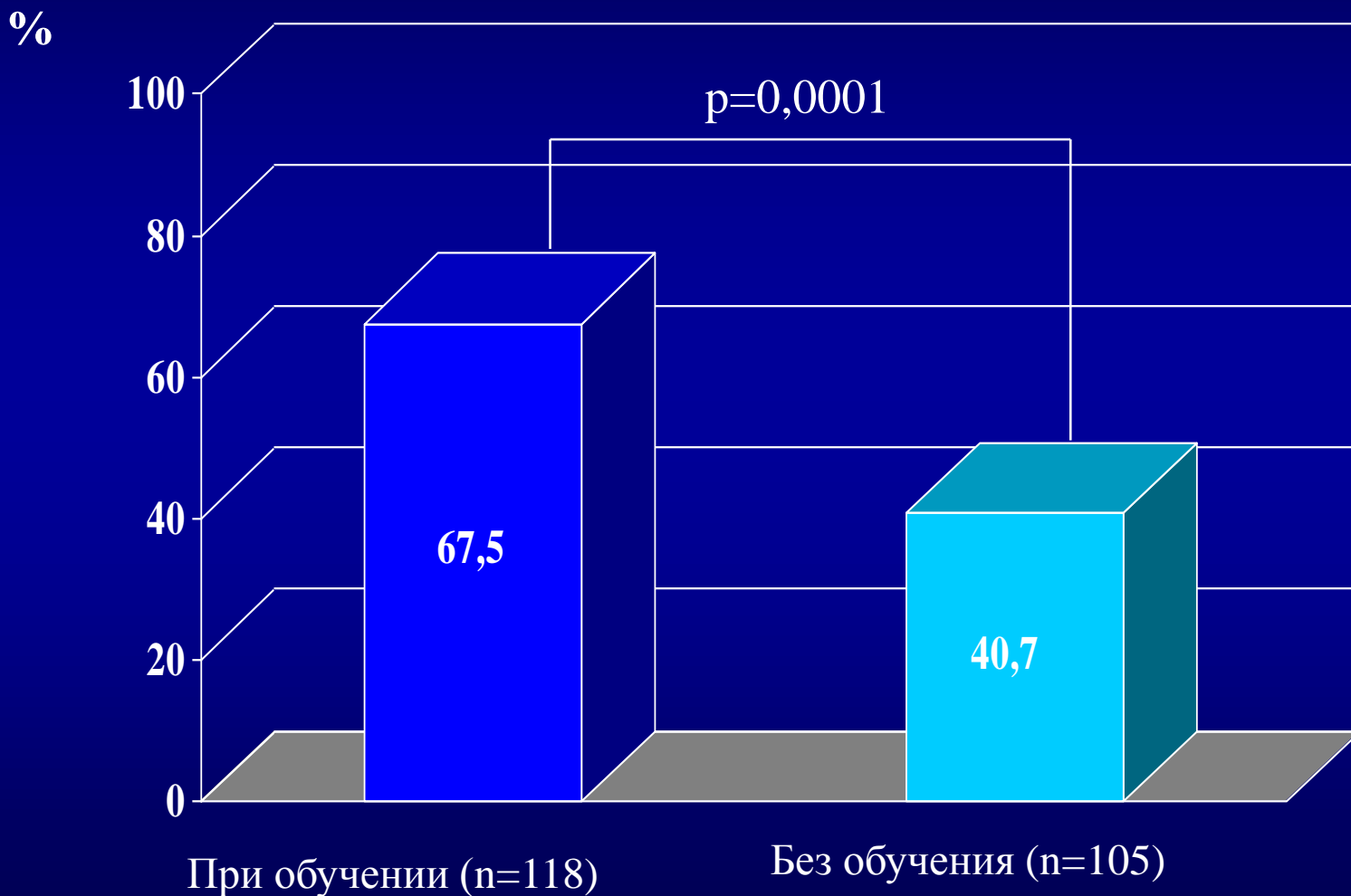


- через 6 месяцев

* - $p < 0,05$

** - $p < 0,001$

Время терапевтического диапазона МНО (метод линейной интерполяции Розендаала)



Линеаризованные показатели частоты осложнений АКТ (%/пац.-лет)

Осложнения	При обучении (n=118)	Без обучения (n=105)
Объем наблюдения	219,0	220,5
Тромбоэмболические осложнения	2,73	4,90
Геморрагические осложнения	2,73	7,2

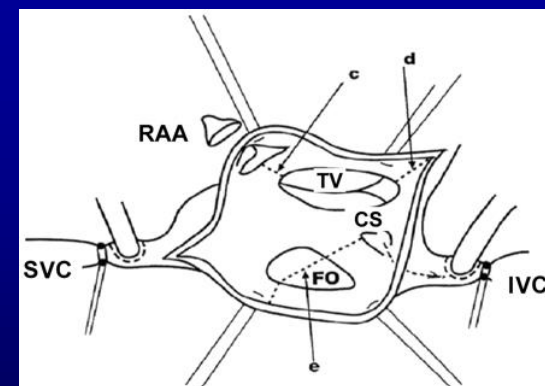
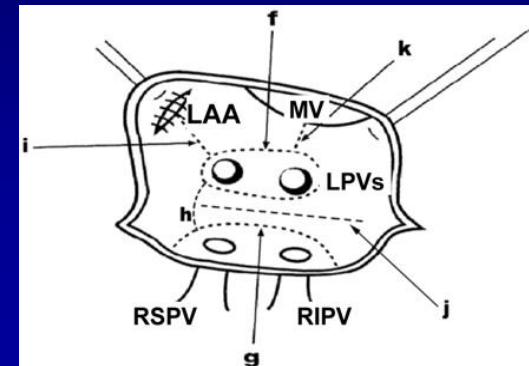
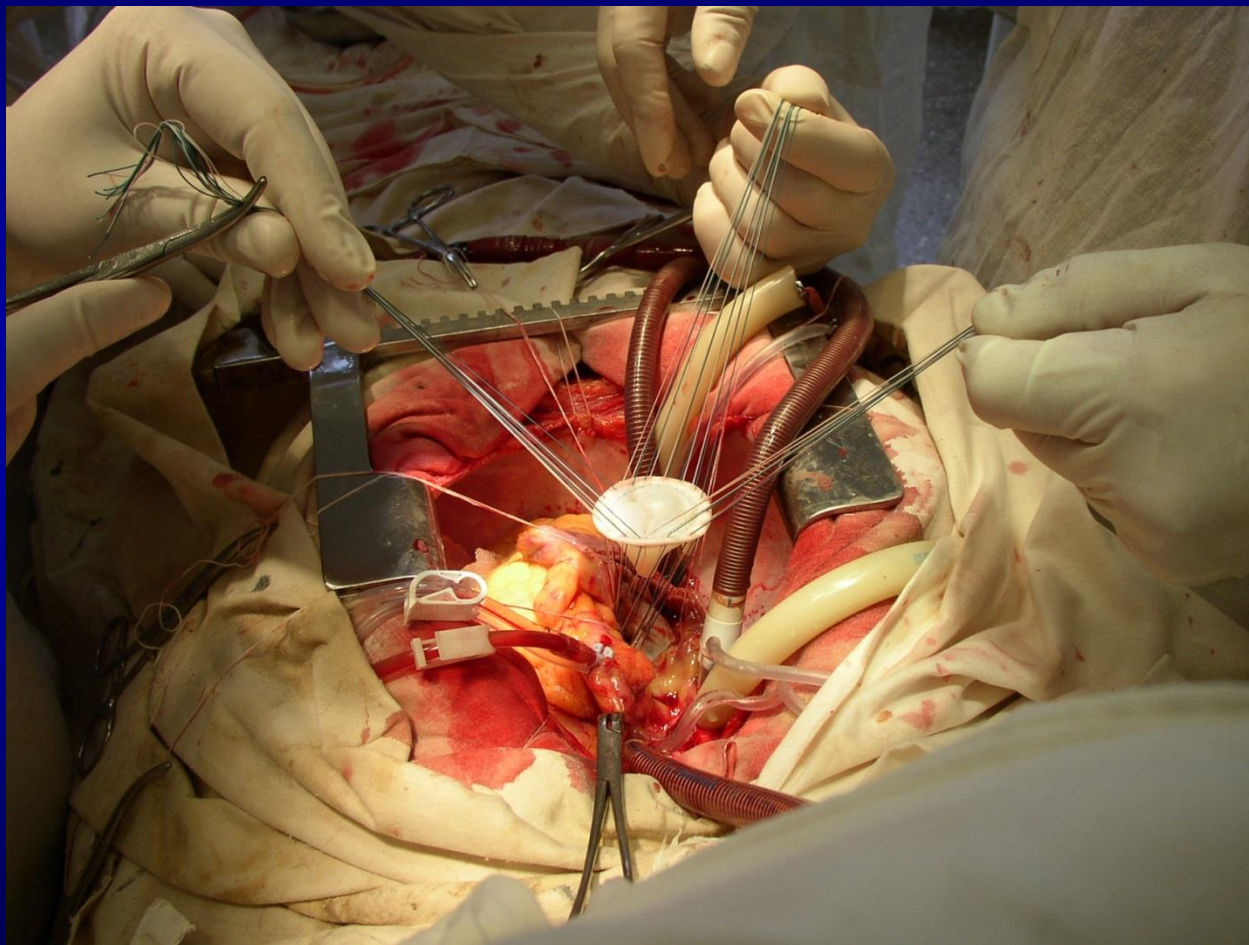
На фоне обучающей программы выявлено снижение линеаризованных показателей риска тромбоэмболий в 1,8 раза и геморрагических осложнений в 2,6 раза ($p=0,0000$).

Протезированные клапаны сердца и фибрилляция предсердий

- Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 79% пациентов с пороками клапанов сердца. После хирургической коррекции порока возникает в 35-80% случаев.

ФП – фактор риска тромбоэмболических осложнений, прогрессирования сердечной недостаточности

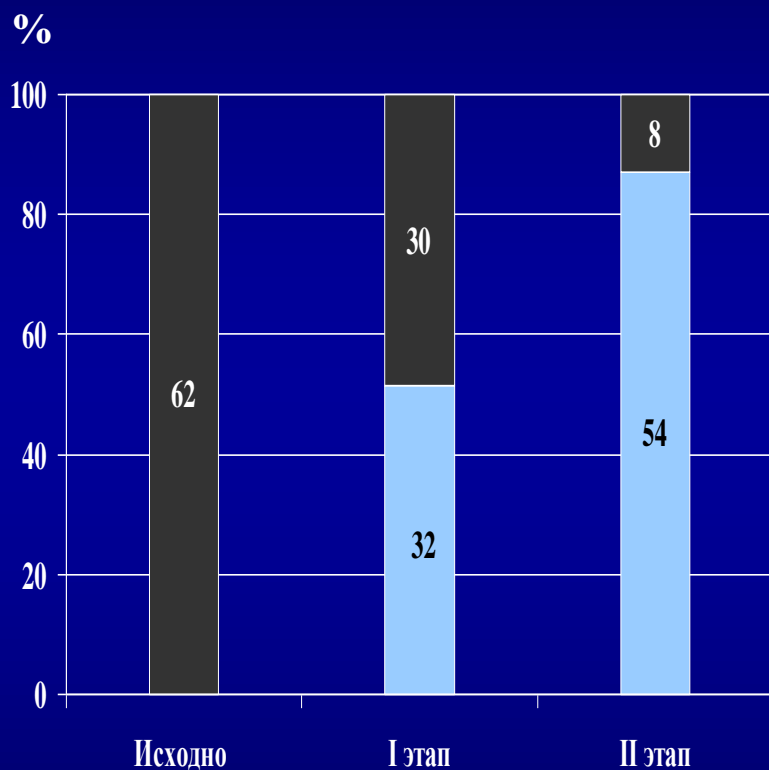
Одномоментная коррекция порока сердца и процедура «Лабиринт»



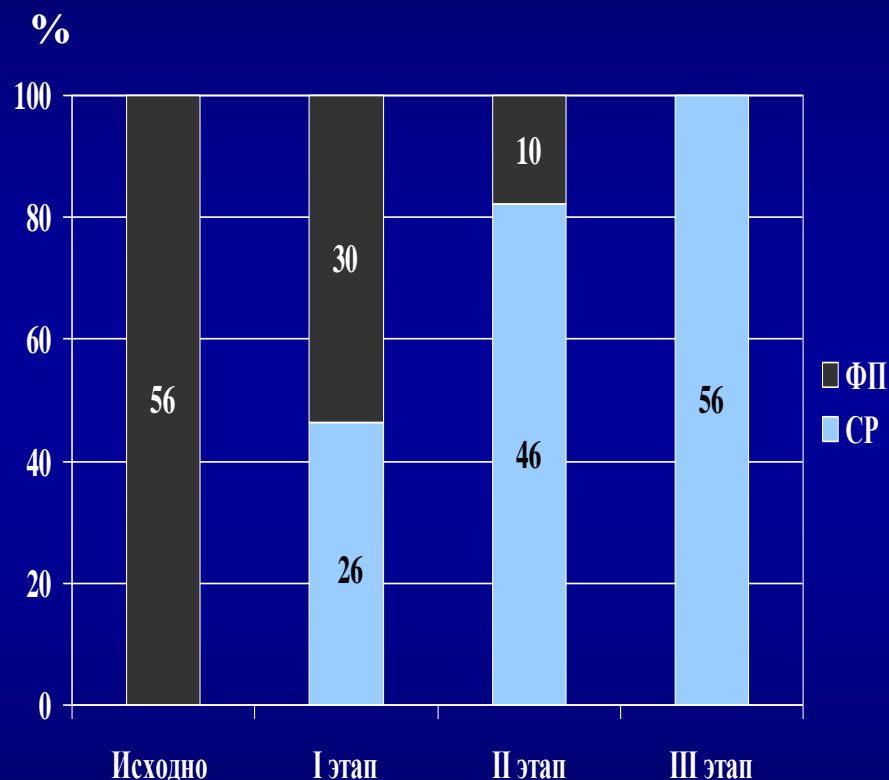
Этапы стратегии восстановления синусового ритма



Эффективность стратегии восстановления синусового ритма

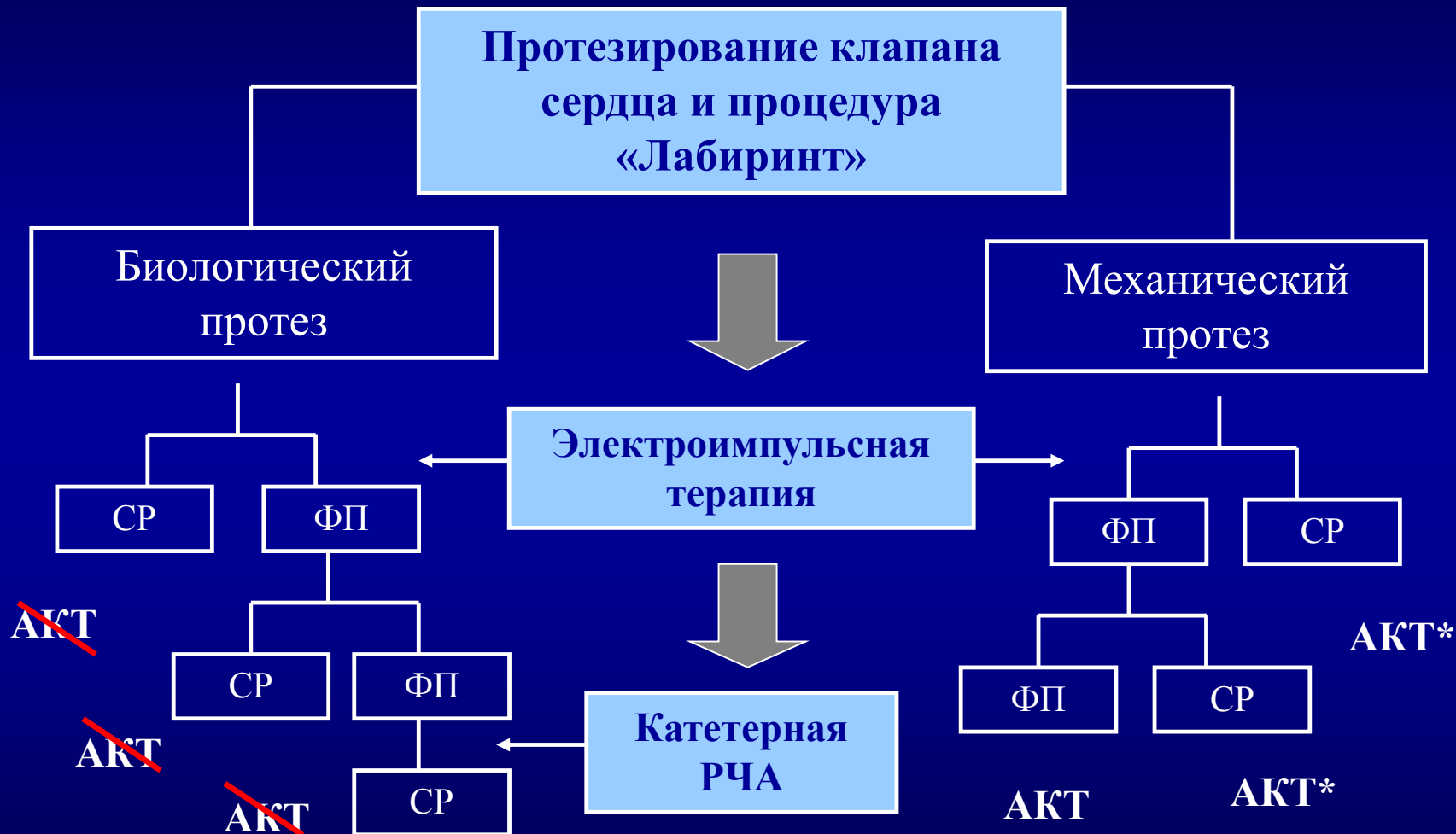


Механические протезы



Биологические протезы

Изменение лечения антикоагулянтом

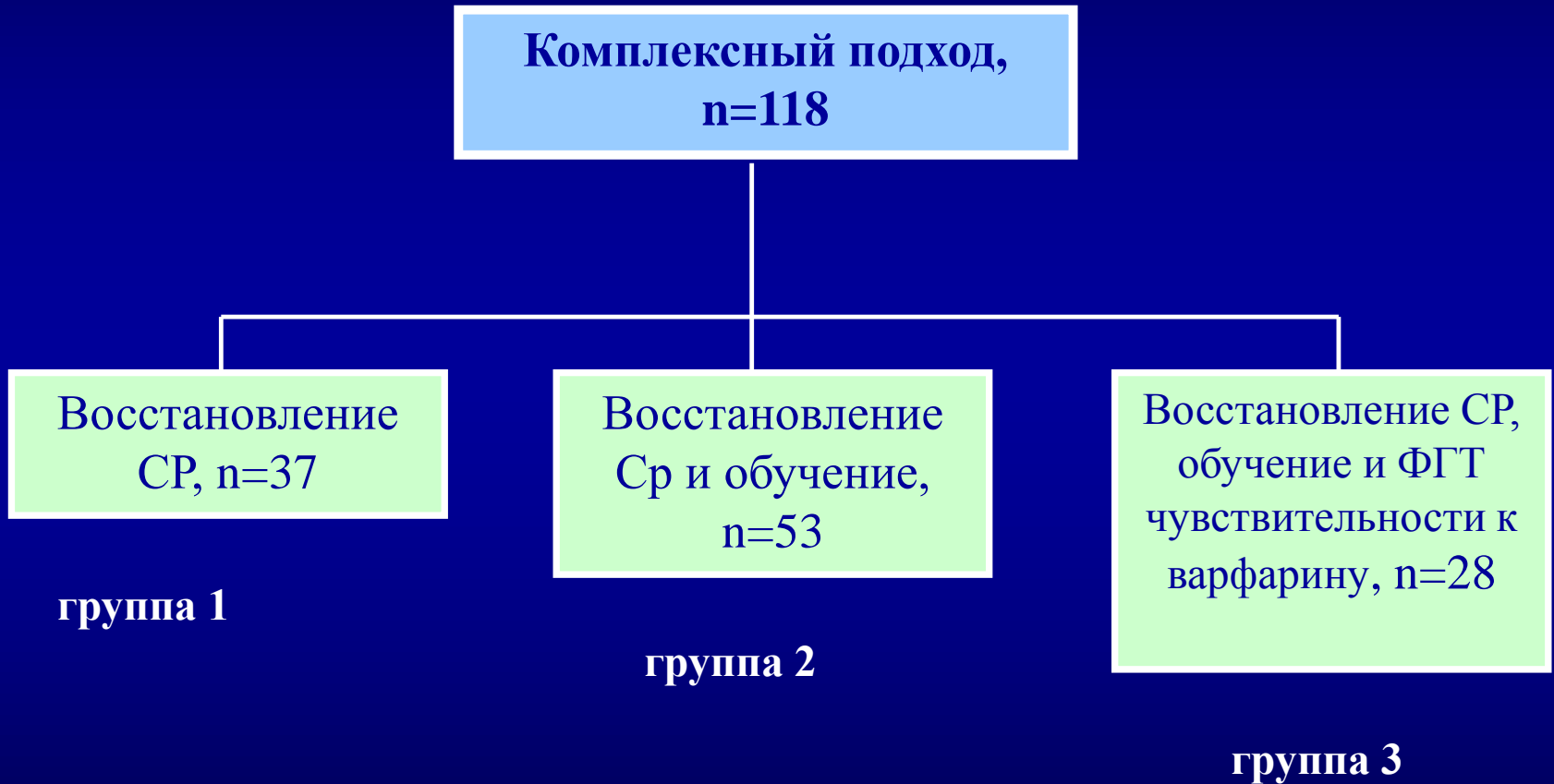


~~АКТ~~ – отмена варфарина

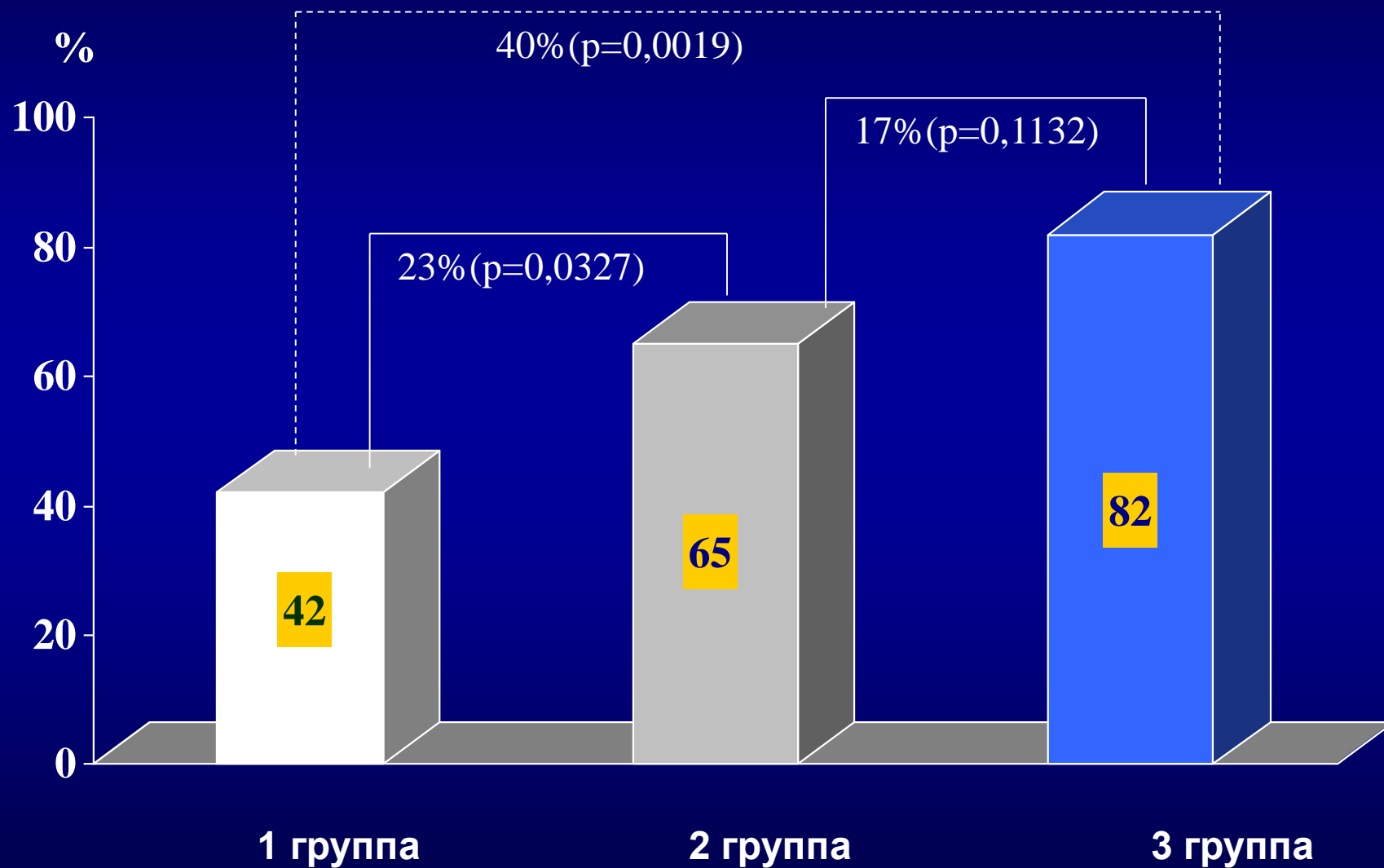
АКТ* – Уменьшение суточной дозы варфарина

Т

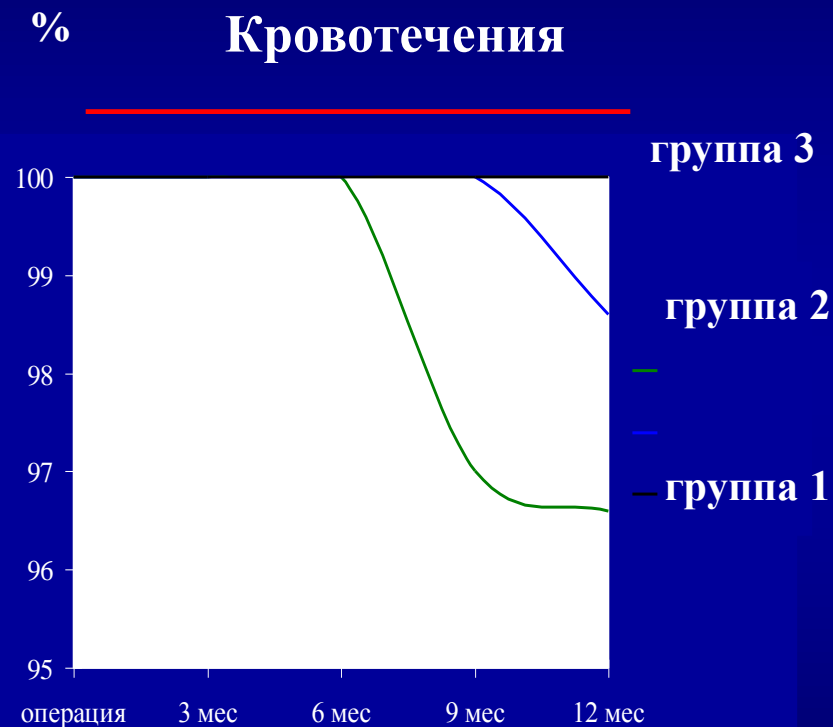
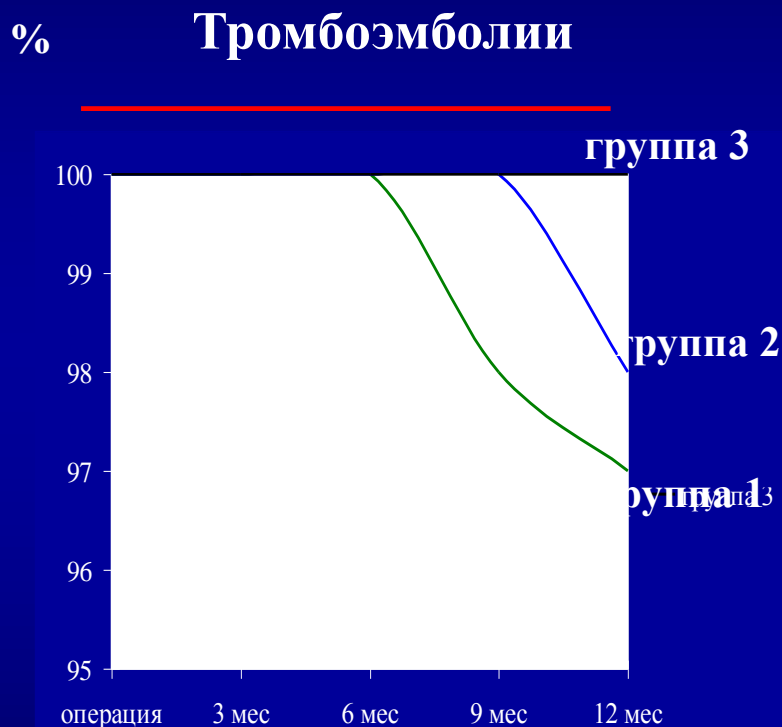
Эффективность комплексного подхода



Время терапевтического диапазона МНО в группах



Актuarные кривые свободы от осложнений антикоагулянтной терапии



группа 1 - восстановление синусового ритма;

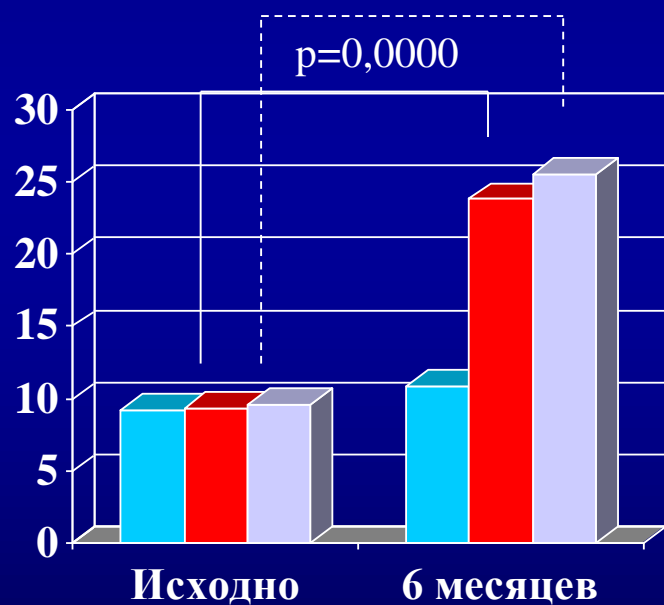
группа 2 – восстановление синусового ритма и обучение;

группа 3 – восстановление синусового ритма, обучение, фармакогенетика

Эффективность комплексного подхода в повышении информированности и приверженности к лечению

Средний уровень знаний пациентов

баллы



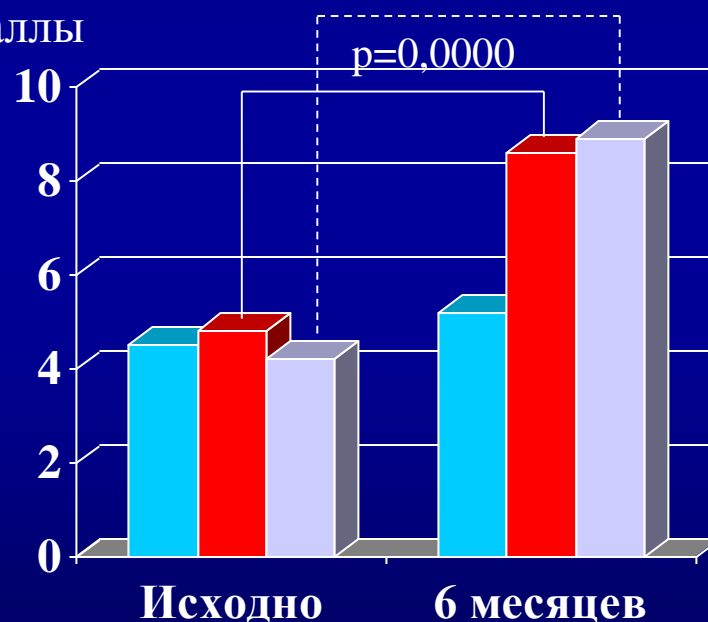
■ – группа 1

■ – группа 2

■ – группа 3

Интегральный показатель приверженности к лечению

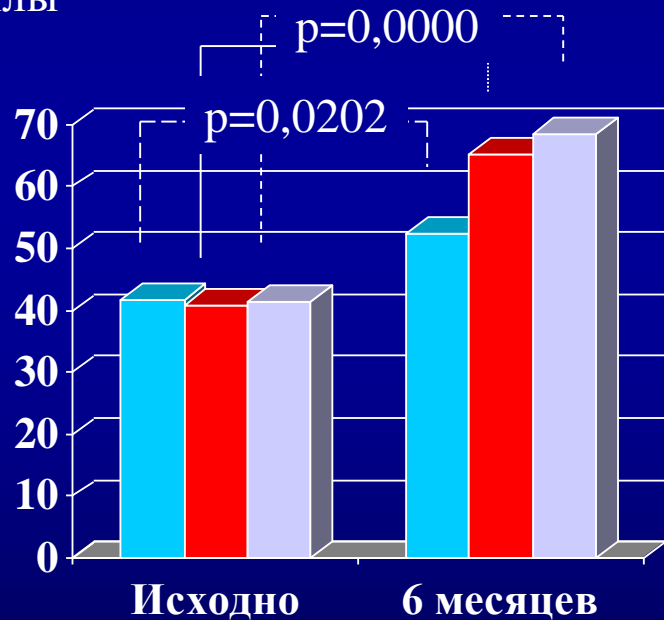
баллы



Эффективность комплексного подхода в повышении качества жизни

Физический компонент здоровья

баллы



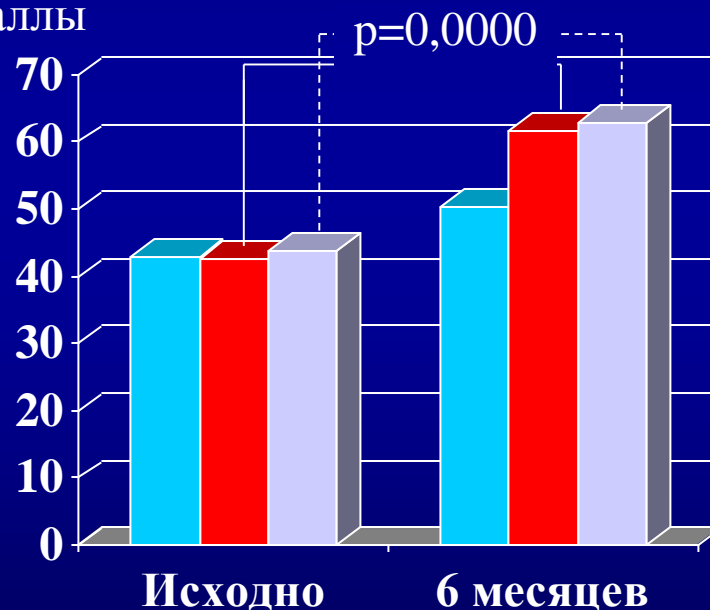
■ – группа 1

■ – группа 2

■ – группа 3

Психологический компонент здоровья

баллы



Комплексный подход к выбору типа протезов клапанов сердца

Традиционный выбор протеза (социально-демографические условия и т.д.)

Фармакогенетический подход (выявление носителей генотипов,

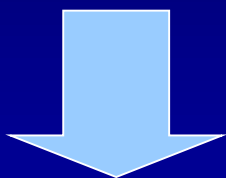
Информационно-мотивационный подход (оценка комплайенса и его повышение)

Возможность восстановления СР (предикторы неэффективности восстановления СР)

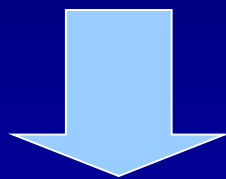


Оптимальный выбор протеза клапана сердца

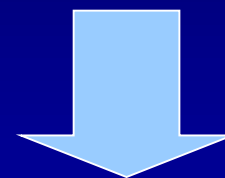
Комплексный подход к ведению пациентов с протезами клапанов сердца




Стратегия
восстановления СР



Обучающая
программа для
пациентов с ПКС



Фармакогенетический
подход в АКТ



Централизованный
контроль МНО



e.v.gorbunova@yandex.ru

Методы обследования

- Клинико-инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ)
- Приверженность к лечению (опросник Давыдова С.В.)
- Для расчета ВТД МНО – метод Розендаала (www.inrpro.com)



Оборудование антикоагулянтного кабинета

- Портативный Коагулометр
- Универсальная база для питания и подключения к компьютеру
- Аккумуляторная батарея
- Рабочее место – персональный компьютер с выходом в интернет
- Тест –полоски для портативного аппарата
- Защищенный канал передачи данных о пациенте

Дополнительно в координационном кабинете

- Сервер для обработки входящих данных
- Программа IT 1000 (для соединения всех портативных аппаратов)

Структура антикоагулянтных кабинетов в Кемеровской области



Функции врача координатора:

Просматривает до 200 результатов в день. (2 часа)
Координирует работу других участников
Разбирает сложные случаи

Функции мед. сестры:

Проводит измерения
экспресс-методом
МНО

Пациенты:

один прием занимает не более 5 мин.

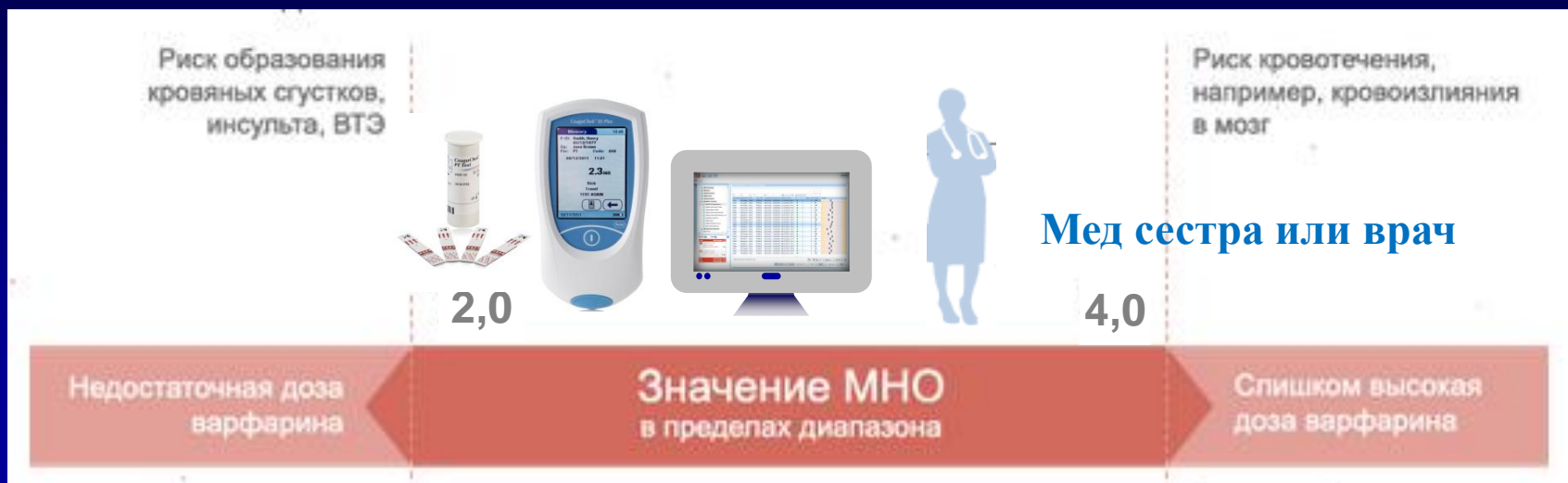


Централизованный контроль МНО в Кемеровской области



- Приказ МЗ РФ № 918н от 15 ноября 2012 (с изменениями на 14 апреля 2014) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»
- ГОСТ Р ИСО 22870-2009 «Исследования по месту лечения»

Алгоритм работы централизованного мониторинга МНО



СанПин 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность»

СанПин 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами»

15% МНО
ниже нормы

70% МНО в
норме

15% МНО
выше нормы

Дозировка варфарина
увеличивает

Дозировка варфарина
не изменяется

Дозировка варфарина
уменьшается или
пропускается

Основные направления деятельности антикоагулянтного центра



- Разработка и внедрение программы централизованного контроля МНО (контроль значений МНО).
- Консультативный осмотр больных с высоким риском тромботических осложнений (ТЭЛА при выписке из стационаров кардиодиспансера).
- Интерпретация результатов генетического тестирования.
 - Фармакогенетическое тестирование чувствительности к варфарину;
 - Генетическое исследование на тромбофилию;
 - Генетическое тестирование чувствительности к клопидогрелю.
- Повышение информированности и приверженности к лечению варфарином (обучающая программа).

