

# Возможности портативных экспресс-коагулометров в контроле терапии варфарином

Т.В. Вавилова<sup>1,2</sup>; О.О. Белявская<sup>2</sup>; И.Г. Крупоткина<sup>2</sup>; М.М. Мнускина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Амазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», г. Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** антикоагулянтная терапия, лабораторный контроль, портативные коагулометры, экспресс-анализатор СоагуСhek, варфарин, международное нормализованное отношение.

**А**нтитромботическая терапия широко применяется в клинической практике для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений (ТЭО). Основные группы лекарственных препаратов, которые традиционно используются в терапии и профилактике тромбозов – антиагреганты и антикоагулянты. Каждой группе препаратов соответствуют свои лабораторные методы контроля.

Несмотря на появление новой группы антикоагулянтов, напрямую ингибирующих факторы свертывания крови (фактор Ха или тромбин), в длительной профилактике ТЭО лидируют анти-витамин К препараты, в частности варфарин. Более того, есть когорты пациентов, для которых данный препарат является безальтернативным, например, больные с искусственными клапанами сердца или фибрилляцией предсердий клапанной этиологии.

Варфарин может приниматься пациентом только при условии лабораторного контроля уровня гипокоагуляции. Критерием служит стандартизованный лабораторный показатель – международное нормализованное отношение (МНО), но не протромбиновое время и не % протромбина. Под действием варфарина протромбиновое время исследуемой плазмы удлиняется, а МНО возрастает. Расчет МНО производится с учетом характеристики используемых реагентов, которая имеет количественное выражение в виде международного индекса чувствительности (МИЧ) и предоставляется производителем в сопроводительной документации [1]. МИЧ может быть рассчитан и непосредственно в лаборатории, но для этого необходимо собрать образцы крови пациентов, находящихся на терапии варфарином в стабильной фазе действия препарата, и использовать определенные математические расчеты, что проблематично.

Введение в практику лабораторий МНО существенно изменило качество антикоагулянтной терапии. Были выработаны четкие критерии и определено терапевтическое окно оптимального соотношения эффективности и безопасности применения препарата, что позволило снизить уровень гипокоагуляции и, соответственно, уменьшить количество геморрагических осложнений, распространить терапию варфарином на все группы нуждающихся пациентов [2].

В соответствии с величиной МНО на фоне приема варфарина может быть выделено три уровня интенсив-

ности гипокоагуляции: высокий (МНО от 2,5 до 3,5), средний (МНО от 2,0 до 3,0) и низкий (МНО от 1,6 до 2,0). А также – три периода: период подбора дозы (1–3 недели), нестабильный период (может длиться до 12 недель от начала приема варфарина) и стабильный период или период поддерживающей дозы (после 12 недель от начала приема препарата).

Несмотря на успехи и существенный прогресс в терапии варфарином, лечение это имеет ряд трудностей, с которыми сталкиваются больные, клиницисты и сотрудники лаборатории. Самая большая сложность – индивидуальная чувствительность к препарату и необходимость подбора дозы для каждого пациента. Разброс дозы для достижения требуемого уровня гипокоагуляции может быть 20-кратным (от 1,25 мг до 25 мг в сутки). Такая индивидуальная чувствительность определяется в первую очередь фармакогенетическими причинами – генотипами CYP2C9 (гена цитохрома семейства P450, участвующего в метаболизме варфарина в гепатоцитах) и VKORC1 (гена витамин К-эпоксид-редуктазы, белка-мишени действия варфарина). Влияние оказывают также потребление витамин К-содержащих продуктов, сопутствующая лекарственная терапия и возраст больных.

Существуют и непосредственно лабораторные правила и проблемы мониторинга терапии варфарином и определения МНО [3]. Как и для любого лабораторного исследования важнейшим условием и влияющим моментом является преаналитический этап [4]. Оптимальным выбором стабилизатора (антикоагулянта *In vitro*) в настоящее время признан раствор цитрата концентрации 3,2% в соотношении с венозной кровью 1:9. Многократные обсуждения изменений данного соотношения в сторону увеличения или уменьшения в соответствии с гематокритом не привели к практическим шагам в большинстве лабораторий. Лишь небольшое число больных, получающих варфарин и находящихся в стабильной фазе гипокоагуляции, имеют существенные отклонения в уровне гематокрита – только пациенты после перенесенного кровотечения, имеющие выраженную анемию хронических заболеваний или эритремию. В таких случаях можно прибегнуть к расчетным таблицам, но осуществить изменение соотношений при использовании стандартных вакуумных систем крайне проблематично.

Время забора крови должно быть стандартным, всегда однотипным и соответствовать общепринятым правилам

**Таблица 1. Сравнение результатов измерения МНО, исследованного трижды в пробах венозной крови больных, получающих варфарин**

X <sub>ср</sub> ±SD			
Группы обследованных	Среднее значение МНО	Среднее значение Δ протромбинового времени	Среднее значение Δ МНО
I группа – МНО в терапевтическом интервале	2,74±0,56	0,74±0,25	0,06±0,02
II группа – МНО ниже терапевтического интервала	4,46±1,04*	0,80±0,67	0,07±0,04
III группа – МНО выше терапевтического интервала	1,64±0,21*	0,48±0,17	0,04±0,02

\* – p<0,05 по сравнению с группой I

– утром натощак. Поскольку прием варфарина осуществляется в 17–18 часов вечера, то логично получать пробу крови в середине интервала между двумя приемами. Это особенно актуально на начальном этапе лечения, когда еще не достигнута стабильная гипокоагуляция. В дальнейшем теоретически время забора не имеет значения, но стандартизация увеличивает приверженность больного контролю и исключает влияние данного обстоятельства.

Существенное значение в сопоставлении результатов, полученных в разных лабораториях, имеют непосредственные технологические условия: тип прибора и реагентов, калибровочные и контрольные мероприятия. Оптимальным, хотя и более дорогостоящим является использование закрытых автоматических коагулометров совместно с рекомендуемыми производителем реагентами. При этом наилучшие результаты по сопоставимости МНО, полученных в разных лабораториях, дают реагенты с МИЧ, стремящимся к 1,0.

Хорошо известно, что наиболее уязвимой по несоответствию данных, полученных в разных лабораториях, является зона МНО выше терапевтического интервала. В ряде случаев (при очень высоких показателях) это не имеет клинического значения и не влияет на тактику врача. Например, при МНО=5,0 и при МНО=6,5 действия будут одинаковыми – остановка приема варфарина и заместительная терапия, либо выжидательная тактика до восстановления терапевтических значений МНО. Если же расходятся результаты из разных лабораторий в области верхнего значения терапевтического окна (3,4 или 4,1?), это поставит лечащего доктора перед трудной задачей. Данная проблема хорошо демонстрируется результатами внешней оценки качества в системе ФСВОК при измерении слепых контрольных материалов с высокими значениями МНО=2,6 (цикл I за 2011 год и др.).

Еще одной проблемой у некоторых больных является нестабильность МНО даже при хорошем контроле и проведении измерений в одной и той же

**Таблица 2. Сравнение результатов измерения МНО, исследованного в 4 пробах капиллярной крови больных, получающих варфарин, на коагулометре CoaguChek XS**

X <sub>ср</sub> ±SD			
Группы обследованных	Среднее значение МНО	Среднее значение Δ МНО	Смещение относительно МНО, исследованного в стационарной лаборатории
I группа – МНО в терапевтическом интервале	2,46±0,56	0,12±0,11	-0,11±0,05
II группа – МНО выше терапевтического интервала	3,72±0,61*	0,22±0,04	-0,16±0,06
III группа – МНО ниже терапевтического интервала	1,45±0,17*	0,05±0,10	-0,12±0,01

\* – p<0,05 по сравнению с группой I

лаборатории. Как правило, это происходит при низкой дозе препарата (от 1,25 до 3,75 мг в сутки) у лиц, имеющих фармакогенетический профиль высокой чувствительности к варфарину. Изменить чувствительность невозможно, поэтому единственным выходом для таких пациентов является частое измерение МНО с соответствующей коррекцией дозы.

В последние годы разработаны специальные портативные коагулометры, позволяющие решать многие организационные и лабораторные проблемы у больных, получающих варфарин. Эти приборы относятся к группе приборов: диагностика по месту лечения (POC – point-of-care testing) и позволяют выполнять исследования протромбинового времени с расчетом МНО в капиллярной крови, взятой из пальца, в том числе проводить исследования дома самому больному [5]. Во всем мире такая тактика широко используется и показывает высокую эффективность со снижением как числа геморрагических осложнений, так и эпизодов рекуррентных ТЭО. Преимущества POC-коагулометров – отсутствие необходимости венепункций и посещения лаборатории, возможность частых измерений МНО с коррекцией дозы, сохранение мобильности больного, то есть «не привязанность» его к стационарной лаборатории. Все это особенно важно для пожилых и мало подвижных пациентов, детей, лиц с высокой чувствительностью к препарату.

Существующая версия для самоконтроля МНО дома (CoaguChek XS, Германия) позволяет за одну минуту получить результат из одной капли крови (8 мкл), что безусловно удобнее для пациента и уменьшает риск осложнений. Сведения об использовании портативных коагулометров представлены на сайте Международной Ассоциации безопасного мониторинга больных, получающих пероральные антикоагулянты (ISMAAP) по адресу [www.ismaap.org](http://www.ismaap.org).

Профессиональная версия экспресс-коагулометра (CoaguChek XS Plus) предназначена для использова-

ния в ЛПУ, в экспресс-лаборатории, в кабинете врача кардиолога. Такие РОС – инструменты все более популярны для оснащения антикоагуляционного кабинета (АК), где на месте медицинская сестра или врач определяют МНО и определяют дозировка варфарина. У таких приборов, как правило, имеется возможность подключения к медицинской базе пациентов, автоматической передачи результатов анализа и внешний контроль качества получаемых результатов с помощью контрольных растворов. РОС инструменты с МИЧ=1 не требуют калибровки, так как информация «защищена» в электронном чип-коде к каждой партии тест-полосок, значительных колебаний результатов нет.

Такой подход к ведению пациентов позволяет быстро получать надежные результаты, что увеличивает время в пределах терапевтического диапазона и улучшает клинические исходы по сравнению с обычным медицинским обслуживанием.

Целью нашего исследования было сопоставление результатов измерения МНО, выполненных на портативном коагулометре и в стационарной лаборатории.

В исследование было включено 20 больных, получающих варфарин и находящихся в стабильной фазе терапии. Показаниями для назначения препарата было наличие искусственного клапана сердца ( $n=5$ ), фибрилляция предсердий ( $n=11$ ), тромбоз глубоких вен и ТЭЛА, в том числе рецидивирующие ( $n=4$ ). Целевое МНО определялось лечащим врачом в интервале 2–3 или 2,5–3,5 в соответствии с клиническими показаниями. Измерение МНО проводилось в лаборатории Городского консультативно-диагностического центра №1 Санкт-Петербурга (главный врач – Рюмина Г.В.) в течение 1 недели. У каждого пациента брали венозную кровь в стандартных условиях – утром до 10-00 натощак. Одновременно брали капиллярную кровь и выполняли из нее 4 измерения с помощью портативного коагулометра CoaguChek XS (компания Roche, Германия) – из 2-х проколов пальцев на левой руке и 2-х проколов пальцев на правой руке. Для исключения влияния стрессовой ситуации на периферическое кровообращение и оптимизацию условий забора крови получение проб выполняли максимально быстро после прихода больного в лабораторию: среднее время ожидания в очереди составило 6,5 минут (не более 15 минут).

Исследования венозной крови, стабилизированной раствором цитрата  $Na\ 3,2\%$  (измерение МНО в плазме), выполняли на автоматическом коагулометре STA-R Evolution (Stago, Франция) с использованием рекомбинантного тромбoplastина STA Neoplastin R (Stago Франция) МИЧ=0.93 при референсном протромбиновом времени 13,2 сек. Исследование проводилось не позднее 40 минут после получения пробы венозной крови. Каждая проба была измерена трижды; разброс значений оценивали по коэффициенту вариации (CV) и разнице между максимальным и минимальным значением из 3-х измерений ( $\Delta$  протромбинового времени и  $\Delta$  МНО).

Результаты измерения МНО в венозной крови колебались у разных больных в зависимости от степени гипокоагуляции от 1,43 до 6,14. Разница между тремя измерениями в каждой пробе составила в среднем

0,7 сек, что выразилось в разбросе МНО от 0,01 до 0,13; в среднем –  $0,053 \pm 0,027$ . Максимальное значение коэффициента вариации при измерении на автоматическом коагулометре достигло 1,5%, что является допустимым и хорошим показателем. Ни у одного пациента разброс в результатах измерений не имел клинического значения. Максимальное различие было получено у больного №7: МНО=4,77–4,65–4,78, что не могло повлиять на тактику врача. При таком МНО терапия варфарином должна быть прервана для снижения уровня гипокоагуляции.

По результатам измерения мы разделили больных на 3 группы: I группу составили 11 больных (55%), которые находились в зоне терапевтических значений МНО; II группа – 5 пациентов (25%) с увеличением показателя выше верхней границы целевого значения и III группа – 4 человека (20%) с величиной МНО ниже терапевтического интервала.

Наименьшая вариабельность результатов по уровню  $\Delta$  протромбинового времени и  $\Delta$  МНО получена в группе III, то есть при низких значениях МНО и не достижении терапевтического уровня гипокоагуляции (таблица 1). Наиболее «плавающие» результаты по 3-м измерениям в одной и той же пробе отмечены в группе II, при высоких значениях МНО. Вместе с тем полученные значения  $\Delta$  не отличались достоверно в исследованных группах, а CV не превышал 1,5% и не влиял на принятие клинического решения об изменении терапии или сохранении дозы препарата.

Одновременное измерение МНО на коагулометре CoaguChek XS показало сопоставимые и коррелирующие между собой результаты. Коэффициент корреляции результатов, полученных у одного больного на двух приборах, составил 0,92 при высокой степени достоверности ( $p < 0,01$ ). Так же как при исследовании в стационарной лаборатории менее вариабельные значения по результатам 4 измерений были у «не долеченных» больных (таблица 2). Максимальный коэффициент вариации измерений у одного больного составил 4,4%.

Сопоставление с результатами исследования МНО на двух приборах для каждого больного при отличной корреляции выявил отрицательное значение смещения, которое рассчитывалось как отношение разницы средних значений двух групп измерений к среднему значению измерений, полученных на коагулометре STA Compact, условно принятому за правильное (установленное). Смещение в группах колебалось от –0,11 до –0,16 и было максимальным в группе II, то есть для высоких значений МНО.

Наиболее важным является вопрос о клиническом значении полученных результатов. Оказывает ли разница в измерениях между стационарным и портативным прибором влияние на принятие клинического решения и коррекцию дозы варфарина у отдельного пациента? Анализ результатов по группам показал, что на основании измерений МНО в капиллярной крови у 4 пациентов могла быть изменена позиция в группах: трое больных перемещались из группы I в группу III, то есть мог встать вопрос об увеличении дозы препарата,

а один пациент попадал из группы II группу I и у него не требовалась коррекция дозы. Именно этот больной, страдавший фибрилляцией предсердий, был наиболее проблематичным. Целевое МНО у него было определено от 2,0 до 3,0. На стационарном коагулометре получено значение 3,57; на портативном – 3,0. То есть с формальной точки зрения он мог нуждаться в коррекции терапии и снижении дозы после исследования венозной крови. С клинической точки зрения должны быть учтены следующие обстоятельства: если при таких результатах у больного нет геморрагических проявлений, риск ТЭО высокий, а результат 3,57 получен однократно, то врач вправе не предпринимать никаких действий и дождаться следующего измерения МНО, которое лучше провести не позднее 2 недель [6]. Такая же тактика будет избрана при результате, полученном на портативном коагулометре (3,0 – верхняя граница целевого значения), так как средний интервал измерений у данной группы больных составляет 2 недели. Если есть признаки кровоточивости, то в любом случае терапия варфарином будет остановлена или рекомендовано снижение дозы, а следующее измерение назначено через 1 неделю. То есть полученная разница в результатах не влияет на клиническое решение.

Что касается пациентов, перемещенных в группу III, то необходимо учесть, что значения из капиллярной крови у них составили 1,8–1,9–1,8, соответственно, находились близко к границе терапевтического окна (заданные целевые значения – 2–3) и не требовали коррекции терапии, а лишь некоторого укорочения интервала до следующего измерения. Необходимо учитывать, что при естественной вариабельности измерений протромбинового времени и МНО хорошим результатом терапии считается поддержание в терапевтическом интервале 65–70% результатов измерений.

Полученные нами результаты вполне согласуются с мнением других авторов о стабильности и сопостави-

мости измерения МНО на портативном и стационарном коагулометре [7, 8]. Так, по результатам внешней оценки качества NEQAS (Великобритания) отдельно для РОС приборов и лабораторных исследований МНО только 1,8% результатов измерений с помощью CoaguChek XS Plus (для профессионального использования) были за пределами установленного коридора, в то время как для измерений в стационарной лаборатории это значение достигало 6% [9].

Преимущества, которые приносит больному использование портативного прибора, неоспоримы и неизмеримо выше тех проблем, которые могут возникнуть, особенно на начальном этапе при отработке преаналитических процедур (в первую очередь – навык получения пробы капиллярной крови).

## Выводы

1. Результаты измерения МНО у больных, получающих варфарин, на стационарном автоматическом коагулометре и портативном приборе CoaguChek XS (для домашнего использования) сопоставимы и хорошо коррелируют между собой.

2. Наибольшая вариабельность результатов измерения МНО на стационарном автоматическом коагулометре и портативном приборе CoaguChek XS отмечается при высоких значениях МНО (коэффициент вариации не превышает 4,4%). В данном диапазоне (выше терапевтического интервала) некоторый разброс данных не имеет клинического значения и не меняет тактику врача.

3. Отмечено незначительное отрицательное смещение результатов измерений на портативном коагулометре CoaguChek XS по сравнению с автоматическим лабораторным прибором, которое также не имеет клинического значения и не является ведущим в принятии врачом решения о коррекции дозы препарата

## Литература

1. Van den Besselaar, A.M., Poller, L., & Tripodi, A. (1999). WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-eighth report. Guidelines for thromboplastins and plasmas used to control anticoagulant therapy. WHO Technical Report Series 64-93. Available at: [http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO\\_TRS\\_889\\_A3.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_889_A3.pdf) (last accessed April 2014).
2. You, J.J., Singer, D.E., Howard, P.A., Lane, D.A., Eckman, M.H. et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest 2012; 141: e531S-e575S.
3. Tripodi, A., Breukink-Engbers, W.G., van den Besselaar, A.M. Oral anticoagulant monitoring by laboratory or near-patient testing: what a clinician should be aware of. // Vasc Med 2003; 3: 243-254.
4. Adcock, D. Sample integrity and preanalytical variables. In: Olson J.D., Kitchen, S., Preston, F.E., ed. Quality in laboratory hemostasis and thrombosis, 2013, 2nd ed. Sheffield, UK: Blackwell Publishing Ltd: 45-56.
5. International Organization for Standardization. (2007). ISO 17593: Clinical laboratory testing and in vitro medical devices – Requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulation therapy.
6. Holbrook, A., Schulman, S., Witt, D.M., Vandvik, P.O., Fish, J. et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. // Chest 2012; 141: e152S-e184S.
7. Plesch, W., van den Besselaar, A.M. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy // Int J Lab Hematol 2009; 31: 20-25.
8. Tripodi A., Chantarangkul V., Mannucci P.M. Near-patient testing devices to monitor oral anticoagulant therapy // British Journal of Haematology 2001; 113: 847-852
9. Kitchen D.P., Munroe S. et al. Results from the first year of an external quality assessment programme for the users of CoaguChek XS and CoaguChek XS Plus for monitoring INRs. // British Journal of Haematology 2008; 141: 70-74.