

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

Шварц Ю.Г., Артанова Е.Л., Салеева Е.В., Соколов И.М.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных с фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированное в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО зависят от следующих клинических факторов – инсульта в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчно-каменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкость фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа, изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS

Shvarts Y.G., Artanova E.L., Saleeva E.V., Sokolov I.M.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системной эмболии [4].

Варфарин остается препаратом выбора для первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта при фибрилляции предсердий [4]. При существенной эффективности непрямым антикоагулянтов у больных с ФП остается ряд проблем, ограничивающих их широкое применение. Среди них на первом месте стоит возможность геморрагических осложнений [5]. Вероятно, поэтому частота назначения непрямым антикоагулянтов при наличии показаний в Европейских странах колеблется от 15,2 до 78,8%. Лишь 51% госпитализи-

рованных пациентов, нуждающихся в этих препаратах, получают эту терапию [9]. С появлением нового поколения антитромботических препаратов стали возникать сомнения в целесообразности использования варфарина, однако, экономические факторы с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться в ближайшие годы. Количество назначений варфарина за последние 6 лет увеличилось на 45%.

Проблема индивидуального подбора дозы варфарина остается актуальной и трудно разрешимой. Использование фармакогенетических подходов пока оказалось мало продуктивным. [6].

Цель работы – исследовать взаимосвязь особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина

и клинических характеристик у больных с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы исследования

Обследованы больные с фибрилляцией предсердий, находившиеся под наблюдением в отделении кардиологии «Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева СГМУ». Всего – 68 человек, среди них 44 женщины (65%) и 24 мужчины (35%).

Критериями включения являлись: документированная фибрилляция предсердий, наличие не менее 1 фактора риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), к которым относили возраст старше 65 лет, предшествующий ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), или тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца (ИБС), то есть пациенты относились к группе высокого риска по шкале G. Lip (2002 г.).

Критериями исключения были: гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, острый коронарный синдром, тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты исследования, наличие других показаний к применению варфарина, а также противопоказания к назначению непрямых антикоагулянтов, отказ от участия в исследовании.

Возраст обследованных – от 48 до 82 лет, средний возраст – 66 лет. Постоянная форма фибрилляции предсердий отмечалась у 23 человек (34%), и персистирующая – у 34 чел. (66%). Длительность диагностированной фибрилляции предсердий от 1 года до 46 лет. У 10 (14,7%) человек, помимо ФП, на обычной ЭКГ отмечались другие формы нарушения ритма (желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы).

Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированное в процессе титрования. В качестве клинических характеристик учитывали пол, возраст, форму аритмии, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, в том числе поражение щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и другие, сопутствующее лечение.

До включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Режим приема варфарина соответствовал современным рекомендациям [4] – один раз в сутки в фиксированное вечернее время. Доза препарата подбиралась каждому пациенту индивидуально под контролем МНО [4]. В стационаре использовался препарат, приобретенный Клинической больницей им. С.Р. Миротворцева СГМУ, амбулаторно – лично пациентом (Варфарин Никомед). В течение первой недели МНО определяли ежедневно, корректируя дозу препарата по уровню гипокоагуляции. Далее МНО определялось на протяжении первого месяца терапии варфарином – минимум 1 раз в неделю, при подобранной недельной дозе – 1 раз в месяц. При достижении МНО терапевтического диапазона 2,0–3,0 пациенты амбулаторно осматривались 1 раз в месяц. При уровне МНО 3,0–3,9 суммарная недельная доза варфарина снижалась на 5–10%, с контролем МНО через 7 дней. При снижении уровня МНО до терапевтического диапазона возобновляли терапию варфарином в суммарной недельной дозе уменьшенной на 10–15%.

Для представления данных в работе были использованы среднее (M), стандартное отклонение (\pm SD), медиана (Me), квартили (Q) абсолютные частоты и процентные доли (%). С учетом распределения данных использовался дисперсионный анализ либо критерий Mann-Whitney.

Результаты исследования и их обсуждение

Из включенных в исследование АГ была диагностирована у 67 (98,5%) пациентов, ИБС – у 53 (78%) пациентов, в том числе с перенесенным инфарктом миокарда – у 24 (35,3%) больных. Сердечная недостаточность II ФК у 22 (32,4%) человек, III ФК – у 45 (66,2%), у 1 человека (1,4%) – сердечная недостаточность не была диагностирована. Сахарный диабет II типа имели 9 (13,2%) пациентов

Ишемический инсульт или ТИА перенесли – 22 (32,4%) больных, а у 16 человек (23,5%) имелась хроническая ишемия головного мозга. Варикозная болезнь нижних конечностей имелась в анамнезе у 20 (29%) пациентов, поражение щитовидной железы – у 36 (53%), причем диффузное увеличение железы и наличие узловых образований встречалось у 48,5% и 23,5% соответственно. Ожирение, в соответствии с известным определением ВОЗ 2006 г. диагностировано у 21 (30,8%), желчно-каменная болезнь – у 34 (50%) исследуемых. Курили на момент исследования 14,7% человек. Амиодарон принимали 34 пациента (50%). Таким образом, наши пациенты имели весьма высокий риск тромбоэмболических осложнений и по совокупности характеристик были схожи с контингентом исследований, касающихся антикоагулянтов при MA – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF), Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) и др.

По данным непараметрического корреляционного анализа, изучаемые нами характеристики периода подбора дозы варфарина не были значимо связаны между собой. Не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения.

В ходе исследований была установлена высокая достоверность различий максимального значения МНО, а также длительности подбора адекватной дозы варфарина у курящих и некурящих пациентов

($p < 0,0001$). У курящих колебания МНО были значительнее и достигали существенно больших значений – $Me = 3,3 (2,5/3,95)$, чем у некурящих – $Me = 2,7 (2,4/3,1)$. Курение вызывает изменение гемостаза в сторону гиперкоагуляции за счет того, что составные компоненты табачного дыма оказывают токсическое действие на эндотелий сосудов, вызывая снижение синтеза простациклина и увеличение уровня тромбоксана А2, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови [2]. Несмотря на это, у курящих пациентов колебания МНО были значительнее и достигали существенно больших значений – $Me = 3,3 (2,5/3,95)$, чем у неку-

рящих – $Me = 2,7 (2,4/3,1)$, в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина. Возможно, это связано с тем, что курение также потенцирует влияние мутаций генов, кодирующих факторы свертывания, за счет чего и другие авторы обнаружили сходный феномен: алгоритм подбора дозы варфарина зависит от фактора курения [6].

Из вышесказанного можно получить частичное объяснение, почему у курящих пациентов среднее значение максимального МНО выше, чем у некурящих; а также больше колебания значений МНО, в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость сроков подбора адекватной дозы варфарина в днях от курения и приема амиодарона.

Фактор	Длительность подбора адекватной дозы варфарина, дни			
	средняя	Q25	медиана	Q75
Курение				
1) нет	13,3	10	12	15
2) есть	39,7	35	39	44
Прием амиодарона				
1) нет	10,5	8	12	19
2) есть	34,7	29	33	39
Всего	24,6	21	24	29

П р и м е ч а н и е. Зависимость длительности подбора дозы от приведенных в таблице факторов статистически значима ($p < 0,0001$).

Форма аритмии значимо не «отражалась» на характеристиках титрационного периода.

Существенная зависимость выявлена между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона ($p < 0,00001$), что было вполне ожидаемым результатом [4]. Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон, терапевтическая доза варфарина была меньшей, $Me = 3,0 (2,5/3,5)$, чем для пациентов, не принимающих амиодарон, $Me = 5,0 (4,5/6,0)$. Варфарин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450. Амиодарон относится к ингибиторам CYP2C9, следовательно, так как варфарин имеет узкий терапевтический индекс, небольшое повышение концентрации в плазме может приводить к значительному усилению эффекта препарата, а усиление антикоагуляционного действия варфарина в его обычной дозировке при применении амиодарона является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов [3]. Кроме уменьшения терапевтической дозы варфарина, прием

амиодарона ассоциировался со значимым удлинением периода подбора антикоагулянтной терапии (см. табл. 1), чего другими исследователями ранее не отмечалось.

Вышеизложенное подтверждает то, что при применении в качестве антиаритмического средства амиодарона дозировка варфарина должна быть в среднем меньше, и желательно осуществлять более частый контроль за уровнем МНО.

Для пациентов с ожирением адекватной оказалась более высокая доза варфарина, чем для больных без ожирения – $P = 0,003$ (табл. 2). Данный факт можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Нельзя исключить и роли стеатоза печени, который нередко сопровождается ожирением, в изменении метаболизма препарата, но эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях.

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина также достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда – $P = 0,04$ (табл. 2). У пациентов, перенесших инфаркт, доза оказа-

лась меньшей. Последнее представляется вполне неожиданным, поскольку у этих пациентов многими отмечалась склонность к гиперкоагуляции. Это может быть связано, во-первых, с полиморфизмом генов системы гемостаза, в том числе гена протромбина, иными словами – особенностями генотипа у пациентов, предрасположенных к развитию инфаркта миокарда [8, 10]. Во-вторых, с вторичными изменениями после перенесенного инфаркта, то есть многофакторной наклонности к гиперкоагуляции, что сочетается с одновременным сниже-

нием активности противосвертывающей и фибринолитической систем [5]. У большинства больных повышается содержание в крови фибриногена, продуктов его деградации, фибринопептида А, увеличивается агрегационная способность тромбоцитов, снижается активность активаторов плазминогена и возрастает уровень ингибитора активатора плазминогена-1 [1]. Следовательно, дать теоретическое обоснование нашим результатам пока затруднительно, хотя не учитывать их в практике, очевидно, нельзя.

Таблица 2

Зависимость терапевтической дозы варфарина от наличия ожирения и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе

Фактор	Терапевтическая доза варфарина, мг			
	средняя	Q25	медиана	Q75
Ожирение				
1) нет	3,6	3,0	3,5	4,0
2) есть	4,9	4,5	5,0*	6,0
Наличие в анамнезе инфарктов миокарда				
1) нет	4,3	4,0	4,5	5,0
2) есть	3,6	3,0	3,5*	4,0
Пол				
1) мужчины	4,2	3,5	4,0	5,0
2) женщины	4,7	4,0	5,0	5,5
Сахарный диабет				
1) нет	3,7	3,0	3,5	4,5
2) есть	4,2	3,5	4,0	5,5
Курение				
1) нет	4,4	4,0	4,5	5,0
2) есть	5,3	4,5	5,0	6,0
Всего	4,3	3,7	4,5	5,0

Примечание. * – зависимость терапевтической дозы варфарина от данных изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,05$).

Следует отметить, что наиболее высокая доза была характерна для больных с ожирением без перенесенного инфаркта миокарда ($5,61 \pm 1,74$), а самая низкая у пациентов без избыточного веса вне зависимости от перенесенного инфаркта. При двухфакторном анализе отмечено существенное влияние на величину дозы, как отдельно взятых факторов, «ожирение» и «перенесенный инфаркт миокарда», так и их сочетанное влияние ($p < 0,05$) (табл. 3).

Также установлена достоверность различий между максимальным значением МНО и поражением щитовидной железы, а именно наличия в ней узловых образований ($p = 0,013$). При наличии в щитовидной железе единичных или множественных узлов максимальное МНО оказывается выше ($Me = 3,42 (2,9/4,0)$), чем при их отсутствии – $Me = 2,81 (2,6/3,0)$. С точки зрения со-

временных научных позиций объяснение данной закономерности затруднено, для выяснения механизма этого влияния необходимо проведение дополнительных исследований. Однако известно, что тиреоидные гормоны (за счет своего влияния на белковый обмен) в высоких концентрациях способны приводить к снижению количества витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Это значительно изменяет чувствительность гипертиреоидных пациентов к терапии варфарином. В результате в процессе лечения МНО может неадекватно высоко повышаться [8].

Таким образом, при назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий не только его терапевтическая доза, но и длительность ее подбора, как и колебания при этом МНО, зависят от клинических характеристик пациента и сочетанной терапии.

Таблица 3

Зависимость терапевтической дозы варфарина от сочетанного действия ожирения и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе

Факторы		Терапевтическая доза варфарина, мг	
Ожирение	Наличие в анамнезе инфарктов миокарда	Среднее	± SD
нет	нет	3,58	± 1,49
нет	есть	3,65	± 1,23
есть	нет	5,61	± 1,74
есть	есть	4,05	± 0,96

П р и м е ч а н и е. Зависимость терапевтической дозы варфарина от данных изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,05$).

При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий целесообразно учитывать не только инсульты в анамнезе, но и наличие ожирения, поражения щитовидной железы, вредных привычек (таких как курение), и сопутствующую терапию, в частности, применение амиодарона.

Выводы

1. У пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ИБС подобранная терапевтическая доза варфарина оказалась достоверно наиболее высокой у больных с ожирением без перенесенного инфаркта миокарда, а самой низкой у пациентов без избыточного веса вне зависимости от перенесенного инфаркта.

2. У курящих пациентов на фоне подбора дозы антикоагулянта среднее значение максимального МНО было выше, чем у некурящих; а колебания этого показателя достигало большей амплитуды. В связи с чем следует отметить, что курящим пациентам требовалось больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина.

3. При длительном применении пациентами с фибрилляцией предсердий и ИБС амиодарона терапевтическая доза варфарина оказалась в среднем меньше, при этом было необходимо больше дней для подбора дозы антикоагулянта.

4. У пациентов с сочетанием ИБС и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчно-каменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения.

5. По данным непараметрического корреляционного анализа, изучаемые нами характеристики, а именно максимальное значение МНО, терапевтическая доза варфарина в мг

и длительность подбора дозы в днях, не были значимо связаны между собой.

Список литературы

1. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и использование антитромбоцитарных препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда // Качественная клиническая практика. – 2003. – №1. – С. 60–70.
2. Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др., Курение – основная причина высокой смертности россиян // Вестник РАМН. – 2002. – №9. – С. 40–45.
3. Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? // РМЖ, Клиническая фармакология. – 2003. – Т. 11, № 21.
4. ACC/AHA/ESC 2010 Guidelines for the management of with atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2010. – №31. – P. 2369–2429.
5. Alpert J.S., et al. Myocardial infarction redefined // A consensus document of the Joint European Society of Cardiology. – 2001.
6. Fumihiko Takeuchi, PhD; Mitsuo Kashida, MD; Osamu Okazaki, MD et al. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose. Requirements in Japanese Patients // Circulation Journal. – May 2010. – Vol. 74. – P. 977–982.
7. AMA/American College of Cardiology Foundation guide to Warfarin therapy // J. Hirsh, V. Fuster, J. Ansell, J.L. Halperin // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – №41. – P. 1633–1652.
8. Combined Effect of Hemostatic Gene Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients with Advanced Coronary Atherosclerosis. PLoS ONE 3(2): e1523. doi:10.1371/journal.pone.0001523. – 2008.
9. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J., et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur Heart J. – 2005. – №26(22). – P. 2422–34.
10. van der Krabben MD, Rosendaal FR, van der Bom JG, Doggen CJ. Polymorphisms in coagulation factors and the risk of recurrent cardiovascular events in men after a first myocardial infarction // J. Thromb Haemost. – 2008 May. – №6(5). – P. 717–9.

Рецензенты:

Клочков В.А., д.м.н., зав. лабораторией артериальной гипертензии ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии», г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Медицинского института Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 27.09.2011.