

ОСОБЕННОСТИ ПОДБОРА ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

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

Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112

Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов

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

Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112

Цель. Изучить взаимосвязь клинических характеристик и деталей индивидуального подбора дозы варфарина у больных фибрилляцией предсердий.

Материал и методы. У 68 пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца анализировали период подбора дозы варфарина. Учитывали подобранную терапевтическую дозу варфарина в миллиграммах, длительность титрации дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО).

Из клинических характеристик использовали пол, возраст, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты, наличие основных сопутствующих заболеваний, прием амиодарона. **Результаты.** Подобранная терапевтическая доза варфарина оказалась достоверно более высокой при ожирении и более низкой при наличии инфаркта миокарда в анамнезе. При наличии узлов в щитовидной железе и у курящих на фоне титрования антикоагулянта среднее значение максимального МНО было значимо выше, а колебания этого показателя достигали большей амплитуды. При длительном применении пациентами амиодарона было необходимо больше дней для подбора дозы антикоагулянта.

Заключение. Подбор дозы варфарина у больных с фибрилляцией предсердий зависит от наличия перенесенного инфаркта, ожирения, узловых изменений щитовидной железы, курения и применения амиодарона.

Ключевые слова: доза варфарина, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, международное нормализованное отношение.

РФК 2011;7(4): 442-446

Special considerations regarding warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation depending on clinical factors

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

Saratov State Medical University. Bolshaya Kazachya ul. 112, GSP, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study the relations of clinical characteristics and individual warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation.

Material and methods. Period of warfarin dose titration was analyzed in 68 patients with atrial fibrillation due to ischemic heart disease. Adjusted warfarin dose in milligram, duration of dose titration in days and maximal international normalized ratio (INR) were taken into account. Sex, age, history of myocardial infarction and stroke, concomitant diseases, amiodarone therapy were considered among clinical characteristics.

Results. Adjusted warfarin dose was significantly higher in obesity, and it was lower in case of experienced myocardial infarction. The INR highest levels and maximal amplitudes of its fluctuations were observed in patients with thyroid gland nodes and smokers. Period of warfarin dose titration was longer in patients treated with amiodarone.

Conclusion. Warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation depends on the presence of myocardial infarction, obesity, thyroid nodular changes, smoking and amiodarone treatment.

Key words: warfarin dose, atrial fibrillation, ischemic heart disease, international normalized ratio.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):442-446

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kateha007@bk.ru.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенная форма нарушений ритма сердца [1, 2]. Наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности больных с ФП являются ишемический инсульт и системные эмболии [2, 3].

Непрямые антикоагулянты остаются препаратами выбора для профилактики ишемического инсульта при ФП [3]. Выявлено снижение относительного риска инсульта на 64% в случае использования варфарина [3]. При безусловной эффективности непрямых антикоагулянтов у больных с ФП имеется ряд проблем, ограничивающих их широкое применение. Среди них на первом месте стоит

возможность геморрагических осложнений [1]. Вероятно, поэтому частота назначения непрямых антикоагулянтов при наличии показаний в Европейских странах колеблется от 15,2 до 78,8%. Лишь 51% госпитализированных пациентов, нуждающихся в этих препаратах, получает эту терапию [4]. Варфарин является наиболее часто применяемым антикоагулянтом данной группы. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Наряду с этим 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.

Актуальным и трудно разрешимым остается вопрос индивидуального подбора дозы варфарина. Использование фармакогенетических подходов пока оказалось малопродуктивным [2].

Цель нашего исследования – изучить взаимосвязь клинических характеристик и особенностей индивидуального подбора варфарина у больных с ФП.

Сведения об авторах:

Артанова Екатерина Львовна – студентка 6 курса лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского

Салеева Елена Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета СГМУ им. В.И. Разумовского

Соколов Иван Михайлович – д.м.н., профессор той же кафедры
Юрий Григорьевич Шварц – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Материал и методы исследования

В исследование включены 68 пациентов (44 женщины и 24 мужчины), находившихся под наблюдением в отделении кардиологии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ.

Критерии включения:

1. Документированная фибрилляция предсердий.
2. Наличие не менее 1 фактора риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО):
 - возраст старше 65 лет;
 - предшествующий ишемический инсульт (ИИ), или транзиторная ишемическая атака (ТИА), или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
 - хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
 - артериальная гипертензия (АГ);
 - сахарный диабет (СД);
 - ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Критерии невключения в исследование:

- поражения клапанов сердца;
- острый коронарный синдром;
- тяжелые заболевания, способные повлиять на результаты исследования;
- наличие других показаний к применению варфарина;
- противопоказания к назначению непрямых антикоагулянтов;
- установленные гипертиреоз и гипотиреоз;
- отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, обязательно включавшее регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях.

В качестве исследуемых показателей использовались подобранная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированное в процессе титрования. В качестве клиническо-демографических характеристик учитывали пол, возраст, перенесенные инфаркты миокарда и инсульты, наличие фоновых и сопутствующих заболеваний, в том числе поражение щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение и др., сопутствующее лечение. Среди анамнестических данных особое внимание уделялось выяснению длительности ФП.

До включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Варфарин пациентам назначался согласно совместным рекомендациям [5] один раз в сутки в фиксированное время (17.00–19.00 ч). Доза препарата подбиралась каждому пациенту индивидуально под контролем МНО [3,5]. Во время пребывания в стационаре пациент обеспечивался варфарином (Варфарин Никомед, Nuscomed), а при амбулаторном

наблюдении пациент приобретал его за свой счет. 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/нед, при подобранной недельной дозе — 1 раз/мес. При достижении МНО терапевтического диапазона 2,0–3,0 пациенты амбулаторно осматривались 1 раз/мес. 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 статистической обработки результатов применялась программа Statistica 6.0 (Statsoft nc). Данные представлены в виде среднего (M), медианы (Me), квартили (Q) абсолютные частоты и процентные доли (%). В зависимости от распределения данных использовался дисперсионный анализ либо критерий Mann-Whitney.

Результаты

Среди обследованных пациентов было 44 (65%) женщины и 24 (35%) мужчины.

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

Из общего числа 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%) чел, III ФК — у 45 (66,2%), у 1 чел (1,4%) признаков сердечной недостаточности выявлено не было. Сахарный диабет II типа имели 9 (13,2%) пациентов.

Ишемический инсульт или ТИА перенесли 22 (32,4%) больных, а у 16 чел (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%), желчнокаменная болезнь — у 34 (50%) исследуемых пациентов. Курили на момент исследования 14,7% человек. Амiodарон принимали 34 (50%) пациента.

Не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких кли-

Таблица 1. Зависимость сроков подбора адекватной дозы варфарина в днях от курения и приема амиодарона

Фактор	Длительность подбора дозы варфарина, дни	
	Отсутствие фактора	Наличие фактора
Курение	12 [10;15]	39 [35;44]*
Прием амиодарона	12 [8;19]	33 [29;39]*
В общем по выборке	24 [21;29]	

* – зависимость длительности подбора дозы от изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,0001$). Данные представлены в виде Me [25%;75%]

нических характеристик, как пол, возраст, наличие желчнокаменной болезни, сахарный диабет II типа, продолжительность аритмии, стойкость фибрилляции предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности и наличие стенокардии напряжения.

В ходе исследований была выявлена высокая достоверность различий максимального значения МНО, а также длительности подбора адекватной дозы варфарина у курящих и некурящих пациентов ($p < 0,0001$) (табл. 1). У курящих колебания МНО были значительно выше и достигали существенно больших значений – Me=3,3 [2,5;3,95], чем у некурящих – Me=2,7 [2,4;3,1].

Достоверная зависимость была также выявлена между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона ($p = 0,00018$). Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон, терапевтическая доза варфарина была меньше, чем для пациентов, не принимающих амиодарон (табл. 2). Кроме уменьшения терапевтической дозы варфарина прием амиодарона ассоциировался со значимым удлинением периода подбора антикоагулянтной терапии (табл. 1).

Значимым фактором, влияющим на особенности применения варфарина при ФП, оказалось наличие ожирения. Для пациентов с ожирением адекватной являлась более высокая доза варфарина, чем для больных без ожирения ($p = 0,003$; табл. 2).

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда ($p = 0,04$; табл. 2). После перенесенного инфаркта должное МНО поддерживалось относительно низкой дозой препарата.

Также установлена достоверная взаимосвязь между максимальным значением МНО и поражением щитовидной железы, а именно наличием в ней узловых образований ($p = 0,013$). При наличии в щитовидной железе единичных или множественных узлов максимальное МНО оказывается выше – Me=3,4 [2,9;4,0], чем при их отсутствии – Me=2,8 [2,6;3,0].

Таблица 2. Зависимость терапевтической дозы варфарина (мг/сут) от наличия ожирения и перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе

Фактор	Терапевтическая доза варфарина, мг	
	Отсутствие фактора	Наличие фактора
Ожирение	3,5 [3;4]	5 [4,5;6]*
Инфаркт миокарда в анамнезе	4,5 [4;5]	3,5 [3;4]*
Женский пол	4 [3,5;5]	5 [4,5;5]
Сахарный диабет	3,5 [3;4,5]	4 [3,5;5,5]
Курение	4,5 [4;5]	5 [4,5;6]
Прием амиодарона	5 [4,5;6]	3 [2,5;3,5]*
В общем по выборке	4,5 [3,7;5]	

* – зависимость терапевтической дозы варфарина от данных изучаемых факторов статистически значима ($p < 0,05$). Данные представлены в виде Me [25%;75%]

Обсуждение результатов

Демографические и клинические характеристики наших обследованных свидетельствуют о том, что они имели весьма высокий риск тромбоэмболических осложнений и по совокупности характеристик были схожи с контингентом исследований, касающихся антикоагулянтов при ФП, – Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF), Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) и др. [6, 7]. В данной ситуации можно говорить о репрезентативности нашей выборки.

Значимую зависимость характеристик периода титрации варфарина от курения можно считать вполне закономерной. 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 A2, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови [8]. Несмотря на это, у курящих пациентов среднее значение максимального МНО оказалось выше, чем у некурящих; а также больше колебание значений МНО, 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 [15].

Меньшая терапевтическая доза варфарина для больных, принимающих амиодарон, была вполне ожидаемым результатом [3]. 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 [9]. Возможно поэтому для наших пациентов, принимающих амиодарон, потребовался более длительный период подбора дозы варфарина. Последнее другими исследователями ранее не отмечалось. Очевидно, с точки зрения повседневной практики, следует помнить то, что при применении в качестве антиаритмического средства амиодарона титрация варфарина должна быть более осторожной и желателно осуществлять более частый контроль за уровнем МНО.

Перенесенный инфаркт в анамнезе также позволял предвидеть меньшее значение дозы антикоагулянта, необходимой для поддержания МНО. Последнее 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 [10, 11]. Во-вторых, с вторичными изменениями после перенесенного инфаркта, которые, однако, некоторым образом противоречат полученным нами результатам. Известно о многофакторной склонности к гиперкоагуляции после перенесенного инфаркта миокарда, что сочетается с одновременным снижением активности противосвертывающей и фибринолитической систем [9]. 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 [12]. Следовательно, дать недвусмысленное теоретическое обоснование нашим результатам пока затруднительно, хотя не учитывать их в практике нельзя.

Зависимость величины терапевтической дозы варфарина от наличия ожирения можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Нельзя исключить и роли стеатоза печени, который нередко сопровождает ожирение и изменяет метаболизм препаратов, но эти предположения нуждаются в дальнейших исследованиях.

Еще одним весомым экстракардиальным фактором

оказалось наличие узлов в щитовидной железе, которые ассоциировались с более значимыми колебаниями величин МНО.

Однозначное объяснение данной находки вряд ли возможно. 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. Поскольку нашими пациентами с узловыми образованиями были пожилые люди из эндемичного по гипертиреозу Поволжья, есть основания предполагать у них развитие автономии щитовидной железы и развитие скрытого гипертиреоза [14]. В результате в процессе лечения МНО у них может неадекватно высоко повышаться.

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

При назначении варфарина больным с ФП 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.

Заключение

У пациентов с сочетанием ФП и ИБС подобранная терапевтическая доза варфарина оказалась достоверно более низкой при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и ожирения. У курящих пациентов на фоне титрования дозы варфарина значение максимального МНО было выше, чем у некурящих; а колебания этого показателя достигали большей амплитуды. Очевидно, в связи с этим курящим пациентам требовалось больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина. При длительном применении пациентами с ФП и ИБС амиодарона терапевтическая доза варфарина оказалась в среднем меньше, при этом было необходимо больше дней для подбора дозы антикоагулянта. У пациентов с сочетанием ФП и ИБС не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет II типа, продолжительность аритмии, стойкость ФП, функциональный класс сердечной недостаточности.

Литература

1. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J.L. AMA/American College of Cardiology Foundation guide to Warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1633–1652.
2. Hylek E.M., Chang Y., Jensvold N.G. et al Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–1026.
3. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-1923.
4. 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):2422-34.
5. National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2005; 4(4) Prilozhenie 1; 1-42). Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) Приложение 1; 1-42).
6. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84:527-39.
7. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-1151.
8. Zaridze D.G., Karpov R.S., Kiseleva S.M. et al. Smoking — the main reason for high mortality of Russians. *Vestnik RAMN* 2002; 9: 40-45. Russian (Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др. Курение — основная причина высокой смертности россиян. *Вестник РАМН* 2002;9:40-45).
9. Ostroumova O.D., Batutina A.M., Zyкова A.A. Drug interactions: Are there any "ideal" drugs for use in polypharmacy? *Russkij medicinskij zhurnal* 2003;11(21): 1152-1167. Russian (Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? *Русский медицинский журнал* 2003;11(21): 1152-1167).
10. Martinelli N., Trabetti E., Pinotti M. et al. Combined Effect of Hemostatic Gene Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients with Advanced Coronary Atherosclerosis. *PLoS ONE* 2008; 3(2): e1523.
11. van der Krabben M.D., Rosendaal F.R., van der Bom J.G., Doggen C.J. Polymorphisms in coagulation factors and the risk of recurrent cardiovascular events in men after a first myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):717-9.
12. Alpert J.S., Thygesen K., Antman E., Bassand J.P. Myocardial infarction redefined — a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-69.
13. Belousov D.Ju., Mednikov O.I. Need and use of antiplatelet drugs in patients with myocardial infarction. Russian (*Kachestvennaja klinicheskaja praktika* 2003;1:60-70. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и использование антитромбоцитарных препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Качественная клиническая практика* 2003;1:60-70).
14. Busenbark L.A., Cushnie S.A. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1200-1203.
15. Takeuchi F., Kashida M., Okazaki O. et al. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose. Requirements in Japanese Patients. *Circulation* 2010; 74: 977-982.

Поступила 01.03.2011

Принята в печать 03.03.2011