

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53

**ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ НЕПРЯМОГО  
АНТИКОАГУЛЯНТА ВАРФАРИНУ У ХВОРИХ  
ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: ВПЛИВ  
ДЕМОГРАФІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

Ковбаснюк Юрій Васильович,  
kovbasniuk@mail.ru

Ковбаснюк Ю.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Фібриляція передсердь – одне з найбільш поширених порушень ритму серця, яке зустрічається в популяції. Прогнозується, що в наступні 50 років з урахуванням збільшення тривалості життя населення частота фібриляції передсердь зросте більше, ніж удвічі. Захворювання асоціюється з підвищенням загальної та раптової смертності, зростанням ризику серцевої недостатності, погіршенням якості життя, але одним із найнебезпечніших ускладнень даної аритмії є виникнення частих тромбоемболій, які у 75% випадків проявляються церебральною катастрофою – інсультом.

Саме тому автором було обрано у дослідженні найбільш розповсюджений на теренах вітчизняної медицини препарат – варфарин. У статті обговорено питання профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих з ФП. Розглянуто використання варфарину та особливості його корекції дозування в залежності від віку, статі, ІМТ та супутнього ожиріння. Автор чітко продемонстрував необхідність корекції дози препарату в залежності від демографічних характеристик та вказав наукову практичну новизну отриманих даних.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, варфарин, тромбоемболічні ускладнення, ожиріння.

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) належить до одного з найпоширеніших порушень ритму серця. В середньому частота її виникнення складає 1-2% від загальної популяції, а враховуючи, що за останні два десятиліття цей показник зріс на 13%, ймовірніше за все, в наступні роки слід очікувати такого ж зростання захворюваності [7]. Враховуючи значну частку фібриляції передсердь у хворих, що не звертаються за допомогою, а також кількість випадків, які залишаються не діагностованими через безсимптомний перебіг, відсоток хворих із ФП ймовірно є іще вищим. Також слід зауважити про гендерні особливості перебігу захворювання з переважним ураження чоловічої статі. Поширеність ФП стрімко зростає з віком пацієнта, так, у осіб старших за 80 років частота захворювання сягає 10%.

Незважаючи на досить вагомий низку робіт з фібриляції передсердь та можливих її ускладнень, дана патологія не втрачає своєї актуальності і наразі. Особливо враховуючи, що кожен п'ятий ішемічний інсульт виникає на тлі ФП, за останні роки різко загострився акцент саме на

профілактиці тромбоемболічних ускладнень [10]. Велике значення в цьому зв'язку набуває важкість перебігу самої цереброваскулярної події. Так, смертність у хворих, що перенесли інсульт на фоні ФП, збільшується удвічі, а саме захворювання перебігає значно важче та супроводжується більш високою втрагою працездатності [1]. Дане питання постійно знаходить пріоритетне відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів та інших фахових товариств.

Для зниження ризику тромбоемболічних подій, окрім аналізу всіх хворих згідно з оновленою шкалою стратифікації ризику, проведення повної діагностики захворювання, в тому числі з детальним обстеженням порожнини серця та можливим виявленням тромбів необхідно проводити чіткий лабораторний контроль процесів коагуляції з визначенням міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ). Безпечність його рівня коливається в межах 2,0-3,0.

Для попередження інсульту патогенетично обґрунтованими є застосування непрямих антикоагулянтів, що не лише притягують генералізоване тромбоемболію, а і формування тромбу в лівому передсерді – потенційного джерела грізних тромботичних ускладнень. Метааналіз декількох досліджень показав чітку перевагу варфарину у зниженні ризику виникнення інсульту на 68% [2,6]. Проте доведено, що при рутинному використанні непрямих антикоагулянтів може призводити до такого грізно ускладнення, як геморагічний інсульт у 2,5%. Саме тому вирішення питання про призначення антикоагулянтної терапії для постійного застосування повинно базуватися на врахуванні всіх тромботичних і геморагічних ризиків. Призначаючи варфарин чи ацетилсаліцилову кислоту, лікар повинен зважити на більший ризик тромботичної події щодо геморагічного ускладнення [2,11]. Звісно простежуються тенденції недостатнього призначення непрямих антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною ФП, свідченням тому є дані реєстра інсульту і сучасних світових досліджень, згідно з якими кардіогенна емболія є причиною розвитку 29-39% ішемічного інсульту. За даними літератури на 20 попереджених випадків ішемічного інсульту припадає один геморагічний випадок.

Для чіткої диференціації та полегшення впровадження в клінічну практику стратифікації ризиків розвитку геморагічного чи ішемічного інсульту в міжнародних, Європейських та локальних протоколах представлені шкали CHADS<sub>2</sub>-VASc та HAS-BLED [3]. Найпростіша схема оцінки ризику згідно зі шкалою CHADS<sub>2</sub>-VASc представлено у бальній системі:

Таблиця 1.

Шкала ризику тромботичної події CHADS<sub>2</sub>-VASc

| Фактор ризику та кількість балів, що нараховується пацієнту | Бали   |
|---|--------|
| Застійна серцева недостатність / дисфункція ЛПШ             | 1 бал  |
| Артеріальна гіпертензія                                     | 1 бал  |
| Вік $\geq 75$ років   | 2 бали |
| Цукровий діабет   | 1 бал  |
| Інсульт / ТІА / тромбоемболія                               | 2 бали |
| Судинна патологія   | 1 бал  |
| Вік 65–74 роки  | 1 бал  |
| Стать (тобто приналежність до жіночої статі)                | 1 бал  |

Максимальна кількість балів – 9 балів.

Аналіз оцінки факторів ризику у хворого за шкалою CHADS<sub>2</sub>-VASc має кумулятивний характер. Так, за наявності 2 і більше балів хворого з ФП відносять до групи високого ризику розвитку ішемічного інсульту та розглядається питання про призначення антикоагулянтної терапії. Слід зауважити, що у кожного пацієнта має бути оцінено, як ризик тромботичної події, так і ймовірність геморагічного інциденту. Все це вимагає скрупульозного лабораторного контролю за процесами коагуляції. Звісно не завжди можна досягти адекватного контролю за процесами коагуляції і досягнення цільових рівнів МНВ 2,0-3,0. Більшою мірою ця обставина обмежує широке застосування непрямих антикоагулянтів у цієї категорії пацієнтів.

Опираючись на результати багатьох контрольованих досліджень з профілактики тромбоемболічних ускладнень хворим із ФП, що були віднесені за шкалою CHADS<sub>2</sub>-VASc до групи високого ризику, доцільно призначати антагоністи вітаміну К у дозі, яка дозволяє досягти цільового рівня міжна-

родного нормалізаційного співвідношення у межах 2,0-3,0. Проте, дані літератури та клінічної практики свідчать, що досягти цього рівня в ряді випадків надзвичайно важко. Це пов'язано в першу чергу з різноманітністю факторів, що впливають на метаболізм варфарину та чутливість організму до нього (між лікарська взаємодія, харчові вподобання). За останні роки як одну з передумов чутливості до варфарину розглядають генетичну схильність. Так показано, що алельні варіанти \*2 та \*3 гена CYP2C9 характеризуються вірогідним зниженням ферментативної активності на 30-50% та 90%, відповідно [4,8]. Тому пацієнти з подвійним генотипуванням потребують менших доз для досягнення цільового рівня МНВ. Згідно з даними популяційного дослідження в Україні, частота носійства не функціональних алелей \*2 та \*3 гена CYP2C9 становить 28,4%.

Чимало робіт у світі присвячено різним факторам, що можуть напряму чи опосередковано впливати на ланку коагуляції та її медикаментозний контроль [2,5,9,11].

Тому **метою** нашого дослідження було визначено аналіз залежності дози варфарину та ступеню гіпокоагуляції від статі та віку пацієнта, індексу маси тіла (ІМТ) та наявності ожиріння.

**Матеріали та методи.** У дослідження були включені 47 пацієнтів із ФП неклапанного генезу віком 65,18 $\pm$ 11,36 (ДІ95%: 61,45-68,92). В більшості випадків ФП виникла на тлі тривало анамнезу гіпертонічної хвороби. Відповідно до мети і завдання дослідження хворі були розподілені на групи:

- За ІМТ: I група – з нормальною масою тіла (ІМТ – 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>) 14 хворих; II група – з надлишковою масою тіла (ІМТ – 25-29,99 кг/м<sup>2</sup>) 14 хворих; III група – з ожирінням I-II ступеню (ІМТ – 30-39,99 кг/м<sup>2</sup>) 19 хворих;
- За статтю: чоловіки – 28 пацієнтів, жінки – 19 пацієнтів;
- За віком – до 60 років – 21 хворих; більше 60 років – 27 хворих.

Наявність ожиріння I-II ступеню, жіночої статі та віку більше 65 років підвищував ризик виникнення тромботичних подій згідно зі шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc на 2 бали одночасно підвищуючи ризик геморагічних ускладнень згідно зі шкалою HAS-BLED.

На момент включення у дослідження хворі не приймали варфарин. Підбір дози препарату проводився у декілька етапів із контролем міжнародного нормалізаційного відношення. Перед призначенням варфарину всім пацієнтам виконувалася коагулограма з обов'язковим визначенням протеїну С (для запобігання розвитку варфаринових некрозів, характерних для дефіциту протеїну С).

Пацієнтам корегувалося дозування в залежності від показників коагуляції крові на 1,3,7,14,21 та 30 день. В подальшому обстеження проводилося з частотою в 1 місяць. При потребі проводився додатковий контроль поза межами календарного плану контролю МНВ.

**Результати та обговорення.** При аналізі отриманих результатів чітко відмічено гендерні та вікові особливості щодо призначення необхідного дозування варфарину. Так, було встановлено, що жінки та хворі літнього віку потребували значно меншої дози препарату для досягнення цільового рівня МНВ. Дана тенденція відповідає опрацьованій нами літературі [8].

Нами було проаналізовано динаміку МНВ у процесі підбору дози варфарину у групах хворих з ожирінням I-ІІ ст, надмірною масою тіла та нормальною масою тіла за наявної ФП. Виявлені результати свідчать про наявність чіткої тенденції до тривалішого титрування препарату та необхідності більш високих доз варфарину для досягнення цільового рівня МНВ у пацієнтів з ожирінням та ФП. Також, в цій групі протягом усього етапу спостереження відмічено більш вищий відсоток недосягнення цільового рівня МНВ. Натомість, у хворих з ІМТ < 23 кг/м<sup>2</sup> спостерігалась тенденція до більш частого відхилення МНВ за межі 3,0, що значно підвищувало ризик можливих геморагічних ускладнень.

У опрацьованій літературі однозначних пояснень виявленого феномену нами знайдено не було. Не виключено, що дана тенденція пов'язана з особливостями жиророзчинності препарату варфарину та можливістю його часткового кумулювання жировою тканиною. З іншого боку, це може бути наслідком особливостей метаболічних порушень при ожирінні на гемокоагуляційні процеси загалом. У будь-якому випадку це питання потребує детальнішого вивчення із залученням більшої кількості пацієнтів.

**Висновки.** Отримані наразі результати дозволяють рекомендувати частий контроль МНВ з меншою початковою дозою варфарину при підборі терапії у пацієнтів з ІМТ < 23 кг/м<sup>2</sup>. Натомість, у хворих з ожирінням I-ІІ ступеню слід очікувати необхідності призначення більш високої дози варфарину для досягнення цільового рівня МНВ.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

### ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ НЕПРЯМОГО АНТИКОАГУЛЯНТА ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Ковбаснюк Ю.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Фибрилляция предсердий – одно из самых распространенных нарушений ритма сердца, встречающихся в популяции. С учетом увеличения продолжительности жизни населения прогнозируется, что в следующие 50 лет частота встречаемости фибрилляций предсердий вырастет более чем в два раза. Заболевание ассоциируется с повышением общей и внезапной смертности, увеличением риска сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни, но одним из самых опасных осложнений данной аритмии является возникновение частых тромбозов, которые в 75% случаев проявляются церебральной катастрофой – инсультом. Именно поэтому в качестве объекта исследования автором был выбран наиболее распространенный в отечественной медицине препарат – варфарин. В статье обсуждены вопросы профилактики тромботических осложнений у больных с ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, варфарин, тромботические осложнения, ожирение.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
2. Kamel H. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack / Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D. et al. // *Stroke* 2012.
3. Lane D.A., Lip G.Y.H. Use of The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 860–865
4. Moridani M. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort / M. Moridani, L. Fu, R. Selby [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol. 39(6). – P. 606-612.
5. O'Riordan M. Recent AF Guidelines would significantly expand OAC use/ O'Riordan M. // *Medscape*, 3 March 2015.
6. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
7. Sullivan S. D., Orme M. E., Morais E., Mitchell S. A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int J Cardiol.* 2012, Mar 31.
8. Yin T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspectives / T. Yin, T. Miyata // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 120(1). – P. 1-10.
9. Канорский С.Г. Предупреждение тромбозов у больных с фибрилляцией предсердий: проблема выбора оральное антикоагулянта/ Канорский С. Г. // *Международный медицинский журнал.* 2012; 3.
10. Парфенов В.А. Ишемический инсульт / Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. // *МИА* – 2012. – 288 с.
11. Сычев Д.А. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2007. – № 2. – С. 59- 66.

### FEATURES OF INDIRECT ANTICOAGULANT WARFARIN PRESCRIPTION FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: THE IMPACT OF DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

Yuriy Kovbasniuk

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** Atrial fibrillation is the one of the most common disorders of heart rhythm that occur in the population. Taking in account the increase in life expectancy it is predicted that in the next 50 years atrial fibrillation frequency will increase more than twice. Disease is associated with increased total and sudden deaths, increasing the risk of heart failure, decline of the life quality, but one of the most dangerous complications of this arrhythmia is the frequent occurrence of thromboembolism which in 75% of cases lead to cerebral event – the stroke. That was the reason to choose the most widely used in domestic medicine drug warfarin as the research object. The article is devoted to the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. We consider the dose adjustment of warfarin should be based on age, sex, BMI, and the accompanying obesity.

**Key words:** atrial fibrillation, warfarin, thromboembolic complications, obesity.