

Долгова Е.Л., Шварц Ю.Г.

Взаимосвязь особенностей подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий с клинико-anamnestическими факторами

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Dolgova E.L., Shvarts Y.G.

The relationship of features of the selection of the dose of warfarin in patients with atrial fibrillation with clinical and anamnestic factors

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Abstract

Objective: to study the relationship of clinical characteristics and features of individual selection of warfarin in patients with atrial fibrillation. Conclusion: the features of the dose selection warfarin in patients with atrial fibrillation depend on the presence of myocardial infarction, obesity, nodular changes of the thyroid gland, Smoking and the use of amiodarone.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, international normalized ratio

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – широко распространенная форма нарушений ритма сердца [1,2]. Наиболее частой причиной инвалидизации и смертности больных с ФП является 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 [3,5]. 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 [1,7,8]. Лишь 51% госпитализированных пациентов, нуждающихся в этих препаратах, получают эту терапию [4,6]. Варфарин является наиболее часто применяемым антикоагулянтом данной группы. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Актуальным и трудно разрешимым остается вопрос индивидуального подбора дозы варфарина.

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

Материал и методы

В исследование включено 88 пациентов (54 женщины и 34 мужчины), находившихся под наблюдением в отделении кардиологии Клинической больницы им. С.П.Миротворцева СГМУ.

Критерии включения: документированная фибрилляция предсердий, высокий риск тромбоэмболических осложнений.

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, 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), зарегистрированная 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 другие, 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 [3] – один раз в сутки в фиксированное время (17.00–19.00 часов). Для статистической обработки результатов применялась программа STATISTICA 6.

Результаты

Не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких клинических характеристик, как пол, возраст, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения.

В ходе исследований была выявлена высокая достоверность различий длительности подбора адекватной дозы варфарина у курящих и некурящих пациентов, а также у пациентов, принимающих и не принимающих амиодарон (табл.1).

Достоверная зависимость была также выявлена между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона ($p = 0,000018$). Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон терапевтическая доза варфарина была меньшей ($Me\ 3\ [2,5;3,5]$), чем для пациентов, не принимающих амиодарон ($Me\ 5\ [4,5;6]$).

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]	

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

Кроме уменьшения терапевтической дозы варфарина, прием амиодарона ассоциировался с 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 – Me 5 и 3,5 соответственно.

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда - $P = 0,04$ (табл.2). После перенесенного инфаркта должно МНО поддерживалось относительно низкой дозой препарата – Me 3,5 и 4,5 соответственно.

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).

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.

Заключение

Таким образом, при назначении пациентам с ФП варфарина целесообразно учитывать не только факторы шкалы CHADS₂, но и наличие ожирения, патологии щитовидной железы, перенесенных инфарктов миокарда, курения и сопутствующую терапию в виде приема амиодарона.

Данная информация может помочь врачу предполагать оптимальную терапевтическую дозу варфарина у конкретного пациента, а также предвидеть проблемы, связанные с ее подбором.

Литература

- 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.
- Hylek E.M., M.D., M.P.H., Yuchiao Chang, Ph.D., Nancy G. Jensvold, M.P.H. et al Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2003; 349: 1019–1026.
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation European Heart Journal, 2001; 22:1852-1923.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, 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.
- Martinelli N, Trabetti E, Pinotti M, Olivieri O, Sandri M, et al (2008) 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.
- 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):717-9.
- Busenbark L.A., Cushnie S.A. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation // Ann. Pharmacother. 2006. Vol. 40. P. 1200-1203.
- Fumihiko Takeuchi, PhD; Mitsuo Kashida, MD; Osamu Okazaki, MD et al. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose. Requirements in Japanese Patients // Circulation Journal Vol.74, May 2010. P. 977-982.