

*На правах рукописи*

**Долгова Екатерина Львовна**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО И ЛАБОРАТОРНОГО  
КОНТРОЛЯ ЗА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ  
У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

14.01.05 — кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Саратов-2015**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Шварц Юрий Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Полунина Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра внутренних болезней педиатрического факультета; заведующий кафедрой;

**Олейников Валентин Эливич**, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» Минобрнауки Российской Федерации, медицинский институт; кафедра терапии; заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «09» марта 2016 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации <http://science.sgmru.ru/>

Автореферат разослан «30» декабря 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Кодочигова А. И.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [Арутюнов Г.П., 2013; Румянцева С.А., Оганов Р.Г., 2014; Kirchhof P., 2007]. Фибрилляция предсердий ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни [Friberg J., 2013; Арутюнов Г.П., 2011; Сулимов В.А., 2012]. Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП. Данные, полученные по результатам клинических исследований в области профилактики инсульта, подтверждают лидерство и эффективность антикоагулянтов, в частности варфарина, при высоком тромбоэмболическом риске [Терешенко С.Н., 2010; Connolly S.J., 2009, 2011; O'Riordan M., 2011].

До настоящего времени трудной остается задача подбора терапевтической дозы варфарина для конкретного пациента. Несмотря на существующие алгоритмы подбора дозы варфарина, не существует «золотого стандарта» контроля данной терапии. Кроме того, в литературе практически отсутствуют данные о влиянии особенностей пациента на колебания значений международного нормализованного отношения (МНО) и время, необходимое для подбора эффективной антикоагулянтной терапии.

Активное внимание уделяется пероральным прямым ингибиторам тромбина и ингибиторам Ха-фактора, разработанным для профилактики инсультов при ФП, как альтернатива варфарину. По результатам проведенных исследований известно, что данные препараты не менее эффективны, чем антагонисты витамина К, и сопоставимы по частоте геморрагических осложнений [Рычков А.Ю., 2008; Терешенко С.Н., 2010; O'Riordan M., 2011; Арутюнов Г.П., 2013]. Многие эксперты указывают на преимущества новых оральных антикоагулянтов (НОАК), однако в официальных рекомендациях явных предпочтений этой группе лекарств пока не сделано, в том числе и из-за того, что не проводился сравнительный анализ влияния данных препаратов на качество жизни пациентов с ФП.

Следует отметить, что с каждым годом возрастает число пациентов, принимающих участие в клинических исследованиях, что, в свою очередь,

представляет собой особую систему наблюдения. Проблемы влияния специфики такого амбулаторного наблюдения на качество жизни изучены недостаточно.

Таким образом, представляется актуальным изучение клинических, лабораторных и генетических факторов, оказывающих в том числе совместное влияние на подбор дозы варфарина. Несомненно, важным является анализ влияния длительной антикоагулянтной терапии на качество жизни пациентов с ФП в зависимости от системы амбулаторного наблюдения.

### **Цель исследования**

Изучить взаимосвязь клинических и лабораторных факторов с индивидуальными характеристиками подбора и особенностями длительного антитромботического лечения у пациентов с ФП; разработать рекомендации по оптимизации антикоагулянтной терапии при данной патологии.

### **Задачи исследования**

1. Выявить взаимосвязь клиническо-anamnestических и лабораторно-инструментальных характеристик с индивидуальной терапевтической дозой варфарина, длительностью ее подбора и колебаниями значений международного нормализованного отношения у больных с ФП.

2. Проанализировать взаимосвязь полиморфизма основных генетических маркеров, ассоциированных с фармакодинамикой варфарина с особенностями периода титрации дозы варфарина у пациентов с ФП.

3. Оценить изменения качества жизни пациентов с ФП на фоне длительного приема варфарина при различных системах наблюдения за больными.

4. Изучить изменения показателей качества жизни больных с ФП, длительно принимающих различные антикоагулянтные препараты.

5. Разработать рекомендации по оптимизации антитромботического лечения больных фибрилляцией предсердий высокого риска тромбоэмболических осложнений.

### **Научная новизна**

1. Установлена значимая связь особенностей периода титрации дозы варфарина с такими клиническими характеристиками, как перенесенные

инфаркты миокарда, патология щитовидной железы, прием амиодарона и курение.

2. Отмечено сочетанное влияние генетических (CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1) и клинических (перенесенные инфаркты миокарда, прием амиодарона и курение) факторов на длительность подбора дозы варфарина.

3. Завершение участия в клинических исследованиях и переход на рутинное амбулаторное лечение оказывают существенное влияние на показатели качества жизни пациентов с ФП.

4. Установлены разнонаправленные изменения показателей качества жизни пациентов с ФП на фоне приема варфарина при отсутствии значимой динамики при длительном приеме НОАК.

### **Практическая значимость**

1. Для пациентов с ФП и перенесенными инфарктами миокарда характерны более длительный период титрации, но меньшая конечная доза варфарина. Те же закономерности касаются пациентов, принимающих амиодарон, тогда как ожирение ассоциируется с более высокими конечными дозами варфарина.

2. Определение полиморфных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1 целесообразно для прогнозирования не только дозы варфарина, но и длительности ее подбора у пациентов с ФП.

3. Физический и эмоциональный компоненты качества жизни пациентов с ФП существенно ухудшаются после прекращения участия в клинических исследованиях.

4. Применение в течение длительного времени варфарина приводит к значимому снижению физического компонента качества жизни, но оказывает позитивное влияние на изменения эмоциональной составляющей качества, в отличие от НОАК, длительный прием которых существенно не отражается на характеристиках качества жизни.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-anamnestические характеристики пациентов, такие как ожирение, перенесенные инфаркты миокарда, патология щитовидной железы, курение, прием амиодарона, оказывают существенное влияние на особенности

подбора дозы варфарина при ФП.

2. Особенности периода титрации дозы варфарина ассоциированы не только с полиморфизмом основных генетических маркеров, но и с некоторыми комбинациями полиморфных вариантов этих генов с клиническими признаками.

3. Период выхода из клинических исследований негативно сказывается на показателях качества жизни пациентов с ФП.

4. Изменения показателей качества жизни у пациентов с ФП, длительное время принимающих антикоагулянтные препараты, не продемонстрировало очевидного преимущества НОАК перед варфарином.

### **Внедрение результатов**

Практические рекомендации по ведению пациентов внедрены в работу отделений кардиологии для больных с инфарктом миокарда и терапии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ г. Саратова; терапевтическое отделение МУЗ «Городская клиническая больница им. академика В. Н. Кошелева»; отделения терапии ГАУЗ СО «Энгельсская районная больница». Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

### **Степень личного вклада автора в результаты исследования**

Автором проведено клиническое обследование больных, анализ историй болезни и обработка результатов. Автор принимала участие в организации дополнительного обследования пациентов, а также наблюдении за пациентами на амбулаторном этапе. Проанализированы лабораторно-инструментальные данные, данные опросника, выполнена статистическая обработка полученных результатов.

### **Апробация работы**

Результаты проведенного диссертационного исследования доложены на научно-практической конференции «Молодежь и наука: итоги и перспективы» (Саратов, 2009), Всероссийской научной конференции с международным участием «Татьянин день» (Москва, 2011), научно-практической конференции «Молодые ученые – здравоохранению» (Саратов, 2011), международном научно-образовательном форуме молодых кардиологов «Кардиология: на стыке

настоящего и будущего» (Самара, 2012), на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» и Форуме молодых кардиологов (Самара, 2015).

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 7 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 220 источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 16 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе отделения кардиологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского.

Работа состояла из двух частей. В первой части исследовалась взаимосвязь клинических и лабораторных, в том числе генетических, характеристик и особенностей индивидуального подбора дозы антикоагулянта (варфарина) у больных ФП. Во второй части анализировалось изменение качества жизни пациентов с ФП в зависимости от системы наблюдения и режима антикоагулянтной терапии. Всего в исследовании принял участие 301 пациент.

### ***Зависимость особенностей подбора терапевтической дозы варфарина от клинических и лабораторных факторов***

В исследование были включены 124 пациента, имеющие документированную ФП и не менее двух факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

У включенных в исследование пациентов рассматривались следующие клиничко-демографические и анамнестические характеристики: пол, возраст, форма и длительность ФП, наличие перенесенных инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе, наличие основных сопутствующих заболеваний

(патология щитовидной железы без нарушения гормональной функции, сахарный диабет II типа, ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, желчнокаменная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), функциональный класс хронической сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии, прием амиодарона, курение, отраженные в табл. 1.

Все пациенты имели высокий риск тромбоэмболических осложнений (индекс CHADS<sub>2</sub> ≥ 2) 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. (табл. 1).

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных

Показатели		Обследованные больные
Всего больных		124
Пол	Мужчины	50 (40,3%)
	Женщины	74 (59,7%)
Форма ФП	Постоянная	43 (34,7%)
	Персистирующая	81 (65,3%)
Средний возраст (лет)		66
Артериальная гипертензия		121 (97,6%)
ИБС		99 (79,4%)
Хроническая сердечная недостаточность	нет	3 (2,4%)
	II ФК	58 (46,8%)
	III ФК	63 (50,8%)
Сахарный диабет II типа		16 (12,9%)
Ишемический инсульт		40 (32,3%)
Перенесенные инфаркты миокарда		50 (40,3%)
Хроническая ишемия головного мозга		28 (22,6%)
Варикозная болезнь н/конечностей		34 (27,4%)
Патология щитовидной железы (узлы)		61 (49,2%)
Ожирение		44 (35,5%)
Желчнокаменная болезнь		62 (50%)
Бронхиальная астма		16 (12,9%)
Хроническая обструктивная болезнь легких		44 (35,5%)
Курение		18 (14,5%)
Прием амиодарона		60 (48,4%)

Всем пациентам проводилось стандартное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование: физикальные данные, включающее также ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, доплероэхокардиография.

После проведенного обследования пациентам назначался варфарин. До

включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Подобранный терапевтическая доза варфарина в мг, длительность титрации дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО) учитывались в качестве исследуемых показателей индивидуального подбора дозы варфарина.

Из общей группы случайным образом было отобрано 56 пациентов, которые приняли участие в анализе генетических особенностей подбора дозы варфарина. Определялся полиморфизм следующих генов – VKORC1, цитохрома CYP2C9, CYP4F2 и GGCX, так как полиморфизм именно этих генов, главным образом, оказывает влияние на биотрансформацию варфарина.

***Динамика показателей качества жизни в зависимости от системы наблюдения за пациентом***

Основную группу исследования составляли пациенты, которые принимали участие в международных клинических исследованиях, проходящих на базе Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ. В контрольную группу входили больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии, имеющие диагностированную ФП, но никогда не принимавшие участия в клинических исследованиях (табл. 2).

Таблица 2

**Характеристика основной и контрольной групп исследования в зависимости от различных систем наблюдения за пациентами\***

Показатели		Основная группа, (МКИ); n = 79	Контрольная группа, n = 33
Средний возраст, лет		69 ± 18	64 ± 21
Пол	Женский	65%	70%
	Мужской	35%	30%
Форма ФП	Персистирующая	56%	52%
	Постоянная	44%	48%
Артериальная гипертензия		98%	96%
Инфаркт миокарда в анамнезе		33%	31%
Инсульты или ТИА в анамнезе		31%	35%
Сахарный диабет II типа		12%	13%
Варикозная болезнь нижних конечностей		26%	27%
Ожирение		30%	21%
Хроническая сердечная недостаточность	нет	1,2%	-
	II ФК	30%	43%
	III ФК	68,8%	57%

**Примечание:** \* – значимых различий между группами не было ( $p > 0,1$ ).

Протоколы данных исследований были доступны в открытой печати.

Уровень качества жизни (физический и эмоциональный компоненты) определялся с помощью опросника качества жизни MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). При опросе всех больных дополнительное внимание уделялось возможным серьезным нежелательным явлениям (госпитализации, травмы, интеркуретные заболевания), которые могли произойти за время наблюдения, с целью исключения их возможного влияния на изменение качества жизни пациентов.

Первое определение показателей качества жизни проводилось у основной группы сразу после выхода из международных клинических исследований (МКИ), в контрольной группе – при выписке пациента из стационара. Повторные исследования осуществлялись через 3 и 6 месяцев амбулаторного наблюдения в поликлинике. Амбулаторный контроль МНО в большинстве случаев проводился каждые 1–2 месяца.

#### ***Динамика показателей качества жизни в зависимости от вида антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий***

В исследовании принимали участие 65 пациентов, которые составляли две группы в зависимости от получаемого ими антикоагулянтного препарата – варфарина или НОАК – апиксабана, ривароксабана, дабигатрана.

Назначение и выбор «нового» антикоагулянта проводились независимо лечащим врачом с учетом в том числе социальных факторов, при этом больной принимал осознанное решение о материальных расходах по длительному приобретению НОАК.

Первую группу наблюдения составляли пациенты с ФП, которым во время стационарного лечения был назначен варфарин и была подобрана его оптимальная доза. Вторую группу наблюдения составляли пациенты с ФП, находившиеся на стационарном лечении, которым после прекращения введения прямых антикоагулянтов был назначен НОАК и предложено продолжить амбулаторное наблюдение в КБ им. С.Р. Миротворцева (табл. 3).

**Клиническая характеристика изучаемых групп  
в зависимости от режима антикоагулянтной терапии\***

Параметр		Группа варфарина, (n = 33)	Группа НОАК, (n = 32)
ФП	Персистирующая, n (%)	10 (30,3)	9 (28,1)
	Постоянная, n (%)	23 (69,7)	23 (71,2)
Артериальная гипертензия, n (%)		28 (84,8)	29 (90,6)
Перенесенные инфаркты миокарда, n (%)		9 (27,3)	7 (21,9)
Сахарный диабет, n (%)		5 (15,2)	4 (12,5)
ХВН нижних конечностей, n (%)		9 (27,3)	9 (28,1)
Ожирение, n (%)		11 (33,3)	15 (46,9)

**Примечание:** \* – значимых различий между группами не было ( $p > 0,1$ ).

Определение показателей качества жизни (КЖ) проводилось в обеих группах исследования трижды. Вначале определялся исходный показатель КЖ (в день выписки из стационара), а затем через 3 и 6 месяцев амбулаторного наблюдения.

Для обработки материала использовались программы Excell (пакет программ Microsoft Office 2003) и пакет программ Statistics 6.0 (Statsoft Inc., США). Распределение данных проверялось на нормальность. С помощью теста Kruskal–Wallis проводилась поправка на множественность сравнений. Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение. Сопоставление по количественным характеристикам проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Взаимосвязь особенностей титрации дозы варфарина с клиническими и лабораторно-инструментальными характеристиками больных с фибрилляцией предсердий*

При статистическом анализе взаимосвязей особенностей титрации дозы варфарина с клиническими характеристиками не установлено существенной зависимости от ряда изучаемых факторов, таких как пол, возраст, форма и длительность аритмии, наличие сахарного диабета, варикозной болезни нижних конечностей и желчнокаменной болезни, а также степени выраженности сердечной недостаточности и тяжести артериальной гипертензии.

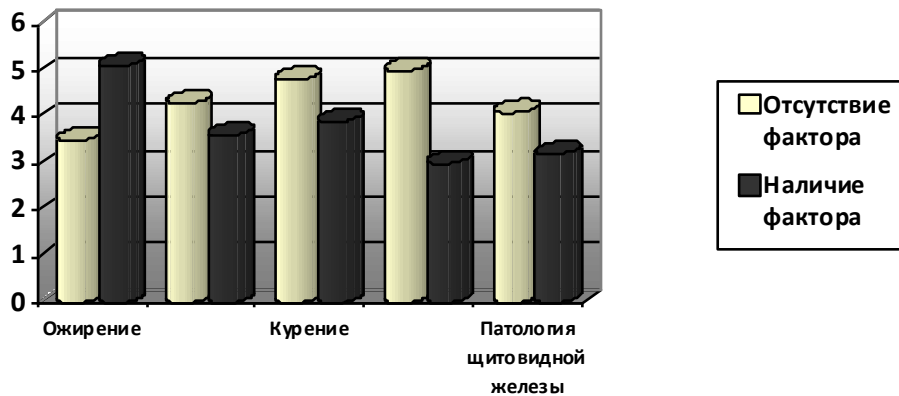
В ходе исследования была выявлена значимая взаимосвязь между показателями терапевтической дозы варфарина и приемом амиодарона, что было вполне ожидаемым результатом. Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон, терапевтическая доза варфарина была меньше,  $Me = 3,0$  мг (2,5/3,5), чем для пациентов, не принимающих амиодарон,  $Me = 5,0$  мг (4,5/6,0),  $p < 0,05$ . Кроме этого, выявлена достоверная зависимость приема данного препарата с длительностью подбора адекватной терапевтической дозы антикоагулянта – при приеме амиодарона существенно возрастали сроки подбора дозы варфарина ( $Me$  33 и 12 дней соответственно),  $p < 0,05$ .

Для пациентов с ожирением адекватной оказалась более высокая доза варфарина ( $Me = 5,1$  мг (4,4/5,7), чем для больных без ожирения ( $Me = 3,5$  мг (3,1/4,0) –  $p = 0,003$  (рис. 1). Данный факт можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Однако, по данным литературы, статистически значимой корреляции между дозой варфарина и площадью поверхности тела обнаружено не было. Нельзя исключить и роль наличия стеатоза печени, который нередко сопровождает ожирение, в увеличении дозы препарата из-за изменения его метаболизма.

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина также достоверно зависела от наличия или отсутствия инфарктов миокарда в анамнезе (рис. 1). У пациентов, перенесших инфаркты миокарда, доза оказалась меньшей, чем у пациентов, не имеющих в анамнезе инфаркты, –  $Me$  3,6 и 4,3 мг соответственно,  $p < 0,05$ .

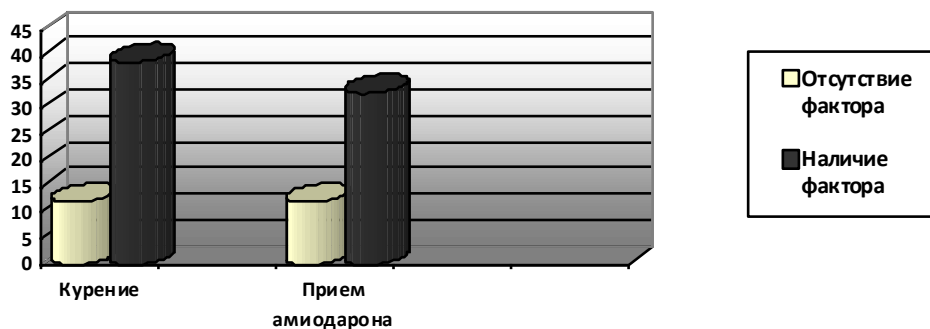
При двухфакторном анализе отмечено существенное влияние на величину дозы варфарина отдельно взятых факторов «ожирение» и «перенесенный инфаркт миокарда», а также их сочетанное влияние. Следует отметить, что наиболее высокая доза была характерна для больных с ожирением без перенесенного инфаркта миокарда, а самая низкая – у пациентов без избыточного веса вне зависимости от перенесенного инфаркта ( $Me$   $5,61 \pm 1,74$  и  $3,9 \pm 1,8$  соответственно),  $p < 0,05$ .

Установлены статистически значимые различия между максимальным значением МНО и патологией щитовидной железы. При выявлении в щитовидной железе единичных или множественных узлов максимальное МНО оказывается выше, чем при их отсутствии, при ненарушенной функции щитовидной железы ( $Me$  3,42 и 2,81 соответственно; при  $p = 0,013$ ).



**Рис. 1. Терапевтическая доза варфарина и клинические факторы**

В ходе проведенной статистической обработки данных была установлена высокая значимость различий максимального значения МНО в период титрации у курящих и некурящих пациентов. У курящих МНО достигало существенно больших значений (Me 3,92), и амплитуда колебаний МНО была значительно выше, чем у некурящих (Me 2,78),  $p < 0,01$ . Вероятно, большими колебаниями МНО и можно объяснить тот факт, что курящим пациентам требуется больше времени для подбора адекватной дозы варфарина (рис. 2).



**Рис. 2. Длительность подбора дозы варфарина в зависимости от клинических факторов**

Таким образом, при назначении пациентам с ФП варфарина целесообразно учитывать не только факторы шкалы CHADS<sub>2</sub>, 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.

### ***Взаимосвязь особенностей титрации дозы варфарина с генетическими особенностями больных***

В настоящее время генетические особенности расцениваются как ведущий фактор чувствительности пациента к оральным антикоагулянтам. Установлено, что генами, ассоциированными с дозировкой варфарина, являются CYP2C9, CYP4F2, GGX и VKORC1, что вполне согласуется с механизмом действия и биотрансформацией данного антикоагулянта.

Изучавшаяся нами выборка пациентов была сопоставима по полиморфизму генов с европейской популяцией. Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов с ФП в целом соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди – Вайнберга.

Значимой связи полиморфизма изучаемых генов с колебаниями МНО у пациентов при подборе дозы варфарина нами выявлено не было, что согласуется с данными литературы.

Выявлено, что на подобранную терапевтическую дозу варфарина оказывают значимое влияние полиморфные варианты генов GGX и CYP2C9\*2, что подтверждает данные литературы по этой проблеме и подчеркивает представительность нашей выборки.

Гетерозиготы с генотипом CG полиморфизма GGX получали более высокие дозы варфарина по сравнению с гомозиготами CC (M 6,23 и 4,5 соответственно;  $p = 0,034$ ). Освещенность влияния данного генетического полиморфизма на подбор антикоагулянта в литературе достаточно скудна, однако, несомненно, данный ген должен рассматриваться при составлении генетических алгоритмов.

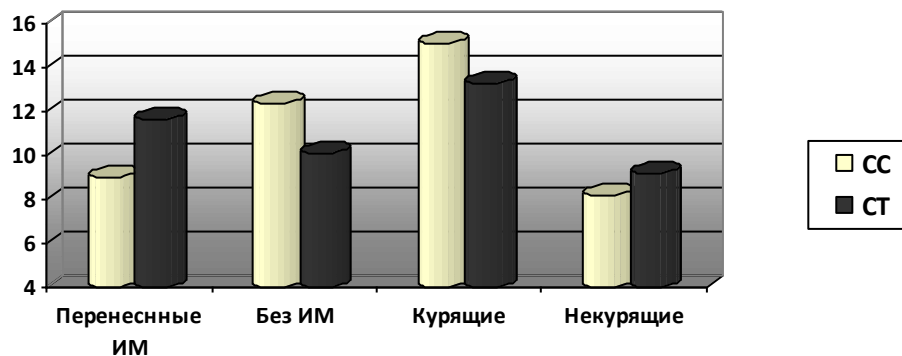
В группе цитохрома CYP2C9\*2 аллельные варианты гомозигот CC имели достоверную тенденцию к более низким дозам варфарина против гетерозигот CT (M 4,4 и 6,125 соответственно; при  $p = 0,051$ ).

Достоверных взаимосвязей терапевтической дозы варфарина с иными изучаемыми генетическими особенностями обнаружено не было. Полученные расхождения с результатами предшествующих исследований могут быть

обусловлены региональными особенностями популяции и ставят под сомнение возможность универсального практического использования этого полиморфизма.

В ходе исследования была установлена высокая значимость взаимосвязей длительности подбора терапевтической дозы варфарина и аллельных вариантов гена *VKORC1*. Пациентам с генотипом GA требовалось меньше времени для оптимизации дозы варфарина примерно на 25–35% по сравнению с гомозиготами GG и AA,  $p = 0,027$ .

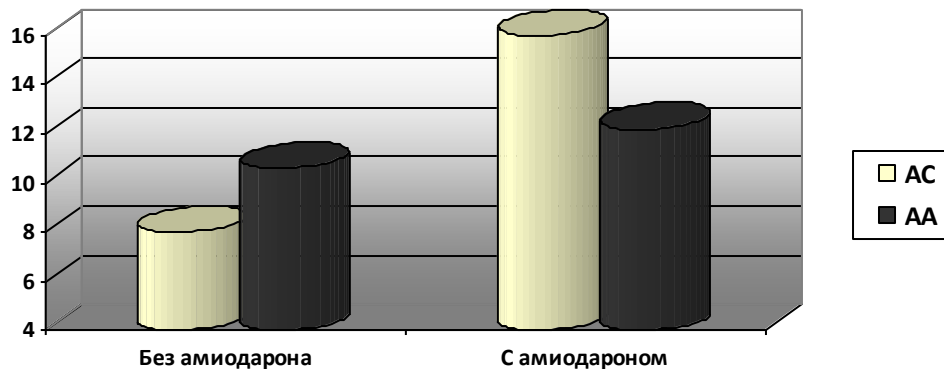
Различные варианты генов *CYP4F2* и *CYP2C9\*3* не оказали самостоятельного влияния на длительность подбора варфарина, что, собственно, частично подтверждает данные большинства других исследователей. При анализе сочетанного влияния полиморфизма *CYP4F2* с такими клиническими характеристиками, как перенесенные инфаркты миокарда и курение, были установлены значимые особенности. Взаимосвязь времени подбора дозы от генотипа носила противоположный характер в зависимости от наличия факторов перенесенного инфаркта и курения. Так, при наличии в анамнезе инфаркта миокарда длительность подбора дозы антикоагулянта была выше у гетерозигот СТ и ниже у гомозиготных аллельных вариантов СС полиморфизма V433M C>T (рис. 3).



**Рис. 3. Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллели гена *CYP4F2* и наличия инфаркта миокарда в анамнезе, а также никотиновой зависимости**

Такая же не однонаправленная зависимость длительности периода подбора дозы от аллельных вариантов гена *CYP2C9\*3* выявлена у пациентов, принимающих и не принимающих амиодарон. Прием амиодарона увеличивает количество дней подбора терапевтической дозы варфарина, данная зависимость

прослеживается также при взаимосвязи с генотипом и составляет у гетерозигот AC  $16,5 \pm 3,54$ , у гомозигот AA  $12,2 \pm 3,91$  дней. При приеме амиодарона длительность подбора дозы варфарина меньше у гетерозигот AC, чем у гомозигот ( $8,0 \pm 1,67$  и  $10,6 \pm 3,27$  соответственно);  $p = 0,030^*$  (рис. 4).



**Рис. 4. Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллели гена CYP2C9\*3 и наличия приема амиодарона**

В ходе исследований не было установлено достоверно особенностей подбора дозы варфарина при различных аллельных вариантах генов CYP2C9\*5 и CYP2C9\*6. Это, возможно, обусловлено малой вариабельностью аллельных вариантов данных генов в популяции и небольшим объемом выборки.

Таким образом, кроме того что у наших пациентов отмечена хорошо известная взаимосвязь подобранной дозы варфарина с полиморфизмом генов GGCX и CYP2C9\*2, что подтверждает представительность нашей выборки, впервые установлена связь длительности подбора дозы варфарина и аллельных вариантов гена VKORC1. При этом отмечено разнонаправленное сочетанное влияние клинических и генетических факторов на сроки, необходимые для достижения целевых значений МНО у конкретного пациента.

***Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий,  
получающих антикоагулянты, в зависимости от системы наблюдения  
и отношений «врач – пациент»***

В целом показатели качества жизни пациентов, участвовавших в нашем исследовании, значительно не отличались от характеристик больных с ФП, составляющих контингент исследований других авторов.

В ходе исследований была установлена высокая значимость различий в исходных показателях качества жизни пациентов, участвующих в клинических исследованиях, и контрольной группы. На момент первого обследования физический компонент в основной группе оказался выше, чем в контрольной группе; такая же закономерность выявлена и в уровне эмоционального компонента (табл. 4).

Таблица 4

**Динамика показателей качества жизни у пациентов контрольной и основной групп в течение 6 месяцев – Me (Q)**

Показатель	Основная группа (вышедшие из МКИ)			Контрольная группа		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Физический компонент (General Health - GH)	65 * (52,0 – 77,0)	52 <sup>†</sup> * (25,0 – 55,0)	50 <sup>†</sup> * (25,0 – 55,0)	55 * (25,0 – 65,0)	65 <sup>†</sup> * (52,0 – 77,0)	62 <sup>†</sup> * (52,0 – 75,0)
Эмоциональный компонент (Vitality - VT)	65 * (55,0 – 70,0)	60 <sup>†</sup> * (50,0 – 65,0)	65* (55,0 – 70,0)	60 * (47,5 – 65,0)	70 <sup>†</sup> * (60,0 – 75,0)	70 <sup>†</sup> * (60,0 – 75,0)

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; <sup>†</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями.

Динамика изучаемых показателей в выделенных группах была противоположной. В основной группе статистически значимым было снижение качества жизни через три месяца после выхода из МКИ. Через шесть месяцев отмечалось дополнительное, но незначительное снижение физического компонента и повышение эмоционального по отношению к данным третьего месяца.

В контрольной группе через три месяца после выписки исследуемые показатели были достоверно выше по отношению к исходным и оказались существенно более высокими, чем у пациентов основной группы в этот же период. Это еще раз подчеркивает установленное нами существенное снижение показателей качества жизни после выхода пациента из МКИ. За последующие три месяца наблюдений в данной группе показатели качества практически не изменились. Такую динамику можно объяснить постепенной стабилизацией

состояния и самочувствия после стационарного лечения. Следует отметить, что по показателям КЖ пациенты из контрольной группы на амбулаторном этапе лечения были сопоставимы с больными, участвующими в МКИ на момент выхода из исследования.

Нельзя исключить, что одним из факторов, обусловивших эти различия, было то что, пациенты контрольной группы обследованы сразу после обострения заболевания. Это не могло не отразиться на их самочувствии. При этом по основным клиническим и рутинным инструментально-лабораторным характеристикам группы не различались.

Снижение качества жизни больных основной группы через шесть месяцев после выхода из МКИ могло быть связано с контрастом между двумя рассматриваемыми системами наблюдения за пациентами и отношениями «врач – пациент». Поскольку серьезных нежелательных явлений за время наблюдения не отмечено, больные, скорее всего, плохо перенесли этот контраст, что и отразилось на показателях КЖ. Вероятно, качество наблюдения в рамках МКИ было выше, чем в условиях городской поликлиники. Очевидно, это связано с большей мотивацией врачей-исследователей и, не исключено, с их большим профессионализмом. Таким образом, участие в МКИ не приводит к значительному повышению показателей качества жизни, в то время как прекращение участия оказывает явное негативное воздействие на больных.

***Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий  
в зависимости от принимаемого антикоагулянтного препарата***

Учитывая имеющиеся данные о снижении качества жизни пациентов с ФП по сравнению с показателями по общей популяции, было принято решение провести анализ возможного влияния получаемой антикоагулянтной терапии на показатели качества жизни.

В ходе исследования была установлена высокая достоверность различий в исходных показателях КЖ двух групп пациентов, принимающих варфарин или НОАК, по физическому компоненту, причем данный показатель был выше у пациентов группы НОАК. Данная тенденция отмечалась и на последующих этапах исследования и определения качества жизни спустя три и шесть месяцев.

На первом этапе работы по эмоциональному компоненту качества жизни группы достоверно не отличались. Однако в дальнейшем через три и шесть месяцев наблюдения выявлено, что в группе варфарина этот показатель оказался значимо более высоким.

Динамика показателей качества жизни в обеих группах не была однонаправленной. В группе варфарина мы наблюдали значимое снижение показателей физического здоровья за шесть месяцев наблюдения, однако эмоциональный компонент качества жизни имел противоположные изменения, отмечалось его значимое повышение (рис. 5).

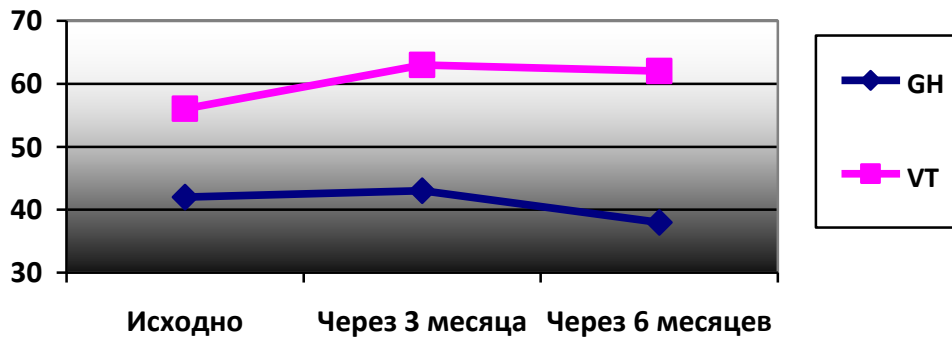


Рис. 5. Динамика показателей качества жизни в группе варфарина

В группе НОАК были отмечены статистически незначимые колебания показателей КЖ. Физический компонент КЖ пациентов за время наблюдения изменился незначительно и через полгода имел тенденцию к некоторому повышению. Характер изменения эмоционального компонента, напротив, несколько снизился, не отличаясь при этом от показателей группы варфарина, как уже указывалось ранее (рис. 6).

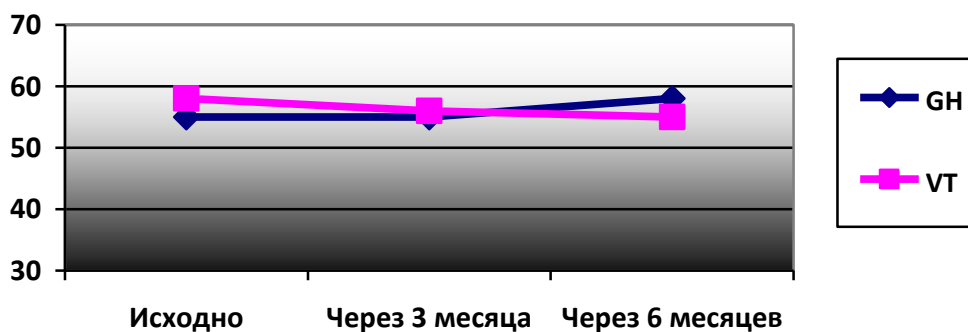


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни в группе НОАК

Различия между группами по эмоциональному компоненту на первом этапе исследования, возможно, объясняются тем, что в стационаре частые заборы крови для анализа могли иметь негативное значение для принимающих варфарин. Исходные же различия в физическом компоненте были обусловлены различием в социальном статусе пациентов (он был явно выше у больных из группы НОАК) и, соответственно, в отношении к своему заболеванию.

Безусловно, эти исходные различия между группами затрудняют однозначное объяснение полученных результатов, однако весьма важным представляется явное «превосходство» группы варфарина в отношении динамики эмоционального компонента качества жизни, несмотря на исходный менее благоприятный фон по материальному положению, физическому компоненту и ожидаемому преимуществу НОАК.

Установленные особенности показателей качества жизни пациентов с неклапанной ФП, вероятно, могут учитываться в выборе антикоагулянтной терапии, но в настоящее время не позволяют однозначно заявить о преимуществе какого-либо режима лечения.

Таким образом, полученные в ходе нашей работы данные могут быть использованы для прогностической оценки особенностей титрации дозы варфарина у пациентов с неклапанной ФП, а также для разработки рекомендаций по оптимизации антитромботического лечения больных ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений. При этом продемонстрирована необходимость учета не только отдельных кардиальных и генетических показателей, но и комбинаций наследственных и клинических факторов, в том числе и экстракардиальных.

## **ВЫВОДЫ**

1. Индивидуальная терапевтическая доза варфарина, длительность ее подбора и колебания значений международного нормализованного отношения взаимосвязаны с такими клиническо-анамнестическими показателями, как ожирение, перенесенные инфаркты миокарда, патология щитовидной железы, прием амиодарона, курение, и не зависят от основных лабораторно-инструментальных характеристик тяжести заболевания у больных с ФП.

2. Полиморфизм основных известных генетических маркеров – CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1, а также некоторые комбинации полиморфных вариантов этих генов с определенными клиническими признаками, а именно перенесенными инфарктами миокарда, курением и приемом амиодарона, значимо связаны с особенностями периода титрации дозы варфарина.

3. Качество жизни пациентов с ФП на фоне длительного приема варфарина при переходе из режима наблюдения в клиническом исследовании в поликлиническую систему достоверно снижается, в основном за счет физического компонента.

4. У больных с ФП, длительно (шесть месяцев) принимающих варфарин, характеристики эмоционального компонента качества жизни достигают более высоких значений, а показатели физического компонента – более низкого уровня, чем у пациентов, придерживающихся терапии НОАК, при этом длительное применение НОАК не вызывает существенного изменения показателей качества жизни.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с ожирением, патологией щитовидной железы, без перенесенных инфарктов миокарда можно прогнозировать более высокие дозы варфарина. Курящим пациентам, а также лицам, принимающим амиодарон, требуется больший срок для подбора терапевтической дозы варфарина.

2. При подборе дозы варфарина пациентам с ФП целесообразно использовать полиморфные варианты генов VKORC1, CYP4F2, GGCX, в том числе в комбинации с основными клиническими признаками (перенесенные инфаркты миокарда, прием амиодарона, курение). Алгоритмы, использующие однонаправленную зависимость дозы варфарина и генетического полиморфизма, в этом контексте очевидно нуждаются в совершенствовании.

3. При выходе пациентов из клинических исследований и переходе их в систему практического здравоохранения необходимо уделять существенное внимание изменениям в качестве жизни данной группы пациентов. Очевидно, данная категория больных нуждается в определенной поддержке в указанный период.

4. При выборе антикоагулянтного препарата пациентам с ФП необходимо

учитывать, что однозначных преимуществ НОАК в отношении показателей качества жизни на фоне длительного приема препарата пока не установлено.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Подбор дозы варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных мерцательной аритмией / Е.Л. Артанова // Материалы межрегион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы». – Саратов, 2009. – С. 90.

2. Подбор дозы варфарина больным мерцательной аритмией для профилактики тромбоэмболических осложнений / Е.Л. Артанова., Е.В. Салеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 27.

3. Изменения качества жизни пациентов с персистирующей или стойкой фибрилляцией предсердий после их выхода из клинического исследования / Е.Л. Артанова // Сеченовский вестник. – 2011. – № 1 (3). – Прил. 1. – С. 19.

4. Динамика показателей качества жизни пациентов с мерцательной аритмией после их выхода из клинического исследования / Е.Л. Артанова // Материалы 72-й межрегион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием «Молодые ученые – здравоохранению». – Саратов, 2011. – С. 94–95.

**5. 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 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (4). – С. 442–446.**

**6. Характеристики периода титрации дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Взаимосвязь с клиническими факторами / Ю.Г. Шварц, Е.Л. Артанова, Е.В. Салеева, И.М. Соколов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – Ч. 3. – С. 585–589.**

**7. Показатели качества жизни и их динамика у пациентов с фибрилляцией предсердий после выхода из международного клинического исследования / Е.Л. Артанова, Л.Е. Коньшина, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8 (2). – С. 170–173.**

**8. Контроль за антикоагулянтной терапией и качество жизни**

**больных с фибрилляцией предсердий / Е.Л. Артанова, Ю.Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 258–265.**

9. Качество жизни пациентов после выхода из международных клинических исследований. Этические проблемы неизбежны? / Е.Л. Артанова // Первый междунар. науч.-образоват. форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». – Самара, 2012. – С. 68.

**10. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор препарата и подбор дозы / Е.Л. Долгова, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – 9 (3). – С. 292–300.**

11. Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов / Е.Л. Долгова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Vol. 3. – Issue 6. – P. 952.

**12. Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий / Е.Л. Долгова, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 2. С. 9–19.**

**13. Фармакогенетические и клинические факторы в подборе терапевтической дозы варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий / Е.Л. Долгова, Ю.Г. Шварц // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 45–49.**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КЖ – качество жизни

МКИ – международные клинические исследования

МНО – международное нормализованное отношение

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФП – фибрилляция предсердий

Долгова Екатерина Львовна

Особенности клинического и лабораторного контроля за антикоагулянтной  
терапией у больных фибрилляцией предсердий.

Автореф. дисс. на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Подписано в печать 23.12.2015 г. Объем – 1 печ. л.

Тираж 100. *Заказ №*

Отпечатано в типографии «Техно-декор» по адресу:

410012, г. Саратов, ул. Московская, 160