

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Долгова Екатерина Львовна

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

14.01.05 – кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Шварц Юрий Григорьевич

Саратов - 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
Проблема антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий .....	11
1.1 Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий.....	11
1.1.2 Стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	11
1.2. Антитромботическая антикоагулянтная терапия.....	12
1.2.1 Основные направления профилактики инсульта.....	12
1.2.2 Варфарин.....	14
1.2.3 Фенилин.....	16
1.2.4 Препараты – альтернатива варфарину. За и против.....	17
1.2.5 Прямые ингибиторы тромбина – дабигатрана этексилат.....	18
1.2.6 Апиксабан, ривароксабан.....	20
1.2.7 Заключение.....	24
1.3. Особенности подбора терапевтической дозы варфарина.....	26
1.3.1 Полиморфизм генов, оказывающий влияние на подбор дозы варфарина.....	27
1.3.2. Клинические факторы, оказывающие влияние на подбор дозы варфарина.....	33
1.4. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий.....	35
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы.....</b>	
2.1. Зависимость особенностей подбора терапевтической дозы варфарина от клинических и лабораторных факторов.....	39
2.2. Динамика показателей качества жизни в зависимости от	

системы наблюдения за пациентом и режима антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.....	47
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
ГЛАВА 3. Взаимосвязь индивидуальной терапевтической дозы варфарина, длительности ее подбора и амплитуды колебаний МНО с клиническими, инструментальными и лабораторными характеристиками больных с фибрилляцией предсердий.....	53
3.1. Взаимосвязь терапевтической дозы варфарина и характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий.....	54
3.2. Взаимосвязь амплитуды колебаний МНО при подборе терапевтической дозы варфарина с клиническими факторами.....	59
3.3. Взаимосвязь длительности подбора терапевтической дозы варфарина с клиническими факторами.....	60
ГЛАВА 4. Взаимосвязь индивидуальной терапевтической дозы варфарина и длительности ее подбора с генетическими особенностями больных с фибрилляцией предсердий.....	62
ГЛАВА 5. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты, в зависимости от системы наблюдения и отношений врач-пациент.....	71
ГЛАВА 6. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от принимаемого антикоагулянтного препарата.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АВК – антагонист витамина К
- АГ – артериальная гипертензия
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВТД – время терапевтического диапазона
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЭХОКГ – эхокардиография
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИИ – ишемический инсульт
- КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
- КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка
- КЖ – качество жизни
- КИ – клинические исследования
- КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка
- ЛП – левое предсердие
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МИЧ – международный индекс чувствительности
- МКИ – международные клинические исследования
- МНО – международное нормализованное отношение
- НАКГ – непрямые антикоагулянты
- НОАК – новые оральные антикоагулянты
- ПВ – протромбиновое время
- ПП – правое предсердие
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ОАК – общий анализ крови
- СД - сахарный диабет
- ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

CYP2C9 – изофермент семейства цитохрома P450

CYP4F2 – лейкотриен В4 омега-гидроксилаза

GGCX – гамма глутамил карбоксилаза

VKORC1 – эпоксид редуктаза витамина К

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией в настоящее время, составляя около тридцати процентов госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [1,3-5,51,97-100].

ФП связана с увеличением риска смерти, острого нарушения мозгового кровообращения и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки.

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП [51,97-100,152-155]. Используя индекс CHADS<sub>2</sub> для первоначальной оценки риска инсульта, можно непосредственно определить, какая антитромботическая терапия рекомендована конкретному пациенту [97,99,119,183-185].

Данные, полученные по результатам клинических исследований по профилактике инсульта, подтверждают лидерство и эффективность антикоагулянтов, в частности варфарина, при высоком риске инсультов. Во всех случаях, когда обсуждается антикоагулянтная терапия, следует информировать пациента о достоинствах и недостатках подобных препаратов, оценить риск осложнений, способность пациента контролировать результаты терапии и его предпочтения.

До настоящего времени трудной остается задача подбора терапевтической дозы варфарина у конкретного пациента. Все сделанные попытки облегчить, улучшить качество и эффективность контроля за антикоагулянтной терапией сведены к кратному определению уровня МНО, что в свою очередь привязывает пациента, как правило, к конкретной лаборатории, не смотря на имеющиеся стандарты в определении МНО и применение международного индекса чувствительности. Не смотря на существующие алгоритмы подбора дозы варфарина, использующие в том числе генетические маркеры и различные клинические характеристики

пациентов, не существует «золотого» стандарта контроля данной терапии. Кроме того, в литературе практически отсутствуют данные о влиянии особенностей пациента на колебания значений МНО и время, необходимое для подбора эффективной антикоагулянтной терапии.

В настоящее время 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 АВК и сопоставимы по частоте геморрагических осложнений [1]. Однако ранее не проводился сравнительный анализ влияния данных препаратов на качество жизни пациентов с ФП.

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.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить взаимосвязь клинических и лабораторных факторов с индивидуальными характеристиками подбора и особенностями длительного приема антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий; разработать рекомендации по оптимизации антитромботического лечения при данной патологии.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Выявить взаимосвязь индивидуальной терапевтической дозы варфарина, длительности ее подбора и колебаний значений МНО с клиническими, инструментальными и лабораторными характеристиками у больных с фибрилляцией предсердий.

2. Проанализировать взаимосвязь особенностей периода титрации дозы варфарина с полиморфизмом основных генетических маркеров, ассоциированных с фармакодинамикой варфарина.

3. Оценит изменения качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне длительного приема варфарина при различных системах наблюдения за больными.

4. Изучить изменения показателей качества жизни больных с фибрилляцией предсердий, 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 неоднозначные и разнонаправленные изменения показателей качества жизни пациентов с ФП на фоне приема различные групп антикоагулянтных препаратов



## **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 и отражается на других характеристиках периода титрации препарата.

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 компонент качества жизни пациентов с ФП существенно ухудшается 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. Определенные клинические характеристики пациентов оказывают существенное влияние на особенности подбора дозы варфарина при фибрилляции предсердий

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 фибрилляцией предсердий

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 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 Энгельская 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, распределение образцов плазмы пациентов в пробирки для последующего хранения. Автор принимала участие в организации и осуществлении дополнительного обследования пациентов. 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 114 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 220 источника. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 16 рисунками.

**ГЛАВА 1.**  
**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**  
**ПРОБЛЕМА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ**  
**ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У**  
**БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

В клинической практике одной из самых распространенных аритмией является фибрилляция предсердий (ФП) [1,11,32-35,97-100,200,201]. Частота встречаемости её в общей популяции составляет 1-2% [5-8,51,152-155].

***1.1 Тромбоэмболические осложнения при фибрилляции предсердий***

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [198,204,210-213].

Риск развития ишемического инсульта в группе пациентов с неклапанной ФП 5% в год, от 2 до 7 раз больше, чем у пациентов, не страдающих ФП [16-19].

Причина тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП в большинстве случаев - тромбоз левого предсердия, а чаще его ушка [32-35,56,70-72].

***1.1.2 Стратификации риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий***

Облегчить бремя ФП может стратификация риска ТЭО [11,14,70-72,124-126]. Наличие клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, позволило разработать шкалу по оценке вероятности развития тромбоэмболий. Наиболее адаптированной в практическом здравоохранении и простой в использовании шкалой представляется шкала CHADS<sub>2</sub> [89-

92,143-145,183,200,212], в основе которой имеется балльная оценка факторов риска у больных с ФП. Эту шкалу рекомендуется использовать у больного с неклапанной ФП для первоначальной оценки риска ТЭО [51,97-100,152-155].

В 2010 году шкала CHADS<sub>2</sub> подверглась некоторой модификации, в неё добавился ряд новых факторов риска. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [135,144,159,198]. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc представляет собой аббревиатуру факторов риска развития инсульта: инсульт/ТИА/системные тромбоэмболии, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет и женский пол. Согласно этой шкале, в 2 балла оцениваются: перенесенный инсульт/ТИА и возраст  $\geq 75$  лет. Остальные факторы риска – возраст 65-74 года, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность, наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте, заболевание периферических артерий, включая реваскуляризацию, ампутацию или ангиографические признаки стенозирования артерий), женский пол – оцениваются в один балл каждый

Шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc рекомендуется использовать с целью углублённого поиска факторов риска у пациентов с ФП с величиной индекса по шкале CHADS<sub>2</sub>, составляющей от 0 до 1 балла [1,8,25,37,97-100].

## ***1.2. Антитромботическая и антикоагулянтная терапия.***

### ***1.2.1 Основные направления профилактики инсульта***

Многочисленные клинические исследования (AFASAK; SPAF I; CAFA; EAFT; VAATAF и другие) подтвердили неоспоримую эффективность антитромботической терапии у больных с ФП [60,113-114,146,174,177].

Среди антитромботических лекарственных препаратов для профилактики ТЭО применялись антиагреганты и антикоагулянты. Наиболее изучено применение ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта в дозировках от 50 до 1300 мг/сутки в виде монотерапии [198,210-214,220].

В 8 рандомизированных исследованиях с общим количеством пациентов более 4500 человек оценивали эффект антитромбоцитарной терапии в качестве профилактики ТЭО, главным образом АСК по сравнению с плацебо, у больных с ФП [51,97-100,152-155]. Наиболее положительный результат зарегистрирован в исследовании SPAF-I, согласно которому на фоне лечения АСК в дозе 325 мг/сут риск инсульта снижался по сравнению с плацебо на 42% [6]. Степень снижения риска в разных клинических группах существенно отличалась (94% среди пациентов, подходящих для терапии варфарином, и всего лишь 9% среди больных, для которых лечение варфарином было неприемлемо). Кроме того, у пациентов старше 75 лет АСК оказалась менее эффективной и не предупреждала повторные острые нарушения мозгового кровообращения [16-18,23,38].

Для предотвращения тромбоэмболических состояний среди антикоагулянтов использовались: монокумарины (варфарин, синкумар), дикумарины (дикумарин, неодикумарин), индандионы (фенилин), Варфарин и фенилин в клинической практике применяются до настоящего времени. Дикумарины и циклокумарины практически не используются.

В течение последних лет зарегистрировано достаточно много новых препаратов для профилактики ТЭО: антиагреганты (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, блокаторы гликопротеиновых рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>a), ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, апиксабан), прямые (селективные) ингибиторы тромбина (бивалирудин, дабигатран, аргатробан). Ряд лекарственных молекул находится на стадиях клинических исследований (отамиксабан, дротрекодин альфа, тифакодин, эндоксабан, ТТР889, LY517717, YM150, DU-176b, PRT-054021).

Геморрагические осложнения – это еще одна проблема, которую закономерно создает активное применение антикоагулянтов. При их назначении должен быть очень четко соблюден принцип безопасности лечения для пациента: необходим контроль за активностью свертывающей и противосвертывающей систем. В настоящее время при назначении

варфарина контролируется международное нормализованное отношение (МНО). В ходе лечения непрямими антикоагулянтами при неклапанной ФП оптимальные значения МНО должны составлять 2,0-3,0.

Перед началом антикоагулянтной терапии также необходимо оценить риск кровотечений. Европейские эксперты рекомендуют использовать индекс HAS-BLED [51,94-96,115,120]. Данный индекс включает следующие показатели – артериальная гипертензия, нарушение структуры печени и почек, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарственных препаратов и алкоголя. Значение индекса HAS-BLED  $\geq 3$  указывает на повышенный риск кровотечения и следует придерживаться особой осторожности и внимания при назначении любого препарата для профилактики ТЭО.

С каждым годом возрастает интерес к новым препаратам, влияющим на систему гемостаза. Однако существующая динамика регистрации новых показаний диктует регулярный пересмотр рекомендаций, касающихся антитромботической терапии.

В следующих разделах настоящей работы читателю предлагается более подробный анализ эффективности основных лекарственных средств, применявшихся ранее и появившихся относительно недавно с целью профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий.

### ***1.2.2 Варфарин***

Варфарин – пероральный антикоагулянт непрямого действия, подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свёртывания крови II, VII, IX и X, а также белки C, S и Z в печени. В терапевтических дозах варфарин уменьшает скорость синтеза факторов свертывания на 30-50% и снижает их биологическую активность. Препарат принимают однократно после еды, в одно и то же время (17-19 час).

Для предупреждения ТЭО при фибрилляции предсердий варфарин является наиболее часто назначаемым препаратом. Количество его назначений за последние несколько лет увеличилось почти в 2 раза. Именно доказанная высокая эффективность варфарина делает его лидером при назначении пациентам с ФП [56,68,72,77-81,92].

Преимуществом варфарина несомненно заключается в большем снижении под его влиянием риска возникновения ТЭО и общей смертности у пациентов с ФП – соответственно на 62 и 26 % [3,42,143-145].

Поводом к изучению эффективности комбинированной терапии варфарином и АСК в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП с высоким и низким риском стали успешные результаты исследований по применению варфарина (SPAF III, AFASAK II). Результаты этих исследований свидетельствуют, что комбинация варфарина и АСК снижает риск инсульта на 36 %, но при этом значительно возрастает риск внечерепных кровотечений [174,212].

Попытка назначения в качестве альтернативы варфарину комбинации АСК и клопидогрела успеха не имела, и исследование ACTIVE-W было остановлено из-за явного преимущества варфарина досрочно [6,71,117]. Эти преимущества были достигнуты в отношении инсульта, эмболий и сердечно-сосудистой смерти. Интересно, что в частоте геморрагических осложнений не наблюдалось значительной разницы. Однако при невозможности назначения антагонистов витамина К у пациентом с низким риском кровотечений Европейским обществом кардиологов в ноябре 2010 года рекомендовано применение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) в качестве альтернативы варфарину при ФП [97-100].

Необходимость поддержания оптимальной гипокоагуляции в течение всего периода применения варфарина определяет крайнюю важность лабораторного контроля. Невозможность обеспечения лабораторного



контроля становится непреодолимой преградой для использования антикоагулянта.

Все сделанные попытки облегчить, улучшить качество и эффективность контроля за антикоагулянтной терапией в настоящее время сведены к кратному определению уровня МНО, что в свою очередь привязывает пациента, как правило, к конкретной лаборатории, не смотря на имеющиеся стандарты в определении МНО и применение международного индекса чувствительности.

### ***1.2.3 Фенилин***

Одним из представителей так называемых «старых» оральных антикоагулянтов является фенилин, который относится к группе индандионов. По строению отличается от препаратов группы 4-гидроксикумарина (монокумаринов), однако близок к ним по механизму действия; вызывает гипопротромбинемия, связанную с нарушением процесса образования протромбина в печени, вызывает также уменьшение образования факторов VII, IX, X. К недостаткам фенилина относится то, что он требует кратного применения (2-3 раза в сутки), имеет непостоянный эффект, а главное крайне токсичен в плане угнетения кроветворения, гепатотоксичности. Индандионы кроме этого обладают своеобразным побочным эффектом - окрашивают ладони в оранжевый цвет, а мочу – в розовый. Препараты этой группы почти вышли из употребления во всем мире в связи вышеизложенными недостатками. Применение последней группы целесообразно только при невозможности использовать монокумарины, являющиеся несомненно средством первой линии! Преимущества варфарина перед фенилином - оптимальный антикоагулянтный эффект, однократное применение.

В России долгое время применяли фенилин из-за отсутствия выбора, а варфарин стал применяться лишь с 2001 года. За прошедшие годы варфарин

в нашей стране почти вытеснил фенилин из использования в практическом здравоохранении.

#### ***1.2.4 Препараты – альтернатива варфарину. За и против.***

До последнего времени варфарин являлся единственным антикоагулянтом для приема внутрь с хорошо доказанной клинической эффективностью. Вместе с тем, у препаратов этой группы имеется много особенностей, сильно затрудняющих их надлежащее применение на практике. Так, зависимость эффекта от многих обстоятельств (пол, возраст, раса, характер питания, сопутствующее лечение, наличие некоторых заболеваний, а также отдельные генетические особенности) диктует необходимость индивидуального подбора дозы с использованием МНО. Как уже отмечалось выше, безопасность применения варфарина требует регулярного контроля МНО и, если необходимо, коррекции дозы препарата с повторными лабораторными контролями, что для некоторых пациентов крайне затруднительно в силу, например, ограничения двигательной активности, либо нежелания частого посещения клиник. Число пациентов с неудовлетворительным контролем МНО в России существенно выше, чем в Европе и США и нередко превышает 50%, из принимающих варфарин, что в свою очередь еще раз обосновывает важность возможности альтернативного лечения.

Поиск новых пероральных антикоагулянтов, в качестве альтернативы варфарину, которые эффективны, безопасны и удобны в использовании был сосредоточен в первую очередь на прямых ингибиторах тромбина и ингибиторах фактора Ха.

Первым препаратом был ксимелагатран — прямой ингибитор тромбина (IIa фактора). Исследования SPORTIF III и SPORTIF V определили фиксированную дозу ксимелагатрана и его эффективность и безопасность, сравнимые с варфарином [174]. Больных рандомизировали к приему ксимелагатрана внутрь в дозе 36 мг 2 раза в сутки или варфарина под

контролем уровня МНО. Безусловно, удобство приема и отсутствие необходимости в лабораторном контроле стоили внимания медицинской общественности, несмотря на отсутствие явных преимуществ эффективности по сравнению с варфарином. Однако достаточно быстро после выхода ксимелагатрана на фармацевтический рынок препарат был отозван в связи с его выраженной гепатотоксичностью.

### ***1.2.5 Прямые ингибиторы тромбина – дабигатрана этексилат***

Дабигатрана этексилат – препарат группы прямых ингибиторов тромбина; это пролекарство, которое сывороточной эстеразой быстро трансформируется в дабигатран – сильный прямой ингибитор тромбина. Дабигатран имеет быстрое развитие терапевтического действия и прямолинейный эффект фармакокинетики. Из вышесказанного следует, что дабигатран имеет предсказуемый и стабильный результат.

Фармакокинетический профиль дабигатрана после приема препарата в плазме крови отличается быстрым увеличением концентрации с достижением максимальной концентрации в пределах 0.5-2 ч. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, являющийся активной формой в плазме. Выведение препарата происходит в неизменном виде в основном через почки (85%).

Дабигатран имеет низкое взаимодействие с лекарственными препаратами и низкое взаимодействие с пищевыми продуктами, в отличие от варфарина. Но одним из важных и главных преимуществ данного препарата перед варфарином является то, что не требуется рутинный лабораторный контроль системы гемостаза. Существует два режима приема препарата – по 110 или 150 мг 2 раза в сутки.

Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином изучалась в исследовании RE-LY [146]. Критерием включения в исследование было наличие неклапанной ФП у пациентов высокого или среднего риска тромбоэмболических осложнений. Инсульт в анамнезе

встречался у 12,5% пациентов, ТИА – у 9,2%; 1,7% участников перенесли оба состояния. Эта подгруппа отличалась от общей популяции исследования более высокой оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> (1, 2 и  $\geq 3$  баллов имели 0, 10 и 90% пациентов vs 41, 41 и 18% в общей популяции соответственно).

Наиболее эффективна была доза дабигатрана составляет 150 мг два раза в сутки. В этой дозе в исследовании RE-LY препарат значительно снижал риск развития инсульта по сравнению с варфарином и не отличался от него по риску крупных кровотечений. Исследователи рекомендуют в указанной дозе препарат назначать большинству пациентов с ФП. Выбор менее эффективной, но более безопасной дозы 110 мг два раза в сутки вероятно возможен у пациентов с потенциально высоким риском больших кровотечений, например, возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), индекс HAS-BLED $\geq 3$ , одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.

В исследование RE-LY не включали пациентов с пороками клапанов сердца, что не позволяет судить об эффективности и безопасности дабигатрана у таких больных. У пациентов с неоперированными пороками клапанов сердца и ФП рекомендуемый уровень антикоагуляции при лечении варфарином (МНО 2,0–3,0) соответствует таковому у пациентов с неклапанной ФП. В таких случаях дабигатран, вероятно, может быть альтернативой варфарину. Однако пациентам с протезированными клапанами сердца необходима более интенсивная антикоагуляция, поэтому до завершения сравнительных исследований предпочтение следует отдавать варфарину. Более того, клапанная ФП рассматривается как противопоказание для приема дабигатрана.

Ken Uchino в своих работах было обнаружено, что использование дабигатрана связано с тенденцией к повышению риска развития инфаркта миокарда, в отличие от варфарина, который способствует его профилактике;

однако данные различия не являются статистически значимыми [130-132]. Объяснить данную закономерность в настоящее время затруднительно.

В работе Gage В.Ф проводился анализ исследования RE-LY с целью определения необходимости перевода больных с приема варфарина на дабигатран. Сделан вывод о том, что при хорошем контроле МНО и устойчивых его показателях нет необходимости в переводе больных с варфарина на дабигатран, с учетом двукратного приема в сутки и более высокого риска негеморрагических побочных эффектов дабигатрана. На основании этого исследования в 2010 – 2011-м годах дабигатран вошел в Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и общества ритма сердца по ведению пациентов с инсультами и с ФП в качестве альтернативы варфарину [98-100,152-155].

Кроме того, необходимо отметить следующее - последнее постмаркетинговое исследование с анализом данных о более чем 20000 пациентов с ФП, принимавших дабигатран, продемонстрировало меньший риск кровотечений у этой категории больных, чем у принимавших варфарин [85,130-132].

### ***1.2.6 Апиксабан, ривароксабан***

Альтернативой антагонистов витамина К в настоящее время может стать новый пероральный антикоагулянт ингибитор Ха фактора апиксабан, эффективность которого продемонстрирована для профилактики венозных тромбозов и эмболий [26,69,76,93,111].

Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор Ха фактора, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Для реализации антитромботического эффекта не требуется наличие антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный Ха фактор, а также активность протромбиназы; опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, не оказывая непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов. Апиксабан предотвращает

образование тромбина и тромбов за счет ингибирования активности Ха фактора. В результате этого изменяются значения показателей системы свертывания крови: увеличивается протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Изменения этих показателей при применении препарата незначительны и индивидуальны, поэтому их использование с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется. Данный препарат принимается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании AVERROES сравнивалась эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с аспирином в профилактике инсульта у пациентов ФП, признанных неподходящими по какой-либо причине для терапии антагонистами витамина К. Терапевтическая эффективность апиксабана прослеживалась во всех важных подгруппах участников. В частности, среди 764 больных с высоким риском инсульта апиксабан более чем втрое уменьшил частоту первичных исходов (инсультов и системных эмболий): 2,5% в год против 8,3% в год при терапии аспирином ( $p < 0,05$ ). При этом не отмечено увеличения риска массивных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний ( $p < 0,05$ ). В связи с вышесказанным данное исследование было завершено досрочно, в связи с явным и неоспоримым преимуществом апиксабана над АСК [60]. Кроме того, в исследовании ARISTOTLE [60], в котором принимали участие 18000 пациентов с фибрилляцией предсердий, было замечено значимое превосходство апиксабана перед варфарином. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на прием апиксабана 5 мг 2 раза в день или варфарина в необходимой дозе под контролем МНО. Выявлено снижение риска развития геморрагических осложнений на 31%, риска развития инсульта и системных эмболий на 21% и риска смерти на 11% по сравнению с группой варфарина ( $p < 0,05$ ).

Еще одним препаратом выбора как альтернатива варфарину является ривароксабан — высокоселективный прямой обратимый конкурентный ингибитор как свободного, так и связанного X активированного фактора свертывания крови — протеазы, активирующей тромбин. Ривароксабан обладает высокой биодоступностью — около 80%. Максимум концентрации препарата в плазме развивается через 3–4 ч после приема, а период полувыведения составляет 7–11 ч. У препарата наблюдается отчетливый дозозависимый эффект. Фармакодинамика ривароксабана мало зависит от фенотипических особенностей пациента, прием пищи также не влияет на фармакокинетику препарата, потенциал межлекарственных взаимодействий также мал, в отличие от варфарина. Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делает нецелесообразным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции, в отличие от варфарина. Ривароксабан влияет на активность анти-Xa фактора, однако стандарты для калибровки отсутствуют [47,53,193-195].

В конце 2010 года были представлены результаты исследования ROCKET AF, где сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана по отношению к варфарину [177]. Пациенты были рандомизированы на прием ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день внутрь и варфарина в необходимой дозировке. В исследование ROCKET AF включали пациентов с неклапанной ФП, которые имели высокий тромбоэмболический риск. Средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> в подгруппе вторичной профилактики составила 4 балла. В результате полученных данных выявлено, что ривароксабан не уступает варфарину, но гипотеза о превосходстве его не получила подтверждения. Разница между препаратами не достигла статистической значимости как по эффективности, так и по безопасности ( $p > 0,05$ ). Влияние на смертность ривароксабан не оказал. Риск геморрагического инсульта в структуре больших кровотечений снижался по сравнению с варфарином на 35%. Разница в эффективности между ривароксабаном и варфарином была лишь в группе пациентов, которые не

нарушали протокол и не отказывались от приема препаратов. Этот метод статистического анализа «по протоколу» предполагает искусственную селекцию рандомизированных пациентов, дошедших до конца исследования, и не является общепризнанным стандартным методом, в отличие от более строго статистического анализа по всем включенным в исследование пациентам (ИТТ, intention-to-treat). Стандартный статистический анализ по всем рандомизированным пациентам (ИТТ) исследования ROCKET AF не показал превосходства ривароксабана над варфарином. Поэтому главный вывод исследования ROCKET AF — ривароксабан и варфарин сравнимы по эффективности и безопасности у пациентов с ФП. Кроме того, критике экспертов было подвергнуто низкое время нахождения в терапевтическом диапазоне пациентов, принимавших варфарин в исследовании ROCKET AF, которое составило 57,8% (то есть терапия варфарином оказалась плохо мониторируемой). Очевидно, это стало следствием двойного слепого плацебо контролируемого дизайна.

Таким образом, необходимо отметить, что ни ривароксабан, ни апиксабан не смогли превзойти варфарин по способности предупреждать тромботические осложнения, а были лишь сопоставимы с ним. Также данные препараты продемонстрировали близкие показатели по частоте серьезных и клинически значимых малых кровотечений и существенно более низкие показатели внутричерепного кровоизлияния, чем варфарин.

То, что в реальной практике небольшая доля больных, принимающих варфарин, имеют оптимальное значение МНО позволяет предположить большую «практичность» апиксабана и ривароксабана, чем варфарина.

### *1.2.7 Заключение*

Большого внимания в отношении подбора адекватной антикоагулянтной терапии требует ведение пациентов с фибрилляцией предсердий. Прежде всего, необходим осознанный выбор лекарственного средства. Для пациента с клапанной ФП ситуация решается однозначно в



пользу варфарина. Неклапанная ФП в настоящее время также очень часто требует назначения этого препарата. Если говорить об особых категориях пациентов, то профилактика инсульта при ФП у больных после коронарной ангиопластики с помощью варфарина в составе тройной антитромботической терапии (два других компонента - АСК и клопидогрел) также, по всей видимости, представляется оптимальной с точки зрения эффективности и безопасности при условии соблюдения оптимального контроля МНО.

Наконец, при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) приоритет варфарина неоспорим.

Удобство однократного применения, высокая прогнозируемость терапевтического действия, адекватное сочетание эффективности и безопасности с одной стороны сочетается у варфарина с жёсткой необходимостью тщательного контроля МНО с достижением целевого уровня показателя с другой. Необходимо помнить, что у кардиальных больных с ФП, очевидно, целесообразно проводить более тщательное клиническое обследование для прогнозирования индивидуальной терапевтической дозы варфарина и длительности её подбора, а также возможности перевода больных на другие современные схемы лечения препаратами-альтернативами варфарину.

Новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан характеризуются быстрым началом действия и имеют вполне предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции.

Вместе с тем, следует признать, что абсолютно необходимы новые исследования, прежде всего, безопасности новых оральных антикоагулянтов для обоснованного утверждения их в качестве альтернативы антагонистам витамина К. Эти перспективные препараты не достаточно изучены для более широкого применения. Определённым недостатком является и отсутствие на настоящий момент действенных антидотов, а также стандартизированных

тестов, которые точно измеряют концентрацию препарата в плазме и антикоагуляционный эффект. Кроме того, экономические факторы (достаточно высокая стоимость ксабанов и гатранов) с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться и в ближайшие годы.

В результате непрямого сравнения безопасности новых антикоагулянтов между собой обращает на себя внимание тот факт, что на фоне терапии апиксабаном число крупных кровотечений было меньше, чем на дабигатране и ривароксабане. Число желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений было также достоверно меньше на апиксабане по сравнению с максимальной дозой гатрана и другого представителя ингибиторов Ха фактора. В отсутствие прямых сравнительных исследований подобный подход для сравнения, по крайней мере, дает возможность представить относительно сопоставимое влияние новых пероральных антикоагулянтов на конечные точки эффективности и, что порой даже более важно, безопасности. Сравнение новых пероральных антикоагулянтов по эффективности у пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, позволило выявить значимо большую эффективность апиксабана и дабигатрана (150 мг/сут), по сравнению с ривароксабаном и меньшей дозой дабигатрана (110 мг/сут). С точки зрения безопасности лидером оказался апиксабан. При сопоставимой эффективности новых пероральных антикоагулянтов у апиксабана есть все шансы, чтобы в будущем рассматриваться в качестве наиболее безопасного (по частоте геморрагических осложнений) из зарегистрированных в настоящее время препаратов данной группы.

Однако на настоящий момент, учитывая определенные недостатки новых оральных антикоагулянтов (НОАК), варфарин остается наиболее назначаемым антикоагулянтом для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

### ***1.3. Особенности подбора терапевтической дозы варфарина***

Среди антитромботической терапии для профилактики ТЭО при фибрилляции предсердий варфарин является наиболее часто назначаемым препаратом, несмотря на все трудности, которые возникают при его применении [51,98-100,154]. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45% [1,70-71,107].

Для того, чтобы снизить риск в назначении неадекватной терапии варфарином в первый день, разработано большое количество различных алгоритмов. Эти алгоритмы основаны на том, чтобы начало терапии варфарином выразалось в наиболее быстром достижении терапевтического интервала международного нормализованного отношения (МНО) [89-92,115,201]. Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения непрямых антикоагулянтов (НАКГ) по-прежнему остается развитие кровотечений; по данным крупных исследований, они возникают с частотой до 26%, в том числе больших и фатальных до 4,2% [187,196,202,213]. Существуют данные, что из 700 тыс. пациентов с мерцательной аритмией, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [80]. Следует отметить, что риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его повышением на 0,5 [80,95]. При этом бессимптомное повышение МНО может случаться не только на этапе насыщения непрямыми антикоагулянтами (НАКГ), но и при длительном их применении [95]. Можно заключить, что, несмотря на хорошо разработанные методы контроля за безопасностью НАКГ, риск развития кровотечений на фоне терапии варфарином остается высоким [42].

Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, остается крайне актуальным.

Многочисленные факторы, которые оказывают влияние на антикоагуляционный эффект варфарина. условно можно разделить на две

группы – модифицируемые и немодифицируемые. К изменяющимся факторам можно отнести индекс массы тела, сопутствующие заболевания, вредные привычки, лекарственные взаимодействия, приверженность к определенным пищевым продуктам. К немодифицируемым – пол, возраст, генетические особенности.

### ***1.3.1 Полиморфизм генов, оказывающий влияние на подбор дозы варфарина***

Генетические особенности пациента, определяющие индивидуальную чувствительность к НАКГ, могут быть связаны с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации НАКГ, и белков, участвующих в развитии их фармакодинамических эффектов [2,12,15,54,103,118,141,207-208].

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

Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительства 2 аллельных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и особенности режима дозирования НАКГ [2,23,31,63,66,112,133,142,180]. У носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 (лица с генотипами CYP2C9\*1/\*2, CYP2C9\*1/\*3, CYP2C9\*2/\*2, CYP2C9\*2/\*3, CYP2C9\*3/\*3) отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению клиренса НАКГ. Это имеет клинические последствия: у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 чаще развиваются кровотечения, эпизоды чрезмерной гипокоагуляции (повышение МНО более 3), кроме того, этой

категории пациентов чаще подбирают низкие дозы НАКГ (менее 5 мг/сутки), что продемонстрировано в том числе и отечественными исследователями [162-163,207,215]. Метаанализ японских исследователей [] показал, что пациенты, являющиеся носителями аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, требуют более длительной процедуры подбора дозы НАКГ, а также могут демонстрировать внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы на этапе «индукции» НАКГ, так и при длительной терапии [155]. Другие аллельные варианты гена CYP2C9 слабо изучены – аллели CYP2C9\*4, CYP2C9\*5 и CYP2C9\*6 встречаются с частотой не более 1% людей.

Полиморфизм гена VKORC1, кодирующего молекулу-мишень для оральных антикоагулянтов, может влиять на чувствительность пациентов к данной группе лекарственных средств. Показано, что у носителей генотипа AA по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1 при применении варфарина по стандартной схеме чаще отмечаются кровотечения, выходы за пределы терапевтического диапазона МНО, и при этом меньшая поддерживающая доза варфарина [24,55,64-65,67,103,118,121,134,170,207].

Полиморфизм гена CYP4F2. В литературе имеются данные, что носителям генотипа CC по полиморфному маркеру V433M гена CYP4F2 подбирались более низкие дозы варфарина и в меньший срок по сравнению с больными с генотипами CT и TT [103,127-128,180,208]. Однако по мнению многих авторов существующих данных недостаточно для использования данного маркера как предиктора дозы варфарина.

Полиморфизм гена GGCX. Первоначально не было обнаружено влияния носительства генотипов гамма глутамил карбоксилазы (GGCX) на значение подобранной дозы варфарина [54,88,121,147,169,191]. Однако в последующих работах были выявлены аллельные варианты, которые ассоциировались с более низкими подобранными дозами варфарина: rs12714145 G>A rs12714145 для европейских популяций и G8016A для монголоидов [12,54,141,208]

Таким образом, в настоящее время в фармакогенетическом тестировании для персонализации выбора режима дозирования оральных антикоагулянтов необходимо рассматривать полиморфизмы генов CYP2C9 (аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3) и VKORC1 (полиморфный маркер G-1639A). На основании полученных данных разработаны определенные алгоритмы выбора доз оральных антикоагулянтов в зависимости от выявленных генотипов пациентов (алгоритмы Sconce, Takahashi, Tham, Гилярова М.Ю., Gage).

Существующие алгоритмы, как правило, учитывают не только генетические особенности пациентов, но и другие факторы, влияющие на чувствительность пациента к варфарину, такие как пол, возраст пациента, его рост и вес, этническую принадлежность, сопутствующую терапию и наличие никотиновой зависимости. Причем принципы алгоритмов в основном исходят из линейной, и как минимум однонаправленной зависимости между используемыми факторами. Помимо этого, упомянутые алгоритмы позволяют прогнозировать только терапевтическую дозу варфарина, но не касаются сроков ее подбора и риска опасных колебаний МНО, каковые являются немаловажными аспектами подбора терапии.

По данным Национальной академии клинической биохимии (NACB), в США выписано более 21 млн рецептов на варфарин. Сотрудники упомянутой организации издали обзор с рекомендациями по дозированию варфарина, включающими персонализированный подход по результатам фармакогенетического тестирования [152-155]. Следует отметить, что в основном алгоритмы дозирования НАКГ на основе фармакогенетического тестирования разработаны для наиболее часто применяемого НАКГ – варфарина. Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, основанный на результатах фармакогенетического тестирования - это самый простой алгоритм, впервые предложенный М. Moridani и соавт. [142]. Авторы рассчитали средние рекомендованные начальные дозы варфарина

для пациентов разных этнических групп и разных патологий в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 [142,207].

В исследованиях, проведенных Н. Takahashi и соавт., участвовали не только европеоиды, но и представители негроидной и монголоидной рас [134,156]. Авторы разработали свой алгоритм выбора начальной дозы варфарина, который также основывался на таких параметрах как носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, рост и вес пациентов. Полученный алгоритм дозирования варфарина для гомозигот по «дикому аллелю» (лица с генотипом CYP2C9\*1/\*1) выглядел следующим образом: Начальная доза варфарина (мг/сут) =  $6.6 - 0.035 * \text{возраст (годы)} + 0.031 * \text{вес (кг)}$ . При этом если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9\*2 (генотипы CYP2C9\*1/\*2 или CYP2C9\*2/\*2), от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг. Если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9\*3 (генотипы CYP2C9\*1/\*3 или CYP2C9\*3/\*3) от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг [54]. Подобные алгоритмы расчета начальной дозы варфарина предлагали многие исследования, в которых учитывалась фармакогенетика [2,66,122,142,163].

Без использования фармакогенетического подхода терапию оральными антикоагулянтами традиционно рекомендовано начинать с назначения фиксированной дозы варфарина. Два рандомизированных клинических исследования предположили, что терапия варфарином должна начинаться у большинства пациентов с дозы 5 мг и далее доза должна подбираться в соответствии с ответом МНО [8,25,70-74]. Эффективность малых начальных доз варфарина была подтверждена в исследовании, опубликованных O'Connell и соавт. [97]. В этом ретроспективном исследовании, основанном на компьютерных фармацевтических записях, содержащих величину МНО от 2.0 и выше, геморрагические осложнения, количество полученных доз варфарина и витамина К было сравнено у пожилых пациентов, которые получили первую дозу варфарина около 5 мг или около 10 мг. Авторы заключили, что госпитализированные пожилые пациенты достигли

терапевтического интервала МНО за одинаковое время, независимо от их первой нагрузочной дозы варфарина, а также то, что низкая нагрузочная доза варфарина была более эффективной [49-50].

У некоторых групп пациентов исходная доза варфарина 5 мг была завышенной. В ретроспективном исследовании Ageno и Turpie изучили антикоагулянтный ответ у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца [96,120,125,192]. В этом исследовании средняя суточная доза варфарина, требующаяся для достижения терапевтического интервала МНО была  $3.29 \pm 1.29$  мг, в то время как средняя суточная доза варфарина в группе сравнения, состоящая из пациентов, которым варфарин был назначен по другим причинам, составила  $4.96 \pm 1.76$  мг ( $p < 0.001$ ). Пациенты с протезированием клапана нередко имели более сильную антикоагуляцию, чем в группе сравнения (48,8% против 21,8%,  $p = 0.014$ ) и в период начала терапии доза варфарина точно удерживались для обеспечения чрезмерной антикоагуляции значительно более часто (54,7% против 28,1%,  $p = 0,015$ ). Авторы заключили, что пациенты, которые начинают терапию оральными антикоагулянтами после протезирования клапанов сердца, являются более чувствительными к варфарину, чем не оперированные пациенты и что начальные дозы варфарина, показанные для большинства таких пациентов, должна быть менее чем 5 мг [141,152-155,209]

Эффективность и безопасность варфарина критически зависит от поддержания МНО в терапевтическом диапазоне. Важность контроля за поддержанием необходимого уровня антикоагуляции была продемонстрирована результатами анализа первичных профилактических исследований при фибрилляции предсердий. Результаты анализа показали, что тромбозные и геморрагические осложнения развиваются тогда, когда антикоагулянтный эффект варфарина был вне терапевтического диапазона и что эффективность и безопасность варфарина увеличивается при адекватном контроле за поддержанием адекватной антикоагуляции. Этот анализ также четко показал повышение риска геморрагических осложнений в



тех случаях, когда МНО превышало верхнюю границу терапевтического диапазона [179,185,201-205], а также увеличения риска тромбоэмболических осложнений, когда МНО было ниже терапевтического диапазона [200,212]. Таким образом, все усилия должны быть направлены на поддержание МНО в терапевтическом диапазоне. Эта задача значительно облегчается при выведении уровня МНО к середине терапевтического интервала (например, 2.5 для обозначенного интервала 2.0-3.0 и 3.0 для обозначенного интервала 2.5-3.5).

Согласно общепринятым современным рекомендациям, в течение первой недели МНО необходимо определять ежедневно, корректируя дозу препарата по уровню гипокоагуляции. При значении МНО < 1,5 – необходимо увеличить суточную дозу на ½ таблетки; при МНО 1,5 – 2,0 – на ¼ таблетки; при МНО 2,0 - 3,0 – дозу препарата не изменяли; при МНО 3,0 – 4,0 – суточную дозировку варфарина рекомендуется уменьшить на ¼ таблетки; а при МНО > 4,0 – рекомендовано было пропустить 1 прием, а затем суточную дозу препарата уменьшить на ½ таблетки. Далее МНО определяют ежедневно в течение 2 дней. На 5-ый день действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня. Далее МНО необходимо определять на протяжении первого месяца терапии варфарином — минимум 1 раз/нед, при подобранной недельной дозе — 1 раз/мес [8,14,49,70,81, 144].

### ***1.3.2. Клинические факторы, оказывающие влияние на подбор дозы варфарина***

Не стоит забывать, что есть факторы, которые влияют на ответ к антикоагулянтной терапии у пожилых людей. Показано, что доза, требуемая для поддержания терапевтического диапазона у людей старше 60 лет, должна уменьшаться с увеличением возраста [4,56-57,106-110,119], по всей видимости, вследствие того, что с возрастом снижается клиренс варфарина

[90,95,120,129,213]. Пожилые пациенты также очевидно имеют большее число других факторов, которые способны влиять на стабильность МНО или на величину риска развития кровотечений, либо связаны с возрастным состоянием их здоровья, либо принимают препараты, оказывающие противоположное действие [56,61,75,110,189]. Следовательно, рекомендуется выполнять более тщательное наблюдение за такими больными, чтобы максимизировать их ВТД [185].

Некоторые пациенты, длительно получающие варфарин, представляют проблему, поскольку демонстрируют неожиданные флуктуации ответа на дозу препарата. Такие внезапные скачки могут быть следствием ряда причин, включающих в себя неаккуратный контроль МНО, изменения количества получаемого витамина К в диете, изменения адсорбции витамина К или варфарина, изменения метаболизма варфарина (например, при заболеваниях печени или под влиянием лекарственных средств) [138,148,159-131].

Взаимосвязь приема лекарственных препаратов и метаболизм варфарина рассматривалась во многих исследованиях [183-185,190,203]. Помимо метаболических взаимодействий, препараты, хорошо связывающиеся с белками, могут вытеснять варфарин из сывороточного альбумина и вызывать увеличение МНО [56-99-100,108]. Это приводит к сложности подбора правильной дозировки и подчёркивает необходимость мониторинга МНО; когда начинается лечение препаратом, который известно взаимодействует с варфарином, контроль МНО учащается или корректируется доза, пока не будет найдена новая идеальная дозировка. Многие широко используемые антибиотики, такие как метронидазол или макролиды, значительно повышают эффект варфарина за счёт снижения метаболизма его в организме. Другие антибиотики широкого спектра действия могут уменьшить количество нормальной бактериальной флоры в кишечнике, которая производит большое количество витамина К, что усиливает эффект варфарина [16-19,32-35,104,119].

Большой интерес для исследователей представляют пациенты, получающие амиодарон [56,120,126,148,155,166-168]. Меньшая терапевтическая доза варфарина для больных, принимающих данный антиаритмический препарат, была вполне ожидаемым результатом [187,200]. 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 [142,162,207].

Значимую зависимость характеристик периода титрации варфарина от курения подтверждают многие авторы [49,61,72,126]. 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 A<sub>2</sub>, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови [49,126]. Вместе с тем курение также потенцирует влияние мутаций генов, кодирующих факторы свертывания, за счет чего авторы обнаружили феномен: алгоритм подбора дозы варфарина зависит от фактора курения [72].

Сообщается, что некоторые пищевые продукты также взаимодействуют с варфарином [16-18,51,100]. Пища, которая содержит большое количество витамина К, снижает эффект препарата [17,18,100].

Активность щитовидной железы также влияет на эффективность варфарина [97-99,153,199-203]; гипотиреоз делает пациентов менее чувствительными к лечению варфарином [200-202], в то время как гипертиреоз повышает эффект антикоагулянта [97,98,199]. Предполагают

несколько механизмов такого эффекта, в том числе изменения в скорости распада факторов свёртывания крови и изменения в метаболизме варфарина [199,217].

Чрезмерное употребление алкоголя также влияет на метаболизм варфарина [18,34,50,212]. Поэтому пациенты должны избегать чрезмерного употребления алкогольных напитков при приёме данного антикоагулянта. Причем стоит отметить, что однократный прием алкоголя усиливает действие НАКГ, а хроническая алкогольная интоксикация, напротив, ослабляет эффект варфарина [192,212].

#### ***1.4. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий***

Качество жизни, по определению ВОЗ, - это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии [7,10,21,27-30,218].

Первые упоминания о наличии психических расстройств и изменению показателей качества жизни (КЖ) у больных, страдающих фибрилляцией предсердий, относятся к концу XX столетия [182,188,197,206,218]. Однако вплоть до настоящего момента имеются лишь единичные работы, посвященные комплексному исследованию этих психопатологических проявлений [182,197,206].

В качестве основного метода исследования психической патологии у больных ФП используется психометрический с применением различных международных валидизированных шкал. Соответственно характеристики психопатологических расстройств ограничиваются перечислением отдельных симптомов: тревога, соматизация и т.п. [44-46,58,73-74,188] и оцениваются авторами в пределах психологических (внутренняя картина болезни) или социальных (качество жизни) феноменов [44,74,188].

При обследовании больных с ФП часть исследователей обращают внимание на нозогенные тревожно-фобические реакции, обнаруживающиеся

более чем у половины таких пациентов на фоне эпизодов пароксизмов аритмии [27-30,58,188,197,206,218].

В других работах констатируется наличие депрессивных и ипохондрических расстройств при ФП [10,20,36,39]. При этом исследование особенностей течения аритмии, сопровождающейся депрессиями, сводится к фиксации длительности и частоты наблюдающихся пароксизмов фибрилляций [36,39,188].

По данным одного из последних исследований [182], установлено существенное ухудшение суммарного показателя КЖ больных с ФП по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения касались неприятных ощущений в области сердца (сердцебиения, перебои в работе сердца). В то же время развитие ФП приводило к снижению КЖ пациентов в связи с повышением расходов, связанных с лечением, и наличием побочных эффектов от применяемых препаратов. В данном исследовании установлена достоверность различий в показателях качества жизни в зависимости от формы аритмии – выявлено, что при пароксизме ФП суммарный показатель КЖ лучше, чем в случае развития персистирующей и постоянной формы фибрилляции. Причем у больных с постоянной формой ФП чаще возникали приступы одышки, их более беспокоили общая слабость и утомляемость [197].

Качество жизни больных ФП существенно отличается в зависимости от пола. В исследовании СТАФ было установлено, что у женщин показатели качества жизни значительно ниже, чем у мужчин, не смотря на сопоставимость тяжести болезни [206]. Больше снижение качества жизни у женщин, в отличие от мужчин с ФП было также установлено в исследовании RACE, и в данном случае эти отличия не зависели от выбранной стратегии лечения [218].

Актуальным остается вопрос о влиянии выбранной стратегии лечения на улучшения качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий. В большинстве исследований доказано улучшение качества жизни у больных с

выбранной стратегией контроля частоты сердечных сокращений в отличие от восстановления ритма [44-46,58,73-74,206]. Но некоторые авторы сообщают, что восстановления синусового ритма у больных с постоянной ФП было связано с улучшением качества жизни по сравнению с теми пациентами, у которых ритм не восстанавливался [45,46]. Причем, при восстановлении ритма рекомендовалось выбирать нефармакологический подход с целью положительного влияния на КЖ пациентов [58,73]. Когда клинические исследования приходят к противоположным выводам, как в данном случае, когда такие выводы имеют существенное клиническое влияние, необходима тщательная оценка соотношения риск-польза [74,206].

Для получения сопоставимых данных о качестве жизни пациентов и их дальнейшего применения в клинической практике пользуются стандартными инструментами оценки КЖ, которыми являются опросники (индексы и профили). В США и Европе созданы специальные центры, занимающиеся разработкой таких опросников [27-29,39,40].

Опросники можно разделить на две большие группы - общие и специальные.

Общие опросники применяют для оценки КЖ как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях. Этот вид опросников имеет широкий охват компонентов КЖ. С их помощью проводят исследование норм КЖ в здоровой популяции в сравнении с особенностями, которые имеются при различных заболеваниях. Некоторые общие опросники позволяют описать общее состояние здоровья в виде профиля (короткая форма SF-36, МНР-Ноттингемский профиль здоровья, SIP-профиль), которые в настоящее время наиболее часто используются в клинических исследованиях во всем мире [10,58,74]. Другие позволяют определить конкретную цифровую характеристику или индекса (индекс здоровья Rosser, Индекс благополучия, Euro-QoL) и используются для проведения фармакоэкономических расчетов [58,182,197].

Специальные опросники являются наиболее чувствительными для конкретного заболевания, так как содержат специфические для них компоненты. С их помощью оценивается какая-либо одна категория КЖ (физическое или психическое состояние), или оценка КЖ при конкретном заболевании, или оценка определенных видов лечения. В настоящее время разработаны стандартные опросники для большинства заболеваний.

В последнее время отмечается повышенный интерес к оценке качества жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [178]

Профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий занимает центральное место в улучшении качества жизни пациентов. Однако по некоторым данным, только 10% врачей считают, что антикоагулянтная терапия оказывает существенное влияние на КЖ [48,82,181,206].

На ранних стадиях лечения оральные антикоагулянты оказывают положительное влияние на показатели качества жизни [48,206], но при долгосрочном их приеме КЖ пациентов с ФП снижается, что связано в первую очередь с неудобством посещения клиники, необходимостью коррекции дозы варфарина при изменениях МНО и ограничением образа жизни (например, диета и алкоголь) [58,73-74,169]. В то же время, существуют работы, авторы которых опровергают это мнение и утверждают, что длительный прием варфарина у больных с ФП достоверно снижает выраженность депрессии, улучшает эмоциональный фактор, улучшает показатели качества жизни [21,40,62,82,178].

Врачи и их пациенты должны быть уверены, что обеспокоенность по поводу ухудшения КЖ не должна играть значительную роль в принятии решения об использовании антикоагулянтов при ФП [181,182,188,218].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 - исследовалась взаимосвязь клинических и лабораторных, в том числе генетических, характеристик и особенностей индивидуального подбора дозы антикоагулянта (варфарина) у больных фибрилляцией предсердий.

Во второй части – анализировалось изменение качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от системы наблюдения и режима антикоагулянтной терапии.

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

В работе принимали участие пациенты, находящиеся под наблюдением в отделении кардиологии «Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ». В исследование включались больные отделения, согласившиеся на участие в данном наблюдении.

Критериями включения являлись -

- документированная фибрилляция предсердий,
- наличие не менее 2 факторов 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).
- не применение варфарина на момент госпитализации в стационар и в течение полугода ранее,
- согласие пациента на участие в данном исследовании.

К критериям исключения относились

- острый коронарный синдром в настоящее время или в анамнезе в течение 1 года,
- гемодинамически значимые поражения клапанов сердца,
- признаки органического поражения ЦНС,
- некорригируемая артериальная гипертензия,
- стенокардия напряжения IV ФК,
- нарушение функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз),
- злоупотребление алкоголем или наркотическими и психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе,
- психические расстройства,
- любые онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе,
- любые другие серьезные заболевания, которые могут повлиять на продолжительность жизни пациента и качество его жизни,
- наличие других показаний к применению варфарина,
- противопоказания к назначению непрямых антикоагулянтов,
- отказ от участия в исследовании.

Всего в наблюдении согласилось принять участие 124 пациента отделения кардиологии.

Возраст обследованных - от 48 до 82 лет, средний возраст - 66 лет. Постоянная форма фибрилляции предсердий отмечалась у 43 человек, и

персистирующая – у 81 чел. Длительность диагностированной фибрилляции предсердий от 1 года до 46 лет. У 36 человек, помимо ФП, на обычной ЭКГ отмечались другие формы нарушения ритма (желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы).

В качестве клинико-демографических характеристик у исследуемых использовались следующие данные - пол, возраст, форма и длительность фибрилляции предсердий, наличие перенесенных инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе, наличие основных сопутствующих заболеваний (патология щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, желчнокаменная болезнь), функциональный класс сердечной недостаточности, наличие артериальной гипертензии, прием амиодарона, курение.

Из включенных в исследование АГ была диагностирована у 121 пациента, ИБС – у 99 пациентов, в том числе с перенесенным инфарктом миокарда – у 50 больных. Сердечная недостаточность II ФК у 58 человек, III ФК – у 63, у 3 человек – сердечная недостаточность не была диагностирована. Сахарный диабет II типа имели 16 пациентов

Ишемический инсульт или ТИА перенесли – 40 больных, а у 34 человек имелась хроническая ишемия головного мозга. Варикозная болезнь нижних конечностей имелась в анамнезе у 34 пациентов, поражение щитовидной железы – у 61, причем диффузное увеличение железы и наличие узловых образований встречалось у 48,5% и 23,5% соответственно. Ожирение, в соответствии с известным определением ВОЗ 2006г диагностировано у 44, желчнокаменная болезнь – у 62 исследуемых. Курили на момент исследования 18 человек. Амиодарон принимали 60 пациентов (табл.1).

Таким образом, наши пациенты имели весьма 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.

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
Другие нарушения ритма помимо ФП		36 (29%)
Артериальная гипертензия		121 (97,6%)
ИБС		99 (79,4%)
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 или ТИА		40 (32,3%)
Перенесенные инфаркты миокарда		50 (40,3%)
ХИГМ		28 (22,6%)
Варикозная болезнь н/конечностей		34 (27,4%)
Патология щитовидной железы		61 (49,2%)
Ожирение		44 (35,5%)
Желчнокаменная болезнь		62 (50%)
Курение		18 (14,5%)
Прием амиодарона		60 (48,4%)

В стационаре фиксировались демографические, анамнестические данные пациента.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторно-инструментальное обследование: пульс, артериальное давление, физикальные данные, общий анализ крови, коагулограмма, биохимический

анализ крови, общий анализ мочи, регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, доплероэхокардиография (ДЭХОКГ).

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе BeckmancoulterAct 5 diff (США), и включал в себя определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, величины гематокрита и эритроцитарных индексов (МСV, МСН, МСНС), исследование лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов.

Биохимический анализ крови выполнялся для всех пациентов централизованно с помощью биохимического анализатора HITACHI-911 (Япония) и иммунохемилюминисцентной системы IMMULITE 1000 (Siemens, США), и включал в себя определение: глюкозы крови, мочевины, креатинина, липидограммы, трансаминаз, общего билирубина, щелочной фосфотазы, ГГТ, амилазы.

Регистрация электрокардиограммы проводилась на аппарате ECG-9620 NINON KONDEN.

Выполнение ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, щитовидной железы выполнялось на аппарате «СОНОМЕД 400В».

Проведение доплероэхокардиографии проводилось при использовании аппаратов Alka-1700, УЗИ-система Viviol-3 PRD, Sonoline J-40, при этом оценивались размеры полостей сердца, толщина миокарда, состояние перегородок и клапанного аппарата.

Все обследования проводились на добровольной основе с согласия участников исследования и были одобрены к проведению локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

После проведенного обследования пациентам назначался варфарин. До включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Подобранная 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.

Во время пребывания в стационаре пациенту подбирали индивидуальную дозу антикоагулянта (Варфарин Никомед, «Nyscomed»), которым обеспечивала клиника, а при амбулаторном наблюдении пациент приобретал его за свой счет в розничной сети. Это были пластиковые флаконы по 50 и 100 таблеток в дозировке 2,5 мг, всегда одной фармакологической фирмы. Необходимо подчеркнуть, что препарат нам как исследователям не предоставлялся бесплатно. Коммерческая марка препарата была определена на основании того, какой из препаратов варфарина имелся в нашей клинике в это время для стационарного лечения пациентов, так как это позволяло наиболее просто рекомендовать этот препарат при выписке пациента.

Режим приема варфарина соответствовал современным рекомендациям - один раз в сутки в фиксированное вечернее время (17.00–19.00 часов). Доза препарата подбиралась каждому пациенту индивидуально под контролем МНО и корректировалась по уровню гипокоагуляции. Первые 2 дня пациенты принимали насыщающую дозу препарата - две таблетки (5мг) однократно, МНО определялось утром на 3 день. При значении МНО <1,5 – увеличивали суточную дозу на  $\frac{1}{2}$  таблетки; при МНО 1,5 – 2,0 – увеличивали суточную дозу на  $\frac{1}{4}$  таблетки; при МНО 2,0 - 3,0 – дозу препарата не изменяли; при МНО 3,0 – 4,0 – суточную дозировку варфарина уменьшали на  $\frac{1}{4}$  таблетки; а при МНО > 4,0 – рекомендовано было пропустить 1 прием, а затем суточную дозу препарата уменьшить на  $\frac{1}{2}$  таблетки. Далее МНО определяли ежедневно в течение 2 дней. На 5-ый день действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимал более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.

Все пациенты получали регулярную терапию основного заболевания в соответствии со стандартами лечения данной патологии.

В последующем была определена подгруппа пациентов, которые приняли участие в анализе генетических особенностей подбора дозы варфарина.

Учитывая индивидуальность генетической структуры различных популяций, в исследование включались только лица европеоидной расы, проживающие на территории г. Саратов и Саратовской области и не являющиеся родственниками.

Группа состояла из 56 пациентов (26 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет (средний возраст 66 лет), которые находились на стационарном лечении в отделение кардиологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ в период с августа по декабрь 2013 года. Индекс по шкале вероятности развития тромбозов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у данной группы пациентов составлял от 2 до 6.

Пациентам выполнялся забор крови на генетический полиморфизм чувствительности к варфарину. Фармакогенетический тест представляет собой процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ. Исследование полиморфизма генов проводилось методом пиросеквенирования ДНК с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24». ДНК выделялась из лейкоцитов венозной крови пациентов с помощью набора AxyPrepBloodGenomicDNAminiprepKit (производство AxygenScientific, США, кат. № AP-MIN-BL-GDNA-50). Кровь пациентов забиралась в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА-Na<sub>2</sub>. Концентрацию выделенной ДНК определяли на спектрофотометре Picodrop 200 (Picodrop, Великобритания). Для проведения ПЦР и пиросеквенирования использовали наборы реагентов для детекции генетических полиморфизмов серии «АмплиСенс® Пироскрин» (производство ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Анализ проводился с помощью диагностического набора "Фарма-скрин-Варфарин".

При фармакогенетическом анализе крови определялся полиморфизм следующих генов– VKORC1, цитохрома CYP2C9, CYP4F2 и GGCX, так как полиморфизм именно этих генов, главным образом, оказывает влияние на биотрансформацию варфарина.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ для персонального компьютера Microsoft Excel 2003-2007, Statistica 6.0. 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). В случае, если распределение значений в выборках отличалось от нормального, для статистической обработки использовались методы непараметрического анализа (коэффициент Kendall, Gamma).

Для сравнения выделенных групп также применялись таблицы сопряженности, критерии Хи-квадрат (Chi-Square) и Фишера (Fisher). Для анализа сочетанного «влияния» нескольких факторов на количественный признак использовался многофакторный дисперсионный анализ «MANOVA».

### ***1.2. Динамика показателей качества жизни в зависимости от системы наблюдения за пациентом и режима антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий***

Первая часть работы была посвящена изучению изменений показателей качества жизни больных с фибрилляцией предсердий при различных системах наблюдения за пациентом.

В исследовании принимали участие пациенты, находящиеся под наблюдением в отделении кардиологии «Клинической больницы им.

С.Р.Миротворцева СГМУ» с фибрилляцией предсердий. Исследуемые были распределены на 2 группы.

Основную группу составляли пациенты, которые принимали участие в международных клинических исследованиях, проходящих на базе данной клиники.

Международные клинические исследования (МКИ), в котором принимали участие пациенты основной группы, как важный компонент включали в себя подбор оптимальной терапевтической дозы антикоагулянта в зависимости от изменения международного нормализованного отношения (МНО). В течение этих исследований пациенты находились под наблюдением в отделении кардиологии КБ им. С.Р.Миротворцева. Визиты в рамках МКИ в основном включали в себя рутинное обследование пациентов, определение МНО, рекомендации по приему варфарина. Протоколы данных исследований были доступны в открытой печати. После выхода из МКИ контроль дозы варфарина осуществлялся в условиях поликлиники по месту жительства.

В контрольную группу входили больные отделения кардиологии Клинической больницы им. С.Р.Миротворцева СГМУ, имеющие диагностированную фибрилляцию предсердий, но никогда не принимавшие участия в клинических исследованиях.

Критериями включения для основной группы являлись –

- документированная фибрилляция предсердий,
- завершение участия в международном клиническом исследовании на базе КБ им. С.Р.Миротворцева продолжительностью не менее года,
- согласие пациента на участие в данном исследовании и регулярный прием варфарин не менее 6 месяцев.

Критерии исключения –

- острый коронарный синдром в настоящее время или в течение последнего года,
- гемодинамически значимые поражения клапанов сердца,



- признаки органического поражения ЦНС,
- некорригируемая артериальная гипертензия,
- стенокардия напряжения IV ФК,
- злоупотребление алкоголем или наркотическими и психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе,
- психические расстройства,
- явный когнитивный дефицит,
- любые онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе,
- любые другие серьезные заболевания, которые могут повлиять на продолжительность жизни пациента и качество его жизни,
- противопоказания к назначению варфарина,
- отказ от участия в исследовании,
- факторы, очевидно предполагающие низкую приверженность к лечению и частые госпитализации.

Основная группа состояла из 79 человек, в возрасте от 48 до 82 лет, средний возраст - 69 лет, которые в течение последних 3 дней вышли из международного клинического исследования продолжительностью не менее года. Среди исследуемых 51 женщина и 28 мужчин. Длительность диагностированной фибрилляции предсердий от 1 года до 46 лет. Артериальная гипертензия отмечалась у 77 человек, перенесенные инфаркты миокарда у 26. Сахарный диабет 2 типа, варикозная болезнь и ожирение встречались у 9, 21 и 24 пациентов соответственно. Сердечная недостаточность III ФК была диагностирована у 54 человек, II ФК – у 24, у 1 больного признаков сердечной недостаточности не отмечалось.

Контрольную группу в исследовании составляли 33 пациента в возрасте от 48 до 76 лет, средний возраст – 64 года. Соотношение мужчин и женщин 1:2,5. Длительность аритмии от 1 года до 15 лет. Артериальная гипертензия и инфаркт миокарда встречались в 32 и 17 случаях соответственно. Перенесенные инсульты и транзиторные ишемические атаки

в анамнезе имели 12 человек. Сахарный диабет 2 типа встречался у 7 пациентов, варикозная болезнь – у 9 и ожирение - у 10 человек (табл. 2).

**Таблица 2.**

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

Показатели		Основная группа n = 79	Контрольная группа n= 33
Средний возраст		69 лет	64 года
Пол	Женский	65%	70%
	Мужской	35%	30%
Форма ФП	Персистирующая	56%	52%
	Постоянная	44%	48%
Длительность ФП		От 1 года до 46 лет	От 1 года до 15 лет
Артериальная гипертензия		98%	96%
Инфаркт миокарда в анамнезе		33%	31%
Инсульты или ТИА в анамнезе		31%	35%
Сахарный диабет 2 типа		12%	13%
Варикозная болезнь		26%	27%
Ожирение		30%	21%
Сердечная недостаточность	нет	1,2%	-
	II ФК	30%	43%
	III ФК	68,8%	57%

Группы были сопоставимы по основным клиническим показателям.

Уровень качества жизни определялся с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). По данному опроснику отдельно оценивались физический и эмоциональный компонент здоровья. При заполнении опросника оценивались следующие шкалы - физическое функционирование (PF), ролевое (физическое) функционирование (RP), боль (P), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное функционирование (RE),

психологическое здоровье (МН). Каждый показатель определялся в баллах от 0 до 100.

При опросе всех больных дополнительное внимание уделялось возможным серьезным нежелательным явлениям, которые могли произойти за время наблюдения.

Анкетирование пациентов проводилось в утреннее время суток, при дневном освещении, после 30-минутного отдыха.

Первое определение показателей качества жизни проводилось у основной группы сразу после выхода из МКИ. В контрольной группе - при выписке пациента из стационара. Повторные - через три и шесть месяцев амбулаторного наблюдения в поликлинике. Амбулаторный контроль МНО в большинстве случаев проводился каждые 1-2 месяца.

Во второй части исследования принимали участие 65 пациентов, которые были распределены на две группы в зависимости от принимаемого ими антикоагулянтного препарата – варфарина или новых антикоагулянтов (НОАК).

Первую группу наблюдения составляли пациенты с ФП (n=33; возраст от 48 до 76 лет) находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, поступившие в больницу по неотложным показаниям. Во время стационарного лечения пациентам был назначен варфарин и была подобрана его оптимальная доза. После выписки из стационара контроль дозы варфарина осуществлялся амбулаторно в поликлинике по месту жительства, либо в поликлинике КБ им. С.Р. Миротворцева. В рамках нашего исследования определение МНО проходило в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, не менее 1 раза в месяц, с изменением дозировки препарата при необходимости. Кроме того, визиты пациентов включали в себя обязательный контакт с врачом с выявлением возможных нежелательных явлений с момента прошедшего визита.

Критериями включения для данной группы являлись

- документированная неклапанная ФП,
- согласие пациента на участие в данном исследовании,
- самостоятельное приобретение в аптеках лекарств,
- регулярный прием варфарина в подобранной индивидуальной для пациента дозе в течение минимум 6 месяцев.

Вторую группу наблюдения составляли пациенты с ФП (n=32; возраст от 44 до 77 лет) находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, которым после прекращения введения прямых антикоагулянтов (гепарин, эноксапарин, фраксипарин) был рекомендован постоянный прием НОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) и предложено продолжить амбулаторное наблюдение в КБ им. С.Р. Миротворцева. Назначение и выбор «нового» антикоагулянта проводился независимо лечащим врачом с учетом, в том числе, социальных факторов, при этом больной принимал осознанное решение о материальных расходах по длительному приобретению НОАК. В этой связи социальный статус в группе НОАК оказался значимо выше (уровень доходов пациентов или их ближайших родственников и т.п.). Поскольку такая несопоставимость групп отражает реальное положение дел в этой сфере, мы посчитали допустимым исследование при данных условиях (табл. 3).

Критериями включения являлись

- наличие документированной неклапанной фибрилляции предсердий,
- отсутствие регулярной антикоагулянтной терапии до поступления,
- согласие пациента на участие в исследовании,
- регулярный прием препарата из группы «новых» оральных антикоагулянтов в течение не менее 6 месяцев.

Критерии невключения были аналогичны приведенным выше.

Таблица 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)
АГ, n (%)		28 (84,8)	29 (90,6)
ИМ в анамнезе, 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)

Определение показателей качества жизни 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). Данные представлены в виде среднего (M), медианы (Me), квартили (Q). В зависимости от распределения данных при сравнении групп использовался дисперсионный анализ ANOVA и критерий Wilcoxon. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3.**

#### **Взаимосвязь индивидуальной терапевтической дозы варфарина, длительности ее подбора и амплитуды колебаний МНО с клиническими, инструментальными и лабораторными характеристиками больных с фибрилляцией предсердий**

Основным показателем подбора дозы варфарина является его окончательная терапевтическая дозировка, с которой мы и начали проведение исследования, однако для повседневной врачебной практики большое значение имеют и другие особенности процесса титрации дозы, анализу которых также посвящен данный раздел.

В качестве клинических характеристик пациентов использовались следующие: пол, возраст, форма и длительность фибрилляции предсердий, наличие перенесенных инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе, наличие основных сопутствующих заболеваний (поражение щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, желчнокаменная болезнь), функциональный класс сердечной недостаточности, степень артериальной гипертензии, прием амиодарона, курение. Из инструментальных и лабораторных показателей учитывались данные доплероэхокардиографии (КДРЛЖ, КСРЛЖ, КДРПЖ, ЛП, ПП, ЗСЛЖ, МЖП), электрокардиографии (QRS, QT, ЧСС), показатели биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, холестерин, глюкоза).

#### **3.1. Взаимосвязь терапевтической дозы варфарина и характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий**

В ходе нашей проведенной работы не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от многих изучаемых клинических характеристик, 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.

Стоит отметить, что по данным литературы применяемая терапевтическая доза варфарина зависела от пола и возраста пациента. А именно, у мужчин отмечалась тенденция к более высокой дозе варфарина, в отличие от женщин, хотя различия не были статистически значимыми. Вероятно, это можно объяснить не столько половыми различиями, как особенностями генетического полиморфизма. При оценке влияния возраста на дозу варфарина была найдена слабая статистически значимая отрицательная корреляция между количеством прожитых лет и величиной дозы. Увеличение антикоагулянтного эффекта варфарина с возрастом может быть связано с фармакокинетическими или фармакодинамическими факторами. Клиренс рацемического варфарина может оставаться неизменным или уменьшаться в соответствие с количеством прожитых лет. Предполагается, что различия в клиренсе S-варфарина у пожилых людей с возрастом не изменяется по сравнению с молодыми. В то же время, клиренс R-варфарина может незначительно снижаться. Таким образом, с возрастом обычно необходимо подбирать меньшую терапевтическую дозу варфарина для пациента. Не смотря на всё вышеизложенное, в нашей работе статистически значимых различий с данными клиническими характеристиками получено не было (табл. 4).

**Таблица 4.**

**Зависимость подобранной дозы варфарина от пола и возраста пациента  
(Me; Q)**

Характеристика лечения варфарином	Пол		Возраст		
	мужчины	женщины	До 60 лет	60-69 лет	70 и старше
Терапевтическая доза, мг	4,3 3,6/5.2	3.9 3,5/4.4	3,6 3,0/4,1	4,7 3,9/5,4	4,0 3,3/4,8

В ходе исследований была выявлена существенная зависимость между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона ( $p < 0,00001$ ), что было вполне ожидаемым результатом. Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон терапевтическая доза варфарина была меньшей,  $Me = 3,0$  мг (2,5/3,5), чем для пациентов, не принимающих амиодарон,  $Me = 5,0$  мг (4,5/6,0). Данную взаимосвязь можно объяснить следующим образом. Варфарин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450. Амиодарон относится к ингибиторам CYP2C9, усиливает действие варфарина за счет ингибирования метаболизма S- и R-изоформ препарата. 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.

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.

Также обращало на себя внимание, что значения МНО быстрее достигали целевых значений в период одновременного приёма варфарина и амиодарона.

Для пациентов с ожирением адекватной оказалась более высокая доза варфарина ( $Me = 5,1$  (4,4/5,7)), чем для больных без ожирения ( $Me = 3,5$  (3,1/4,0)) -  $P = 0,003$ . Данный факт можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Однако по литературным данным статистически значимой корреляции между дозой варфарина и площадью поверхности тела обнаружено не было.



Нельзя исключить и роль наличия стеатоза печени, который нередко сопровождается ожирением, в увеличении дозы препарата и изменении его метаболизма. Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. В связи с чем у пациентов с заболеваниями печени необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина также достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда -  $P = 0,04$ . У пациентов, перенесших инфаркт доза оказалась меньшей против пациентов, не имеющих в анамнезе повреждений миокарда – Ме 3,6 и 4,3 соответственно. 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. 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. 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. Следовательно, дать недвусмысленное теоретическое обоснование нашим результатам пока затруднительно, хотя не учитывать их в практике нельзя.

При двухфакторном анализе отмечено существенное влияние на величину дозы, как отдельно взятых факторов, «ожирение» и «перенесенный инфаркт миокарда», так и их сочетанное влияние ( $p < 0.05$ ). 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. Подобные результаты были получены нами впервые.

Также рассматривалось влияние курения на терапевтическую дозу варфарина. 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 А<sub>2</sub>, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови. Не смотря на это, у курящих пациентов в нашей группе исследования среднее значение максимального МНО оказалось выше (Me=3,92), чем у некурящих (Me=2,78); а также выявлены большие колебания значений МНО, в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется меньшая доза антикоагулянта, чем не курящим (3,9 и 4,8, что, казалось бы, противоречит теоретическому объяснению данной закономерности. 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.

Значимые влияния клинических характеристик на подбор дозы варфарина представлены в таблице №5.

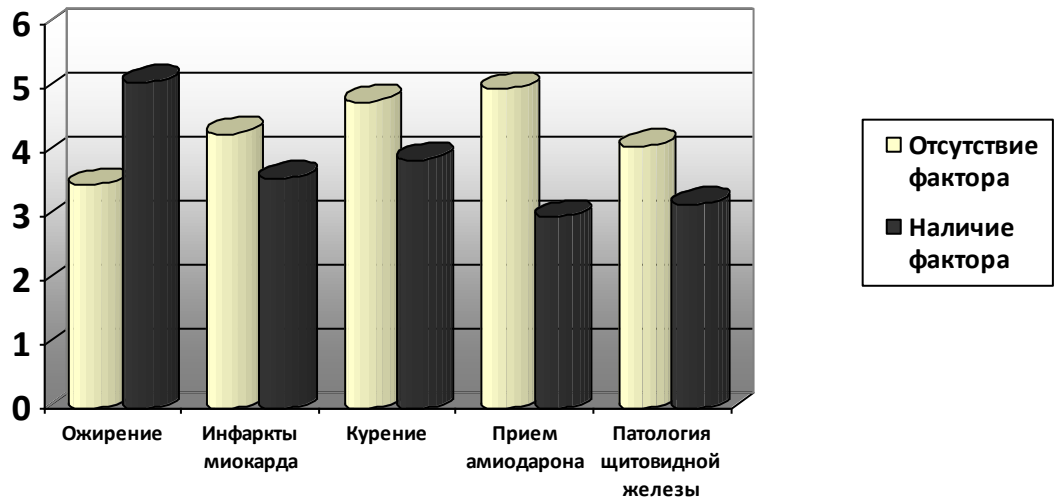
**Таблица 5.**

**Взаимосвязь терапевтической дозы варфарина от клинических факторов (Me; Q)**

Фактор	Терапевтическая доза варфарина, мг	
	Отсутствие фактора	Наличие фактора
1	2	3
Ожирение	3,5 (3,1/4,0)	5,1 (4,4/5,7)

1	2	3
Инфаркт миокарда в анамнезе	4,3 (3,7/4,8)	3,6 (3,0/4,0)
Курение	4,8 (4,0/5,2)	3,9 (3,3/4,1)
Прием амиодарона	5,0 (4,5/6,0)	3,0 (2,5/3,5)
Патология щитовидной железы*	4,1 (3,5/4)	3,2 (2,9/4,0)

*Примечание: \* - данная закономерность значима опосредованно через достоверность различий МНО*



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

При изучении связи терапевтической дозы варфарина с лабораторными характеристиками – показателями биохимического анализа крови, данных ЭКГ и ДЭХОКГ – значимых изменений получено не было.

### ***3.2. Взаимосвязь амплитуды колебаний МНО при подборе терапевтической дозы варфарина с клиническими факторами***

Рассматривать в качестве характеристики подбора дозы варфарина только терапевтическую дозу, вне связи с амплитудой колебаний МНО при титрации и длительностью ее подбора, не совсем оправдано.

Установлены статистически значимые различия между максимальным значением МНО и патологией 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 современных научных позиций объяснение данной закономерности затруднено. 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. В связи с вышесказанным предполагалось, что наличие узловых образований в щитовидной железе, вероятно связанное с субклиническим повышением ее функции, приведет к меньшей терапевтической дозе варфарина, однако функция щитовидной железы у пациентов нашей выборки не была нарушена по результатам определения гормонального фона (тиреотропный гормон, свободный тироксин).

В ходе проведенной статистической обработки данных была установлена высокая достоверность различий максимального значения МНО у курящих и некурящих пациентов ( $p<0,0001$ ). У курящих МНО достигало существенно больших значений, чем у некурящих. Вероятно, табачный дым оказывает токсическое действие на стенки сосудов, что в свою очередь может вызывать дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем организма. Из вышесказанного можно получить частичное объяснение, почему у курящих пациентов больше колебания значений МНО.

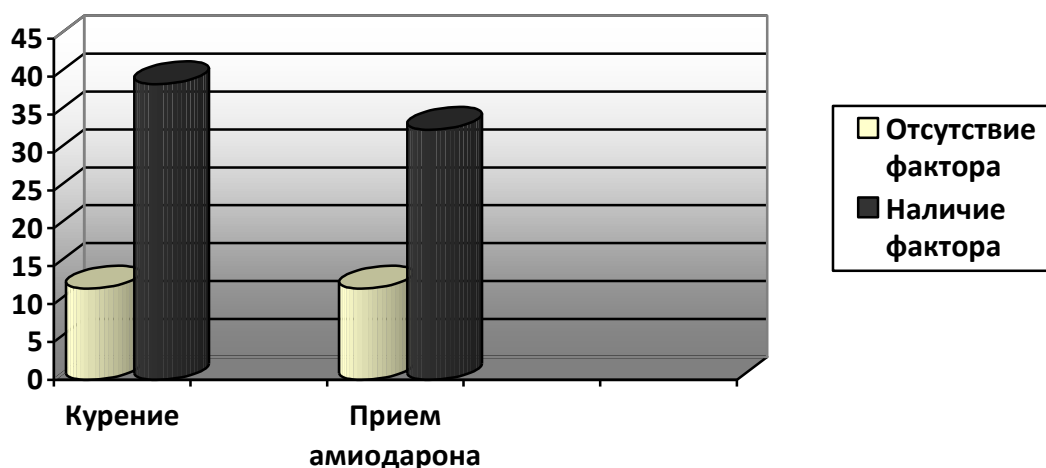
### ***3.3. Взаимосвязь длительности подбора терапевтической дозы варфарина с клиническими факторами***

При исследовании связи длительности подбора дозы варфарина с клиническими характеристиками пациентов, установлена значимая

зависимость с такими показателями как, наличие курения и приема амиодарона.

В ходе проведенной статистической обработки данных была установлена высокая достоверность различий длительности подбора адекватной дозы варфарина у курящих и некурящих пациентов ( $p < 0,0001$ ). У курящих МНО достигало существенно больших значений, и амплитуда колебаний МНО была значительно выше, чем у некурящих, о чем указывалось выше. Вероятно, большими колебаниями МНО и можно объяснить тот факт, что курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина.

Кроме изложенного выше о влиянии приема амиодарона на величину подобранной дозы варфарина, выявлена значимая связь 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) (табл. 6, рис. 2)



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

Таблица 6.

**Зависимость сроков подбора адекватной дозы варфарина в днях от курения и приема амиодарона (Me; Q)**

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)

*Примечание: \* - данная закономерность значима ( $p < 0,05$ )*

Таким образом, при назначении пациентам с фибрилляцией предсердий варфарина целесообразно учитывать не только пол, возраст больного и инсульты в анамнезе, но и наличие ожирения, поражения щитовидной железы, вредных привычек (таких как курение), и сопутствующую терапию, в частности, применение амиодарона. Данные знания могут помочь врачу предполагать оптимальную терапевтическую дозу варфарина у конкретного пациента, а также, возможно, уменьшить длительность ее подбора.

#### ГЛАВА 4.

### **Взаимосвязь индивидуальной терапевтической дозы варфарина и длительности ее подбора с генетическими особенностями больных с фибрилляцией предсердий**

В настоящее время генетические особенности расцениваются как ведущий фактор чувствительности пациента к оральным антикоагулянтам, а, следовательно, обуславливающий величину поддерживающей дозы варфарина.

Установлено, что генами, ассоциированными с дозировкой варфарина, являются *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX* и *VKORC1*, что вполне согласуется с механизмом действия и биотрансформацией данного антикоагулянта.

В представленной ниже табл. 7 указаны варианты генотипов полиморфизма изучаемых генов.

Таблица 7

<i>Локус</i>	<i>Продукт</i>	<i>Полиморфизм</i>	<i>rs</i>	<i>Варианты генотипа</i>
VKORC1	Эпоксидредуктаза витамина К	-1639/3673G>A	rs9923231	GG GA AA
CYP4F2	Цитохром CYP4F2	V433M C>T	rs2108622	CC CT TT
GGCX	Гамма-глутамилкарбоксилаза	C>G	rs11676382	CC CG GG
CYP2C9	Цитохром CYP2C9	R144C C>T (CYP2C9*2)	rs1799853	CC CT TT
CYP2C9	Цитохром CYP2C9	I359L A>C (CYP2C9*3)	rs1057910	AA AC CC
CYP2C9	Цитохром CYP2C9	1080C>G (CYP2C9*5)	rs28371686	CC CG GG
CYP2C9	Цитохром CYP2C9	818delA (CYP2C9*6)	rs9332131	AA A/delA delA/delA

Исследуемая 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 (табл. 8, рис. 3)

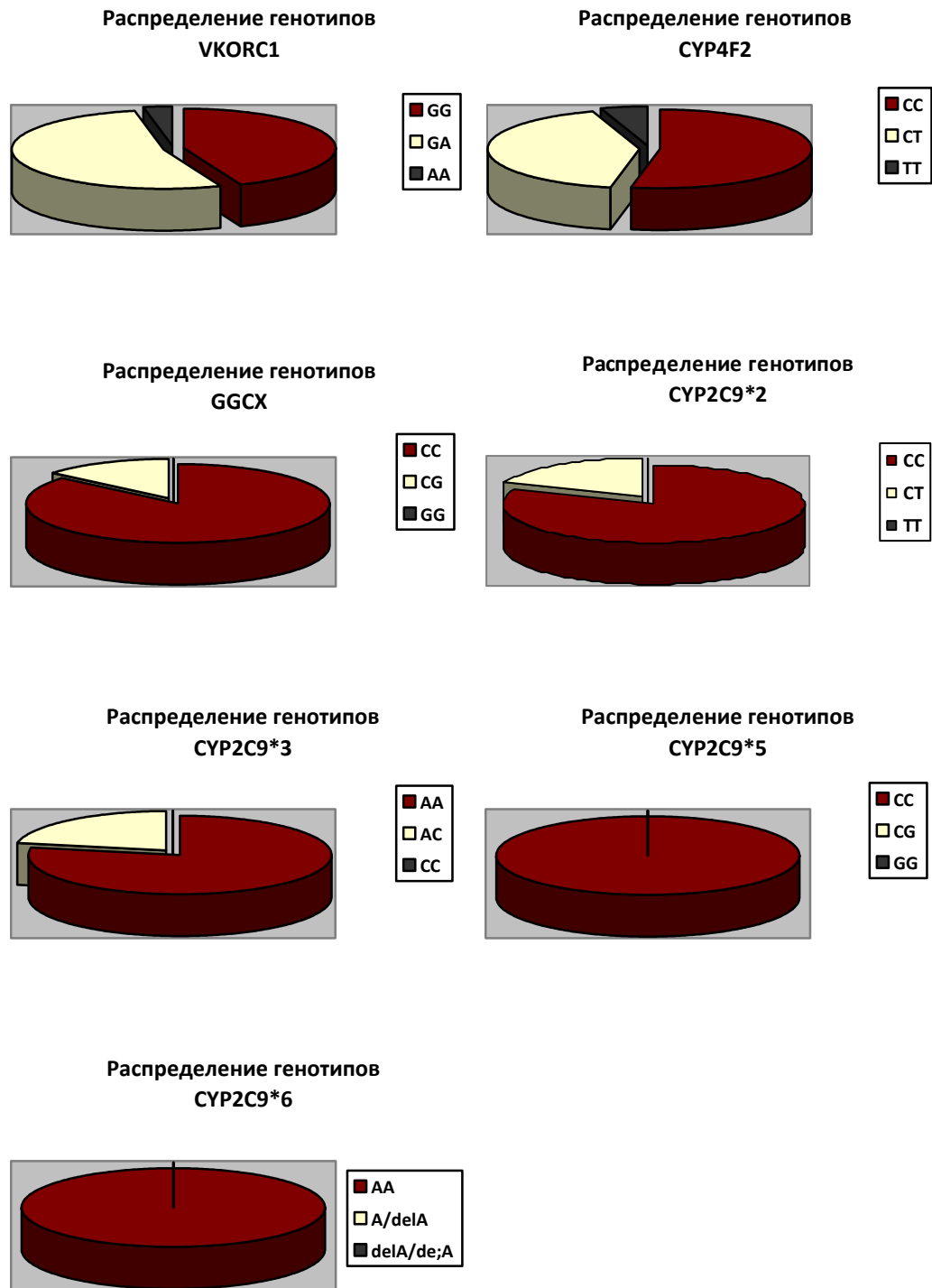
Таблица 8.

**Распределение частот генотипов CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1 у  
обследованных пациентов с ФП и результаты сопоставления с  
частотами в европейской популяции**

Ген	Полиморфизм	rs	Распределение генотипов у обследованных, n (%)		$\chi^2$
VKORC1	-1639/3673G>A	rs9923231	GG	44%	10,3
			GA	53%	
			AA	3%	
CYP4F2	V433M C>T	rs2108622	CC	53%	18,0
			CT	42%	
			TT	5%	
GGCX	C>G	rs11676382	CC	86%	9,8
			CG	14%	
			GG	0%	
CYP2C9	R144C C>T (CYP2C9*2)	rs1799853	CC	81%	9,0
			CT	19%	
			TT	0	
CYP2C9	I359L A>C (CYP2C9*3)	rs1057910	AA	78%	9,0
			AC	22%	
			CC	0	
CYP2C9	1080C>G (CYP2C9*5)	rs28371686	CC	100%	-
			CG	0	
			GG	0	
CYP2C9	818delA (CYP2C9*6)	rs9332131	AA	100%	
			A/delA	0	
			delA/delA	0	

*Примечание:  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат*





**Рис. 3** Распределение генотипов у обследуемых пациентов

В качестве изучаемых характеристик, так же как и в предыдущем разделе работы, рассматривались терапевтическая доза варфарина, колебания МНО и длительность подбора дозы.

Значимой связи полиморфизма изучаемых генов с колебаниями МНО у пациентов при подборе дозы варфарина нами выявлено не было. В

литературе также отсутствуют данные о зависимости стабильности показателей МНО от генетических особенностей пациентов.

В результате проведенных расчетов в нашей работе выявлено, что на подобранную терапевтическую дозы варфарина оказывают значимое влияние аллельные варианты генов *GGCX* и *CYP2C9\*2*.

Гетерозиготы с генотипом *CG* полиморфизма *GGCX* 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 представлено скудно, 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  $p=0,051$ ), что вполне согласуется с данными литературы (табл. 9).

**Таблица 9.**

**Зависимость дозы варфарина и полиморфизма генов *GGCX* и *CYP2C9\*2***

Ген <i>GGCX</i>	$M \pm SD$ , мг		Ген <i>CYP2C9*2</i>	$M \pm SD$ , мг
Варианты генотипа			Варианты генотипа	
<i>CC</i>	$4,5 \pm 1,66$		<i>CC</i>	$4,4 \pm 1,56$
<i>CG</i>	$6,3 \pm 1,25$		<i>CT</i>	$6,125 \pm 1,78$
<i>GG</i> (n=0)			<i>TT</i> (n=1)	6,125

При проведенном статистическом анализе у нашей выборки пациентов достоверных взаимосвязей терапевтической дозы варфарина с иными генетическими особенностями обнаружено не было. По данным других исследователей на чувствительность пациентов к дозе варфарина оказывает влияние различные аллельные варианты генов *VKORC1* и *CYP4F2*. Показано, что у носителей генотипа *AA* по полиморфному маркеру G-1639A

гена *VKORC1* при применении варфарина по стандартной схеме чаще отмечаются кровотечения, выходы за пределы терапевтического диапазона МНО, и при этом меньшая поддерживающая доза варфарина [4,5]. Носителям генотипа *CC* по полиморфному маркеру *V433M* гена *CYP4F2* подбирались более низкие дозы варфарина и в меньший срок по сравнению с больными с генотипами *CT* и *TT* [24,64,65,67,103]. Однако по мнению многих авторов существующих данных недостаточно для использования маркера *CYP4F2* как предиктора дозы варфарина.

В ходе исследования была установлена высокая значимость различий в значениях 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* ( $p=0,027$ ). В литературе имеются данные лишь о влиянии полиморфизма гена *VKORC1* на терапевтическую дозу варфарина, что в нашей работе отмечено не было. В этой связи следует отметить, что впервые получена значимая связь длительности подбора дозы антикоагулянта с генетическими полиморфизмами *VKORC1* (табл. 10).

**Таблица 10.**

**Зависимость длительности подбора дозы варфарина и полиморфизма гена *VKORC1***

Ген <i>VKORC1</i>	М ± SD, дни
Варианты генотипа	
<i>GG</i>	12,5 ± 3,9
<i>GA</i>	9,3 ± 2,9
<i>AA</i> (n=1)	14,0

Различные варианты генов *CYP4F2* и *GGCX* не оказали самостоятельно влияния на длительность подбора варфарина, что собственно частично подтверждает данные большинства других исследователей. Носителям генотипа *CC* по полиморфному маркеру *V433M* гена *CYP4F2* подбирались

более низкие дозы варфарина и в меньший срок по сравнению с больными с генотипами СТ и ТТ [103,121,127-128,156,180]. Однако по мнению многих авторов существующих данных недостаточно для использования данного маркера как предиктора дозы варфарина. Первоначально не было обнаружено влияния носительства генотипов гамма глутамил карбоксилазы (GGCX) на значение подобранной дозы варфарина [103,127]. Однако в последующих работах были выявлены аллельные варианты, которые ассоциировались с более низкими подобранными дозами варфарина: rs12714145 G>A rs12714145 для европейских популяций.

### ***Совместное влияние генотипических и фенотипических факторов***

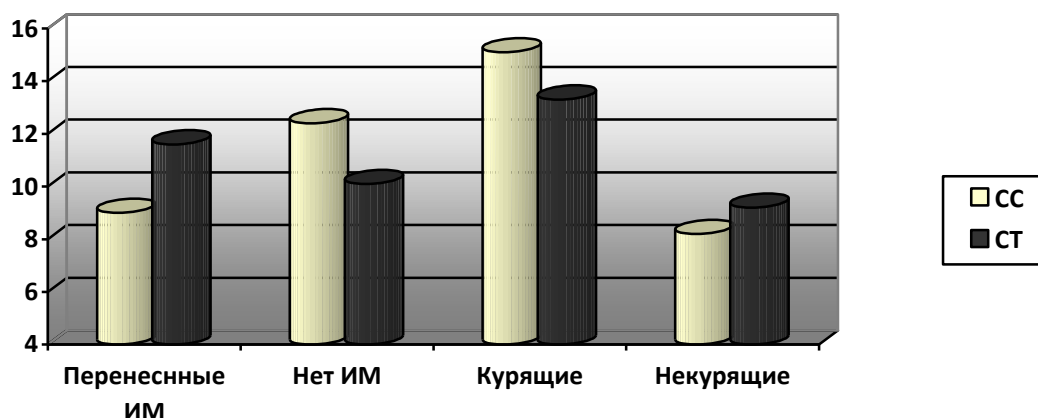
Учитывая выявленные на первом этапе работы взаимосвязи подбора дозы варфарина от клинических факторов, нами принято решение на данном этапе исследования уделить внимание их совместному влиянию полиморфных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1 на характеристики подбора антикоагулянта.

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 как от перенесенного инфаркта, так и от курения. Например, при наличии в анамнезе инфаркта миокарда длительность подбора дозы антикоагулянта была выше у гетерозигот и ниже у гомозиготных аллельных вариантов (табл. 11, рис. 4).

Таблица 11.

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

Генотип	Ген CYP4F2			
	СТ		СС	
Наличие перенесенных инфарктов миокарда, <b>p=0,044*</b>	нет	да	нет	да
М ± SD, дни	10,1 ± 3,07	11,6 ± 3,69	12,4 ± 4,29	9,0 ± 3,16
Курение, <b>p=0,038*</b>	нет	да	нет	да
М ± SD, дни	9,2 ± 2,83	13,3 ± 2,50	8,2 ± 1,55	15,1 ± 3,02



**Рис. 4. Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллели гена CYP4F2 и наличия инфаркта миокарда в анамнезе, а также никотиновой зависимости**

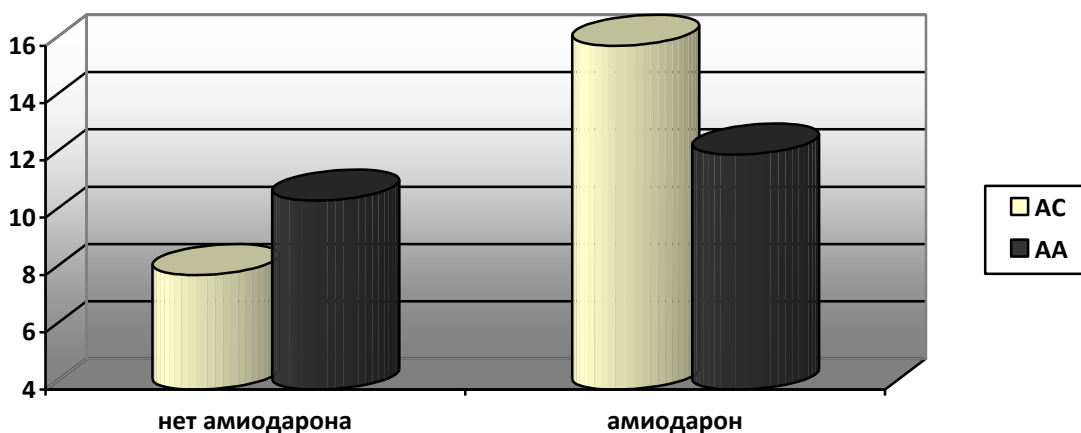
Такая же не однонаправленная зависимость длительности периода подбора дозы от аллельных вариантов гена CYP2C9\*3 выявлена у пациентов, принимающих и не принимающих амиодарон. Прием амиодарона увеличивает количество дней подбора терапевтической дозы варфарина, данная зависимость прослеживается также при взаимосвязи с генотипом и составляет у гетерозигот AC 16,5 ± 3,54, у гомозигот AA 12,2 ± 3,91 дней.

При не приеме данного антиаритмического препарата длительность подбора дозы варфарина меньше у гетерозигот AC, чем у гомозигот (8,0 ± 1,67 и 10,6 ± 3,27 соответственно);  $p=0,030^*$  (табл.12, рис. 5).

Таблица 12.

**Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллели гена и наличия приема амиодарона**

Генотип	Ген CYP2C9*3			
	AC		AA	
Прием амиодарона, $p=0,030^*$	да	нет	да	нет
M ± SD, дни	16,5 ± 3,54	8,0 ± 1,67	12,2 ± 3,91	10,6 ± 3,27



**Рис. 5. Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллели гена CYP2C9\*3 и наличия приема амиодарона**

В ходе исследований не было установлено достоверной значимости при различных аллельных вариантах генов CYP2C9\*5 и CYP2C9\*6 на особенности подбора дозы варфарина. 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,

установлено впервые связь длительности подбора дозы варфарина и аллельных вариантов гена VKORC1. Кроме того, отмечено неоднозначное сочетанное влияние клинических и генетических факторов на сроки, необходимые для достижения целевых значений МНО у конкретного пациента. На основании последнего, очевидно нельзя делать однозначных практических рекомендаций, однако полученные результаты носят принципиальный характер и могут быть основанием для крупномасштабных исследований и пересмотра действующих алгоритмов.

## **ГЛАВА 5.**

### **Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты, в зависимости от системы наблюдения и отношений врач-пациент**

В целом качество жизни больных с фибрилляцией предсердий, участвующих в нашем исследовании значительно не отличалось от показателей качества этой группы больных по данным литературы [4,5].

У пациентов с фибрилляцией предсердий отмечается существенное ухудшение показателей качества жизни по сравнению с пациентами, не страдающими аритмией. Это обусловлено нарастанием клинической симптоматики при нарушении ритма сердца, развитием депрессивных симптомов и возможно побочных эффектов проводимой терапии.

У пациентов как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП выявлено снижение показателей по шкалам физического, физически-ролевого функционирования, шкале интенсивности боли и эмоционально-ролевого функционирования. Причем постоянная форма аритмии, по сравнению с пароксизмальной, приводит к более выраженному снижению качества жизни по шкале физического функционирования у женщин.

Установлены гендерные различия качества жизни у больных с ФП. У мужчин его ухудшение связано со снижением физической активности и

обусловленных этим эмоциональных проблем, социальных аспектов в связи со снижением заработка и вынужденными ограничениями в еде, напитках и привычках. У женщин отмечается значительное преобладание симптоматики аритмии, сердечной недостаточности, тревожных и депрессивных нарушений. При этом у женщин отмечается более выраженное снижения настроения и чувства подавленности.

У больных с ФП пожилого и старческого возраста показатели качества жизни достоверно хуже, чем у больных среднего возраста, что вероятно связано с прогрессированием ИБС, хронической сердечной недостаточности и развитием депрессивных расстройств [6-8].

Определение качества жизни проводилось с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья.

SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Они отражают два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

При обработки опросников в нашем исследовании наиболее показательные характеристики имели шкалы GH – «общее здоровье» и VT- «жизнеспособность», отражающие физический и эмоциональный компоненты качества жизни соответственно. В дальнейшем и будут описаны результаты анализа именно этих индикаторов. Подобный подход использовался ранее другими исследователями при изучении качества жизни [6].

На момент начала данного раздела работы пациенты обеих групп были сопоставимы по клинико-лабораторно-инструментальным показателям (табл.12, 13).



Таблица 12.

**Клиническая характеристика основной и контрольной групп  
исследования**

Показатели		Основная группа (МКИ; n = 79	Контрольная группа; n= 23
Средний возраст		69 лет	64 года
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 2 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%

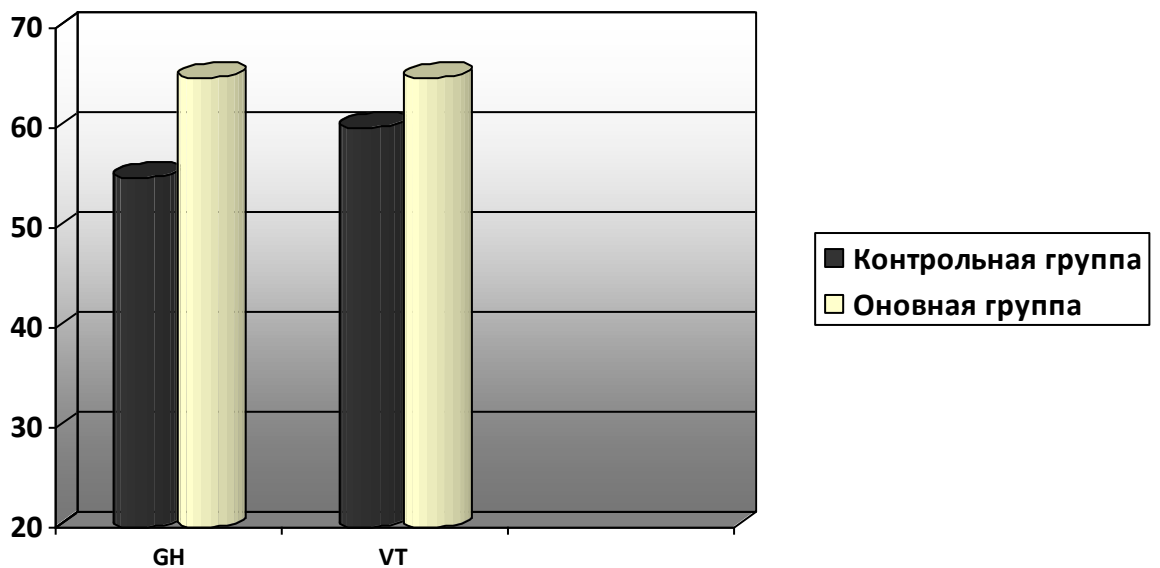
Таблица 13.

**Характеристика основной и контрольной групп исследования по  
основным инструментально-лабораторным показателям (M±SD)**

Показатели	Основная группа n = 79	Контрольная группа n= 23
Мочевина, ммоль/л	7,5±2,6	8,4±2,0
Креатинин, мкмоль/л	94,8±15,7	98,7±13,2
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,9	5,6±1,7
Общий билирубин, мкмоль/л	14,6±5,4	12,9±4,9
Холестерин, ммоль/л	5,0±2,2	4,9±3,1
ЧСС, удары/минута	80±24	76±26
QRS, мсек	85±20	80±25
QT, мсек	380±40	400±60
ФВ, %	46,07±14,82	44,15±15,53

Пациенты основной и контрольной групп в течение 6 месяцев наблюдения не имели серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом варфарина.

В ходе исследований была установлена высокая значимость различий в исходных показателях качества жизни в двух группах: на момент первого обследования физический компонент (General Health - GH) в основной группе оказался выше, чем в контрольной группе; такая же закономерность выявлена и в уровне эмоционального компонента (Vitality - VT). Нельзя исключить, что одним из факторов, обусловивших эти различия, было то что, пациенты контрольной группы были 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 (рис. 6, табл. 14).



**Рис.6. Исходные показатели физического и эмоционального компонента групп наблюдения**

Таблица 14.

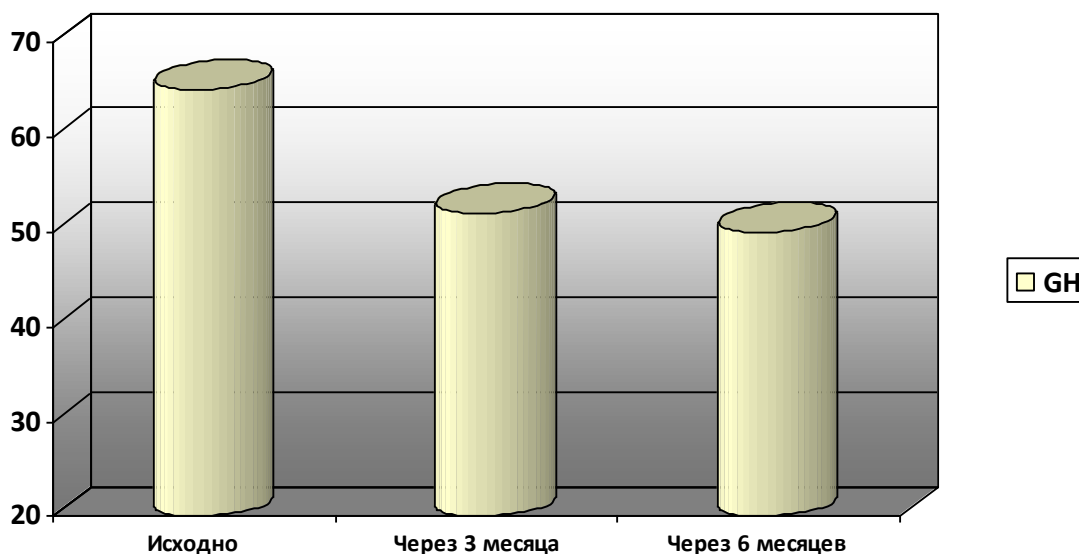
**Динамика показателей качества жизни у пациентов контрольной и основной групп в течение 6 месяцев - Me (Q)**

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Физический компонент (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 (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)

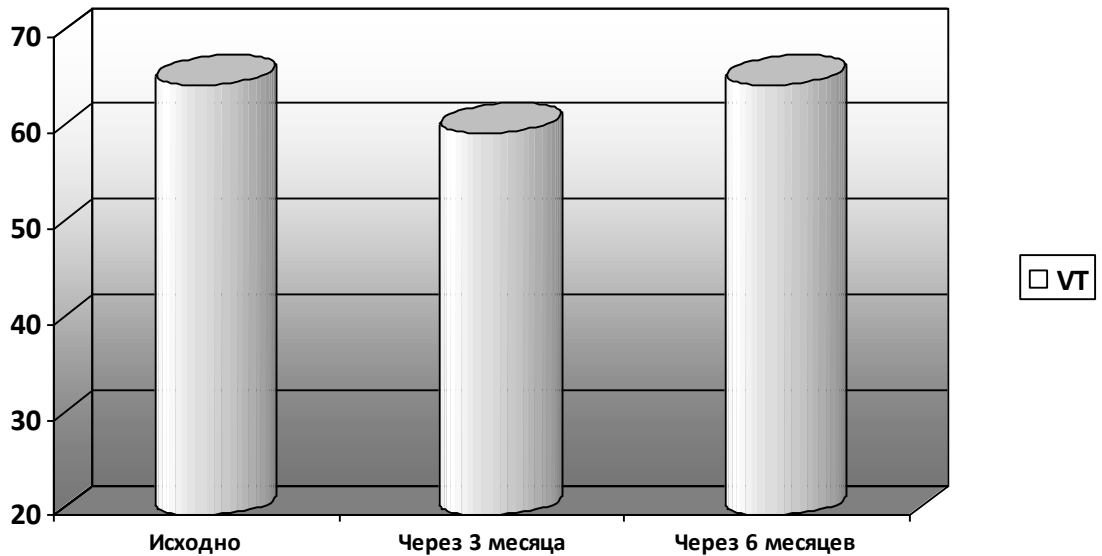
*Примечание. \*-  $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы;*

*<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 3 месяца после выхода из МКИ. Через 6 месяцев отмечалось незначительное снижение физического компонента и повышение эмоционального по отношению к данным 3 месяца (рис. 7,8).

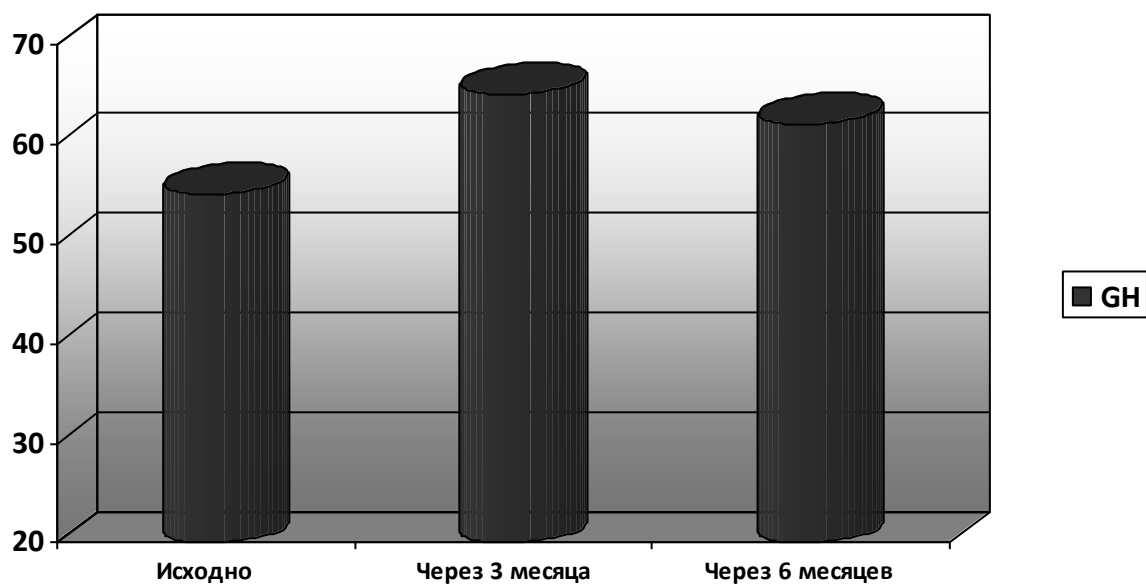


**Рис. 7. Динамика показателей GH качества жизни за 6 месяцев в основной группе**

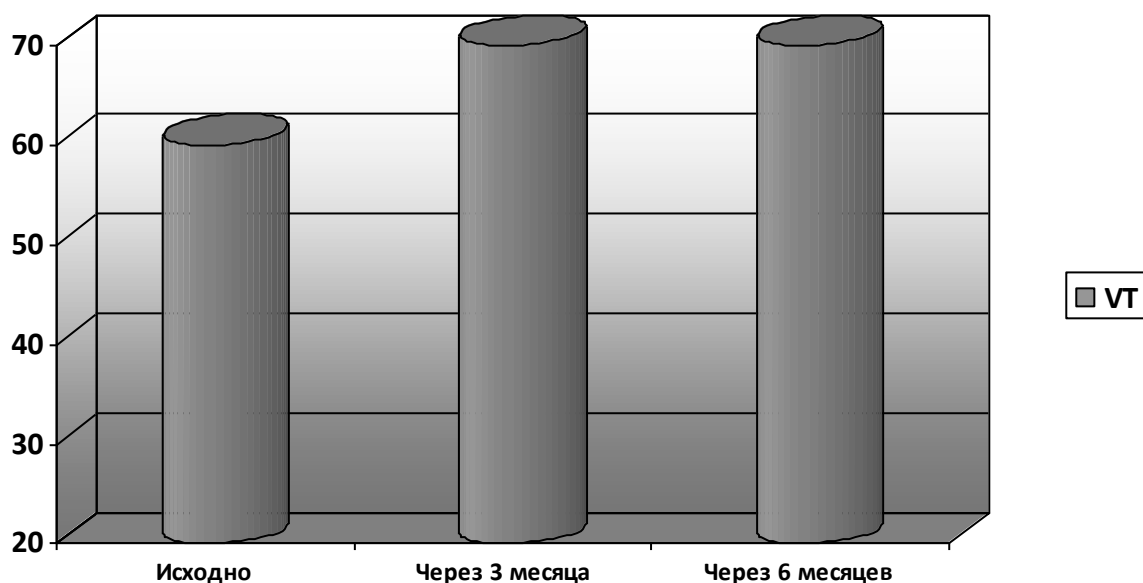


**Рис. 8. Динамика показателей VT качества жизни за 6 месяцев в основной группе**

В контрольной группе через 3 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 3 месяца наблюдений в данной группе показатели качества практически не изменились. Таковую 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 (рис/ 9,10).



**Рис. 9. Динамика показателей GH качества жизни за 6 месяцев в контрольной группе**



**Рис. 10. Динамика показателей VT качества жизни за 6 месяцев в контрольной группе**

Относительно низкое качество жизни через 6 месяцев после выхода из КИ больных основной группы и негативные тенденции в их показателях могли быть связаны с контрастом между двумя рассматриваемыми системами наблюдения за пациентами и отношений 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 КИ было выше, чем в условиях городской поликлиники. Очевидно, это связано с большей мотивацией врачей-исследователей и, не исключено, с их большим профессионализмом. При всем этом, участие в МКИ не приводит к значительному повышению показателей качества жизни, в то время как прекращение участия оказывает явное негативное воздействие на больных, вероятно из-за описанного контраста в отношениях врач-пациент.

Длительное лечение варфарином также может отражаться на КЖ [10,29,48,197]. Данные литературы в отношении длительного лечения варфарином противоречивы. Одни авторы считают, что на ранних стадиях лечения оральными антикоагулянтами качество жизни больных с ФП повышается, а при длительном их приеме несколько снижается, что можно объяснить неудобством частого посещения клиники и проведением анализа крови на определение МНО для контроля терапии [48,197]. В то же время, существуют работы, авторы которых считают, что прием варфарина повышает качество жизни пациентов с ФП при отсутствии у них геморрагических осложнений [29,48]. По другим данным, прием оральных антикоагулянтов не влияет на показатели КЖ пациентов с ФП [206].

Полученные данные не позволяют говорить о негативном или позитивном влиянии полугодового приема варфарина как такового на КЖ, поскольку трудно представить, что прием этого препарата обуславливает волнообразные колебания КЖ с периодом полгода или более. В нашем случае, можно полагать, что не продолжительность применения варфарина достоверно влияла на КЖ пациентов с ФП, а именно особенности наблюдения.

Таким образом, период выхода из клинического исследования пациентов с ФП и их переход на лечение в систему практического здравоохранения негативно сказывается на показателях качества жизни этих

пациентов. Наиболее существенно изменяется физический компонент. В данный момент нельзя утверждать, что это однозначно можно экстраполировать на КИ в целом, однако полученные результаты могут иметь существенное значение для оценки последствий участи в МКИ и разработки новой тактики ведения пациентов в подобных условиях.

## **ГЛАВА 6.**

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

Учитывая высокую распространенность фибрилляции предсердий, исследователей не мог не заинтересовать вопрос качества жизни (КЖ) этой группы пациентов, в том числе в зависимости от выбора стратегии лечения.

В связи с тем, что резко повышается темп назначения НОАК, а в литературе отсутствуют данных об их возможном влиянии на качество жизни пациентов, нами была поставлена цель – провести сравнительный анализ динамики качества жизни пациентов с ФП, принимающих различные оральные антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Как уже отмечалось ранее показатели качества жизни пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, участвующих в нашем исследовании, значительно не отличалось от показателей КЖ этой группы больных по данным литературы [19,20,21]. Качество жизни пациентов и в этом разделе исследования определялось с помощью опросника SF-36.

Пациенты обеих изучаемых групп были сопоставимы по основным клинико-инструментально-лабораторным показателям (табл. 15, 16).

Таблица 15.

## Клиническая характеристика групп наблюдения

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)
АГ, n (%)		28 (84,8)	29 (90,6)
ИМ в анамнезе, 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)

Таблица 16

## Характеристика групп наблюдения по основным инструментально-лабораторным показателям (M±SD)

Показатели	Группа варфарина (n=33)	Группа НОАК (n=32)
Мочевина, ммоль/л	7,4±2,3	8,2±2,4
Креатинин, мкмоль/л	90,8±12,6	96,7±10,2
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,7	5,3±1,8
Общий билирубин, мкмоль/л	18,6±5,0	12,9±4,6
Холестерин, ммоль/л	5,4±2,1	4,7±3,6
ЧСС, удары/минута	76±18	72±22
QRS, мсек	85±25	80±20
QT, мсек	360±40	380±60
ФВ, %	44,11±16,81	43,98±19,47

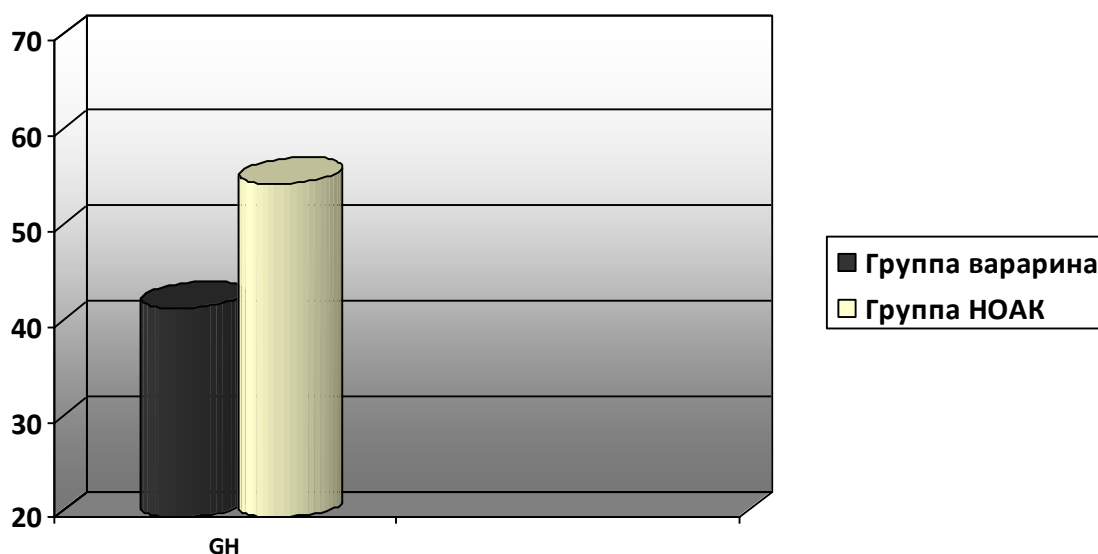
За время наблюдения пациенты первой группы посетили врача-исследователя от 6 до 13 раз как с целью контроля дозы варфарина и



коррекции терапии основного заболевания, так и для заполнения опросника по качеству жизни. У пациентов второй группы контакт с врачом-исследователем осуществлялся реже - от 3 до 6 раз в рамках проводимого исследования.

За это время пациенты обеих групп не имели серьезных нежелательных явлений, связанных и не связанных с приемом антикоагулянтов, а также не имели экстренных госпитализаций по причинам сердечно-сосудистых осложнений. Это, вероятно, было обусловлено особенностями критериев включения-исключения. Коррекция терапии основного заболевания и его осложнений проводилась амбулаторно.

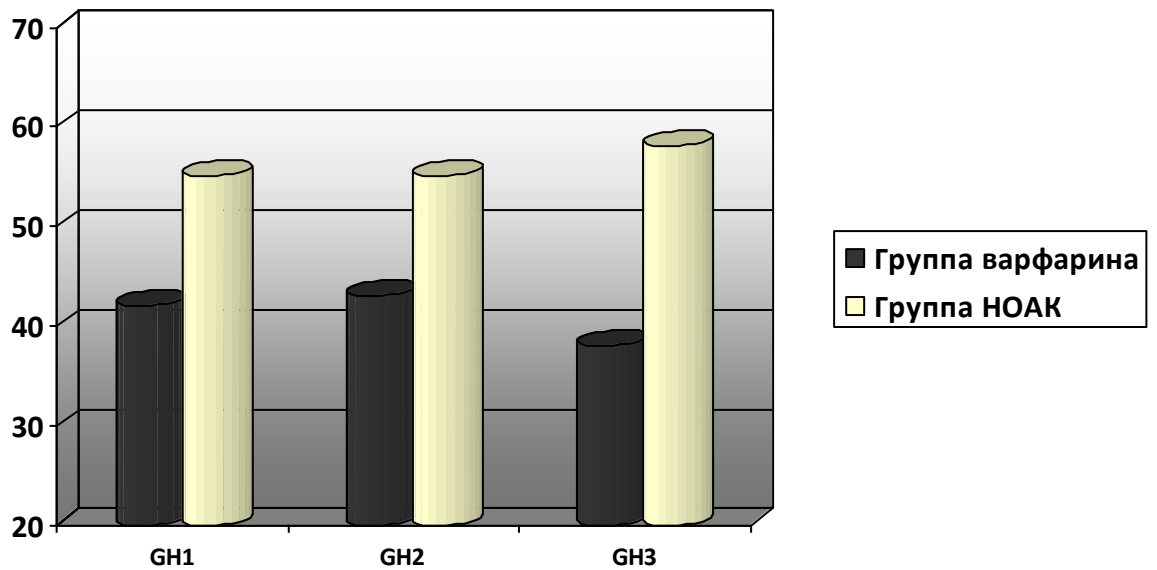
В ходе исследования была установлена высокая достоверность различий в исходных показателях КЖ двух групп пациентов по физическому компоненту (GF), причем данный показатель был выше у пациентов группы НОАК (рис.11).



**Рис. 11. Исходные показатели физического компонента групп наблюдения**

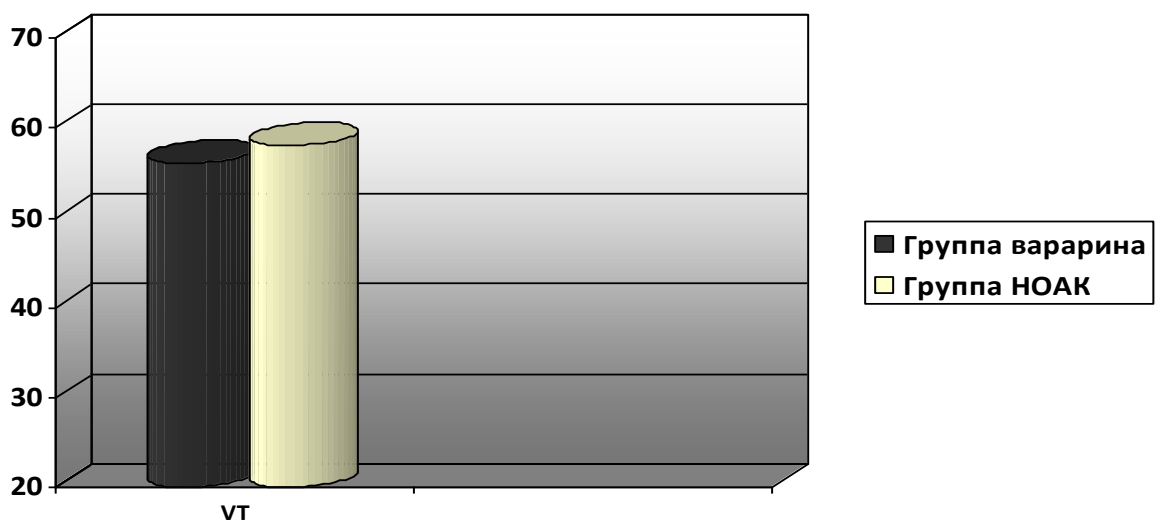
Данная тенденция отмечалась и на последующих этапах исследования и определения качества жизни. Спустя 3 месяца участия в исследовании уровень физического компонента во второй группе также был выше, чем в группе варфарина. Также и через 6 месяцев показатель физического

компонента в группе НОАК составлял 58, что на 20 баллов выше, чем в группе варфарина (рис 12).

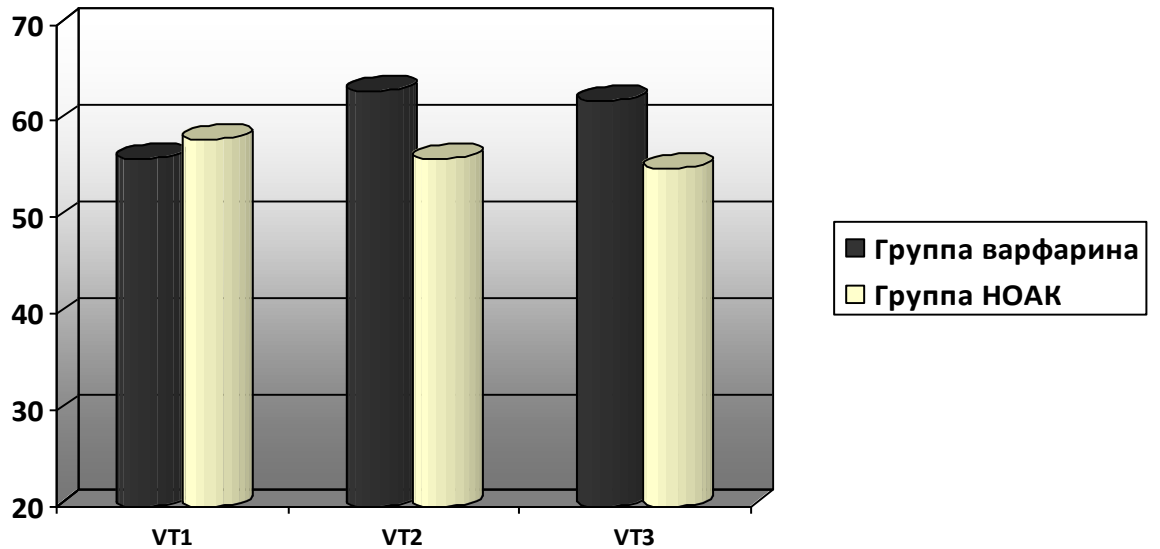


**Рис. 12. Динамика физического компонента КЖ в группах наблюдения**

Следует отметить, что на первом этапе работы по эмоциональному компоненту качества жизни (VT) группы достоверно не отличались. Однако, при сравнении данных двух групп пациентов по эмоциональному показателю через три и шесть месяцев выявлено, что в группе варфарина этот показатель оказался значимо более высоким (рис. 13,14).



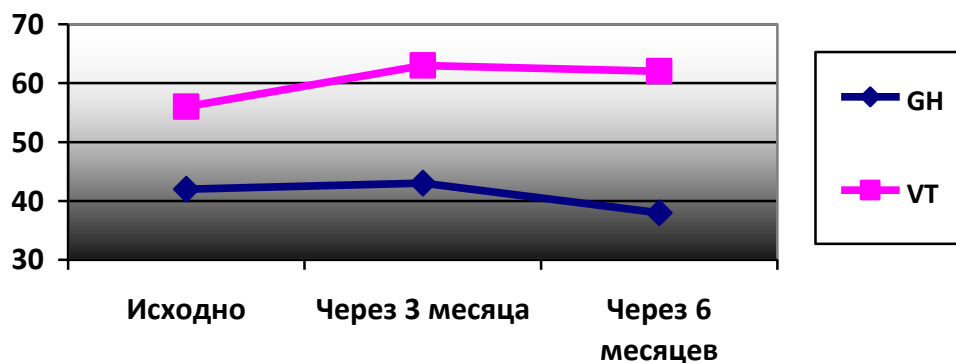
**Рис. 13. Исходные показатели эмоционального компонента групп наблюдения**



**Рис. 14. Динамика эмоционального компонента КЖ в группах наблюдения**

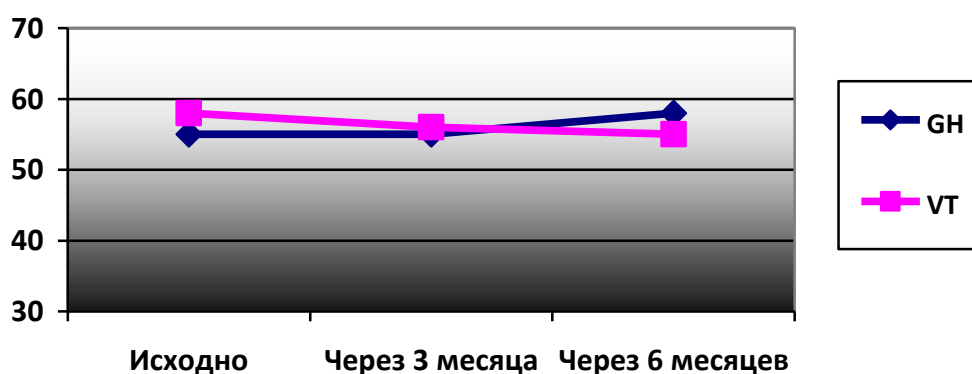
Необходимо подчеркнуть, что динамика показателей качества жизни в обеих группах не была однонаправленной.

В группе варфарина мы наблюдали значимое снижение показателей физического здоровья за 6 месяцев наблюдения с 42 до 38 баллов ( $p < 0.05$ ), однако эмоциональный компонент качества жизни имел противоположные изменения, отмечалось его повышение за 6 месяцев с 56 до 62 баллов ( $p < 0.05$ ) (рис.15).



**Рис. 15. Динамика показателей КЖ в группе варфарина**

В группе НОАК было отмечено статистически незначимые колебания показателей качества жизни. Физический компонент КЖ пациентов за время наблюдения изменился незначительно, и через полгода имел тенденцию к незначительному повышению (55, 55 и 58 соответственно). Характер изменения эмоционального компонента напротив несколько снизился с 58 до 55 баллов, не отличаясь при этом от показателей группы варфарина, как уже указывалось выше (рисунок № 16).



**Рис. 16. Динамика показателей КЖ в группе НОАК**

Динамика показателей качества жизни изучаемых групп представлена в табл. 15.

**Таблица 15.**

**Динамика показателей качества жизни у амбулаторных пациентов, принимающих различные оральные антикоагулянты (Means  $\pm$  SD)**

Группа больных	Принимающие варфарин			Принимающие НОАК		
	Исходные показатели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Исходные показатели	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
<b>Физический компонент</b>	42 $\pm$ 14	43 $\pm$ 14*	38 $\pm$ 14*	55 $\pm$ 10	55 $\pm$ 10**	58 $\pm$ 8**
<b>Эмоциональный компонент</b>	56 $\pm$ 10	63 $\pm$ 9*	62 $\pm$ 11*	58 $\pm$ 9	56 $\pm$ 7**	55 $\pm$ 7

Примечание: \* - значимость ( $p < 0,05$ ) изменений по сравнению с исходным;

\*\* - значимость различий ( $p < 0,05$ ) между группами НОАК и варфарина на определенном этапе исследования.

Различия между группами по эмоциональному компоненту, возможно объясняются тем, что на стационарном этапе частые заборы крови для анализа могли иметь негативное значение для принимающих варфарин. Не исключено, однако, что исходные 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. В ходе сравнительного исследования у пациентов, применяющих НОАК, установлены не только более высокие характеристики физического компонента качества жизни по исходным величинам, но и на амбулаторном этапе наблюдения. В этой группе существенной динамики показателей качества жизни не отмечено, и они оставались сравнительно высокими в отличие от группы варфарина, где наблюдалось исходно более низкие индикаторы физического компонента качества жизни, которые к 6 месяцу дополнительно снизились. Подобные результаты объясняются как исходными межгрупповыми различиями, так и негативным компонентом влияния частых заборов крови на анализы.

Что касается самооценки эмоционального состояния, то здесь были отмечены прямо противоположные тенденции. Поскольку серьезных нежелательных явлений в обеих группах за время наблюдения обнаружено не было и по тяжести основного заболевания и его осложнений группы были сопоставимы, вероятно, данные значимые «преимущества» в качестве жизни пациентов из группы варфарина обусловлены положительным компонентом частых посещений медучреждений для проведения для определения МНО. Имеется в виду, что значимое улучшение показателей эмоционального компонента КЖ в группе варфарина на амбулаторном этапе наблюдения могут быть обусловлены возможностью более частого контакта пациента с врачом, что позволяет пациенту психологически ощущать более тщательный контроль за собственным здоровьем и проводимой терапией.

Безусловно, исходные различия между группами затрудняют однозначное объяснение полученных результатов, однако весьма важным

представляется явное «превосходство» группы варфарина в отношении динамики эмоционального компонента качества жизни, не смотря на исходный менее благоприятный фон по материальному положению, физическому компоненту и ожидаемому преимуществу НОАК.

При оценке полученных данных нельзя не учитывать относительную краткость, специфические критерии включения-исключения нашего наблюдения и результаты крупных клинических исследований по НОАК.

Новые пероральные антикоагулянты, к которым относятся дабигатран, ривароксабан и апиксабан характеризуются быстрым началом действия и имеют вполне предсказуемую фармакокинетику, благодаря чему могут назначаться в фиксированной дозе и не требуют рутинного контроля коагуляции.

Высокая доза дабигатрана (300 мг/сутки) по эффективности превосходит варфарин и сравнима по частоте геморрагических осложнений, а более низкая доза (220 мг/сутки) – по крайней мере не уступает варфарину в профилактике инсульта, имея при этом меньший риск кровотечений.

Определённая противоречивость результатов исследований с ривароксабаном не позволяет всё-таки однозначно расставить приоритеты в отношениях этого антикоагулянта и варфарина. Есть свидетельства в пользу ривароксабана, который не уступает варфарину по эффективности действия, в то время как частота геморрагических осложнений выше у варфарина. Несколько смущают результаты метаанализа по результатам имеющихся исследований использования оральных антикоагулянтов нового поколения у пациентов после острого коронарного синдрома: увеличение числа крупных кровотечений ассоциируются с ривараксабаном.

Определённым недостатком является и отсутствие на настоящий момент действенных антидотов, а также стандартизированных тестов, которые точно измеряют концентрацию препарата в плазме и антикоагуляционный эффект. Кроме того, экономические факторы (достаточно высокая стоимость ксабанов и гатранов) с большой

вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться и в ближайшие годы.

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

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сердечно-сосудистая патология лидируют в структуре заболеваемости и смертности населения различных стран мира. Наличие фибрилляции предсердий значительно отягощает течение и прогноз данной группы больных.

ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [1,5,6,7].

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП.

Среди антитромботической терапии для профилактики ТЭО варфарин является наиболее часто назначаемым препаратом. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%. Такое несомненное лидерство варфарина связано с доказанной высокой эффективностью его у пациентов с ФП при высоком риске инсультов.

До настоящего времени трудной остается задача подбора терапевтической дозы варфарина у конкретного пациента. Все сделанные попытки облегчить, улучшить качество и эффективность контроля за антикоагулянтной терапией сведены к кратному определению уровня МНО. Не смотря на существующие алгоритмы подбора дозы варфарина,

использующие в том числе генетические маркеры и различные клинические характеристики пациентов, не существует «золотого» стандарта контроля данной терапии. Таким образом, представляется актуальным изучение факторов, оказывающим в том числе совместное влияние на подбор дозы варфарина.

Кроме того, в настоящее время возрос интерес к новым препаратам, влияющим на систему гемостаза, и динамика регистрации новых показаний диктует регулярный пересмотр рекомендаций, касающихся различных аспектов антитромботической терапии.

Исходя из вышеизложенного, представилось актуальным проведение исследования клинических, лабораторных и инструментальных характеристик, оказывающих влияние на особенности титрации варфарина. Несомненно важным является анализ влияния длительной антикоагулянтной терапии на качество жизни пациентов с ФП. Целью нашего исследования стало изучение взаимосвязи клинических и лабораторных факторов с индивидуальными характеристиками подбора и особенностями длительного приема антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий.

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

В первой части работы принимали участие 124 пациента, находящиеся под наблюдением в отделении кардиологии Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ. К критериям включения относились документированная неклапанная фибрилляция предсердий, наличие не менее 2 факторов риска тромбоэмболических осложнений.

В качестве клинико-демографических характеристик у исследуемых использовались следующие данные - пол, возраст, форма и длительность



фибрилляции предсердий, наличие перенесенных инфарктов миокарда и инсультов в анамнезе, наличие основных сопутствующих заболеваний (поражение щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, ожирение, варикозная болезнь нижних конечностей, желчнокаменная болезнь), функциональный класс сердечной недостаточности, степень артериальной гипертензии, прием амиодарона, курение.

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторно-инструментальное обследование: пульс, артериальное давление, физикальные данные, общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, доплероэхокардиография (ДЭХОКГ).

Все обследования проводились на добровольной основе с согласия участников исследования и были одобрены к проведению локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

После проведенного обследования пациентам назначался варфарин. До включения в исследование больные не принимали антикоагулянты. Подобранная 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.

В последующем была определена подгруппа пациентов, которые приняли участие в анализе генетических особенностей подбора дозы варфарина.

Учитывая индивидуальность генетической структуры различных популяций, в исследование включались только лица европеоидной расы, проживающие на территории г. Саратов и Саратовской области и не являющиеся родственниками.

Группа состояла из 56 пациентов, которые находились на стационарном лечении в отделение кардиологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ. Индекс по шкале вероятности развития тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc у данной группы пациентов составлял от 2 до 6.

Пациентам выполнялся забор крови на генетический полиморфизм чувствительности к варфарину с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24».

При фармакогенетическом анализе крови определялся полиморфизм следующих генов – VKORC1, цитохрома CYP2C9, CYP4F2 и GGCX, так как полиморфизм именно этих генов, главным образом, оказывает влияние на биотрансформацию варфарина.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ для персонального компьютера Microsoft Excel 2003-2007, Statistica 6.0.

Вторая часть работы была посвящена изучению изменений показателей качества жизни больных с фибрилляцией предсердий, принимающих варфарин, при различных системах наблюдения за пациентом.

Исследуемые пациенты были распределены на 2 группы. Основную группу составляли больные, которые принимали участие в международных клинических исследованиях, проходящих на базе данной клиники. В контрольную группу входили больные, никогда не принимавшие участия в клинических исследованиях.

Уровень качества жизни определялся с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). По данному опроснику отдельно оценивались физический и психический компонент здоровья. Первое определение показателей качества жизни проводилось у основной группы сразу после выхода из КИ. В контрольной группе - при выписке пациента из стационара. Повторные - через три и шесть месяцев амбулаторного

наблюдения в поликлинике. Амбулаторный контроль МНО в большинстве случаев проводился каждые 1-2 месяца.

В заключительной части исследования принимали участие 65 пациентов, которые были распределены на две группы в зависимости от принимаемого ими антикоагулянтного препарата – варфарина или новых антикоагулянтов (НОАК).

Первую группу наблюдения составляли пациенты с ФП находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, поступившие в больницу по неотложным показаниям. Во время стационарного лечения пациентам был назначен варфарин и была подобрана его оптимальная доза. После выписки из стационара контроль дозы варфарина осуществлялся амбулаторно в поликлинике по месту жительства, либо в поликлинике КБ им. С.Р. Миротворцева. Вторую группу наблюдения составляли пациенты с ФП находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, которым после прекращения введения прямых антикоагулянтов (гепарин, эноксапарин, фраксипарин) был рекомендован постоянный прием НОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) и предложено продолжить амбулаторное наблюдение в КБ им. С.Р. Миротворцева. Назначение и выбор «нового» антикоагулянта проводился независимо лечащим врачом с учетом, в том числе, социальных факторов, при этом больной принимал осознанное решение о материальных расходах по длительному приобретению НОАК.

Определение показателей качества жизни 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.

При статистическом анализе особенностей титрации дозы варфарина с клиническими характеристиками не установлено существенной зависимости от многих 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 исследований была выявлена существенная зависимость между показателями терапевтической дозы варфарина и приема амиодарона, что было вполне ожидаемым результатом. Для пациентов, принимающих в качестве антиаритмического средства амиодарон терапевтическая доза варфарина была меньшей, чем для пациентов, не принимающих амиодарон. Варфарин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450. Амиодарон относится к ингибиторам CYP2C9, усиливает действие варфарина за счет ингибирования метаболизма S- и R-изоформ препарата. 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. 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. Данный факт можно объяснить тем, что на единицу массы приходится определенное количество активного вещества препарата. Однако по литературным данным 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 и изменении его метаболизма. Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. В связи с чем у

пациентов с заболеваниями печени необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

У больных с ФП терапевтическая доза варфарина также достоверно зависела от наличия или отсутствия перенесенных инфарктов миокарда. У пациентов, перенесших инфаркт доза оказалась меньшей против пациентов, не имеющих в анамнезе повреждений миокарда. 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. 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. 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. Следовательно, дать недвусмысленное теоретическое обоснование нашим результатам пока затруднительно, хотя не учитывать их в практике нельзя.

При двухфакторном анализе отмечено существенное влияние на величину дозы, как отдельно взятых факторов, «ожирение» и «перенесенный инфаркт миокарда», так и 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.

Также рассматривалось влияние курения на терапевтическую дозу варфарина. 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 A<sub>2</sub>, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови. Не смотря на это, у курящих пациентов в нашей группе исследования среднее значение максимального МНО оказалось выше, чем у некурящих; а также выявлены большие колебания значений МНО, в связи с чем, вероятно, курящим пациентам требуется меньшая доза антикоагулянта, чем не курящим, что, казалось бы, противоречит теоретическому объяснению данной закономерности. 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.

Установлены статистически значимые различия между максимальным значением МНО и патологией щитовидной железы, а именно наличия в ней узловых образований. При наличии в щитовидной железе единичных или множественных узлов максимальное МНО оказывается выше, чем при их отсутствии. С точки зрения современных научных позиций объяснение данной закономерности затруднено. 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 связи с вышесказанным предполагалось, что наличие узловых образований в щитовидной железе, вероятно связанное с субклиническим повышением ее функции, приведет к меньшей терапевтической дозе варфарина, однако функция щитовидной железы у пациентов нашей выборки не была нарушена по результатам определения гормонального фона (тиреотропный гормон, свободный тироксин).

В ходе проведенной статистической обработки данных была установлена высокая значимость различий максимального значения МНО у курящих и некурящих пациентов. У курящих МНО достигало существенно больших значений, и амплитуда колебаний МНО была значительно выше, чем у некурящих. Вероятно, большими колебаниями МНО и можно объяснить тот факт, что курящим пациентам требуется больше времени (дней) для подбора адекватной дозы варфарина.

Кроме изложенного выше о влиянии приема амиодарона на величину подобранной дозы варфарина, выявлена значимая связь приема данного препарата с длительностью подбора адекватной терапевтической дозы антикоагулянта – при приеме амиодарона существенно возрастали сроки подбора дозы варфарина.

Таким образом, при назначении пациентам с фибрилляцией предсердий варфарина целесообразно учитывать не только пол, возраст больного и инсульты в анамнезе, но и наличие ожирения, поражения щитовидной железы, вредных привычек (таких как курение), и сопутствующую терапию, в частности, применение амиодарона. Данные знания могут помочь врачу предполагать оптимальную терапевтическую дозу варфарина у конкретного пациента, а также, возможно, уменьшить длительность ее подбора.

В настоящее время генетические особенности расцениваются как ведущий фактор чувствительности пациента к оральным антикоагулянтам, а, следовательно, обуславливающий величину поддерживающей дозы варфарина.

Установлено, что генами, ассоциированными с дозировкой варфарина, являются CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1, что вполне согласуется с механизмом действия и биотрансформацией данного антикоагулянта.

Значимой связи полиморфизма изучаемых генов с колебаниями МНО у пациентов при подборе дозы варфарина нами выявлено не было. В литературе также отсутствуют данные о зависимости стабильности показателей МНО от генетических особенностей пациентов.

В результате проведенных расчетов в нашей работе выявлено, что на подобранную терапевтическую дозы варфарина оказывают значимое влияние аллельные варианты генов *GGCX* и *CYP2C9\*2*.

Гетерозиготы с генотипом *CG* полиморфизма *GGCX* получали более высокие дозы варфарина по сравнению с гомозиготами *CC*. Освещенность влияния данного генетического полиморфизма на подбор антикоагулянта в литературе представлено скудно, 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 гомозигот *TT* и гетерозигот *CT*, что вполне согласуется с данными литературы

При проведенном статистическом анализе у нашей выборки пациентов достоверных взаимосвязей терапевтической дозы варфарина с иными генетическими особенностями обнаружено не было. По данным других исследователей на чувствительность пациентов к дозе варфарина оказывает влияние различные аллельные варианты генов *VKORC1* и *CYP4F2*.

В ходе исследования была установлена высокая значимость различий в значениях 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*. В литературе имеются данные лишь о влиянии полиморфизма гена *VKORC1* на терапевтическую дозу варфарина, что в нашей работе отмечено не было. В этой связи следует отметить, что впервые получена значимая связь длительности подбора дозы антикоагулянта с генетическими полиморфизмами *VKORC1*.

Различные варианты генов *CYP4F2* и *CYP2C9\*3* не оказали самостоятельно 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 как от перенесенного инфаркта, так и от 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. 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 уменьшает количество дней подбора терапевтической дозы варфарина, однако данная зависимость прослеживается только при взаимосвязи с генотипом. При не приеме данного антиаритмического препарата длительность подбора дозы варфарина больше у гетерозигот АС, чем у гомозигот АА полиморфизма I359L A>C.

В ходе исследований не было установлено достоверной значимости при различных аллельных вариантах генов CYP2C9\*5 и CYP2C9\*6 на особенности подбора дозы варфарина. 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 GGX и CYP2C9\*2, что подтверждает представительность нашей выборки, установлено впервые связь длительности подбора дозы варфарина и аллельных вариантов гена VKORC1. Кроме того, отмечено неоднозначное сочетанное влияние клинических и генетических факторов на сроки, необходимые для достижения целевых значений МНО у конкретного пациента. На основании последнего, очевидно нельзя делать однозначных практических рекомендаций, однако полученные результаты носят принципиальный характер и могут быть основанием для крупномасштабных исследований и пересмотра действующих алгоритмов.

В целом качество жизни больных с фибрилляцией предсердий, участвующих в нашем исследовании значительно не отличалось от показателей качества этой группы больных по данным литературы.

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.

Динамика изучаемых показателей в выделенных группах была противоположной. В основной группе статистически значимым было снижение качества жизни через 3 месяца после выхода из МКИ. Через 6 месяцев отмечалось незначительное снижение физического компонента и повышение эмоционального по отношению к данным 3 месяца

В контрольной группе через 3 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 3 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 были 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.

Относительно низкое качество жизни через 6 месяцев после выхода из КИ больных основной группы и негативные тенденции в их показателях могли быть связаны с контрастом между двумя рассматриваемыми системами наблюдения за пациентами и отношений 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 КИ было выше, чем в условиях городской поликлиники. Очевидно, это связано с большей мотивацией врачей-исследователей и, не исключено, с их большим профессионализмом. При всем этом, участие в МКИ не приводит к значительному повышению показателей качества жизни, в то время как прекращение участия оказывает явное негативное воздействие на больных, вероятно из-за описанного контраста в отношениях врач-пациент.

Учитывая имеющиеся данные о снижении качества жизни пациентов с ФП по сравнению с показателями по общей европейской популяции, было принято решение об анализе возможного влияния получаемой антикоагулянтной терапии на качество жизни пациентов.

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 3 и 6 месяцев участия в исследовании уровень физического компонента в группе НОАК также был выше, чем в группе варфарина.

Следует отметить, что на первом этапе работы по эмоциональному компоненту качества жизни группы достоверно не отличались. Однако, при сравнении данных двух групп пациентов по эмоциональному показателю через три и шесть месяцев выявлено, что в группе варфарина этот показатель оказался значимо более высоким.

Необходимо подчеркнуть, что динамика показателей качества жизни в обеих группах не была однонаправленной. В группе варфарина мы наблюдали значимое снижение показателей физического здоровья за 6 месяцев наблюдения, однако эмоциональный компонент качества жизни имел противоположные изменения, отмечалось его повышение за 6 месяцев.

В группе НОАК было отмечено статистически незначимые колебания показателей качества жизни. 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 выше.

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, не смотря на исходный менее благоприятный фон по материальному положению, физическому компоненту и ожидаемому преимуществу НОАК.

Установленные особенности показателей качества жизни пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, вероятно, могут учитываться в выборе антикоагулянтной терапии, но в настоящее время не позволяют однозначно говорить 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 фибрилляцией предсердий, а также для разработки рекомендаций по оптимизации антитромботического лечения больных ФП высокого риска тромбоэмболических осложнений. Кроме того, полученные результаты обосновывают перспективность проведения более крупных исследований в направлении качества жизни пациентов с ФП на фоне длительной антикоагулянтной терапии, в том числе в зависимости от системы амбулаторного наблюдения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Индивидуальная терапевтическая доза варфарина, длительность ее подбора и колебания значений МНО взаимосвязаны с такими клиническими показателями как перенесенные инфаркты миокарда, патология щитовидной железы, прием амиодарона, курение, и не зависят от основных лабораторно-инструментальных характеристик тяжести заболевания у больных с фибрилляцией предсердий.

2. Особенности периода титрации дозы варфарина связаны не только с полиморфизмом основных генетических маркеров (CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1), но и с некоторыми комбинациями полиморфных вариантов этих генов с определенными клиническими признаками, а именно перенесенными инфарктами миокарда, курением и приемом амиодарона.

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

4. У больных с ФП принимающих варфарин, отмечаются более высокие характеристики эмоционального компонента качества жизни и более низкие показатели физического компонента, чем у пациентов, придерживающихся терапии НОАК, при этом длительное применение НОАК не вызывает существенного изменения показателей качества жизни.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с неклапанной ФП, используя такие клинические характеристики пациентов, как перенесенные инфаркты миокарда, патология щитовидной железы, ожирение, курение и прием амиодарона, можно прогнозировать не только терапевтическую дозу варфарина, но и длительность ее подбора.

2. При подборе дозы варфарина пациентам с ФП кроме учета полиморфных вариантов -1639/3673G>A гена VKORC1, V433M C>T гена CYP4F2, целесообразно использование C>G гена 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, 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.

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. При приеме НОАК показатели качества жизни не изменяются, при использовании варфарина меняются разнонаправленно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеевская И.Н., Персидских Ю.А., Корнелюк И.В. Факторы, ассоциированные с возникновением тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. 2009. № 56. 20-25.
2. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / Сироткина О.В., Улитина А.С.,

- Тараскина А.Е. и др. // Российский кардиологический журнал. 2004. №6. 24-31.
3. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях / Гаврисюк Е.В., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. и др. // Клиническая фармакология и терапия. 2012. Т. 21. № 1. С. 42-46.
  4. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий на стационарном этапе лечения / Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Фаткабарова А.М. и др. // Наука в центральной России. 2013. № 12S. С. 64-68.
  5. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза// “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” 2009. 8(6). Приложение 6.
  6. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: современные подходы и ближайшие перспективы / Довгалецкий Я. П., Кувшинова Л. Е., Грайфер И. В. И др. // РФК. 2011. №5. С.628-636
  7. Бабанов С.А. Испытания лекарственных средств с позиции доказательной медицины: Проблемы и решения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007. №2. С. 5-12.
  8. Баталов Р.Е., Антонченко И.В., Попов С.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 14. С. 905-909.
  9. Белоусов Ю.Б. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии // Фарматека, 2001. №5. С. 10-14.
  - 10.Белялов Ф.И. Психокардиальные связи у пациентов с фибрилляцией предсердий // Психические расстройства в общей медицине. 2014. № 3-4. С. 53-55.
  - 11.Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий // Анналы аритмологии. 2011. Т. 8. №3. С. 26-30.

12. Буркова Т.В., Гончарова И.А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 3. С. 89-94.
13. Вклад генетических маркеров в изменение терапевтической дозировки варфарина / Кох Н.В., Цветовская Г.А., Новикова Я.В. и др. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9. № 4. С. 148-154.
14. Влияние клоназепама и антиаритмических препаратов на вариабельность ритма сердца больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии / Хаспекова Н.Б., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. и др. Кардиология. 2005. 1.
15. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. // Клиническая медицина. 2007. №1. с. 57-60.
16. Вся правда о фибрилляции предсердий / Вёрткин А. Л., Скотников А. С., Носова А. В. И др. // Архив внутренней медицины. 2013. №4. С.30-40
17. Галявич А. С. Современные подходы к профилактике инсультов при фибрилляции предсердий // ПМ. 2012. №60. С.93-97.
18. Голицин С. П. Рецидивирование фибрилляций предсердий после электрической кардиоверсии // Журн. Сердечная недостаточность. 2003. №Т. С. 51-52.,
19. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. М., 2012.
20. Дедов Д., Мукайлов Н., Евтюхин И. Качество жизни и прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий // Врач. 2013. № 7. С. 72-74.
21. Евсина О.В., Якушин С.С. Тревожно-депрессивные нарушения и качество жизни у мужчин и женщин с фибрилляцией предсердий // Кардиология в Беларуси. 2011. № 5. С. 13-14.



- 22.Жаринов О.И. Ведение больных с фибрилляцией предсердий // Сердце и сосуды. 2010. № 1 (29). С. 097-112.
- 23.Замиро Т. Н. Стратификация риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии // Неврол. журн. 2004. № 5. С. 38-44;
- 24.Исследование влияния генотипа VKORC1 C1173T и CYP2C9\*2, \*3 на фармакокинетические параметры метаболизма варфарина / Ткачева Н.А., Черноносков А.А., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9. № 4. С. 155-160.
- 25.Камм А.Д. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий: актуальные вопросы и стратегия на будущее // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2014. № 2 (3). С. 14-25.
- 26.Карпов Ю.А. Аписабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий //Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. № 4. С. 2-8.
- 27.Качество жизни, тревожность у больных рецидивирующей фибрилляцией предсердий / Мензоров М.В., Шутов А.М., Шевченко С.В. и др.// Ульяновский медико-биологический журнал. 2011. № 4. С. 18-25.
- 28.Качество жизни у больных инфарктом миокарда // Померанцев В.П., Хадзегова А.Б., Айвазян Т.А. и др. Кардиология.1996.Т.36, №3.С.70-75.
- 29.Качество жизни пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / Петрова Г.А., Регушевская Д.В., Алферова П.А. и др. Вестник аритмологии. 2012. № 69. С. 53-56.
- 30.Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы практика. Семернин Е.Н., Шляхто Е.В., Козлова С.Н., Мирошенков П.В. Качественная клиническая практика. 2001. Т.2. С.48-52
- 31.Клиническое значение аллельных вариантов гена цитохрома CYP2C9 при антикоагулянтной терапии варфарином / Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Кардиология. 2005. Т. 45. № 4. С. 67-72.

32. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. // Вестник аритмологии. 2010. №59. С. 53-77
33. Козлова Т. В. Эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии варфарином у больных с венозными тромбозами // Науч. практ. ревматология. 2005. № 4. С. 53-57
34. Козлова Т.В., Таратута Т.В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии варфарином // РМЖ 2008. 16(11). С.1532–1535.
35. Кондратьева Л.В. Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
36. Краснослободская О.В. Медицинские аспекты качества жизни у больных с фибрилляцией предсердий // Фундаментальные исследования. 2011. №7. с. 90-93
37. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией // Клиническая медицина 2005. Т.1. С. 24-7.
38. Кульминская Л. А. Особенности антикоагулянтной терапии варфарином в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий на Севере России: Автореф. дис. канд. медиц. Наук. Архангельск, 2008
39. Либис Р.А. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. Дис. ... д.м. наук. Оренбург, 1998. С.41
40. Малышева Е. А., Мохов О. И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002. № 1.
41. Манолопулос В. Фармакогеномика антикоагулянтных и антитромбоцитарных средств в практике клинической кардиологии // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2011. № 2. С. 153-157.

42. Меграбян М.Ф. Тромботические осложнения при системной красной волчанке у детей: клиника, лечение и профилактика. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
43. Медведев В.Э., Павлович А.А., Епифанов А.В. Фибрилляция предсердий с позиций психосоматической медицины // *Consilium Medicum*. 2011. Т. 13. №1. С. 88-92.
44. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Психосоматические аспекты фибрилляции предсердий // *Материалы XV съезда психиатров России*. М. 2010. с. 111–2.
45. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Аронов Д.М., Зайцев В.П. // *Кардиология*. 2002. №5. С.92-95.
46. Минаков Э.В. Качество жизни больных с резистентной к медикаментозной терапии фибрилляцией предсердий неклапанного генеза // *Рос. кардиол. журн.* 2005. 1.
47. Моисеев В.С. Ривароксабан – новый прямой ингибитор фактора Ха для приема внутрь // *Клиническая фармакология и терапия*. 2010. Т. 19. № 4. С. 11-16.
48. Муромкина А.В., Егорова Л.А., Романчук С.В. Качество жизни больных с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий // *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2008. Т. 13. № 3-4. С. 63-65.
49. Мусина Н.П., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка эффективности медикаментозной терапии у больных, перенесших ишемический инсульт // *Кардиологический журнал*. 2009. № 4 (78). С. 32-36.
50. Напалков Д.А., Соколова А.А. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 34. С. 24-30.
51. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005; 4(4) Приложение 1. С. 1-42.

52. Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Психофункциональные корреляции у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Тер. арх. 2001. 73 (9). С. 55–61.
53. Новые пероральные антикоагулянты при катетерной абляции фибрилляции предсердий. Опыт применения ривароксабана / Казаков А.И., Яшин С.М., Лян Е.В., Айрапетян А.В. // Кардиология. 2015. Т. 55. № 8. С. 30-34.
54. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования) / Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. и др. // Кардиологический Вестник 2008. том III (XV). №2. С.38-44.
55. Определение аллельных вариантов гена витамин-К-эпоксидазы как метод прогнозирования индивидуального ответа пациентов на варфарин / Сироткина О.В., Улитина А.С., Кадинская М.И., Вавилова Т.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 9. С. 40а-40.
56. Особенности нелинейных параметров variability ритма сердца и их взаимосвязь со структурно-функциональным ремоделированием сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / Снежицкий В.А., Яцкевич Е.С., Долгошей Т.С. и др. // Медицинские новости. 2014. № 11 (242). С. 81-87.
57. 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). С.1152-1167.
58. Оценка психоэмоционального статуса пациентов с фибрилляцией предсердий: распространенность депрессии и тревоги, качество жизни / Евсина О.В., Якушин С.С., Зайцева Н.В., Токарева Л.Г. // Вестник Ивановской медицинской академии. 2007. Т. 12. № 3-4. С. 90-91.
59. Павлова Т.В., Муллова И.С., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у терапевтически сложных пациентов с фибрилляцией предсердий // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015. № 2. С. 20-25.

60. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (Исследования ARISTOTLE, AVERROES) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № S2. С. 7-14.
61. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Прогноз и профилактика кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 6-13. 0 11
62. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. проф. Ю. Б. Белоусова. М. 2000. — С. 481-487.
63. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином / Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. // Кардиология 2008. №3. С.77-83.
64. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 - новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов / Загорская В.Л., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С. и др. // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008. №1. С.29-33.
65. Полиморфный маркер G-1639(3673)A гена VKORC1, особенности дозирования и побочные эффекты перорального антикоагулянта аценокумарола в московской популяции пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии / Емельянов Н.В., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В., и др. // Медицинская генетика. 2009. №4. с. 40–43.
66. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином / Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. // Кардиология 2008. 48(3). С.52-7
67. Полиморфизм гена субъединицы 1 комплекса витамин – К-эпоксидредуктаза: распространенность и влияние на дозировку варфарина у жителей московского региона / Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. Т. 2. № 3. С. 36-39.

68. Потенциально предотвратимые инсульты у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском развития инсультов, не получающих адекватную антикоагулянтную терапию / Gladstone D.J., Bui E., Fang J. И др. // Журнал Национальной ассоциации по борьбе с инсультом /Stroke/ Российское издание. 2009. № 2-3. С. 22-33.
69. Практические аспекты применения апиксабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога / Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 2. С. 209-216.
70. Применения непрямых антикоагулянтов при фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста / Закирова А.Н., Николаева И.Е., Фахретдинова Е.Р. и др. // CardioСоматика. 2013. № S1. С. 38.
71. Применение пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы и новые возможности / Сторожаков Г. И., Борисов С. Н., Гендлин Г. Е., Мелехов А. В. // Архив внутренней медицины. 2013. №2. С.57-64.
72. Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий антикоагулянтами при сердечно-сосудистой патологии / Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э., Седов А.Н. // Российский кардиологический журнал. 2007. №3(65). С.86-96
73. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий / Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю., Попова Е.А. и др. // Психические расстройства в общей медицине. 2007. 4. С. 10–16.
74. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий / Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю., Попова Е.А. и др. // Психические расстройства в общей медицине. 2007. 4. С.10–4.
75. Рубаненко О.А. Фибрилляция предсердий: факторы возникновения инсульта и проводимая антикоагулянтная терапия // ПРОФИЛАКТИКА 2015 НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ. Сер. "Кардиоваскулярная терапия и профилактика;

- Специальный выпуск" Российское кардиологическое общество. Москва. 2015. С. 35b-36a.
- 76.Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 1. С. 60-62.
- 77.Рудакова А.В. Анализ влияния на бюджет профилактики тромбоэмболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 3. С. 267-271.
- 78.Рынков А.Ю., Близняков А.А. Варфарин в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: адекватность применения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6 S1. С. 312.
- 79.Санькова Т.А., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. Сравнительный анализ симптоматиологии пароксизма мерцательной аритмии и панических атак // Кардиология. 2004. 6.
- 80.Седов А.Н. Длительная профилактика тромбоэмболических осложнений варфарином в комплексной терапии фибрилляции предсердий. Дисс к.м.н., Москва 2009.
- 81.Сократимость предсердий и антикоагулянтная терапия у больных с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии / Герок Д.В., Кейко О.И., Гиляров М.Ю. и др. // Вестник аритмологии. 2011. № 66. С. 46-49.
- 82.Сторожаков Г. И., Малышева Е. А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика, 2001. №1. С. 21-30.
- 83.Структура и динамика нозогенных психических реакций у больных с различными формами фибрилляции предсердий. / Яковенко Т.В., Шубик Ю.В. и др. // Вестн. аритмологии. 2006. с. 44.

84. Татарский Б.А., Серебряков Н.В., Татарский Р.Б. Использование прямого блокатора ренина и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот для профилактики рецидивирования фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2010. Т. 9. № 6. С. 360-365.
85. Ткачева О.Н., Акашева Д.У. Дабигатран в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: сложные клинические случаи в реальной практике // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 4. С. 103-107.
86. Травиничев Д.В., Леванов А.Н., Мотунова М.А. Фармакогенетические аспекты применения пероральных антикоагулянтов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 11. С. 1227.
87. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий / Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. Т. 1. № 5. С. 65-68.
88. Фармакогенетика непрямых антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии / Сычев Д.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. // Кардиология 2006. Т.7 С.2-8.
89. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Новая эра антикоагулянтной терапии в профилактике инсульта при неревматической фибрилляции предсердий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 3. С. 15-19.
90. Фонякин А.В. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 4. С. 19-25.
91. Фурман Н.В., Кувшинова Л.Е., Довгалецкий Я.П. Антикоагулянтная терапия при проведении кардиоверсии у больных фибрилляцией предсердий // Кардиология. 2012. Т. 52. № 9. С. 69-76.
92. Чумак Е.Л., Сердечная Е.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: ретроспективное исследование // CardioСоматика. 2013. № S1. С. 107.



93. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Апиксабан в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий // Атеротромбоз. 2015. № 1. С. 52-64.
94. Шульман В.А. Ведение больных с фибрилляцией предсердий: достижения и проблемы // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 4 (52). С. 10-15
95. Явелов И.С. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013. Т. 12. № 1 (69). С. 48-56.
96. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial strain rate study / Thomas L, McKay T, Byth K, Marwick TH. // Heart 2007. № 93. 89-95.
97. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Wann S., Curtis A.B., January C.T., et al. // Circulation 2011. 123. 104-123.
98. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A., et al. // Circulation 2011. 123. 1144-1150.
99. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al // JACC 2006. 48. 854-906.
100. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. // Eur Heart J 2010. 31. 2369–2429
101. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. / Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al // N Engl J Med 2003. 347. 1834 – 40.

102. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. / Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. // *Circulation* 2006. 114. 774-82.
103. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. / Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, et al // *PLoS Genet.* 2009 Mar; 5(3):e1000433.
104. Anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M et al. // *Psychosom Med* 2005. 67 (5). 692–6.
105. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. / Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. // *Chest* 2010; March 18.
106. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? / Go A.S., Hylek E.M., Chang Y., et al. // *JAMA* 2003. 290. 2685–2692.
107. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence–Based Clinical Practice Guidelines, 8th edition. / Singer D.E., Dalen J.E., Fang M.C., et al. // *Chest.* 2008. Vol. 133. P. S546–S592.
108. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and CHADS2 score 1. / Gorin L., Fauchier L., Nonin E., de Labriolle A, Haguenoer K. et al. // *Thromb Haemost*, 2009. 103. 833–40.
109. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. / Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. // *JAMA* 2007. 298:2497-506.
110. Antman EM. Low molecular weight heparins for acute coronary syndrome: tackling the issues head-on // *Am Heart J* 2003.146.191–3.

111. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
112. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. / Hillman MA, Wilke RA, Yale SH et al. // *Clin Med Res.* 2005. 3(3).P.137-45.
113. Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate and rhythm control in patients with atrial fibrillation. // *N Engl J Med* 2002. 347. 1825–33.
114. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. / Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. // *Eur Heart J* 2009. 30. 1038–1045.
115. Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population (ISRCTN 89345269). / Mant JW, Richards SH, Hobbs FR et al. // *Protocol for the Birmingham BMC Cardiovasc Disord* 2003. 3. 9.
116. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries / R.Nieuwlaat, A.Capucci, AJ.Camm et al // *E. Heart J.* 2005. Vol. 26. P.2422-2434.
117. Atrial myocardial deformation properties are temporarily reduced after cardioversion for atrial fibrillation and correlate well with left atrial appendage function / Kaya EB, Tokgözoğlu L, Aytemir K et al. // *European Journal of Echocardiography* 2008. 9. 472–477.
118. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. / Bodin L., Horellou M.H., Flaujac C., et al. // *J Thromb Haemost* 2005. 3. 1533-1535.
119. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. / Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A., Bertrand M. E., et al. // *N Engl J Med* 2006. 355. 2203-2216.

120. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 2009. 139 (5-6). 60–64.
121. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. / Wadelius M, Chen LY, Downes K, et al. (2005). // *Pharmacogenomics J.* 5 (4): 262–70.
122. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9. / Loebstein R, Vecsler M, Kurnik D. // *Clin Pharmacol Ther.* 2005 May. 77(5):365–72.
123. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. // *N Engl J Med* 2006. 354. 1464–76.
124. Compilation of a provisional UK database for the phylloquinone (vitaminK1) content of foods. / Bolton-Smith C., Price R.J., Fenton S.T., et al. // *Br J Nutr* 2000 83 389-399.
125. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients. The COCAF study. / Le Heuzey JY, Paziaud O, Piot O, et al. // *Am Heart J* 2004. 147.121-126.
126. Cost of an emerging epidemic. an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. / Stewart S, Murphy N, Walker A, et al. // *Heart* 2004. 90. 286-292.
127. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. / Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, et al. // *Blood.* 2008 Apr 15. 111(8). 4106–12.
128. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population. / Borgiani P, Ciccacci C, Forte V, et al. // *Pharmacogenomics.*2009 Feb. 10(2):261–6.
129. Current incidence and clinical outcomes of bivalirudin administration among patients undergoing primary coronary intervention for stent thrombosis elevation acute myocardial infarction. / Dauerman HL, Frederick PD, Miller D, French WJ. // *Coron Artery Dis* 2007. 18. 141-8.
130. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. / Mary Ross Southworth, Pharm.D., Marsha E. Reichman, Ph.D., and Ellis F. Unger, M.D. //

- The New England Journal of Medicine. April 4, 2013. Massachusetts Medical Society. 1272-1273.
131. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. // N Engl J Med 2009. 361. 1139–1151.
  132. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. / Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. // N Engl J Med 2009. 361. 1139–11.
  133. Differential effects of 2C9\*3 and 2C9\*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. / Hermida J, Zarza J, Alberca I, et al. // Blood 2002. 99. 4237-4239.
  134. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. / Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA et al. // Pharmacogenet Genomics. 2006.16(2).101-10
  135. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. / Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. // N Engl J Med 2009. 360. 2066–2078.
  136. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence / Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 5. P. 669–680.
  137. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. / Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. // JAMA 2006. 295. 1519 –30.
  138. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. / Hylek E.M., Go A.S., Chang Y., et al. // N Engl J Med 2003. 349. 1019–1026.
  139. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. / Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F., et al // N Engl J Med 2005. 352. 2285-2293.

140. Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. / Zhu Y., Shennan M., Reynolds K., et al. // *Clinical Chemistry* 2007. 53. 1199-1205.
141. Evaluation of Pharmacogenetic Algorithm for Warfarin Dose. Requirements in Japanese Patients. / Takeuchi F., Kashida M., Okazaki O. et al. // *Circulation* 2010. 74. 977-982.
142. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. / Moridani M, Fu L, Selby R et al. // *Clin Biochem.*2006. 39(6).606-12
143. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 12. P. 1500–1510.
144. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. // *Eur Heart J* 2010. 31. 967–975.
145. Food and Drug Administration. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. September 8, 2011.
146. Gage B.F. Can we rely on RE-LY? // *N Engl J Med.*2009. 361.1200-1202.
147. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) microsatellite and warfarin dosing. / Chen LY, Eriksson N, Gwilliam R, Bentley D, Deloukas P, Wadelius M. // *Blood.* 2005 Nov 15. 106(10).3673–4.
148. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. / Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al. // *J Am Coll Cardiol* 2005.46.1298 –306.
149. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. / Schwarz U.I., Ritchie M.D., Bradford Y. et al. // *N Engl J Med* 2008. 358(10).999–1008.

150. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. / Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, et al. // *Thromb Res.* 2007. 120(2).181–6.
151. Gibbons RJ, Fuster V. Therapy for Patients with Acute Coronary Syndromes — New Opportunities.// *N Engl J Med* 2006. 354.1524-14.
152. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. // *Stroke.* 2007. Vol. 38. № 6. P. 2001–2023.
153. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.
154. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598-1660 (Published online 14 June 2007).
155. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
156. High-resolution SNP and haplotype maps of the human gamma-glutamyl carboxylase gene (GGCX) and association study between polymorphisms in GGCX and the warfarin maintenance dose requirement of the Japanese population / Cha PC, Mushiroda T, Takahashi A, Saito S, et al. // *J Hum Genet.* 2007. 52(10).856–64.

157. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. // *Thromb Haemost* 2008. 99.295–304.
158. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee. / Ohman EM, Granger CG, Rice L, et al. // *Thromb Thrombolysis* 2005. 19. 11–9.
159. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase». / Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW (2004). // *Nature* 427 (6974): 541–4.
160. Impact of combination evidence based medical treatment in patients with acute coronary syndromes in various TIMI risk groups. / Mukherjee D, Fang J, Kline-Rogers E, Otten R, Eagle KA. // *Heart* 2005. 91. 381–2.
161. Improvement of mental health and the quality of life after catheter ablation for paroxysmal supraventricular tachycardia. / Fukuta Y, Fukuta M, Hayashi E et al. // *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2004. 51 (8). 592–602.
162. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. / Scordo M.G., Pengo V., Spina E., et al. // *Clin Pharmacol Ther* 2002. 72. 702-710.
163. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. / Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. // *Eur J Clin Pharmacol* 2009. 65(4). 365-75.
164. Intravenous unfractionated heparin, patient profile, and the magnitude of thrombocytopenia are associated with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) antibodies: insights from the CATCH Registry (abstr). / Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. // *Eur Heart J* 2005. 725.
165. Juurlink DN (August 2007). Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. // *CMAJ* 177 (4). 369–71.



166. Kubitza D., Becka M., Mueck W., Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor has no clinically relevant interaction with naproxen. // *Br J Clin Pharmacol* 2007.63. 469–76.
167. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. / Mc. Cormick D, Gurwitz JH, Goldberg J, et al. // *J Thromb Thrombolysis* 1999 7.157–163
168. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // *BMJ Open*. 2012. Vol. 2. № 5. P. pii:e001592.
169. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk / Wasserlauf G, Grandi S.M., Filion K.B. et al. *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 112. № 3. P. 454–460.
170. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. / Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. (2004). // *Nature* 427 (6974). 537–41.
171. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. // *Am J Cardiol* 2009. 104. 1534–1539
172. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Ntaios G., Papavasileiou V., Diener H.C. et al. // *Stroke*. 2012. Vol. 43. № 12. P. 3298–3304.
173. Non-invasive Evaluation Of Left Atrial Appendage (LAA) Mechanical Function and Risk of LAA Thrombogenesis in patients with Atrial Fibrillation (AF) using MRI vs TOE. Poster Session // Jadidi AS, Lederlin M, Montaudon M et al. *Heart rhythm* 2010, 31 annual scientific sessions, May 2010, Denver, Colorado.
174. Olsson S.B. Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators: Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial

- fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. // *Lancet* 2003.362. 1691—1698.
175. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation / Kamal RMahtani, Carl J Heneghan, David Nunan et al // *The Cochrane Collaboration* 2012.12.
176. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). / Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, et al. // *Eur Heart J* 2007. 28. 2803–2817.
177. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF). // *Circulation* 2010.122 (Suppl. 21). 2217.
178. Paroxysmal atrial fibrillation, quality of life and neuroticism. / Van den Berg MP, Ranchor AV, van Sonderen FLP et al. // *The Netherlands Journal of Medicine* 2005. 5. 170–4.
179. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. / Harrington D.J., Underwood S., Morse C., et al. // *Thromb Haemost* 2005. 93. 23-26.
180. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocoumarol therapy. / Pérez-Andreu V, Roldán V, Antón AI, García-Barberá N, et al. // *Blood*. 2009 May 14. 113(20). 4977–9.
181. Platonov P. Clinical trials in Russia and Eastern Europe: recruitment and quality. // *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003. 41(7).277-80.
182. Predictors of Quality of Life in Patients With Implantable. / Sears SF, Lewis TS, Kuhl EA et al. // *Cardioverter Defibrillators Psychosomatics* 2005. 46. 5.
183. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. / Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, et al. // *Eur Heart J* 2006.27.949–953;

184. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. / Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D., Becker R.C., Halperin J.L. et al. // *Eur Heart J*. 2011. 32(19). 2387–94.
185. Prolonged heparin exposure, development of thrombocytopenia, use of GP IIb/IIIa inhibitors, and history of renal dysfunction predict moderate or severe bleeding: a report from the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry (abstr). / Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. // *J Am Coll Cardiol* 2006. 251.
186. Protocol for the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population (ISRCTN 89345269). / Mant JW, Richards SH, Hobbs FR et al. // *BMC Cardiovasc Disord* 2003. 3. 9
187. Psychosocial Risk Factors for Adverse Outcomes in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Receiving Warfarin. / Schauer DP, Moomaw ChJ, Wess M et al. // *J Gen Intern Med* 2005. 20. 1114–9.
188. Quality of life restored to normal in patients with atrial fibrillation after pulmonary vein ostial isolation. / Purerfellner H, Martinek M, Aichinger J, et al. // *Am Heart J* 2004.148.318 –25.
189. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. / Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. // *JAMA* 2005. 293. 2634 – 40.
190. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. / Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. // *Chest* 2010. 137. 263–272.
191. Rettie A.E., Tai G. The Pharmacogenomics of Warfarin Closing.  $\wedge$  *Personalized Medicine Molecular Interventions* 2006. 6. 223-227.

192. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. / Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, et al. // *Epidemiology* 2003.14. 666-672.
193. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.
194. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF / Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 4. P. 315–322.
195. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials / Chatterjee S., Sharma A., Uchino K. et al. // *Coron. Artery Dis.* 2013. Vol. 24. № 8. P. 628–635.
196. Rodney H. Fal. Atrial Fibrillation or Sinus Rhythm?: Controversy and Contradiction in Quality of Life Outcomes.// *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. 48. 731-733
197. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. / Paquette M, Roy D, Talajic M, et al. // *Am J Cardiol* 2000. 86. 764 – 8.
198. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. / Kubitzka D., Becka M., Mueck W., Zuehlsdorf M. // *J Clin Pharmacol* 2006. 46. 981–90.
199. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. // *Ann Intern Med* 2005. 142. 251–9.
200. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and metaanalysis. / Christensen T.D., Johnsen S.P., Hjordtal V.E. et al. // *Int J Cardiol* 2007. 118(1). 54–61.
201. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future

- prevalence. / Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. // *Circulation* 2006. 114. 119–125.
202. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1901–10.
203. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. / Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R., et al. // *Arch Intern Med* 2005. 165. 1095-1106.
204. The ACTIVE Writing Group Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. // *Lancet* 2006. 367(9526). 1903-12.
205. The effect and safety of the Antithrombotic therapies in patients with atrial fibrillation and CHADS score 1. / Lee B.H., Park J.S., Park J.H., Park J.S., Kwak J.J. et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010 May. 21(5). 501–7.
206. The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation. / Abhay K. Das, Paul D. Willcoxson, Oliver J. Corrado and Robert M. // *West. Age Ageing* (2007) 36 (1). 95-97.
207. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen / Sconce EA, Khan TI, Wynne HA et al. // *Blood*. 2005. 106. 2329-2333.
208. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response / Giacomini KM, Brett CM, Altman RB et al. // *Clin Pharmacol Ther*. 2007. 81(3). 328-45.
209. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. / Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M et al. // *Europace* 2005. 7. 211–20.
210. Transthoracic Doppler Echocardiographic Measurement of Left Atrial Appendage Blood Flow Velocity: Comparison with Transoesophageal

- Measurement / Fukuda N, Shinohara H, Sakabe K et al. // *Eur J Echocardiography* 2003. 4. 191–195.
211. Transnasal transesophageal echocardiography in the detection of left atrial thrombus / Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T et al. // *J Cardiol*. 2009. 54(3). 425-31.
212. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. / Ogilvie I.M., Newton N., Welner S.A., Cowell W., Lip G.Y. // *Am J Med*. 2010. 123(7). 638–645.
213. Unstable Angina Pectoris Yeghiazarians Y, Braunstein J B, Askari A, Stone P H. // *N Engl J Med* 2007. 342. 101-111-2.
214. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. / Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. // *JAMA* 2001. 285. 2864–2870.
215. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. / Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B., et al. // *Thromb Haemost* 2004. 91. 1123-1128.
216. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. / Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. // *Lancet* 2007. 370. 493–503.
217. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. // *Lancet* 2009. 373. 155–166.
218. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? *Wid. Hth. Forum*. 1996. V.1. P.29.
219. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. / Albers G.W., Diener H.C., Frison L. et al. // *JAMA* 2005. 293.690-698.
220. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives. *Thromb Res*. 2006. 102(4). 1345-9.