

УДК 616.132. 2-002.1:616. 12-008. 313-085:614. 8. 026.1:616-005. 6/7

**Г.В. Дзяк,
Л.І. Васильєва,
Л.В. Сапожниченко,
О.С. Калашнікова**

**ОЦІНКА ЧАСТОТИ ПРИЗНАЧЕННЯ
НЕПРЯМИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ У ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ З
НАЯВНІСТЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ
НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ ТА
ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В
АНАМНЕЗІ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЦІЄЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ СЕРЕДНЬОГО ТА ВИСОКОГО
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ
УСКЛАДНЕНЬ**

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної терапії №2
(зав. - академік АМН України, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)

Ключові слова: фібриляція
передсердь, тромбоемболічні
ускладнення, варфарин, генотип
CYP2C9

Key words: atrial fibrillation,
thromboembolism, warfarin,
genotype CYP2C9

Резюме. В исследовании изучили частоту назначения непрямых антикоагулянтов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и наличием фибрилляции предсердий (ФП) неклапанного генеза и тромбоемболических осложнений (ТЭУ) в анамнезе. Для этого провели ретроспективный анализ 1028 историй болезни пациентов с ОКС и различными формами ФП неклапанного генеза, у 131 из них в анамнезе были ТЭУ, связанные с ФП. Также изучались пути оптимизации использования варфарина у больных с ФП среднего и высокого риска развития ТЭУ, для чего определили распространенность полиморфизма гена CYP2C9 у 25 больных с ФП в сравнении с 28 пациентами без ФП и влияние таких факторов, как полиморфизм гена CYP2C9, возраст, пол, клиренс креатинина, на режим дозирования варфарина. Результаты исследования свидетельствуют о недостаточном назначении непрямых антикоагулянтов у больных с ОКС и ФП группы высокого риска ТЭУ; определение генотипа CYP2C9 и учет таких факторов, как возраст и клиренс креатинина, повышают безопасность использования варфарина.

Key words: In this research frequency of oral anticoagulants administration in patients with acute coronary syndrome (ACS) in combination with nonvalvular atrial fibrillation (AF) and history of thromboembolism was studied. Retrospective research of 1028 case histories of patients with ACS and different forms of nonvalvular AF was performed, among them 131 patients had thromboembolism in anamnesis. Also we studied the ways of optimization of warfarin use: 25 patients with AF and more than two risk factors of thromboembolism in comparison with 28 patients without history of AF were examined for analysis of CYP2C9 gene polymorphism prevalence, effect of age, gender, creatinine clearance on warfarin dose was studied. The results of the research testify to insufficient administration of oral anticoagulants to the patients with ACS combined with AF at high risk of thromboembolism; identification of CYP2C9 genotype regarding such factors as age and creatinine clearance may promote the safety of warfarin use.

Фібриляція передсердь (ФП) – широко розповсюджена форма порушення серцевого ритму, яка асоціюється зі значним ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), серед яких ішемічний інсульт (ІІ) становить 91%. Частота ІІ у хворих на ФП у 2 - 7 разів перевищує цей показник у пацієнтів без ФП [1, 7]. На сьогоднішній день непрямі антикоагулянти є препаратами вибору

для профілактики ішемічного інсульту та системних тромбоемболій при ФП. При метааналізі шести досліджень виявлено зниження відносного ризику інсульту на 62% у разі використання варфарину [2]. Але, незважаючи на переконливу ефективність варфарину у профілактиці ТЕУ при ФП, у реальному житті менше половини хворих отримують від лікаря таке

призначення. Частота призначення оральних антикоагулянтів у країнах Європи становить від 15,5% до 78,8%, лише 51% пацієнтів отримують цю терапію [4]. Серед причин – розвиток геморагічних ускладнень, неможливість адекватного лабораторного контролю [5,6]. Саме тому проблема антикоагулянтної терапії з урахуванням критеріїв ризику залишається актуальною.

Існують фактори, які визначають індивідуальну чутливість до непрямих антикоагулянтів. Одним з таких факторів є генетичні особливості пацієнта. Більшість оральних антикоагулянтів метаболізуються ізоферментами цитохрому P-450 CYP2C9. Для даного білка відомі альтернативні ізоформи CYP2C9*2 та CYP2C9*3, які характеризуються значним зниженням активності ферменту. Це супроводжується зниженням швидкості біотрансформації, виведення варфарину, а також підвищенням концентрації його у плазмі, що може призвести до надлишкової гіпокоагуляції та пов'язаних з нею геморагій [3,5,6].

Передбачається, що використання індивідуального підходу, який базується на результатах фармакогенетичного тестування, щодо дозування непрямих антикоагулянтів дозволить підвищити безпечність лікування цими препаратами. Саме тому ціллю нашого дослідження було провести аналіз частоти призначення непрямих антикоагулянтів у хворих на ГКС з наявністю ФП неклапанного генезу та ТЕУ в анамнезі та оптимізувати цю терапію у хворих середнього та високого ризику розвитку ТЕУ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження було виконано у два етапи. На першому етапі для оцінки проведення антикоагулянтної терапії у хворих на ГКС з наявністю ФП неклапанного генезу та ТЕУ в анамнезі було проведено ретроспективний аналіз 1028 історій хвороб пацієнтів з ГКС та різними формами ФП неклапанного генезу, які проходили стаціонарне лікування в інфарктних відділеннях №1 та №2 клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м.Дніпропетровськ у 2007 – 2008 роках, з них у 131 були ТЕУ в анамнезі, пов'язані з ФП. Середній вік хворих з ТЕУ в анамнезі становив $69,26 \pm 0,75$ (SD=8,45) року. Серед хворих було 70 (53,4%) жінок та 61 (46,6%) чоловік. Основним захворюванням була ІХС: гострий Q-інфаркт міокарда у 57 (43,5%) хворих, ІХС: гострий не Q-інфаркт міокарда у 55 (42,0%) хворих, ІХС: нестабільна стенокардія у 19 (14,5%) хворих. Інфаркт міокарда в анамнезі мали 36,6% осіб. Серед факторів ризику розвитку ТЕУ найбільш часто зустрічалися ТЕУ та СН - у 100% випадків,

а також АГ – у 60,3% випадків, рідше зустрічалися такі фактори, як вік понад 75 років та ЦД – у 34,3% та 16,8% випадків відповідно.

На другому етапі для оптимізації використання непрямих антикоагулянтів було визначено розповсюдженість поліморфізму гену CYP2C9, а також вплив таких факторів, як вік, стать та кліренс креатиніну, на режим дозування варфарину, було проведено проспективне спостереження та обстеження 25 хворих з персистою та постійною формою ФП неклапанного генезу, які мали не менше двох факторів ризику ТЕУ, на базі першого та другого кардіологічного відділення обласного діагностичного центру м.Дніпропетровськ. Для порівняння розповсюдженості поліморфізму гену CYP2C9 у хворих на ФП та без неї було обстежено 28 пацієнтів без ФП на базі міської клінічної лікарні №11. Середній вік хворих на ФП становив $64,3 \pm 5,2$ року (SD=12,9). Серед хворих було 17 (68,0%) чоловіків та 8 (32,0%) жінок. Постійну форму ФП мали 9 (36,0%) пацієнтів, персистою – 16 (64,0%). Тривалість ФП складала $60,1 \pm 19,2$ місяця (SD=47,37). Середній систолічний артеріальний тиск дорівнював $149 \pm 7,8$ мм рт.ст. (SD=19,1), середній діастолічний тиск – $92 \pm 3,6$ мм рт.ст. (SD=9,1), середня ЧСС – $83 \pm 7,2$ скорочень на хвилину (SD=17,5). Основним захворюванням була ГХ, яка діагностована у 14 (56%) пацієнтів; та ІХС: стабільна стенокардія напружи - в 11 (44%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі мали 7 (28,0%) хворих. Серед факторів ризику ішемічного інсульту найчастіше зустрічалися серцева недостатність – у 25 (100,0%) обстежених та артеріальна гіпертензія – у 22 (88,0%), рідше - вік понад 75 років – у 6 (24,0%) обстежених, ТЕУ в анамнезі – у 4 (16,0%) та цукровий діабет - у 3 (12,0%) обстежених.

Усім хворим на ФП для профілактики ТЕУ було призначено варфарин, доза якого підбиралась за стандартною схемою (початкова доза складала 2,5-5 мг на добу) та коригувалась з урахуванням показників МНС. Доза варфарину вважалась підбраною, якщо вона забезпечувала стабільний терапевтичний рівень гіпокоагуляції (МНС 2,0 – 3,0).

Для визначення поліморфізму гену CYP2C9 цитохрому P450 використовувались метод ПЦР та рестриктазний аналіз.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми EXCEL-2003. Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартну похибку середньої величини (m), стандартне відхилення (SD), відносні показники (інтенсивні, екстенсивні, наочності). Аналіз даних проводили методами параметричної (t-критерій Стьюдента) та непараметричної статистики

(критерій Колмогорова – Смирнова, критерій відповідності Хі-квадрат Пірсона). Характер та щільність взаємозв'язку між різними показниками визначали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного ретроспективного аналізу 1028 історій хвороб пацієнтів з ГКС та

різними формами ФП у 131 (12,7%) було виявлено ТЕУ в анамнезі. При пароксизмальній формі ФП ТЕУ зареєстровано у 24 (9,1%) хворих, при персистуючій – у 43 (10,2%), при постійній – у 64 (18,6%) хворих. Отже, найбільш небезпечною щодо виникнення ТЕУ є постійна форма ФП. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота ТЕУ у хворих з різними формами ФП

Форма ФП	Пароксизмальна	Персистуюча	Постійна	Всього
Кількість хворих, n	263	422	343	1028
Кількість ТЕУ, n з них:	24 (9,1%)	43 (10,2%)	64 (18,6%)	131 (12,7%)
-інсульти;	18 (75,0%)	34 (79,0%)	49 (76,6%)	101 (77,1%)
-ТІА;	1 (4,6%)	3 (6,9%)	2 (3,1%)	6 (4,6%)
-ТЕЛА	5 (20,4%)	6 (14,1%)	13 (20,3%)	24 (18,3%)

Усіх хворих з ТЕУ в анамнезі розподілили на групи середнього (2 – 3 бали) - 37 (28,2%) пацієнтів і високого (4 - 6 балів) - 94 (71,8%) пацієнти ступеня ризику розвитку повторних ТЕУ згідно зі схемою стратифікації ризику ішемічного інсульту CHADS2, у якій кожному з таких факторів ризику, як СН, вік понад 75 років, АГ, ЦД, надається по 1 балу, а ТЕУ в анамнезі - 2 бали. У більшості хворих ризик становив 3-5 балів: 3 - у 37 (28,2%) хворих, 4 – у 48 (36,7%), 5 – у 40 (30,5%), хворих, та менше було хворих з 6 балами – 6 (4,6%) осіб (рис. 1, 2).

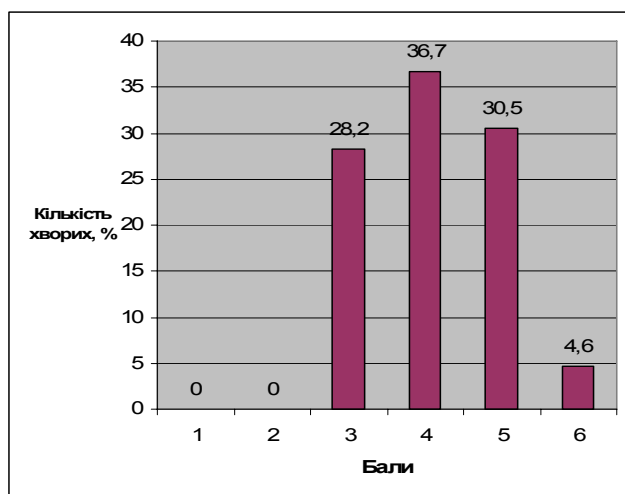


Рис. 1. Стратифікація факторів ризику розвитку ТЕУ за шкалою CHADS2 у хворих на ФП та ТЕУ в анамнезі

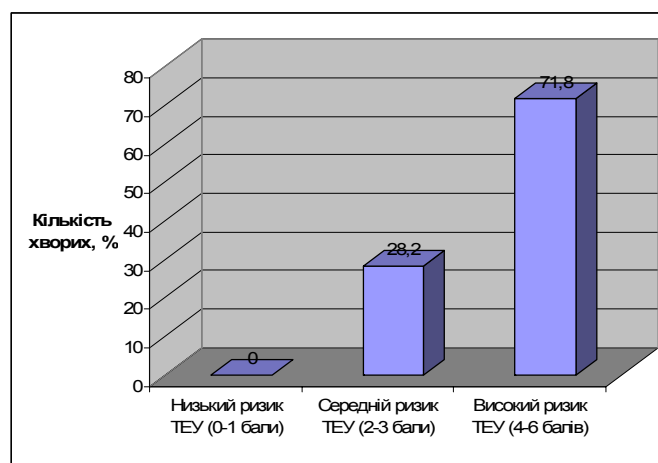


Рис. 2. Стратифікація ризику розвитку ТЕУ за шкалою CHADS2 у хворих на ФП та ТЕУ в анамнезі

Достовірної різниці у формах ФП серед пацієнтів групи високого ризику не відзначали, а в групі середнього ризику переважали хворі з постійною формою ФП ($p=0,001$). Хворі з пароксизмальною формою входили до групи як середнього, так і високого ризику ТЕУ (рис. 3).

При аналізі постійної АТТ, яку хворим призначали при виписуванні зі стаціонару, 16 (12,2%) хворим не було призначено АТТ: 2 (8,3%) хворим з пароксизмальною формою ФП, 5 (11,6%) - з персистуючою та 9 (14,1%) - з постійною формою ФП. Варфарин призначено 19 (14,5%) хворим: 2 (8,3%) - при пароксизмальній формі ФП, 4 (9,3%) - при персистуючій та 13

(20,8%) - при постійній формі ФП. Більшості хворих – 94 (74,0%) – було призначено аспірин: 20 (83,4%) - при пароксизмальній формі, 34 (79,1%) - при персистуючій, 42 (65,6%) - при постійній формі ФП (рис.4).

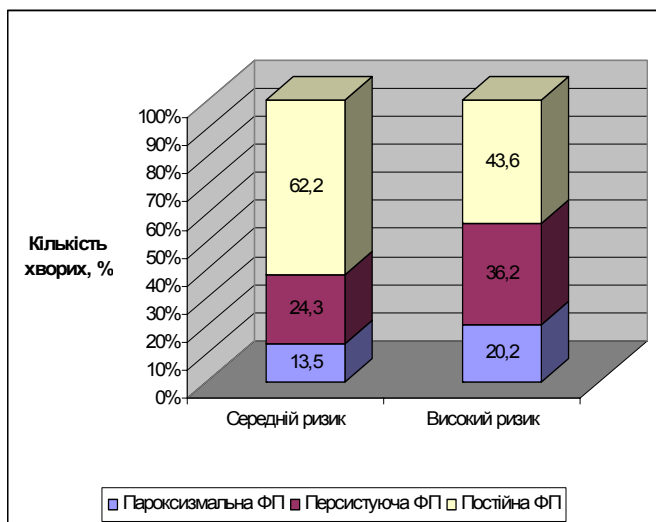


Рис.3. Структура груп ризику розвитку ТЕУ за формами ФП

Аналіз АТТ після стратифікації хворих на групи ризику показав, що АТТ не призначили 4 (10,8%) хворим з середнім та 12 (12,8%) з високим ризиком. Аспірин призначили 22 (59,5%) хворим з середнім та 74 (78,7%) з високим ризиком. Варфарин, відповідно, 11 (29,7%) та 8 (8,5%) хворим (рис. 4).

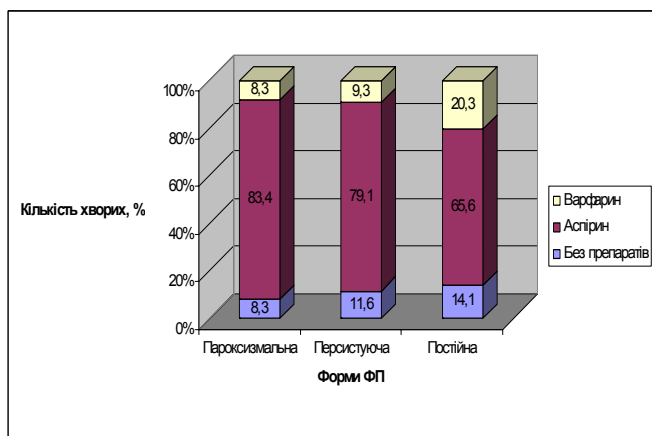


Рис. 4. Застосування антитромботичної терапії для профілактики ТЕУ у хворих на ФП

Отже, спостерігається недостатнє призначення непрямих антикоагулянтів для профілактики ТЕУ у клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги. Можливо, це пов'язано з тим, що під час стаціонарного лікування в інфарктному відділенні хворі отримують тромбо-

літичну, антикоагулянтну, антиагрегантну терапію для лікування ГКС, а додаткове призначення непрямих антикоагулянтів підвищує ризик розвитку геморагічних ускладнень. А при підборі індивідуальної дози варфарину в умовах поліклініки виникають труднощі ретельного лабораторного контролю МНС для досягнення необхідного рівня коагуляції. Все це потребує роз'яснювальної роботи серед лікарів та пацієнтів, а також спільної налагодженої роботи стаціонара та поліклініки.

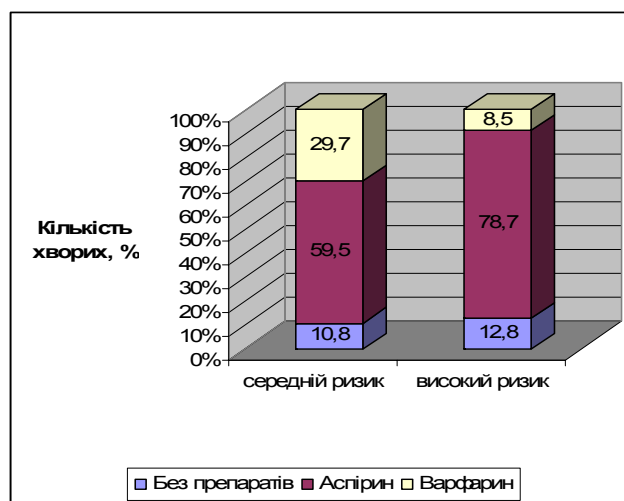


Рис. 5. Застосування антитромботичної терапії залежно від груп ризику розвитку ТЕУ у хворих на ФП

У результаті генотипування 25 пацієнтів з персистуючою та постійною формою ФП були отримані такі результати: «дикий» варіант гену CYP2C9 був виявлений у 21 (84%) хворого, гетерозиготний поліморфізм CYP2C9*1/*2 – у 1 (4%) хворого, а комбіноване носійство двох гетерозиготних поліморфізмів CYP2C9*2/*3 – у 3 (12%) хворих. Гомозиготних поліморфізмів виявлено не було. При порівнянні частот генотипів CYP2C9 у пацієнтів з ФП та без неї достовірних відмінностей не було виявлено. Дані надані в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота (%) генотипів CYP2C9 у хворих з наявністю ФП та без неї

Генотип	Пацієнти з ФП, %	Пацієнти без ФП, %
CYP2C9*1/*1	84,0	86,0
CYP2C9*1/*2	4,0	3,5
CYP2C9*1/*3	0	3,5
CYP2C9*2/*3	12,0	7,0

Примітка: ^ -p=0,922 по відношенню до пацієнтів без ФП

Отримані дані статистично істотно не відрізнялися від розрахованих згідно із законом Харді-Вайнберга.

Доза варфарину, необхідна для підтримання рівня МНС більше 2,0, істотно відрізнялася в залежності від наявності або відсутності відповідного поліморфізму. Найбільша середня доза варфарину для досягнення цільових значень МНС була необхідна носіям «дикого» гену (4,77±0,31 мг; SD=1,41). У носія гетерозиготного поліморфізму CYP2C9*1/*2 вона становила

2,9±0,12 мг (SD=0,46) (p=0,001), та при комбінації двох поліморфізмів доза була найменшою – 2,13±0,09 мг (SD=0,15) (p=0,001 при порівнянні з «диким» генотипом).

Істотних відмінностей у рівнях середнього та максимального МНС (p>0,05) у пацієнтів з різними генетичними варіантами гену CYP2C9 не відмічалось, але епізоди підвищення МНС понад 4,0 під час дослідження спостерігалися тільки у носіїв мутантних варіантів CYP2C9 (табл.3).

Таблиця 3

Підтримуюча доза варфарину та рівень МНС під час дослідження при різних алейних варіантах гену CYP2C9

Генотип	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*2/*3
Підтримуюча доза варфарину, мг	4,77±0,31 (SD=1,41)	2,9±0,12 (SD=0,46)	2,13±0,09 (SD=0,15)
Середнє МНС	2,29±0,04 (SD=0,19)	2,01±0,11 (SD=0,41)	2,33±0,04 (SD=0,06)
Максимальне МНС	3,17±0,08 (SD=0,39)	2,9	4,27±0,87 (SD=1,51)

Крім впливу генетичних поліморфізмів, було оцінено вплив на цільову дозу варфарину інших факторів: статі, віку, кліренса креатиніну (табл.4).

У чоловіків доза варфарину була вище (4,45±0,36 мг; SD=1,50), ніж у жінок (4,21±0,66 мг; SD=1,86), однак відмінності не були статистично істотними. Можливо, це пояснюється тим, що у чоловіків поліморфізми гену CYP2C9 зустрічалися статистично несуттєво частіше (17,6%), ніж у жінок (16,3%).

Під час оцінки впливу віку на дозу варфарину була знайдена середня статистично істотна негативна кореляція між кількістю прожитих років та величиною дози: r=-0,67; p=0,001. Пацієнти віком понад 75 років потребують достовірно (p=0,001) меншої дози варфарину (2,87±0,16 мг; SD=0,4) для досягнення терапевтичних значень МНС, ніж ті, яким ще немає 75 років (4,85±0,35

мг; SD=1,52). Розповсюдженість поліморфізму генів CYP2C9 у цих вікових групах була практично однаковою (16,6% у осіб старше 75 років та 15,7% у осіб молодше 75 років).

Також у цьому дослідженні була знайдена статистично суттєва середня пряма кореляція між кліренсом креатиніну та дозою варфарину (r=+0,54; p=0,001). У хворих з кліренсом креатиніну менше 90 мл/хв. доза варфарину, необхідна для досягнення цільового рівня МНС, була статистично суттєво менше (3,71±0,33 мг; SD=1,31), ніж у пацієнтів з кліренсом креатиніну понад 90 мл/хв. (5,57±0,45 мг; SD=1,35). Розповсюдженість поліморфізмів гену CYP2C9 у цих групах статистично суттєво не відрізнялася (11,1% у групі з кліренсом креатиніну більше 90 мл/хв. та 18,75 мл/хв. у групі з кліренсом креатиніну менше 90 мл/хв.).

Доза варфарину, необхідна для досягнення цільового МНС у різних групах пацієнтів

Група	Кількість пацієнтів		Доза варфарину, мг	P
	абс.	%		
Чоловіки	17	68,0	4,45±0,36 (SD=1,50)	0,755
Жінки	8	32,0	4,21±0,66 (SD=1,86)	
Вік<75 років	19	76,0	4,85±0,35 (SD=1,52)	0,001
Вік>75 років	6	24,0	2,87±0,16 (SD=0,40)	
СІ креатиніну>90мл/хв.	9	36,0	5,57±0,45 (SD=1,35)	0,001
СІ креатиніну<90мл/хв.	16	64,0	3,71±0,33 (SD=1,31)	

ВИСНОВКИ

1. Необхідне подальше широкое впровадження рекомендацій ACC/ANA/ESC 2006 щодо профілактики ТЕУ у хворих на ФП у клінічну практику, що потребує роз'яснювальної роботи серед лікарів та пацієнтів, а також спільної налагодженої роботи стаціонара і поліклініки.

2. Визначення генотипу CYP2C9 та урахування таких факторів, як вік та кліренс креатиніну, у хворих на ФП до початку лікування непрямыми антикоагулянтами потенційно може сприяти ширшому призначенню цих препаратів за рахунок підвищення безпечності їх використання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cabanes L. How to search for a cardiac cause of an arterial embolism / L.Cabannes // J. Mal. Vasc. – 1993. - Vol. 18, N 4. – P.340-344.
2. Gage B.F. Pharmacogenetics – based coumarin therapy / B.F.Gage // Hematology. American Society of Hematology Education Program . – 2006. – P. 467-473.
3. Gorter J.W. for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups: Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors / J.W. Gorter // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 1319-1327.
4. Hart R.G. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / R.G. Hart, O. Benavente, R. McBride // Ann. Intern. Med. - 1999. – Vol. 131. - P. 492-501.
5. Levine M.N. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment / M.N. Levine, G. Rascob, S. Landefeld // Chest. – 2001. – Vol. 119, Supp 1. – P. 108S-121S.
6. Lindh J.D. Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations / J.D. Lindh, S. Lundgren, L. Holm // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 78. – P. 540-550.
7. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. // Stroke. - 1991. – Vol. 22. - P. 983-988.

