

УДК 615.273.53:616.12-008.313(=1.4/.)

## ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЗНАЧЕНИЙ МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАРФАРИНОМ ЛИЦ КЫРГЫЗСКОЙ И ЕВРОПЕЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИЙ

*Э.Д. Джишамбаев, С.И. Хакимова, Ю.А. Крошкин, Н.О. Аманалиева*

Рассматриваются адекватность антикоагулянтной терапии и изучение терапевтических значений международного нормализованного отношения при лечении варфарином лиц кыргызской и европейской популяций среди больных с мерцательной аритмией. В обследованной группе больных проведение антикоагулянтной терапии требовалось в 85,3 % случаев. Выявлена плохая приверженность к лечению варфарином у больных с мерцанием предсердий, которая не превышала 20 %, а также плохой контроль сохранения терапевтического уровня международного нормализованного отношения, достигавший 16,3 %. Дозы варфарина, позволяющие достичь терапевтического уровня международного нормализованного отношения, у лиц кыргызской национальности были существенно меньше ( $2,45 \pm 1,25$  мг/сутки) по сравнению с больными европейской национальности, у которых среднесуточная доза препарата равнялась  $3,4 \pm 0,9$  мг/сутки.

*Ключевые слова:* мерцание предсердий; варфарин; антикоагулянтная терапия.

## КЫРГЫЗ ЖАНА ЕВРОПАЛЫК ПОПУЛЯЦИЯДАГЫ АДАМДАРДЫ ВАРФАРИН МЕНЕН ДАРЫЛООДО АНТИКОАГУЛЯНТТЫК ДАРЫЛООНУН ТУУРАЛЫГЫН ТАЛДОО ЖАНА ЭЛ АРАЛЫК НОРМАЛДАШКАН МАМИЛЕЛЕРДИН ДАРЫЛЫК МААНИСИН ИЗИЛДӨӨ

Бул макалада жүрөк ыргагы бүлбүлдөп бузулган бейтаптар арасындагы кыргыз жана европа популяциясындагы оорулууларды варфарин менен дарылоодо антикоагуляциялык дарылоонун тууралыгы талданат жана эл аралык нормалдашкан мамилелердин (ЭНМ) дарылык мааниси изилдөөгө алынат. Текшерүүгө алынган бейтаптар тобунда 85,3 % учурда антикоагуляциялык дарылоо талап кылынган. Жүрөк дүлөйчөлөрү бүлбүлдөгүнөн жабыркаган оорулууларды варфарин менен дарылоонун натыйжасы начар болуп, 20%дан ашкан эмес, ошондой эле ЭНМдин дарылык деңгээлин сактоого көзөмөл жакшы жүргүзүлбөй, 16,3 %га гана жеткен. ЭНМдеги дарылык деңгээлге жетүүчү варфариндин өлчөмү дарынын суткадагы орточо өлчөмү  $3,4 \pm 0,9$  мг/суткага туура келген европалыктарга салыштырмалуу кыргыз улутундагылар үчүн өтө аз ( $2,45 \pm 1,25$  мг/сутка) болгон.

*Түйүндүү сөздөр:* жүрөк дүлөйчөсүнүн бүлбүлдөгү; варфарин; антикоагулянттык дарылоо.

## EVALUATION OF ANTICOAGULANT TREATMENT AND EXAMINATION OF THERAPEUTIC MEANING OF INTERNATIONAL NORMALIZATION RATIO WHEN TREATED WITH WARFARIN IN PATIENTS OF KYRGYZ AND EUROPEAN ETHNICITY

*E.D. Djishambaev, S.I. Khakimova, Yu.A. Kroshkin, N.O. Amanalieva*

The adequacy of anticoagulant therapy and the examination of the therapeutic values of international normalization ratio when treated with warfarin in patients of Kyrgyz and European ethnicity with atrial fibrillation has been considered. In the examined group of patients, anticoagulant therapy was indicated in 85,3 % of cases. There was a poor adherence to warfarin treatment in patients with atrial fibrillation, which did not exceed 20 %, and insufficient control for the therapeutic ranges of international normalization ratio, reaching 16,3 %. Doses of warfarin, necessary to reach the therapeutic level of international normalization ratio, in Kyrgyz people were significantly less ( $2,45 \pm 1,25$  mg daily) compared to patients of European ethnicity, whose daily dose was  $3,4 \pm 0,9$  mg.

*Keywords:* atrial fibrillation; warfarin; anticoagulant therapy.

**Актуальность.** Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из острейших медико-социальных проблем, занимая третье, а в некоторых странах – второе место среди причин смертности взрослого населения. По данным ВОЗ, в прошедшем десятилетии мозговой инсульт ежегодно лишал жизни около 5 млн человек, еще почти столько же становились стойкими инвалидами. Особенно актуальна проблема мозговых инсультов для Кыргызской Республики, где смертность от данного заболевания стойко занимает одно из первых мест в мире. Так, согласно данным регионального бюро ВОЗ, заболеваемость церебральными инсультами в Кыргызстане составляет более 3 случаев на 1000 населения, смертность от которых только в остром периоде достигает 46 %. Наряду с артериальной гипертензией и сосудистыми заболеваниями головного мозга, важное место среди причин инсультов занимает мерцательная аритмия (МА) [1].

Мерцание предсердий (МП) – одно из наиболее распространенных видов нарушений ритма сердца [2, 3]. Ее частота в общей популяции составляет 1–2 %. Эпидемиологические исследования о распространенности МП в Кыргызстане не проводились, однако, экстраполируя вышеприведенные данные, можно полагать, что в республике данной аритмией страдают от 60 до 120 тыс. человек.

Ишемический инсульт у больных с МП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к более выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует [4, 5]. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с МП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза.

Эффективным методом предупреждения мозговых инсультов у больных с мерцанием предсердий является применение непрямых антикоагулянтов. Исследования, проведенные в сопредельных странах, в частности в Китае, показали недостаточное использование антикоагулянтов при данном нарушении ритма сердца [6]. Кроме того, в ряде исследований показано, что значения международного нормализованного отношения (МНО), применяемого для контроля лечения варфарином, в азиатской популяции меньше, чем у жителей Европы и США [7]. Исследования подобного рода в нашей стране не проводились.

**Целью** исследования явилась оценка адекватности антикоагулянтной терапии и изучение терапевтических значений МНО при лечении варфарином лиц кыргызской и европейской популяций.

**Материал и методы исследования.** Данное исследование было проведено в НИЦКТ, в него включены больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении нарушений ритма сердца

с диагнозом «Мерцательная аритмия». Тип исследования: проспективное.

Все пациенты проходили полное клинико-инструментальное обследование, включавшее регистрацию стандартной ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ щитовидной железы, а также определение ряда биохимических показателей: уровня сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов), определение уровня тиреоидных гормонов, электролитов крови и анализ МНО. Для оценки риска тромбоэмболических осложнений использовалась шкала CHADS<sub>2</sub>-VASc [8], а по шкале Has-Bled определялся риск возможных кровотечений [9].

С больными проведена беседа о необходимости приема варфарина под строгим контролем МНО. Они также были проинформированы о возможных осложнениях.

Больным изначально определялся уровень МНО и в зависимости от его значений и количества баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASc, назначался варфарин. Динамику изменений МНО проводили каждые 4–7 дней в первые 4 недели. Затем после трех подряд анализов крови на международное нормализованное отношение в целевом диапазоне (2,0–3,0) переходили на контроль 1 раз в 2 недели, и в дальнейшем осуществляли не реже, чем 1 раз в месяц. Информирование пациентом врача о значениях МНО и рекомендации по изменению дозы варфарина проводились по телефону.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программ STATISTICA 6.0 с использованием пакета стандартных статистических программ.

**Результаты исследования.** Всего в исследование включено 177 пациентов, из них 99 мужчин (55,9 %) и 78 женщин (44,1 %), средний возраст составил  $62,9 \pm 10,7$  года. Среди обследованных пациентов 76,3 % были азиатами ( $n = 135$ ), 23,7 % – европейцами ( $n = 42$ ). В исследование включены больные как с пароксизмальной, так и с постоянной формой фибрилляции предсердий. У всех больных было получено согласие на проведение исследования.

Большинство обследованных нами лиц были жителями Чуйской области 56 человек (31,6 %) и Бишкека – 61 человек (34,5 %). Из Джалал-Абадской области 12 человек (6,8 %), из Нарынской – 18 обследованных (10,1 %), Иссык-Кульской области – 20 пациентов (11,3 %), Таласской области и г. Ош – по 4 человека (2,2 %), 2 обследованных из Баткенской области (1,1 %).

Анализ полученных данных показал, что основной причиной мерцания предсердий явилась коронарная болезнь сердца – 164 случая (92,6 %).

Таблица 1 – Оценка по шкалам CHADS<sub>2</sub>-VASc и Has-Bled у мужчин (n = 99)

CHADS <sub>2</sub> -VASc		Has-Bled	
<b>0</b>	6 (6,1 %)	<b>0</b>	9 (9,1 %)
<b>1</b>	10 (10,1 %)	<b>1</b>	42 (42,4 %)
<b>2</b>	32 (32,3 %)	<b>2</b>	39 (39,4 %)
<b>3</b>	29 (29,3 %)	<b>3</b>	9 (9,1 %)
<b>4</b>	18 (18,2 %)	<b>4</b>	
<b>5</b>	3 (3 %)	<b>5</b>	
<b>7</b>	1 (1 %)		

Таблица 2 – Оценка по шкалам CHADS<sub>2</sub>-VASc и Has-Bled у женщин (n = 78)

CHADS <sub>2</sub> -VASc		Has-Bled	
<b>1</b>	40(5,1 %)	<b>0</b>	9 (11,5 %)
<b>2</b>	6 (7,7 %)	<b>1</b>	19 (24,3 %)
<b>3</b>	21 (26,9 %)	<b>2</b>	38 (48,7 %)
<b>4</b>	31 (39,7 %)	<b>3</b>	10 (12,8 %)
<b>5</b>	13 (16,7 %)	<b>4</b>	2 (2,6 %)
<b>6</b>	2 (2,6 %)		
<b>7</b>	1 (1,3 %)		

У 8 больных причиной аритмии был инфекционный миокардит (4,5 %), по 2 случая тиреотоксикоз и ВПС (1,2 %), 1 случай – синдром Марфана (0,6 %).

Данные анализа риска инсульта по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASc и риска кровотечений по шкале Has-Bled представлены в таблицах 1 и 2.

Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASc у мужчин составил  $2,6 \pm 1,2$ , у женщин –  $3,7 \pm 1,1$ .

Исходя из полученных данных, в антикоагулянтной терапии нуждались 151 (85,3 %) человек, среди которых было 83 мужчины и 68 женщин.

В назначении антитромботической терапии не нуждались 26 (14,7 %) обследованных (низкие баллы по шкале CHADS<sub>2</sub>-VASc), из которых 10 женщин и 16 мужчин.

41 пациенту, нуждающимся в приеме варфарина, последний не был назначен по следующим причинам:

- 5 больным – в связи с наличием мочекаменной болезни, кровотечением на фоне приема варфарина в анамнезе и отказе от его приема;
- 4 пациентам – с язвенной болезнью в фазе обострения;
- 32 – в связи с наличием единственного неустойчивого пароксизма мерцания предсердий продолжительностью до 30 сек по данным суточного ЭКГ-мониторирования.

Из 110 пациентов (80 азиатов и 30 европейцев), которым был назначен варфарин, 34 больных

(30,9 %) принимали назначенную врачом дозу варфарина от 1,25 до 3,125 мг/сутки, однако МНО не контролировали.

Регулярно принимали препарат и контролировали уровень МНО 56 человек (50,9 %). Из них 42 являлись азиатами и 14 – европейцами.

При этом терапевтический уровень МНО (от 2,0 до 3,0) не был достигнут у 38 (67,8 %), из них 29 азиатов – 69 % и 9 европейцев – 64,3 %, несмотря на постоянный прием препарата в дозе  $2,79 \pm 0,88$  мг и постепенном увеличении дозы варфарина до 5,62 мг/сут. Уровень МНО у них колебался от 1,14 до 1,85, составив в среднем  $1,35 \pm 0,32$ . Дальнейшее увеличение дозы препарата у пациентов не предоставилось возможным в связи с появлением кровоподтеков на теле или наличием недавно зарубцевавшейся язвы желудка, а также из-за отказа больного.

У оставшихся 18 больных (32,1 %) достижение целевых уровней МНО (2,0–3,0) произошло на 7–21-й день приема варфарина в средней дозе  $3,07 \pm 1,07$  мг/сут.

При анализе среднесуточной дозы варфарина, необходимой для достижения целевых значений у лиц европейской и азиатской национальностей, нами выявлены следующие данные.

Из 18 пациентов, достигших целевых уровней МНО, 13 являлись лицами азиатской национальности, эффективная доза варфарина у них составила  $2,45 \pm 1,25$  мг/сут. У 5 больных европейской

национальности, достигших целевых уровней МНО, среднесуточная доза препарата равнялась  $3,4 \pm 0,9$  мг/сут.

20 человек (18,2 %) самостоятельно прекратили прием назначенного препарата по различным причинам:

- невозможность контролировать МНО из-за отсутствия соответствующей лаборатории по месту жительства – 7 человек;
- без объяснения причин – 5 больных;
- отказ от приема из-за боязни развития побочных эффектов – 4 пациента;
- употребление алкоголя – 1 человек;
- считают, что от приема варфарина нет пользы – 3 больных.

Из них – 17 азиатов и 3 европейца. Процент немотивированного отказа от приема варфарина составил 18,7 % для азиатов (17 из 80 больных, которым был назначен препарат исходно) и 3,3 % – для европейцев (3 из 30 больных).

**Обсуждение.** Для Кыргызстана проблема мозговых инсультов достаточно актуальна, поскольку наша страна, к сожалению, занимает «лидирующее» место не только в СНГ, но и в мире по смертности от этого заболевания. Наряду с артериальной гипертонией и сосудистыми заболеваниями головного мозга, важное место среди причин инсультов занимает мерцательная аритмия.

Инсульт при мерцательной аритмии является ишемическим и возникает он вследствие закупорки артерий головного мозга тромбами, образующимися в левом предсердии, особенно в его ушке. Мерцательная аритмия увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого шестого инсульта вообще [10]. Проведенные в последнее время исследования показали, что на самом деле доля мерцания предсердий как причинного фактора ишемического инсульта больше и достигает 20–30 % [11]. Ишемический инсульт у больных с мерцанием предсердий часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к более выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует [4, 5].

Среди 177 больных с мерцательной аритмией, включенных в наше исследование, в проведении антикоагулянтной терапии нуждался 151 пациент (85,3 %), что совпадает с результатами, полученными E.W. Chan и соавт. (2016) [12]. По их данным, из общей популяции 35,551 больных с неклапанным мерцанием предсердий 30,294 (85,2 %) имели риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc больше или равный 2 баллам.

Эффективным методом предупреждения мозговых инсультов у больных с МП является применение пероральных антикоагулянтов, в частности

варфарина [13]. Имеются убедительные доказательства того, что в подавляющем большинстве случаев частота назначения и доза используемого варфарина недостаточны для адекватной профилактики мозгового инсульта. По данным D. Gladstone и соавт. (2009) [14], среди больных, перенесших ишемический инсульт, только 40 % принимали варфарин. При этом лишь у четверти из них (25 %) значения МНО находились в терапевтическом диапазоне (2,0–3,0), а в 75 % случаев оно находилось ниже 2,0, т. е. было субтерапевтическим. Аналогично, K. Aronis с соавт. (2016) [15] показали, что среди пациентов с высоким риском (3–6 баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>) лишь 37 % больных принимали варфарин на момент инсульта.

Проблема эффективной профилактики тромбозомболических осложнений при мерцании предсердий остается актуальной и в настоящее время [16]. Связано это с тем, что комплаентность больных с данным видом аритмии, которым показана антитромботическая терапия, достаточно низка. Большинство из них прекращают прием антикоагулянтов через некоторое время либо не контролируют состояние гипокоагуляции крови путем регулярного определения международного нормализованного отношения (МНО) [17].

Проведенное в США исследование C.A. Spivey и соавт. (2015) [17] с включением 58,593 больных с неклапанным мерцанием предсердий показало, что в последующем в течение 1 года 45 % из них самостоятельно прекратили прием варфарина, а 12 % – принимали препарат нерегулярно. В нашем исследовании процент больных, самостоятельно прекративших прием препарата, был больше и составил 67,3 %, включая 54 больных (49,1 %), которые перестали принимать препарат сразу после выписки из стационара и 20 пациентов (18,2 %) – в более поздние сроки от начала лечения варфарином.

Другой проблемой профилактики тромбозомболических осложнений при МА является плохой контроль состояния гипокоагуляции крови, при котором значения МНО находятся на субтерапевтическом уровне (ниже 2,0). По данным E.W. Chan и соавт. (2016) [12], в китайской популяции больных, длительно принимавших варфарин по поводу мерцания предсердий, в 67,7 % случаев отмечался плохой контроль МНО. Эти результаты схожи с полученными нами данными, согласно которым у 67,8 % пациентов с мерцанием предсердий не удалось достичь терапевтических значений МНО, несмотря на повышение дозы варфарина.

Известно, что чувствительность индивидуумов к варфарину во многом обусловлена генетическими факторами. Одним из важнейших генов,

оказывающих выраженное влияние на метаболизм варфарина, является ген VKORC1 1173T. По данным разных исследователей, аллель VKORC1 1173T встречается примерно у 9 % африканцев, 36–45 % европейцев и 84–92 % азиатов. Наличие указанного аллеля повышает чувствительность к препарату, что снижает эффективную дозу варфарина. В нашем исследовании установлено наличие более низких эффективных доз варфарина у кыргызов ( $2,45 \pm 1,25$  мг/сут) в сравнении с лицами европейской национальности ( $3,4 \pm 0,9$  мг/сут). Можно полагать, что наличие аллеля VKORC1 1173T у кыргызов обуславливает повышенную чувствительность к варфарину, однако это требует проведения специальных генетических исследований.

#### Выводы

1. В обследованной группе больных с мерцанием предсердий проведение антикоагулянтной терапии требовалось в 85,3 % случаев. Выявлена плохая приверженность лечению варфарином у больных с мерцанием предсердий, которая не превышала 20 %, а также плохой контроль сохранения терапевтического уровня МНО, достигавший 16,3 %.

2. Дозы варфарина, позволяющие достичь терапевтического уровня МНО, у лиц кыргызской национальности были существенно меньше  $2,45 \pm 1,25$  мг/сутки по сравнению с больными европейской национальности, у которых среднесуточная доза препарата равнялась  $3,4 \pm 0,9$  мг/сутки.

#### Литературы

1. Cotté F.E., Chaize G., Kachaner I. et al. Incidence and cost of stroke and hemorrhage in patients diagnosed with atrial fibrillation in France // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (2): e73–83.
2. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 469–473.
3. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States // *Amer. J. Cardiol.* 2009; 104: 1534–1539.
4. Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study // *Stroke.* 1996; 27 (10): 1760–1764.
5. Penado S., Cano M., Acha O. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence // *Amer. J. Med.* 2003; 114 (3): 206–210.
6. Wang C., Yang Z., Wang Y. et al. Significant underuse of warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from the China national stroke registry // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (5): 1157–1163.
7. Chiang C., Wang K., Lip G. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective // *Thromb. Haemost.* 2014; 111: 789–797.
8. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. 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 // *Chest.* 2010; 137 (2):263–72.
9. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest.* 2010. Nov; 138 (5):1093–100.
10. Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study // *Stroke.* 2005; 36 (6): 1115–1119.
11. Kishore A., Vail A., Majid A. et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis // *Stroke.* 2014; 45: 520–526.
12. Chan E.W., Lau W.C., Siu C.W. et al. Effect of suboptimal anticoagulation treatment with antiplatelet therapy and warfarin on clinical outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A population-wide cohort study // *Heart Rhythm.* 2016; 13 (8):1581–1588.
13. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community-based study // *Stroke* 2005; 36: 2362–2366.
14. Gladstone D.J., Bui F., Fang J. et al. Potentially preventable stroke in high risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated // *Stroke.* 2009; 40: 235–240.
15. Aronis K.N., Thigpen J.L., Tripodis Y. et al. Paroxysmal atrial fibrillation and the hazards of under-treatment // *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 214–220.
16. Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.W. et al. Risk of ischemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES // *Eur. Heart J.* 2015; 36(5): 281–287a.
17. Spivey C.A., Qiao Y., Liu X. et al. Discontinuation/ Interruption of Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2015; 21(7): 596–606.