

УДК 616.12–008.318



Н.А. Водяницька, О.А. Івлева, О.О. Гунаєва-Кручина

Можливості та термін досягнення терапевтичного діапазону міжнародного нормалізаційного відношення при терапії непрямим антикоагулянтном варфарином у пацієнтів з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень

Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці, Харків

Ключові слова: фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, варфарин.

Нині фібриляція передсердь (ФП) є одним з найпоширеніших та прогностично несприятливих видів порушення серцевого ритму [5, 9, 10]. Постаріння населення зумовлює збільшення частоти ФП, а також таких її ускладнень, як емболізація та мозковий інсульт [3, 4, 6, 11]. За результатами 25 багатоцентрових досліджень найефективнішими для запобігання інсультам у пацієнтів з ФП визнані непрямі антикоагулянти. Серед цієї групи препаратів варфарин, маючи низку переваг, дає змогу знизити кількість тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) на 44–81% [2, 3, 9]. Тому Європейським товариством кардіологів та Українським науковим товариством кардіологів [10, 11] він рекомендований як стандарт антикоагулянтної терапії для осіб з високим ризиком ТЕУ [5, 9].

Прийом варфарину потребує строгого контролю досягнення рівня антикоагуляції, який здійснюють за допомогою міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) [1, 4]. Терапевтична цільова доза варфарину для профілактики тромбоемболій досягається при діапазоні МНВ 2,0–3,0. У клінічній практиці виникають проблеми з досягненням цільового рівня МНВ та його утриманням на терапевтичному рівні. Кількість хворих з терапевтичним діапазоном МНВ залежить від частоти визначення цього показника та корекції дози. Відзначено [8], що при щомісячній корекції цільове МНВ підтримується приблизно у 50% пацієнтів. Щоб досягти показника 85%, необхідно контролювати МНВ не рідше, ніж раз на тиждень.

Метою дослідження було вивчення строків отримання лабораторних показників, необхідних для досягнення терапевтичної дози варфарину під контролем МНВ у хворих із високим ризиком розвитку ТЕУ.

Матеріали та методи

Критерієм включення пацієнтів у дослідження була наявність однієї з форм ФП та високий

ризик ТЕУ. В дослідження не включали пацієнтів з ревматичною ФП після протезування клапанів, а також хворих, у яких цільовий рівень МНВ відрізнявся від 2,0–3,0.

Після випробування різних схем швидкості варфаринізації [1, 7] ми спинилися на такій: у перші 2 дні пацієнт приймав стартову дозу 5 мг, з третього дня під контролем МНВ – за рекомендованим алгоритмом [1, 8, 10]. У дослідженні використовували таблетки варфарину по 2,5 мг («Нікомед», Данія). Пацієнти приймали варфарин о 17.00. Забір крові для аналізу здійснювали у вакутейнери моделі «VENOSAFE VF–032sbcs» натще, серце о 9.30, починаючи з 2-го дня. Частота аналізів відповідала номограмі за рівнем МНВ. Дослідження рівня МНВ проводили турбоденситометричним методом на оптико-механічному коагулометрі «DADE BEHRINGER BFT II». Залежно від реакції на перші дози варфарину пацієнтів поділяють на осіб з високою чутливістю, які на другу добу після прийняття варфарину мали МНВ більш ніж 2,0, із звичайною чутливістю – МНВ 1,5–2,0 та з низькою чутливістю – МНВ <1,5 [1].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм «Statistica for Windows 4». Після аналізу бази даних встановлено, що показники відповідали закону нормального розподілу, однак мали різні генеральні дисперсії, у зв'язку з цим були використані параметричні методи. Результати відображені як середнє та його стандартне відхилення для неперервних величин та як частка – для категоріальних. Для порівняння середніх значень неперервних величин використовували парний t-тест з різними дисперсіями. Порівняння категоріальних змінних проводили з використанням критерію χ^2 . Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення

Проаналізовано дані 79 пацієнтів з ФП та високим ризиком ТЕУ, госпіталізованих у кардіоло-

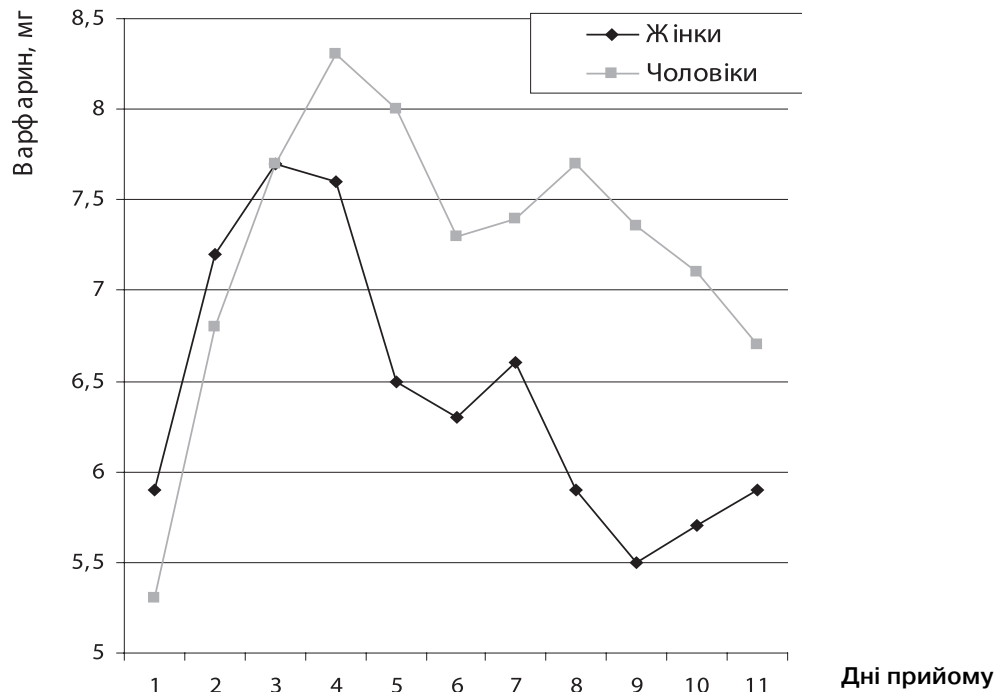


Рис. 1. Співвідношення дози варфарину у чоловіків та жінок

гічне відділення Центральної клінічної лікарні Укрзалізниці у період з 10 січня 2005 р. до 14 лютого 2006 р. З аналізу були виключені дані осіб, яким прийом варфарину було відмінено в госпітальний термін через неможливість подальшого контролю МНВ на амбулаторному етапі лікування.

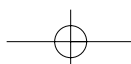
Критеріям включення відповідали 79 хворих, більшість з яких становили чоловіки (65,8%). Середній вік хворих — (61,3±10,4) року.

Відомо [2, 4, 10], що ТЕУ виникають частіше при постійній формі ФП. Таких пацієнтів у нашому дослідженні була більшість — 57% (45 осіб). У 30 (38%) хворих була персистуюча ФП та у 3 (3,8%) — пароксизмальна. У 32 (40,5%) пацієнтів була ішемічна хвороба серця, причому 11 (13,9%) перенесли інфаркт міокарда (ІМ), у 3 мав місце гострий ІМ, а решта мали стенокардію різних функціональних класів. Гіпертонічна хвороба була найбільш поширеною (77,2% випадків). Кожний п'ятий пацієнт (19%) мав виражену недостатність кровообігу ІІб–ІІІ стадії. Без значущої патології міокарда було 11,4% хворих.

Пацієнти перебували в стаціонарі близько 2 тижнів ((14±4,7) днів). Середня добова доза варфарину становила 6,71 мг, що дорівнює 2,5 таблетки. Максимальною вона була на 4–5-й день від початку прийому, відповідно 7,7 та 8,0 мг з наступним зниженням дози до 6,5 мг. Величина середньої дози варфарину за інших однакових умов (вік, нозологія, термін перебування в стаціонарі,

форма ФП) достовірно відрізнялася у чоловіків та жінок (рис. 1) — для жінок вона становила 6,35 мг, для чоловіків — 7,01 мг (p<0,05). Різним був і темп варфаринізації. На рис. 2 наведено динаміку МНВ залежно від дози варфарину та статі пацієнтів. Починаючи з п'ятого дня, доза варфарину у чоловіків була більшою, ніж у жінок, досягаючи статистичної значущості на 6-й день (p<0,05).

Аналіз показників МНВ виявив, що 82,4% пацієнтів мають низьку чутливість до варфарину, 13,5% — звичайну та 4% — високу чутливість. У цілому, до 3-ї доби від початку прийому варфарину у пацієнтів величина МНВ практично не змінювалася (на 2-гу добу — 1,2, на 3-тю — 1,24). До третьої доби тільки у 3 (3,8%) хворих рівень МНВ досягнув цільового. З 4-ї доби рівень МНВ починав збільшуватися і до 6–7-ї доби від початку прийому дорівнював терапевтичному (2,1–2,3). Такий темп варфаринізації збігається з даними літератури [1]. Привертає увагу той факт, що навіть при жорсткому контролі в умовах стаціонару дуже нелегко підтримувати терапевтичний рівень цього показника як упродовж лікування, так і на час виписування зі стаціонару. Менш ніж у половини пацієнтів (41,8%) на час виписування вдається досягти цільового рівня МНВ, у решти його не вдається досягнути (2/3 хворих) або він перевищує терапевтичний (1/3). Серед чоловіків, яких на 12–15-ту добу виписано зі стаціонару, кількість тих, у яких не вдалося досягти цільового діапазону, була більшою, ніж серед жінок, — відповідно 64,1 та 48,1%



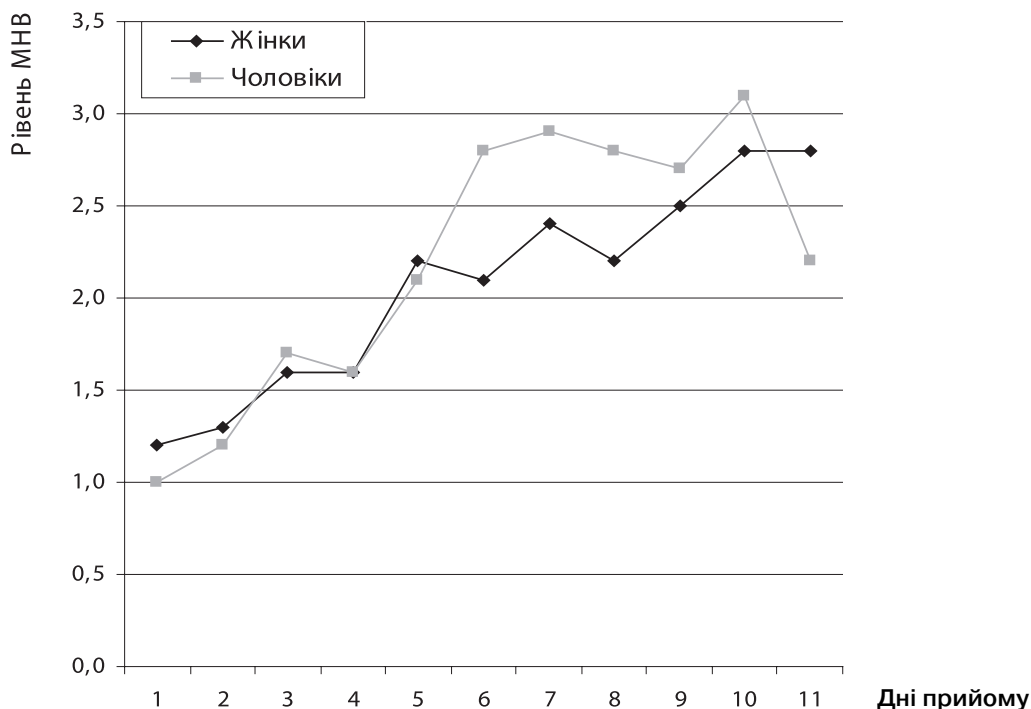


Рис. 2. Співвідношення МНВ у чоловіків та жінок

($p > 0,05$). Серед чоловіків достовірно більше було тих, у кого на час виписування МНВ було нижче 2,0, — відповідно 40,4 проти 18,5% у жінок ($p < 0,01$).

Таким чином, при проведенні терапії непрямими антикоагулянтами, окрім лабораторних показників, необхідно враховувати стать хворих і відповідно до цього обирати темп варфаринізації та початкову дозу. Це допоможе збільшити кількість пацієнтів з досягнутим цільовим МНВ.

Висновки

1. Пацієнти з ФП та високим ризиком ТЕУ здебільшого (82,4%) мають низьку чутливість до варфарину.

2. Терапевтичний діапазон МНВ 2,0–3,0 досягається на 6–7-й день від початку прийому варфарину.

3. На час виписування пацієнтів зі стаціонару менш ніж у половини (41,8%) вдається досягнути цільового рівня МНВ.

4. У хворих з ФП та високим ризиком ТЕУ доза варфарину, темп варфаринізації та частота досягнення цільового діапазону під час перебування в стаціонарі залежать від статі пацієнта. Для чоловіків середня доза варфарину виявилася більшою (7,01 мг), ніж для жінок (6,35 мг). Час до насичення варфарином у чоловіків є більшим, серед них більше осіб, які в термін 12–14 діб не досягають цільового діапазону МНВ.

Література

1. Баркаган З.С., Молот А.П., Тараненко И.А. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия: Метод. указания. — Барнаул, 2005. — 64 с.
2. Кушаковский М.С. Фибрилляция и трепетание предсердий. Лечение фармакологическими и электрофизиологическими (нехирургическими) методами // Вестник аритмологии. — 1998. — № 7. — С. 56–64.
3. Нетяженко В.З. Алгоритм диагностики та лікування аритмій // Актуальні питання діагностики та лікування аритмій // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія. — 1998. — С. 176–193.
4. Пархоменко А.Н. Риск развития тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией и применение антикоагулянтов и антиагрегантов для профилактики инсульта // Укр. кардіол. журн. — 2002. — № 2. — С. 4–14.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Марени А.В. Современные подходы к лечению мерцания предсердий (совместные рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества от 2000 г.) // Журн. неврол. и психиатрии. — 2002. — № 5. — С. 50–51.



6. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь // Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів.— К., 2002. — 42 с.

7. Современная аритмология: от теории к практике: Сб. лекций в схемах и таблицах / Под ред. проф. О.С. Сычева. — К., 2006. — 146 с.

8. Явелов И.С. Самоконтроль эффекта непрямых антикоагулянтов позволяет уменьшить общую смертность, частоту тромбоэмболических и геморрагических осложнений // Кардиология. — 2006. — Т. 46, № 4. — С. 62.

9. Clubb K.S., Hall C. Cabin H.S. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis // Am. J. Cardiol. — 1990. — Vol. 61. — P. 714–717.

10. Fuster V., Ryden L. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for management of Patients With Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 1852–1923.

11. Levy S., Breithardt G., Campbell R.W.F. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — P. 1294–1320.

Н.А. Водяницкая, О.А. Ивлева, О.А. Гунаева-Кручина

Возможности и срок достижения терапевтического диапазона международного нормализационного отношения при терапии непрямым антикоагулянтом варфарином у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений

Проведено исследование у 79 лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) и высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО). На сегодняшний день «золотым стандартом» в профилактике ТЭО считается применение непрямых антикоагулянтов (варфарина) под контролем международного нормализационного отношения (МНО) на уровне 2,0–3,0. Отмечено, что эти пациенты в основном (82,4%) имеют низкую чувствительность к варфарину. Целевого диапазона МНО достигают к 6–7-му дню от начала приема менее чем у половины больных (41,8%). Для мужчин средняя доза варфарина является более высокой (7,01 мг), чем для женщин (6,35 мг). Скорость насыщения варфарином у мужчин меньше, и среди них больше лиц, которые в течение 12–14 дней не достигают целевого диапазона МНО.

N.A. Vodyanytska, O.A. Ivleva, O.O. Gunayeva-Kruchina

The possibilities and terms of the achievement of therapeutic range of the international normalized ratio in therapy with indirect anticoagulant warfarin of the patients with the high risk of thromboembolic complications

The study has been held on 79 patients with atrial fibrillation (AF) and high risk of thromboembolic complications (TEC). As of today the «gold standard» for TEC prophylaxis is the use of indirect anticoagulants (warfarin) with the international normalized ratio (INR) control on the level of 2.0–3.0. It has been established that these patients (82.4%) basically have low warfarin responsiveness. The target INR range was gained on the 6–7 days from the therapy start, this level was achieved by less than a half (41.8%) of patients. The mean warfarin dose for men was higher (7.01 mg) than for women (6.35 mg). Warfarin saturation rate in men was lower and among them there was more subjects who did not reach the target INR range during 12–14 days.

