

АЛЕКСЕЕВА
Александра Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА НА
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ
ВИТАМИНА К У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ И ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЗМОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Воробьева Надежда Александровна - заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Виллевалде Светлана Вадимовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Горбунова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «17» февраля 2020 г. в «11⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.06 при федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6).

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Яковлев
Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальной проблемой клинической медицины остается профилактика и терапия венозного/артериального тромбоза и системных тромбоэмболий [Thomas M., 2006]. В настоящее время доказано, что пациенты с тромбозами и высоким риском системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО), должны получать эффективную и безопасную антитромботическую терапию [Кропачёва Е.С., 2015; Белоусов Ю.Б., 2012; Мельник М. В., 2008]. По данным зарубежных авторов, частота госпитализаций пациентов с венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ) составляет 80 на 100 тыс. в год, из них 1/3 госпитализируется повторно [Cohen A.T., 2007]. Серьёзным ТЭО является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая занимает 3-е место среди причин смерти населения от сердечно-сосудистой патологии [Чазов Е. И., 2006]. Госпитальная летальность при ТЭЛА развивается в 10,0 % случаях, причём у 75,0 % пациентов в клинике внутренних болезней [Котельников Н. В., 2008]. Несмотря на появление альтернативных пероральных антикоагулянтов (прямые ингибиторы IIa и Xa факторов свёртывания крови) [Белоусов Ю.Б., 2012; Giugliano R.P. et al., 2013; Granger C. B. et al., 2011; Heidbuchi H. et al., 2013; Patel M.R. et al., 2011; Raskob G. et al., 2013; Сафиуллина З. М., 2013], представитель антагонистов витамина К (АВК) - варфарин продолжает использоваться у определённых категорий пациентов [Задонченко В.С., 2011].

Основные профилактические стратегии для пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) ориентированы на использование в схемах лечения антикоагулянтов, в том числе АВК.

Учитывая значительные достижения в клинике внутренних болезней, тема контроля эффективности и безопасности антитромботической терапии остается до конца нерешенной. На сегодняшний день в реальной клинической практике одной из самых важных задач является клиническая и лабораторная оценка антитромботического действия антикоагулянтных препаратов [Розанов И.Д. и др., 2015; Van den Nam H.A., 2013].

Степень разработанности темы

Школ для пациентов, принимающих АВК, в России не достаточно [Воробьева Н. А., 2017], за исключением обучающей программы по варфаринотерапии для пациентов с протезированными клапанами сердца (ПКС) в г. Кемерово [Горбунова Е. В., 2017]. По результатам многих российских исследований рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования (ФГТ) для сокращения периода подбора дозы варфарина и снижения риска кровотечений у пациентов, принимающих АВК [Кропачёва Е.С., 2015; Сычёв Д. А., 2016]. Однако, имеется ряд исследований, указывающих на то, что, зная генотипы цитохрома P 450 2 C9 (CYP2C9) и субъединицы 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC1), невозможно предвидеть всех реакций на варфарин. Не всегда достаточно контроля одного показателя международного нормализованного отношения (МНО), ввиду того, что развитие осложнений терапии АВК возможно и при целевых значениях МНО [Морева О. С., 2016]. Недостаточно работ, посвящённых влиянию терапии АВК на уровень

тромбинемии (тромбин-антитромбин, тромбин и др.) и Д-димера. Так, Морева О.С. (2016) приводит данные, что длительная варфаринотерапия приводит к снижению содержания фибриногена и Д-димера. Вопрос влияния варфарина на содержание комплекса тромбин-антитромбин изучен недостаточно. Имеются не многочисленные данные, что повышение уровня комплекса тромбин-антитромбин ассоциировано с повышением гомоцистеина [Van de Werf F., 2008; Higashi Y., 2009], а у пациентов, принимающих варфарин, данный аспект мало изучен. Исходя из вышесказанного, оценка продленного клинико-лабораторного мониторинга эффективности, безопасности, приверженности к терапии АВК послужила основой нашего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность продлённой терапии антагонистами витамина К у пациентов с венозным тромбозом, неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях персонифицированного наблюдения в антикоагулянтном кабинете.

Задачи исследования:

1. анализ влияния модифицируемых и немодифицируемых факторов на риск развития осложнений продленной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К в условиях клинической практики;
2. оценка качества жизни у пациентов в условиях обучения терапии антагонистами витамина К в антикоагулянтном кабинете.
3. оценка эффективности и безопасности персонифицированного подхода к терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом в условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете;
4. оценка динамики отдельных гемостазиологических и молекулярно – генетических маркеров тромбинемии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом на фоне продленной терапии антагонистами витамина К.

Научная новизна

Впервые оценено качество жизни пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ, которые контролируют варфаринотерапию в условиях специализированного антикоагулянтного кабинета (АК), отмечено улучшение качества жизни через полгода продленной терапии АВК на фоне формирования приверженности.

Впервые установлена взаимосвязь протромбогенного аллельного полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1 675 5G>4G) и в гене протромбина (F II G 20210-A) с низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции на фоне терапии варфарином. Показано, что развитие повторного тромбоза на фоне терапии АВК не было ассоциировано с наличием протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза.

Впервые показано отсутствие значимых отличий фармакогенетического и стандартного подхода к фармакотерапии АВК при инициации дозы, формировании приверженности и дальнейшего клинического наблюдения в условиях специализированного АК. Доказано, что уровень тромбина снижался через 6 месяцев терапии АВК у пациентов с ФП и ВТЭ. Выявлена ассоциация

между гетерозиготной мутацией в гене V фактора Лейдена (F V G1691-A) и низким уровнем тромбина в 1-й месяц терапии АВК (варфарина).

Впервые выявлено отсутствие спонтанного тромбообразования на 15-е сутки терапии АВК и значимое снижение начальной скорости роста сгустка на 15-е сутки исследования в условиях АК.

Показана возможность использования метода эхокардиографии (ЭХО-КГ) у пациентов с ВТЭ для оценки эффективности терапии АВК в виде уменьшения размеров правого желудочка (ПЖ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана необходимость реализации тщательного лабораторного мониторинга продлённой терапии АВК в условиях наблюдения в АК (клиники) с определением локальных (МНО, уровень тромбина, Д-димера, уровень гомоцистеина, комплекса тромбин-антитромбин), глобальных (параметры Тромбодинамики) гемостазиологических тестов, а также обязательного обучения пациентов в школе варфаринотерапии, проведения социальных информирующих акций для пациентов, повышения компетенции практикующих врачей в вопросах продленной антикоагулянтной терапии.

Показана возможность применения ФГТ как дополнительного метода с личным решением врача АК о необходимости его проведения, с целью снижения риска развития кровотечений при условиях непрерывного лабораторного контроля за гипокоагуляцией у пациентов с наличием в анамнезе геморрагических событий, с частыми малыми кровотечениями на фоне терапевтических значений МНО, а также при наличии сопутствующей медикаментозной терапии ингибиторами цитохромов Р 450.

На основе результатов исследования, социальных акций определения показателя МНО в рамках «Всемирного дня тромбоза» была обоснована организация и внедрение системы 28-ми централизованных АК в реальную клиническую практику Архангельской области (АО) в 2016 г.

Результаты исследования послужили основой для создания в АО сети АК, а также издания методических рекомендаций для врачей: «Все о непрямых антикоагулянтах: вопросы и ответы» и «Фармакогенетический метод в оптимизации лекарственной терапии в клинической практике».

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения эффективности и безопасности терапии АВК у пациентов с риском ТЭО и наличием ВТЭ.

Работа основана на обсервационном, двухстороннем (ретроспективном и проспективном), клинико-лабораторном, фармакогенетическом, молекулярно-генетическом исследованиях, выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России), на базе АК государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (ГБУЗ АО

ПГКБ им. Е. Е. Волосевич, главный врач С. В. Красильников), федерального государственного бюджетного учреждения Северный филиал «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» (ФГБУ НМИЦГ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) г. Архангельска в период с сентября 2011 г. по март 2014 г.

Объект исследования - пациенты регистра АВК АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич, получавшие варфарин и прошедшие обучение в школе варфаринотерапии. Предмет исследования - качество жизни, приверженность к терапии АВК, гемостазиологические, молекулярно-генетические, фармакогенетические особенности у пациентов с ВТЭ и ФП. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность и безопасность продленной терапии антагонистами витамина К у пациентов с венозным тромбозом и неклапанной фибрилляцией предсердий ассоциированы с формированием приверженности к терапии, динамическим наблюдением за уровнем тромбоцитоза и наведенной гипокоагуляцией в условиях специализированного антикоагулянтного кабинета

2. Продленная терапия антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом не оказывает значимого негативного влияния на качество жизни в условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете

3. Персонализированный подход к продленной терапии антагонистами витамина К ассоциирован с улучшением гемостазиологических маркеров тромбоцитоза и клинических исходов у пациентов с венозным тромбозом и неклапанной фибрилляцией предсердий

Степень достоверности и апробация диссертации

Результаты диссертации получены путем анализа репрезентативной выборки пациентов (2230 пациентов регистра АВК) при использовании достоверных научных методик, не противоречат существующим положениям, сопоставимы с данными других исследований. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Ломоносовские чтения XXXIX» (Архангельск, 2011-2014, 2017-2019), 5-й Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2011), XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), Всероссийском форуме антикоагулянтной терапии с международным участием (Москва, 2016), Всероссийской конференции «Беломорский симпозиум» (Архангельск, 2011, 2013), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Современные проблемы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2011), Международном русско-германском форуме «Северное сияние» (Архангельск, Северный арктический федеральный университет (САФУ), 2011), Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Достижения молекулярной медицины, как основа разработки инновационных лекарственных средств» (Волгоград, 2011), круглом столе МЗ АО «Молодые ученые – медицине Поморья» (Архангельск, 2012), VII Всероссийском научно-

методическом семинаре «Клиническая трансфузиология и гемостазиология» (Санкт-Петербург, 2012), ежегодной Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 2012), Международной медицинской научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2012, 2013, 2017, 2018), конференции «Молодежь – в науку» в рамках ежегодной конференции «Ломоносова достойные потомки» (Архангельск, САФУ 2012), Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Адаптация человека на Севере: медико-биологические аспекты» (Архангельск, САФУ, 2012), 26-й Международной конференции по тромбозу (Греция, Афины, 06.2019).

По основным положениям исследования опубликовано 35 печатных работ, 5 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых высшей аттестационной комиссией для диссертационных исследований. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич и в педагогический процесс ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России.

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в разработке дизайна исследования, проведении патентного поиска и изучении российской и зарубежной литературы по теме исследования, осуществлении на всех этапах исследования работу с медицинской документацией, сбором анамнеза. В качестве врача-клинического фармаколога проведено клиническое обследование пациентов, контроль своевременности взятия крови для лабораторных исследований, формирование и ведение регистра пациентов, принимающих АВК. Доля автора в статистической обработке материалов исследования – 95 %, полностью написание диссертации, подготовка публикаций, неоднократное выступление с докладами.

Внедрения результатов

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич. Реализация проведения ФГТ у пациентов, принимающих АВК, лабораторного метода Тромбодинамики – для контроля за антикоагулянтной терапии на базе ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич. На основе результатов исследования, социальных акций определения показателя МНО в рамках «Всемирного дня тромбоза» была обоснована организация системы 28-ми централизованных АК в реальную клиническую практику АО в 2016 г.

Материалы научно-исследовательской работы внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии и использованы на факультете усовершенствования врачей ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России в виде методических рекомендаций: «Все о непрямых антикоагулянтах: вопросы и ответы» (акт внедрения, 21.01.2014), «Фармакогенетический метод в оптимизации лекарственной терапии в клинической практике» (акт внедрения, 05.2014).

Объем и структура диссертации

Диссертация выполнена на 153 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, 6 глав (обзора научной литературы, материалов и методов исследования, 3 глав данных собственных исследований с обсуждением), а также

выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего в себя работы 67 отечественных и 137 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 24 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов. С сентября 2011 г. по март 2014 г. в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич было зарегистрировано 2230 пациентов, принимающих АВК. Время наблюдения за пациентами I части: 1-й день обращения в АК для прохождения обучения в школе варфаринотерапии и далее в течение 3-х лет. Пациенты, которым была назначена варфаринотерапия, направлялись из терапевтических, хирургических, неврологического отделений ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска, других медицинских организаций (МО) г. Архангельска и АО, а также по собственному желанию. Количество мужчин (52,0 %) было сопоставимо с количеством женщин (48,0 %). По социальному статусу преобладали неработающие пациенты (64,0 %, n=1333).

Количество пациентов, направленных в АК в школу варфаринотерапии из отделений ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич составило 85,3 % (n=1896), амбулаторные пациенты составили 14,7 % (n=334), что свидетельствовало о формировании приверженности к терапии АВК уже на госпитальном этапе.

По данным нашего регистра, преобладали пациенты среднего возраста Me [Q1-Q3] 61 [59,0 – 69,0] года. В качестве продлённой антикоагулянтной терапии большинство пациентов принимали препарат варфарин натрия (страна производитель Дания) (98,4 %, n=2195), остальные пациенты принимали генерические аналоги варфарина: 1,4 % – варфарин натрия (страна производитель Россия), 0,2 % – варфарекс. Средний балл среди всех пациентов по шкале оценки возможности достижения антикоагуляции при применении АВК (SAMe – TT₂R₂) составил Me [Q1-Q3] 2,0 [1,0 – 3,0], что позволило сделать выбор в пользу терапии АВК. Характеристика пациентов I части исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1- Анамнестическая характеристика пациентов регистра (n=2230)

Оцениваемые признаки	% 95% ДИ (n)
Мужчины	52,0[50,0–54,0] (1161)
Женщины	48,0 [46,0–50,0] (1069)
Количество пациентов, наблюдающихся в МО по месту жительства	97,0 [96,0–97,7] (2154)
Табакокурение	14,1 [12,7 – 15,6] (314)
Систематическое употребление алкоголя	7,0 [6,0 – 8,0] (153)
Употребление в пище зелени	8,2 [0,7 – 9,4] (183)
Количество пациентов с массой тела, кг:	
<60	10,6 [9,4 – 12,0] (237)
60–80	54,0 [52,0 – 56,1] (1204)
>80	35,4 [33,4 – 37,4] (789)

Время наблюдения за пациентами II (проспективной) части составило 6 месяцев. Пациенты в группах II части исследования были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 2).

Таблица 2 - Гендерная и возрастная характеристика пациентов II части исследования (n=107)

Признак	IIa группа (стандартная) (n=57), % (n)	IIb группа (фармакогенетическая) (n=50), % (n)	p
Мужчины	54,4 (31)	42,0 (21)	0,707
Женщины	45,6 (26)	58,0 (29)	0,300
Возраст, годы	Me [Q1-Q3] 45,0 [33,5 – 59,0]	Me [Q1-Q3] 47,5 [39,5 – 58,2]	0,300

Основные показания для пациентов проспективной (II) части исследования приведены на рисунке 1.

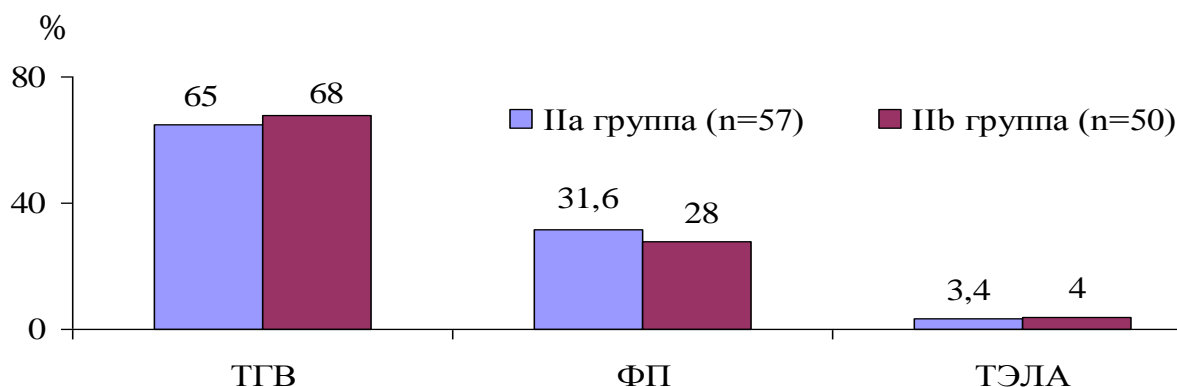


Рисунок 1- Показания к назначению АВК у пациентов II части исследования, %. *Примечание: статистически значимых различий в показаниях между группами не обнаружено ($p > 0,05$). ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФП – фибрилляция предсердий*

Методы исследования

Работа состояла из двух частей:

I часть (обсервационная) – обсервационное, ретроспективное, нерандомизированное, клиничко-лабораторное, молекулярно-генетическое исследование. Методом сплошной выборки были включены 2230 пациентов, получавших терапию АВК, обратившихся в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич в период с сентября 2011 г. по март 2014 г. для прохождения школы варфаринотерапии.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет; наличие показаний для продлённой терапии АВК (кумариновые производные); последующее обучение варфаринотерапии и наблюдение в АК; наличие информированного согласия (ИС) на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, принимающие некумариновые производные; отказ от терапии АВК; отсутствие ИС на проведение исследования.

II часть (проспективная) – проспективное, рандомизированное, клиничко-лабораторное, фармакогенетическое исследование. Было включено 107 пациентов, принимающих варфарин в период с 2012 г. по 2013 г., проводилось ФГТ, обучение в школе варфаринотерапии и последующее наблюдение в течение 6 месяцев в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич.

Используя метод простой рандомизации (метод конвертов), мы разделили пациентов II части на группы: Ia группа (стандартная) – пациенты, которым осуществлялся традиционный (стандартный) алгоритм дозирования варфарина (n=57) и Ib группа (фармакогенетическая) – пациенты, которым осуществлялся фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина (n=50).

Критериями включения пациентов в проспективную часть исследования явились: пациенты, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, либо уже получавшие АВК, но без достижения целевого диапазона показателя МНО; использование препарата варфарина натрия (страна производитель Дания); последующий контроль за уровнем наведённой гипокоагуляции и другими показателями системы гемостаза в условиях АК; обязательное обучение в АК (школа варфаринотерапии); наличие ИС пациента на проведение ФГТ.

Критерии исключения из проспективной части исследования: пациенты, принимающие некумариновые производные и другие антикоагулянты; отказ от терапии АВК; отсутствие ИС на участие в исследовании.

В работе были использованы общеклинические, лабораторные, инструментальные методы, молекулярно-генетическое обследование для выявления наследственной тромбофилии, фармакогенетическое тестирование варфарина.

Наблюдение за пациентами включало сбор анамнестических данных, клинический осмотр, коррекцию терапии АВК. Все сведения, полученные при опросе, осмотре пациентов, результаты лабораторных и генетических методов обследования, данные о состоянии здоровья пациента, вносились в амбулаторные карты АК для пациентов I части, и в специально разработанные карты для пациентов II части. Все пациенты были включены в регистр АВК, который заполнялся по дате обращения пациента в АК.

У пациентов I части исследования была проанализирована терапия АВК (препарат АВК; показания; специалисты, назначающие АВК; уровень терапевтической гипокоагуляции; кровотечения и ТЭО; мониторинг показателя МНО; факторы риска развития кровотечений), анамнез жизни с оценкой факторов риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc [Goren A., 2013] и риска кровотечений по шкале HAS-BLED [Takach S., 2014], а также оценка качества жизни пациентов. Использовали шкалу SAmе-TT₂R₂ для принятия осознанного выбора между началом лечения варфарином либо другим антикоагулянтом [Lip G.Y., 2015].

Молекулярно-генетическое тестирование для выявления маркеров наследственной тромбофилии с оценкой их влияния на развитие ТЭО проводилось у 68 пациентов с ТГВ.

Во II части исследования у всех пациентов (n=107) определялась фармакогенетическая чувствительность к варфарину, расчёт индивидуальной дозы варфарина производился с помощью калькулятора по модели Gage. Показатель МНО оценивался каждые 2-е суток с момента рандомизации до 15-х суток в течение 1-го месяца, затем один раз в месяц в течение полугода. Для дополнительной оценки качества терапии АВК определялся показатель Time in therapeutical range (TTR).

Забор крови для исследования системы гемостаза проводился в вакутейнеры «Vacuette» (3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 9:1).

Стабилизированную венозную кровь центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 10 минут. Лабораторное исследование системы гемостаза осуществлялось в течение 30 минут с момента забора крови в вакутейнер. Кровь на молекулярно-генетическое исследование забиралась в вакутейнеры «Vacuette» (4% раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты, объемом 5 мл). Стабилизированную венозную кровь замораживали и хранили до исследования при температуре -50 градусов С.

Во II части исследования выполнено определение показателей системы гемостаза с использованием реактивов «Diagnostica Stago» на автоматическом коагулометре «StaCompact», Roshe (Швейцария). У пациентов с ВТЭ (n=75) и ФП (n=32) определяли коагулологические показатели (тромбин, тромбин-антитромбин, гомоцистеин, МНО) в двух точках исследования: 1-й и 6-й месяц приёма АВК, Д-димер определяли в 1-е, 15-е сутки, 1-й, 6-й месяц терапии АВК.

Тест Тромбодинамики выполнялся на 1-е, 7-е, 15-е сутки у пациентов с ТГВ (n=68) с определением параметров: задержка роста сгустка (референсное значение 0,6 - 1,5 мин), начальная скорость роста сгустка (референсное значение 38,0 - 56,0 мкм/мин), стационарная скорость роста сгустка (референсное значение 20,0 - 29,0 мкм/мин), с помощью аналитической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» («ООО» ГемаКор, Россия) на пике действия гепаринов.

Инструментальные методы: ЭХО-КГ (проводилось для оценки основных ультразвуковых параметров на фоне варфаринотерапии у пациентов с ФП (n=32) и ТЭЛА (n=7)), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен конечностей – у пациентов с ТГВ (n=68).

Анкетирование пациентов проводилось с использованием шкалы Medcare (4 General Health), США [Ware J.E., 1994]; шкалы приверженности к варфаринотерапии в модификации А. В. Шапошникова; индексов качества жизни Karnovski [Wenger N.K., 1984]; госпитальной шкалы психического состояния А. S. Zigmond и R. P. Snaith (Hospital Anxiety and Depression Scale) [Zigmond A.S., 1983].

С помощью программы SPSS (версия 20,0) и калькулятора MedCalc проводилась обработка результатов исследования. Ввиду отличного от нормального распределения, большинство количественных данных представлены как медиана (Me) и квартили [Q₁–Q₃]. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака, были представлены в виде доли и его 95% доверительного интервала (ДИ). Количественные переменные сравнивались с использованием непараметрических тестов. Использовались критерии Wilcoxon, Friedman для сравнения количественных признаков парных групп. Для сравнения двух несвязанных групп использовались критерий U–тест Mann-Whitney, для трех и более групп - H–тест Kruskal-Wallis. Оценивалась корреляция между параметрическими и непараметрическими данными с использованием коэффициента Spearman (r_s). Статистическая достоверность присваивалась при значении p < 0,05.

Для анализа качественных данных использовался тест χ^2 Pearson, при ожидаемом значении в ячейке четырехпольных таблиц менее 5 использовался точный критерий Fisher. Проводился одномерный и многомерный логистический бинарный регрессионный анализ с расчетом грубого и скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для прогнозирования риска развития кровотечений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов регистра АВК преобладали пациенты с неклапанной ФП (40,0 %, n=890) и ТГВ (23,0%, n=507). Основные показания для назначения варфарина представлены на рисунке 2.

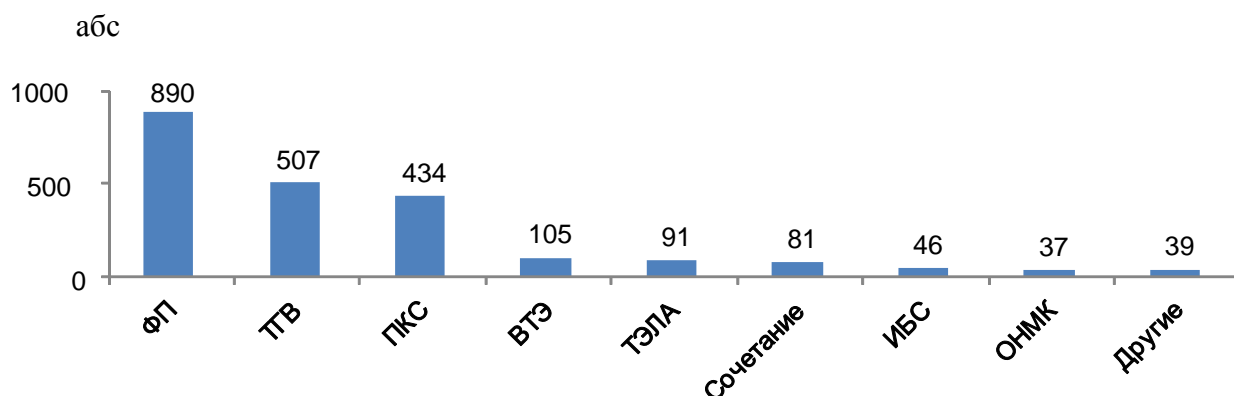


Рисунок 2 - Показания для терапии антагонистами витамина К по данным регистра (n=2230). *Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПКС – протезированные клапаны сердца, сочетание нозологий (ИБС и ФП, ИБС и ТГВ, ФП и ТГВ, ФП и ОНМК, ПКС и ФП)*

АВК в основном назначались кардиологами – 71,0 % (n=1474) и в меньшей степени другими специалистами (рисунок 3).

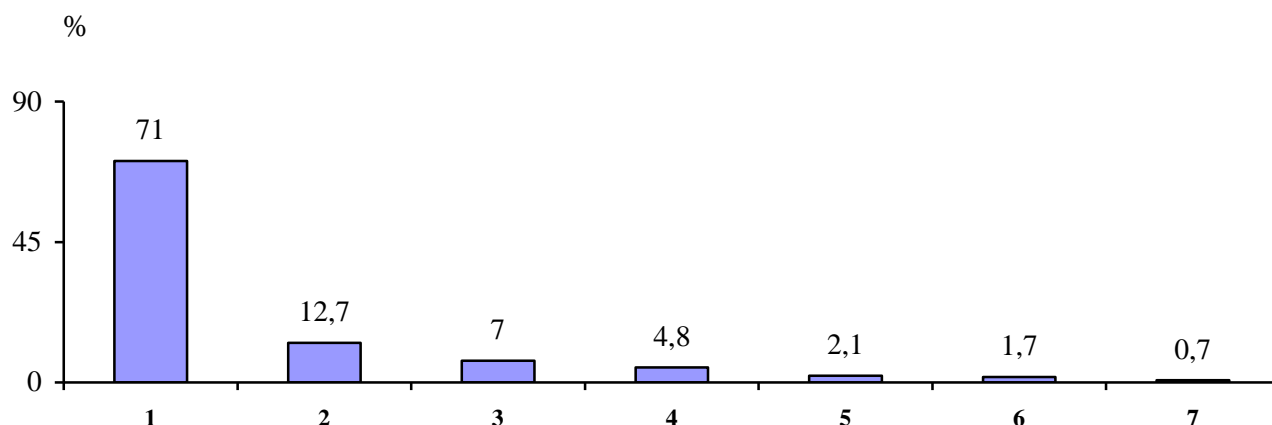


Рисунок 3 - Частота назначений АВК различными специалистами у пациентов регистра, %. *Примечание. 1 – кардиолог, 2 – врач АК, 3 – хирург, 4 – сосудистый хирург 5 – терапевт, 6 – невролог, 7 – пульмонолог*

Нами была выявлена средняя корреляционная связь между дозировкой варфарина и значением показателя МНО ($r_s=0,6$; $p=0,020$), т.е. повышение дозировки варфарина, приводило к увеличению значений показателя МНО.

У всех пациентов с ФП (40,0 %, $n=890$) мы оценили риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, который составил Me [Q1-Q3] 3,7 [2,5-5,9] балла, что соответствовало категории очень высокого риска, ТЭО развились у 2,2 % ($n=49$) среди всех пациентов регистра АВК. По шкале HAS-BLED риск развития кровотечения среди всех пациентов регистра АВК составил Me [Q1-Q3] 2,0 [1,0-3,0] балла, что соответствовало умеренному риску. Геморрагический синдром развился у 4,2 % ($n=94$), в структуре которого малые кровотечения составили 62,0 % ($n=58$); лабораторные передозировки зарегистрированы у 3,7 % ($n=83$). Установлено, что у пациентов, осуществляющих контроль показателя МНО в МО по месту жительства, частота кровотечений (87,2 % 95% ДИ [79,0 – 93,0], $n=86$) была статистически значимо выше в сравнении с пациентами, контролирующими варфаринотерапию в АК, у которых кровотечения развились в 8,5 % 95 % ДИ [4,4 – 16,0], $n=8$ случаях ($\chi^2=12,0$; $p=0,04$). Поддерживающая дозировка варфарина у пациентов с кровотечениями составила Me [Q1-Q3] 5,0 мг/сут [4,8 - 5,8] и не отличалась от дозировки пациентов без кровотечения – Me [Q1-Q3] 5,0 мг/сут [5,0-5,4] ($U=9369,5$; $p=0,06$). Значение показателя МНО у пациентов с кровотечениями составило Me [Q1-Q3] 2,7 [2,6-3,2] и также не отличалось от значения МНО у пациентов без кровотечения (Me [Q1-Q3] 2,5 [2,4 – 2,8]; $U=11687$, $p=0,2$). Количество пациентов, госпитализированных по поводу лабораторных передозировок составило 19,3 % 95 % ДИ [12,2 – 29,0], $n=16$, все из них контролировали показатель МНО в МО по месту жительства.

Статистически значимого влияния приёма ацетилсалициловой кислоты ($\chi^2 = 1,1$, $p=0,3$; ОШ 95% ДИ: 0,7 [0,3–1,2]), статинов ($\chi^2 = 2,3$, $p=0,15$; ОШ 95% ДИ 0,6 [0,4 – 1,1]) на развитие кровотечений нами не было выявлено. Сопутствующий приём амиодарона не способствовал увеличению риска развития лекарственно-индуцированных кровотечений ($\chi^2 = 6,1$, $p=0,01$; ОШ 95% ДИ 0,5 [0,3 – 0,9]), а приём ингибиторов протонной помпы статистически значимо увеличивал риск развития кровотечения в 12 раз ($\chi^2 = 28,0$, $p=0,0001$; ОШ 95% ДИ 12,0 [3,7 – 38,0]). Нами было установлено, что частота кровотечений была прямо пропорциональна дозе АВК ($r_s=0,1$; $p=0,037$) и обратно пропорциональна массе тела пациента ($r_s=-0,1$; $p=0,040$). Так, чем больше была доза АВК и меньше масса тела пациента, тем выше был риск развития кровотечений.

По результатам молекулярно-генетического тестирования у пациентов с ТГВ ($n=68$) в большинстве случаев был выявлен нормальный («дикий») генотип по всем исследуемым генам системы гемостаза, за исключением гомозиготного (4G/4G) полиморфизма в гене ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1 675 5G/4G) - 46,4 % и гетерозиготного полиморфизма (СТ) в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677-T) - 40,6 % случаев. Между наличием полиморфизма в гене PAI-1 675 5G/4G и низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции была выявлена статистически значимая слабоположительная корреляция ($r_s=0,3$; $p=0,003$) и слабоотрицательная

корреляция низкого уровня медикаментозной гипокоагуляции с наличием полиморфизма в гене FII G20210-A (протромбина) ($r_s = -0,1$; $p = 0,049$). Между носительством протромбогенного полиморфизма и повторным тромбозом не было выявлено статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2(1) = 1,46$; $p = 0,226$).

После проведения многофакторного анализа с определением скорректированного ОШ 95% ДИ у пациентов, контролировавших показатель МНО в МО, риск развития кровотечения повышался в 2,4 раза (ОШ 95% ДИ -2,4 [1,1 – 5,4], $p = 0,04$). У пациентов женского пола риск кровотечений повышался до 4 раз (ОШ 95 % ДИ - 3,9 [1,5 – 10,3], $p = 0,01$).

Используя шкалу А. В. Шапошникова в оценке предстоящей жизни с началом варфаринотерапии ($n = 246$), мы выявили, что через 6 месяцев уменьшилось число пациентов, имеющих ухудшение в состоянии здоровья и социальном статусе с 6,0 ($n = 14$) до 3,3 % ($n = 8$), $p < 0,05$. Исходя из опросника SF-36 Medcare (4 General Health) увеличилось число пациентов, оценивающих своё состояние как превосходное с 1,4 % ($n = 4$) до 20,3 % ($n = 50$), ($p < 0,05$), и пациентов, чувствующих себя очень хорошо с 21,0 % ($n = 60$) до 40,7 % ($n = 100$), $p < 0,05$. Через 6 месяцев терапии АВК отмечалась положительная динамика в повышении уровня сохранности здоровья. Так, количество пациентов, имеющих 70% индекс Karnovski на 6-й месяц терапии АВК уменьшилось с 34,5 % ($n = 59$) до 5,6 % ($n = 16$), $p < 0,05$. Количество пациентов с обычной активностью и минимальной симптоматикой, что соответствовало 90 % индексу, к 6-му месяцу терапии АВК увеличилось с 8,0 % ($n = 23$) до 79,0 % ($n = 226$), $p < 0,05$. Психически здоровыми по уровню тревоги к 6-му месяцу исследования были 52,0 % ($n = 156$) пациентов, но у некоторых сохранялись признаки клинической тревоги (38,0 %, $n = 114$). К 6-му месяцу варфаринотерапии депрессии не было выявлено у 44,7 % ($n = 134$) пациентов, а количество пациентов с субклиническими признаками депрессии уменьшилось и составило 36,3 % ($n = 109$), $p < 0,05$.

Результаты ФГТ у пациентов проспективной части показали, что основная часть пациентов имела нормальный генотип в генах CYP2C9 (Па группа – 51,0 % ($n = 29$), Пб группа – 67,3 % ($n = 34$)), VKORC1 (Па группа – 25,4 % ($n = 14$), Пб группа – 44,2 % ($n = 22$)), CYP4F2 (Па группа – 68,4 % ($n = 39$), Пб группа – 68,0 % ($n = 34$)). Полученная частота «дикого» типа генов метаболизма варфарина объясняется принадлежностью всех пациентов к европеоидной расе и согласуется с данными российских и зарубежных авторов [Сычёв Д.А., 2016; Johnson, J. A., 2011]. Начальные и поддерживающие дозировки варфарина не имели статистически значимых различий в группах и находились в пределах от 2,9 до 7,8 мг/сут. Статистически значимая корреляция была выявлена у пациентов Пб группы между возрастом и начальной дозировкой варфарина ($r_s = -0,4$; $p = 0,030$).

У пациентов проспективной части исследования значение показателя МНО не различалось в группах, за исключением 13-х суток, где Ме МНО 2,1 фиксировалась у пациентов Па группы, 1,7 – у пациентов Пб группы ($p = 0,018$). Целевые значения МНО пациенты Па группы достигали в среднем за 11,3 дней, пациенты Пб – 14,7 дней ($p = 0,06$). Показатель TTR составил около 70 % в обеих группах, что соответствовало оптимальному уровню терапевтической гипокоагуляции. Во все точки исследования статистически значимых различий в

количестве пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне МНО, между группами не было выявлено, кроме 13-х суток, где пациентов, имеющих целевое значение МНО было больше во Па группе – 34,0 %, n=19 (p=0,016) (таблица 3).

Таблица 3 - Показатели нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) в течение полугодовой варфаринотерапии

Точки контроля МНО		Па группа (n=57) % (95% ДИ), n	Пб группа (n=50) % (95% ДИ), n	p
Сутки	9-е	22,3 [12,3 – 33,4] n=12	23,0 [12,6 – 35,4] n=11	0,745
	11-е	25,4 [15,1 – 37,2] n=14	21,1 [11,0 – 33,2] n=10	0,328
	13-е	34,0 [22,4 – 46,3] n=19	19,2 [9,5 – 31,0] n=9	0,016
	15-е	40,6 [28,6 – 53,3] n=23	38,5 [26,0 – 52,0] n=19	0,439
Месяц	1-й	45,6 [33,4 – 58,4] n=26	50,0 [36,6 – 63,4] n=25	0,241
	6-й	84,2 [72,6 – 91,5] n=48	92,0 [81,2 – 97,0] n=46	0,776
TTR, % 6 мес.		68,2 [33,7 – 90,0]	69,1 [33,0 – 92,3]	0,089

У 16,0 % (n=17) пациентов II части наблюдались эпизоды избыточной медикаментозной гипокоагуляции (МНО > 3,0), чаще у пациентов моложе 65 лет ($\chi^2 = 14,3$; p=0,005). Геморрагический синдром был отмечен у 10,3 % (n=11) пациентов, преобладали малые кровотечения: во Па группе – 5,2 % (n=5) случаев, во Пб группе – 7,7 % (n=4), p=0,380. Большие кровотечения зарегистрированы у 3,5 % (n=2) пациентов Па группы, потребовавшие госпитализации в стационар. Генотип исследуемых генов (CYP2C9, VKORC1, CYP4F2) статистически значимо не влиял на риск развития кровотечений. Повторный тромбоз развился во Па группе у двух пациентов (МНО 1,4), во Пб группе – у одного пациента (МНО 1,5), p=0,574.

У всех пациентов проспективной части (n=107) к 6-му месяцу варфаринотерапии статистически значимо снижался уровень тромбина (с 6,6 до 5,0 нг/мл; Z = -4,887; p<0,05). В 1-й месяц варфаринотерапии у пациентов с ВТЭ и неклапанной ФП статистически значимые различия были выявлены в уровнях гомоцистеина (p=0,042), Д-димера (p=0,02), комплекса тромбин-антитромбин (p=0,033); на 6-й месяц исследования - в уровнях Д-димера (p=0,02), комплекса тромбин-антитромбина (p=0,03). У пациентов с ФП (n=32) было зафиксировано значимое повышение уровня гомоцистеина с 9,4 до 12,1 мкмоль/л (p=0,04) и значимое снижение уровня тромбина с 6,3 до 4,8 нг/мл (p=0,01) на 6-й месяц исследования, а у пациентов с ВТЭ (n=75) уровень тромбина снижался с 6,7 до 5,1 нг/мл (p=0,001) (рисунок 4).

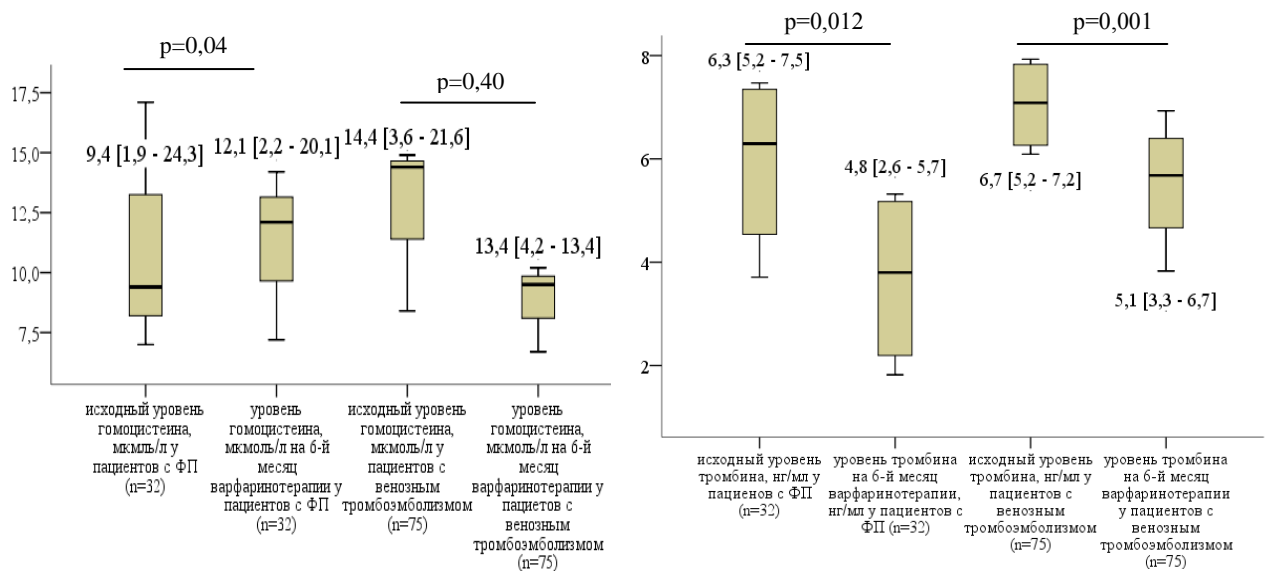


Рисунок 4 - Динамика уровня гомоцистеина и тромбина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (n=32) и венозным тромбозом (n=75)

Уровень тромбина в 1-е сутки варфаринотерапии у пациентов при отсутствии полиморфизма в генах системы гемостаза составил 7,1 нг/мл с полиморфизмом - 4,9 нг/мл и ($Z = -3,918$; $p=0,001$). К 6-му месяцу исследования уровень тромбина более выражено снижался у пациентов с полиморфизмом в генах системы гемостаза (2,8 нг/мл), чем у пациентов без него — 6,1 нг/мл ($Z=-4,068$; $p=0,001$). У пациентов с наличием гетерозиготной мутации в гене F V G1691-A (Лейдена) в 1-е сутки варфаринотерапии уровень тромбина был статистически значимо ниже и составлял 3,8 нг/мл против 5,2 нг/мл у пациентов без него ($Z=-2,5$; $p=0,012$). Снижение уровня тромбина оказалось значимым и составило 2,9 нг/мл ($p=0,01$) у пациентов, имеющих нормальный генотип в гене F V G1691-A (Лейдена), 2,8 нг/мл- у пациентов с мутацией в гене F V (рисунок 5).

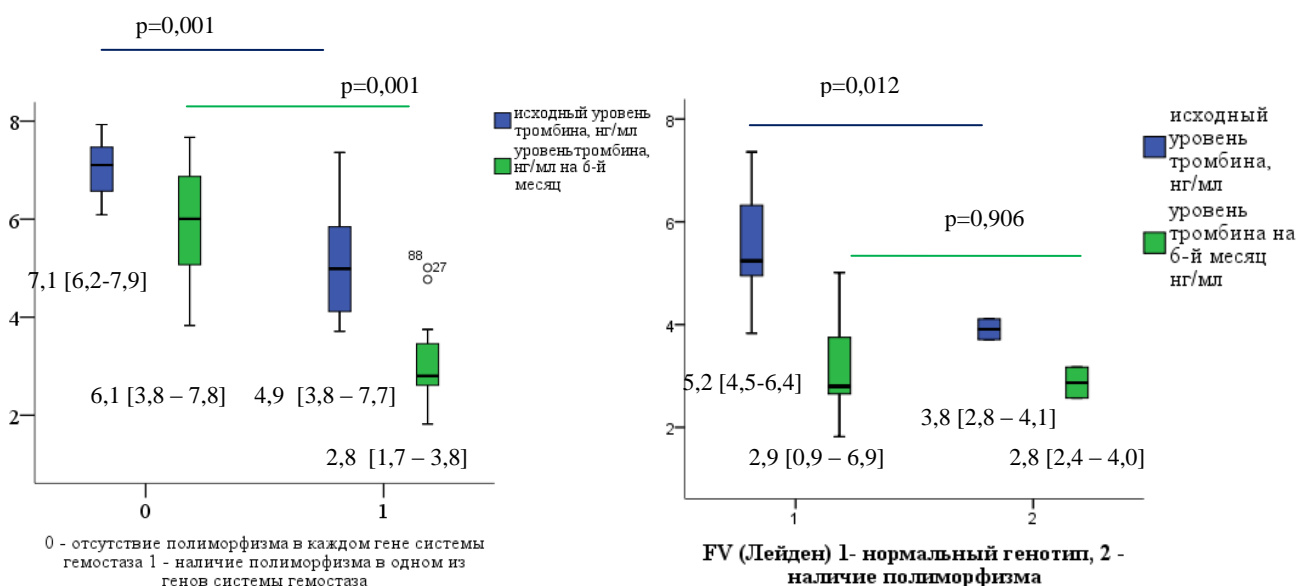


Рисунок 5 - Взаимосвязь уровня тромбина с полиморфизмом в генах системы гемостаза и с мутацией в гене FV 1691-A

По результатам теста Тромбодинамики в 1-е сутки варфаринотерапии у 11 пациентов наблюдалось образование спонтанных сгустков в плазме без активатора на 1-й минуте, что подтверждало крайнюю выраженность гиперкоагуляционных сдвигов. Также происходило статистически значимое снижение значений начальной скорости роста фибринового сгустка к 15-м суткам в сравнении с 1-ми сутками варфаринотерапии ($p=0,049$), что отражало антикоагулянтное действие варфарина. Корреляционный анализ между уровнями МНО, Д-Димера с параметрами теста Тромбодинамики не показал статистически значимых взаимосвязей, помимо корреляции между уровнем Д-димера и задержкой роста фибринового сгустка в 1-е сутки исследования ($r_s=0,6$; $p=0,039$). На сегодняшний день имеются практические рекомендации, рассматривающие использование теста Тромбодинамики при самом широком спектре заболеваний системы гемостаза и оценке антикоагулянтного действия с первых дней терапии гепаринами, и с 7-х суток терапии варфарином [Атауллаханов Ф. И., 2015].

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка эффективности варфаринотерапии в 1-й месяц и 6-й месяц исследования с использованием параметров УЗДГ вен у пациентов с ТГВ ($n=68$) и ЭХО–КГ у пациентов с неклапанной ФП ($n=32$) и ТЭЛА ($n=7$). У большинства пациентов с перенесённым ТГВ на фоне 6-месячной терапии варфарином наблюдалась частичная реканализация кровотока (56,0 % 95% ДИ [43,3 – 67,5], $n=34$), полная реканализация кровотока отмечена у 21,8 % 95% ДИ [13,5 – 33,4], $n=14$ пациентов, отсутствие какой-либо динамики – у 12,5 % 95% ДИ [6,5 – 22,7], $n=8$ пациентов, отрицательная динамика (ухудшение кровотока) – у 7,8 % 95% ДИ [3,4 – 17,0], $n=5$ пациентов. Нами не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между отсутствием положительного эффекта терапии варфарином по ультразвуковой картине вен и носительством протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза PAI-1 675 5G/4G, MTHFR C677T, F I G455-A, F V G1691A, F II G20210-A ($\chi^2(1) = 0,075$; $p=0,785$).

У пациентов с ТЭЛА ($n=7$) на фоне варфаринотерапии статистически значимо уменьшались размеры ПЖ через 6 месяцев терапии варфарином с 5,0 до 2,2 см ($p=0,004$), что могло быть связано с эффективностью терапии в целом и варфаринотерапии в частности, которая определяла уменьшение риска повторных ТЭО [Литвинова И. А. и др., 2017].

Заключение

Таким образом, терапии АВК является сложной задачей, в решении которой требуется осознанность пациента и грамотность врача. Следует отметить, что формирование приверженности пациента к антитромботической терапии следует начинать уже на госпитальном этапе. Результаты нашего исследования показали эффективность терапии варфарином, что проявилось в уменьшении гиперкоагуляционного синдрома за счет снижения уровня тромбина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбоэмболизмом, и уменьшения правого желудочка у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Результаты анализа основных конечных точек терапии АВК и качества жизни у пациентов регистра АК, показали, что пациенты, получающие продлённую антикоагулянтную терапию должны наблюдаться в условиях АК. Данный факт

согласуется с литературными данными, полученными при использовании варфарина у пациентов с ФП и ВТЭ [Затейщиков Д.А. и др., 2012; Хруслов М. В. и др., 2013; Clark N. P., 2013; Hendriks J. M., 2012; Lane D. A., 2006].

Немаловажным является проведение мероприятий и социальных акций для пациентов, направленных на создание и повышение приверженности к данному виду терапии. Повышение приверженности врачей рассматривает необходимость проведения курсов повышения квалификации по вопросам терапии АВК.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития кровотечений на фоне продленной терапии антагонистами витамина К обратно пропорциональна массе тела пациента ($r_s = -0,1$; $p = 0,040$). У пациентов, контролирующих показатель МНО в поликлиниках по месту жительства, риск развития кровотечений в 2,4 раза выше, чем при контроле в антикоагулянтном кабинете ($p = 0,006$). Выявлена взаимосвязь между уровнем наведенной избыточной гипокоагуляции и возрастом пациента менее 65 лет ($\chi^2 = 14,3$; $p = 0,005$) и отрицательная корреляция начальной дозы при фармакогенетическом алгоритме дозирования с возрастом пациента ($r_s = -0,4$; $p = 0,030$).

2. В условиях клинической практики выявлена недостаточная приверженность пациентов к продленной терапии АВК в отличие от персонифицированного наблюдения в антикоагулянтном кабинете, что следует считать самостоятельным фактором риска развития осложнений при терапии варфарином. Оценка качества жизни при наличии приверженности к терапии АВК показала увеличение числа пациентов с полной медицинской и социальной адаптацией, 90 % индексом сохранности Karnovski, а также психически здоровых по уровню тревоги и депрессии.

3. В условиях наблюдения пациентов с венозным тромбозом и неклапанной фибрилляцией предсердий в специализированном антикоагулянтном кабинете показано отсутствие значимых отличий фармакогенетического и стандартного подхода к фармакотерапии АВК при инициации дозы и формировании приверженности.

4. Выявлено статистически значимое снижение уровня тромбина к 6-му месяцу варфаринотерапии у пациентов с неклапанной ФП (с 6,3 до 4,8 нг/мл $p = 0,012$) и венозным тромбозом (с 6,7 до 5,1 нг/мл, $p < 0,001$), что свидетельствовало об эффективности антитромботической терапии. Уровень гомоцистеина повышался на фоне терапии варфарином у пациентов с ФП с 9,4 до 12,1 мкмоль/л ($p = 0,04$).

5. Установлена взаимосвязь протромбогенного аллельного полиморфизма в гене PAI-1 675 5G>4G ($\chi^2(1) = 12,9$; $p = 0,002$; $r_s = 0,3$; $p = 0,003$) и F II G20210-A ($r_s = -0,1$; $p = 0,049$) с низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции на фоне терапии варфарином. У пациентов с носительством гетерозиготной мутации в гене F V G1691A (Лейдена) в 1-й месяц варфаринотерапии уровень тромбина был статистически значимо ниже (3,8 нг/мл) чем у пациентов при его отсутствии (5,2 нг/мл) ($Z = -2,5$; $p = 0,012$), а на фоне продленной варфаринотерапии статистически значимо снижался (2,8 нг/мл, $p = 0,01$).

6. В условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете варфаринотерапии выявлено отсутствие спонтанного тромбообразования на 15-е сутки исследования в сравнении с 1-ми, 7-ми сутками и снижение начальной скорости роста сгустка с 31,0 [17,0 – 43,0] мкм/мин в 1-е сутки до 28,0 [16,0 – 33,0] мкм/мин на 15-е сутки ($Z=-2,0$; $p=0,049$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На фоне продлённой терапии АВК у пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ необходимо дополнительно учитывать факторы риска, связанные с возможной низкой приверженностью пациента к лечению.

2. Для формирования приверженности к продленной антитромботической терапии целесообразно создание в медицинских организациях кабинетов контроля – антикоагулянтных кабинетов и школ для пациентов по антикоагулянтной терапии. Данная мера позволит повысить частоту назначений АВК для продлённой терапии.

3. С целью оптимизации продленной терапии АВК необходимо формирование приверженности к терапии врачей стационарного и амбулаторного звена, с использованием образовательных обучающих программ в системе непрерывного медицинского образования на основе опыта работы антикоагулянтных кабинетов.

4. Необходимо дополнительное проведение фармакогенетического тестирования у пациентов: нуждающихся в длительной (пожизненной) варфаринотерапии (например, протезированные клапаны сердца, фибрилляция предсердий); с наличием в анамнезе геморрагических событий; с частыми малыми кровотечениями при целевых значениях МНО; наличии сопутствующей медикаментозной терапии ингибиторами цитохромов Р450.

5. С целью оптимизации продленной терапии антитромботическими препаратами у пациентов с целевыми значениями МНО и с высоким риском системных тромбозов (острое нарушение мозгового кровообращения), показано дополнительное проведение лабораторного теста Тромбодинамики.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рогозина А.С. Приверженности больных к варфаринотерапии/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Бюл. СГМУ. – 2010. - №2 (25). - С. 91-91.
2. Рогозина А.С. Оценка терапии непрямыми антикоагулянтами у пациентов с проведенным фармакогенетическим тестированием и без него / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, Ю.А. Лепёхина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – Волгоград, 2010. - С. 13-14.
3. Рогозина А.С. К вопросу качества варфаринотерапии / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Материалы 5-й Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – Москва, 2011. - С. 434-435.
4. Рогозина А.С. К вопросу комплаентности варфаринотерапии / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, Ю.А. Лепехина, С.И. Кузнецова // Вестник гематологии, Санкт-Петербург. - 2011. – Том VII, № 1. - С. 118-119.
5. Рогозина А.С. Первый опыт фармакогенетического тестирования в лаборатории гемостаза и атеротромбоза ГБУЗ «Первой городской клинической

больницы им. Е.Е. Волосевич»/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, Ю.А. Лепёхина // Бюлл. СГМУ. – Архангельск, 2011. – №2 (27).- С. 48-50

6. Рогозина А.С. Опыт работы первой школы антикоагулянтной терапии для пациентов/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, Ю.А. Лепехина, С.А. Зайцева // **Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. – 2011. -№ 10 (65). – С. 38-43**

7. Рогозина А.С. Опыт работы первой в России антикоагулянтной школы для пациентов / Н.А. Воробьева, А.С. Рогозина, Ю.А. Зимичева, С.А. Зайцева // Главная медицинская сестра. – 2011. - №12.- С. 25-32.

8. Рогозина А.С. Оптимизация мониторинга применения оральных антикоагулянтов при мерцательной аритмии / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Бюл. СГМУ. - 2011. - № 1(26). - С. 258.

9. Рогозина А.С. Использование современных методов оптимизации терапии непрямыми антикоагулянтами в практике городского центра гемостаза г. Архангельска / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, О. Старикова, И. Немирова // Бюл. СГМУ. – 2012. - №1 (28). - С. 184-185.

10. Рогозина А.С. Оценка факторов риска геморрагического синдрома у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Бюлл. СГМУ. – 2012. - №2 (29). - С. 66-67

11. Рогозина А.С. Влияние фармакогенетического тестирования на адекватность и безопасность терапии непрямыми антикоагулянтами у жителей северо-западного региона / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, А.И. Воробьева // Гематология и трансфузиология. - 2012. – Том 57, № S3. - С. 132.

12. Рогозина А.С. Особенности фармакочувствительности к непрямым антикоагулянтам / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, Н.И. Белова // Вестник гематологии. – 2012. - Том VIII, №4. - С. 64-65.

13. Рогозина А.С. Первый опыт работы антикоагулянтной клиники в г. Архангельске / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // **Экология человека. - 2012. - № 12. - С. 59-64.**

14. Рогозина А.С. Фармакогенетика и терапия варфарином / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, Лавринов П.А., Белова Н.И // Вестник Волгоградского медицинского университета. Приложение. Материалы IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии: направленный поиск новых лекарственных средств». — 2012. С. 206-207.

15. Рогозина А.С. Сравнение фармакогенетического и стандартного подходов дозирования непрямых антикоагулянтов у пациентов г. Архангельска / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Медицинский академический журнал. Приложение. Материалы II Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия». – Санкт-Петербург, 2012. - С. 131-132.

16. Рогозина А.С. Внедрение фармакогенетики непрямых антикоагулянтов в клиническую практику Первой городской больницы г. Архангельска / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, Н.И. Белова // Материалы Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Адаптация

человека на Севере: медико-биологические аспекты». – Архангельск, 2012. - С. 265-268.

17. Рогозина А.С. Современные методы оптимизации продленной антикоагулянтной терапии пациентов с тромбозами г. Архангельска / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Сборник тезисов II ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург. - 2012. - С. 40.

18. Рогозина А.С. Значение фармакогенетики у пациентов с кровотечениями на фоне терапии непрямymi антикоагулянтами / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Вестник гематологии. – 2013. - Том IX, №4. - С. 60-61.

19. Рогозина А.С. Предикторы развития геморрагического синдрома у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Сборник докладов и тезисов 5-го Беломорского симпозиума. – Архангельск, июнь 2013. - С. 207-208.

20. Рогозина А.С. Метод пространственной тромбодинамики в клинической практике центра гемостаза г. Архангельска/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, Н.И. Белова // Материалы 6-й Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». – Москва, 2013. - С. 342-344.

21. Рогозина А.С. Терапия непрямymi антикоагулянтами в условиях антикоагулянтной клиники/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // **Тромбоз, гемостаз и реология. - 2014. - № 2. - С. 74-81.**

22. Рогозина А.С. Влияние антагонистов витамина К на уровни тромбинемии и гомоцистеина/ А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // **Журнал медико-биологических исследований. Архангельск. -2014. - № 4. - С. 66-72.**

23. Рогозина А.С. Влияние варфарина на уровни тромбинемии и гомоцистеина. / А.С. Рогозина, Н.А. Воробьева // Материалы конференции 7-й Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием). – Москва, 2015 г. - С. 347-348.

24. Кропачева Е. С. Быстрые темпы насыщения варфарином - предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина/ Е.С. Кропачева, Н.Н. Боровков, Т.В. Вавилова, Н.К. Вереина, Н.А. Воробьева, П.А. Лавринов, А.С. Рогозина // **Атеротромбоз. - 2015. - №1. - С. 74-86**

25. Алексеева А.С. Создание системы централизованного мониторинга пациентов, получающих антикоагулянтную терапию в Архангельской области /А.С. Алексеева Н.А.Воробьева, А.А. Щапков, А.И. Воробьева, // Сборник тезисов 1-го Всероссийского Форума Антикоагулянтной Терапии (ФАКТ-2016) с международным участием.- Москва. - С. 5-6

26. Rogozina A.S. Quality and safety laboratory monitoring of indirect anticoagulants therapy/ A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva // XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Kyoto, Japan. – July 2011. - Abstract P-MO-292.

27. Rogozina A.S. To the question of quality of warfarin therapy / A.S. Rogozina,

- N.A. Vorobyeva, L. Isaeva, P. Lavrinov // XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. - Kyoto, Japan. - 21-29 July 2011. - Abstract 0171.
28. Rogozina A.S. Pharmacosensitivity features of indirect anticoagulants/ A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva // Thrombosis research. - Jan.2013. - Vol.131, supp.1. - S 80.
29. Rogozina A.S. VKORC1gen polymorphisms distribution features in native population of European Russia / A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva, P.A Lavrinov, N.I. Belova // Journal of thrombosis and haemostasis. - jule 2013. - Vol.11, supp. 2. - p. 1174.
30. Rogozina A.S. Influence pharmacogenetics analysis on adequacy and safety of therapy by indirect anticoagulants / A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva, A. I. Vorobyeva // Journal of thrombosis and haemostasis. - jule 2013. - Vol.11, supp. 2. - P.1123-1124.
31. Rogozina A.S. Assessment the level homocysteine in patients receiving indirect anticoagulants in Arkhangelsk / A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva // Thrombosis research. - may 2014. - Vol., supp.1. – P. 74
32. Rogozina A.S. Anticoagulant Therapy in the Conditions of Anticoagulant Clinic / A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva// 58th Annual Meeting of the GTH, Vienna. - 2014. - p. 24-27.
33. Rogozina A.S. Influence vitamin K antagonists on the thrombinemia and homocysteine levels/ A.S. Rogozina, N.A. Vorobyeva, A.I. Vorobyeva // Journal of thrombosis and haemostasis. - june 2015. - Vol.13, supp. 2. - p.490.
34. Alekseeva A.S. Analysis of thrombinemia and homocysteine levels under warfarin therapy / A.S. Alekseeva, N. A. Vorobyeva // The Book of Abstracts The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology.- Saint Petersburg, Russia. - October 4-6, 2018. - P.306 (9-326)
35. Alekseeva A.S. The effect of polymorphism in the genes of systems hemostasis on warfarin therapy in patients with deep vein thrombosis / A.S. Alekseeva, N.A. Vorobyeva // Abstract book 50 years of EMLTD “26 th Anniversary international congress on thrombosis”. - Athens, Greece. - June 19-22, 2019.- P. 75 (1-259), P0148.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К
 ВТЭ – венозный тромбозмболизм
 ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»
 ИС – информированное согласие
 МНО – международное нормализованное отношение
 МЗ РФ– Министерство Здравоохранения Российской Федерации
 МО – медицинские организации
 ОШ – отношение шансов
 ПЖ – правый желудочек
 ПКС – протезированные клапаны сердца

ПЦР – полимеразная цепная реакция
 САФУ – северный арктический медицинский университет
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭО – тромбоэмболические осложнения
 УЗДГ – ультразвуковая доплерография
 ФГТ – фармакогенетическое тестирование
 ФП – фибрилляция предсердий
 ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет»
 ФГБУ НМИЦГ – федеральное государственное бюджетное учреждение Северный филиал «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
 ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательская лаборатория
 ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование
 CHA2DS2–VASc – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений, Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabete mellitus, Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category
 CYP2C9 – цитохром семейства P450 подсемейства 2C9
 F V – V фактор свертывания крови (Лейдена)
 F I – I фактор свёртывания крови (фибриноген)
 F II – II фактор свёртывания крови (протромбин)
 HAS–BLED – шкала риска геморрагических событий, Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly
 MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
 PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
 SAMeTT₂R₂ – шкала оценки вероятности высокого контроля МНО, Sex, Age, Medical history, Treatment, Tabacco use, Rase
 TTR – time in therapeutical range, время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона
 VKORC1 – Vitamin K epoxide Reductase Complex subunit, витамин К эпоксидредуктазный комплекс, субъединица 1