

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Воробьева Надежда Александровна

г. Архангельск, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 (обзор литературы)	19
1.1 Тромбозы как междисциплинарная проблема в клинике внутренних болезней.....	19
1.2 Этиопатогенетические аспекты тромбообразования.....	23
1.3 Современные методы профилактики и лечения тромбозов и системных тромбоэмболий.....	33
1.4 Клинические особенности использования антагонистов витамина К в клинике внутренних болезней.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	50
2.1. Организация исследования.....	50
2.2 Объект исследования.....	51
2.3 Методы исследования.....	60
2.4 Статистическая обработка данных.....	65
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДАННЫХ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.....	67
3.1 Характеристика пациентов, принимающих антагонисты витамина К.....	67
3.2 Оценка качества жизни и приверженности к терапии антагонистами витамина К у пациентов с венозным тромбоэмболизмом и неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практики	78
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЗМОМ И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ НАБЛЮДЕНИЯ В АНТИКОАГУЛЯНТНОМ КАБИНЕТЕ.....	85
4.1 Оценка фармакогенетической чувствительности к терапии варфарином.....	85

4.2 Анализ персонифицированного подхода к терапии антагонистами витамина К в условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете	88
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К НА ДИНАМИКУ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЗМОМ И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	95
5.1 Анализ уровней тромбинемии и гомоцистеина на фоне продленной варфаринотерапии.....	95
5.2 Оценка параметров теста пространственной Тромбодинамики у пациентов с тромбозами глубоких вен.....	102
5.3 Клиническая оценка эффективности проводимой варфаринотерапии.....	106
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	110
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Актуальной проблемой клинической медицины остается профилактика и терапия венозного/артериального тромбоза и системных тромбоэмболий [186]. По данным зарубежных авторов, частота госпитализаций с венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ) составляет 80 на 100 тыс. пациентов в год, из них 1/3 госпитализируется повторно. Серьезным тромбоэмболическим осложнением (ТЭО) является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), которая занимает 3-е место среди причин смерти населения от сердечно-сосудистой патологии [15, 65]. Госпитальная летальность при ТЭЛА развивается в 10,0 % случаях, причём у 75,0 % пациентов в клинике внутренних болезней [5]. Доказано, что эффективная и безопасная антитромботическая терапия предупреждает развитие системных ТЭО [30]. Несмотря на появление альтернативных прямых пероральных антикоагулянтов (прямых ингибиторов IIa и Xa факторов свёртывания крови [3, 103, 110, 131, 141, 148, 149, 157, 163, 168, 169], до сих пор наиболее распространенным антикоагулянтом является представитель антагонистов витамина К (АВК) - варфарин [18]. В мировой клинической практике препараты АВК используются достаточно широко (1 на 200 человек), в российской практике не так часто – 1 на 10000 человек [120]. Использование АВК входит в основные профилактические стратегии инсультов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [99].

Несмотря на значительные достижения в клинике внутренних болезней, проблема контроля эффективности и безопасности антитромботической терапии в клинической практике остается актуальной [117]. Так, в настоящее время в клинике внутренних болезней одной из самых важных задач является клиническая и лабораторная оценка антитромботического действия антикоагулянтных препаратов [39, 100, 103, 114, 131, 133].

Известно, что применение варфарина осложняется узким терапевтическим окном и высокой вариабельностью необходимой дозы, что приводит к серьезным осложнениям у 5,0 % пациентов [30, 102]. Отдельными авторами было выявлено, что геморрагический синдром на фоне продлённой варфаринотерапии развивается у 26,0 % пациентов, у 4,2 % – возникают большие кровотечения [30, 34, 54, 138]. По данным одного исследования, у 17 тыс. из 700 тыс. пациентов с ФП, получающих варфарин, возникали кровотечения, при этом летальным исходом заканчивались 4 тыс. случаев кровотечений. [151, 191]. Отмечено, что риск кровотечения возрастает в 1,37 раза при повышении показателя международного нормализованного отношения (МНО) на 0,5 единиц, бессимптомное повышение МНО может наблюдаться на любом этапе терапии АВК [5].

Известны немодифицируемые факторы риска развития кровотечений на фоне приёма АВК, в связи с этим в клинической практике чаще всего используют щадящие режимы антикоагуляции с диапазоном показателя МНО от 1,6 до 2,5, в среднем равным 2,0 [143, 170], при этом уровни терапевтической гипокоагуляции для разных категорий пациентов активно дискутируются авторами [81]. Так, с целью безопасности терапии АВК, с позиции доказательной медицины, рекомендуется перед назначением антикоагулянтов оценить риск развития кровотечений с использованием специальных шкал, например Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly (HAS-BLED) [151]; риск ТЭО по шкале Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age \geq 75, Diabetes mellitus, Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (CHA₂DS₂VASc) [112, 133, 191], а также необходимо оценить возможность контроля показателя МНО по шкале Sex, Age, Medical history, Treatment, Tabacco use, Rase (SAMeTT₂R₂) [23]. Многочисленные исследования убедительно демонстрируют тот факт, что дозировка АВК, используемая для достижения целевых уровней МНО, значимо варьирует и зависит от модифицируемых и немодифицируемых факторов [158], в частности, генетически детерминированных особенностей

фармакокинетики и фармакодинамики, определяющих до 90 % вариабельности индивидуального ответа на варфарин [59, 95, 105, 129, 150, 146]. Доказано, что эффективность и безопасность терапии АВК необходимо регулярно контролировать с помощью определения лабораторного показателя МНО, и в большинстве случаев данный показатель должен находиться в диапазоне 2,0 – 3,0 [155].

О роли фармакогенетического тестирования (ФГТ) для подбора дозы АВК получены противоречивые данные [59, 60, 27, 106, 150]. До сих пор изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к АВК, применение фармакогенетического алгоритма дозирования, а также контроль за антикоагулянтным действием варфарина активно обсуждается [12, 129, 178, 160, 197]. В то же время при наличии показаний обязательность использования продленной антитромботической терапии не вызывает сомнений [196].

Степень разработанности темы

Многими зарубежными и российскими авторами активно обсуждаются проблемы приверженности к терапии, как врачей – специалистов, так и самих пациентов, принимающих варфарин [12]. В России специальных школ для пациентов, принимающих АВК крайне недостаточно [9, 12]. По данным зарубежных авторов, доказано, что обучение пациентов по вопросам терапии АВК, и формирование приверженности имеет значимую роль в успешности лечения [90, 118, 123, 137, 175, 197]. Антикоагулянтная клиника/кабинет (АК) представляет собой модель ведения пациента, направленная исключительно на обеспечение эффективной и безопасной терапии АВК, которая осуществляется специально подготовленным персоналом [117]. Принцип АК основан на быстром сообщении пациенту результата исследования МНО с последующей коррекцией дозы. В формировании базы данных наблюдаемых пациентов для расчета рекомендуемой дозы АВК часто используют компьютерные программы.

Компьютеризированный расчет дозировки варфарина и письменные рекомендации пациенту применяются в Италии, Испании, Франции, США, Канаде [6]. В России работа АК осуществляется лишь в отдельных регионах и городах. По данным Д. А. Сычева, М. В. Хрустова, D. E. Smith (2015), D. Berti, J. M. Hendriks, N. P. Clark (2013) пациенты, наблюдавшиеся в специализированных АК, имеют меньше осложнений варфаринотерапии и высокую приверженность к лечению с хорошим качеством жизни [64, 122, 123].

Также последнее время активно обсуждается возможность и необходимость использования ФГТ [60, 109, 126, 128] с использованием фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина [84, 75, 95, 196] и его преимуществ перед стандартным алгоритмом [12, 129, 150, 177]. По результатам отдельных российских исследований, рекомендовано проведение ФГТ для сокращения периода подбора дозы варфарина и снижения риска кровотечений [12, 26, 38, 59]. Однако имеется ряд отдельных исследований, демонстрирующих, что знания генотипа пациента в генах цитохрома P 450 2C9 – чувствительности варфарина (Cytochrome P 450 2C9, CYP2C9) и витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса (Vitamin K epoxide Reductase Complex subunit, VKORC1) не позволяют предвидеть всех случаев различий в реакции на терапию варфарином, не всегда достаточно одного контроля показателя МНО, так как даже при нахождении МНО в целевом диапазоне возможно развитие осложнений терапии АВК [9, 34]. Во многих европейских и американских исследованиях [79, 89, 122, 175] показано, что применение фармакогенетического анализа является только дополнительным методом в условиях постоянного наблюдения за пациентами в АК [59]. Это еще раз убедительно подтверждает необходимость создания АК и формирования приверженности к терапии АВК.

На сегодняшний день недостаточно исследований, посвящённых влиянию продленной терапии АВК на уровень тромбинемии (тромбин-антитромбин, Д-димер, тромбин и др.), характеризующий прокоагулянтную активность и клиническую эффективность продлённой антикоагулянтной терапии. Так, О. С. Морева публикует данные, что терапия АВК способствует снижению Д-димера,

фибриногена, приводит к увеличению комплекса плазмин- α 2-антиплазмин за счёт активации эндогенного фибринолиза [34].

Вопрос о влиянии варфарина на содержание комплекса тромбин-антитромбин недостаточно изучен и не обсуждается в литературе. Приводятся отдельные данные, подтверждающие, что повышение уровня тромбин-антитромбин ассоциировано с повышением гомоцистеина (ГЦ) [36, 53], а у пациентов, принимающих варфарин, данный аспект мало обсуждался.

Исходя из вышесказанного, следует, что оценка клинического и лабораторного мониторинга эффективности, безопасности и приверженности к терапии АВК, а также качества жизни пациентов явились основой нашего исследования.

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования:

1. Анализ влияния модифицируемых и немодифицируемых факторов на риск развития осложнений на фоне продленной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбозом в условиях клинической практики.

2. Оценка качества жизни 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 маркёров тромбинемии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбоэмболизмом на фоне продленной терапии антагонистами витамина К.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность и безопасность продленной терапии антагонистами витамина К у пациентов с венозным тромбоэмболизмом и неклапанной фибрилляцией предсердий ассоциированы с формированием приверженности к терапии, динамическим наблюдением за уровнем тромбинемии и наведенной гипокоагуляцией в условиях специализированного антикоагулянтного кабинета
2. Продленная терапия антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и венозным тромбоэмболизмом 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 маркёров тромбинемии и клинических исходов у пациентов с венозным тромбоэмболизмом и неклапанной фибрилляцией предсердий

Научная новизна

Впервые оценено качество жизни пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ, которые контролируют варфаринотерапию в условиях специализированного 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 G20210-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 F V G1691-A (V фактора Лейдена) 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 ГЦ, комплекса тромбин-антитромбин), глобальных (параметры пространственной 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 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

Научная работа 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, ректор Л. Н. Горбатова), на базе АК отделения лаборатории гемостаза и атеротромбоза государственного бюджетного учреждения здравоохранения АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич, главный врач С. В. Красильников) и федерального государственного бюджетного учреждения Северный филиал «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦГ МЗ РФ) г. Архангельска.

Работа состоит из нескольких частей:

1 часть (обсервационная) – обсервационное, ретроспективное, нерандомизированное, клинико–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. Оценивалось значение МНО на фоне терапии АВК в день обращения в АК.

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

Критерии исключения: пациенты, принимающие некумариновые производные; отсутствие ИС на проведение молекулярно–генетического исследования.

2 часть (проспективная) – проспективное, рандомизированное, клиничко–лабораторное, фармакогенетическое, исследование. Было включено 107 пациентов, принимающих варфарин в период с 2012 г. по 2013 г., где всем пациентам 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 2 части на группы: Па группа (стандартная) – пациенты, которым осуществлялся традиционный (стандартный) алгоритм инициации терапии и дозирования варфарина (n=57) и Пб группа (фармакогенетическая) – пациенты, которым осуществлялся фармакогенетический алгоритм инициации дозы варфарина (n=50).

Критериями включения пациентов в проспективную часть исследования явились: 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; отсутствие ИС на участие в исследовании.

Было проведено общеклиническое обследование пациентов, включенных в регистр АВК, в виде сбора анамнестических данных, осмотра пациентов, анализа результатов лабораторных и генетических методов исследования. Все полученные сведения, включая данные медицинских документов фиксировались в амбулаторные карты АК для пациентов I части, и в специально разработанные карты для пациентов II части.

У пациентов обсервационной части исследования была проанализирована терапия АВК, а именно: препарат АВК; показания; специалисты, назначающие АВК; уровень медикаментозной гипокоагуляции; кровотечения и ТЭО; мониторинг показателя МНО; факторы риска развития кровотечений, анамнез жизни с оценкой факторов риска ТЭО у пациентов с ФП по шкале CHA₂DS₂VASc [123], риска кровотечений у всех пациентов по шкале HAS-BLED [178], качества жизни [35] и возможности контроля показателя МНО большую часть времени (65 – 70 %) варфаринотерапии по шкале Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use, Ras (SAMeTT₂R₂) с последующим принятием осознанного решения о начале варфаринотерапии либо других оральных антикоагулянтов [142].

У пациентов с тромбозами глубоких вен (ТГВ, n=68) было проведено молекулярно-генетическое тестирование с оценкой влияния носительства протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза на развитие ТЭО.

У всех пациентов проспективной части исследования (n=107) определялась фармакогенетическая чувствительность к варфарину с расчетом индивидуальной дозы варфарина с помощью калькулятора по модели Gage [106].

Определялось значение Time in therapeutical range (TTR), отражающее время нахождения показателя МНО в пределах терапевтических границ.

$$\text{Формула TTR} = \frac{\text{МНО (n) в целевом диапазоне}}{\text{МНО (общее n)}} \times 100 \%$$

Лабораторное обследование включало следующие методы:

- исследование плазменного звена гемостаза: МНО, Д-димер, комплекс тромбин-антитромбин, уровень тромбина, параметры теста Тромбодинамики;
- определение маркера эндотелиальной дисфункции (ЭД) – уровня ГЦ;
- молекулярно-генетическое тестирование – с целью выявления протромбогенных полиморфизмов в генах системы гемостаза (протромбин (фактор II свертывания крови) – F II: 20210 G>A; проакцелерин (фактор V свертывания крови, лейденский фактор, мутация Лейдена) – F V: 1691 G>A; метилентетрагидрофолатредуктаза – MTHFR: 677 C>T; серпин (антагонист тканевого активатора плазминогена) – PAI-1: 675 5G>4G; фибриноген (фактор I свертывания крови) – FGB: 455 G> A.
- ФГТ – для выявления полиморфизмов генов, определяющих чувствительность к варфарину (VKORC1: 1639 G>A – субъединица 1 витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса, CYP2C9: 430 C>T (Arg144Cys) – цитохром P450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9, CYP2C9: 1075 A>C (Ile359Leu) – цитохром P 450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 9, генотип CYP2C9 на основании результатов CYP2C9: 430 C>T и CYP2C9: 1075 A>C, CYP4F2: C>T (V433M) – цитохром P 450, семейство 4, подсемейство F, полипептид 2)[61].

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

Анкетирование пациентов проводилось с использованием шкалы Medcare (4 General Health - GH), США [35, 195]; шкалы приверженности к варфаринотерапии в модификации А. В. Шапошникова, индексов качества жизни Karnovski [197], госпитальной шкалы психического состояния Hospital Anxiety and Depression Scale, A. S. Zigmond и R. P. Snaith [204].

Методы математической обработки результатов

С помощью программы SPSS (версия 20,0) и калькулятора MedCalc проводилась обработка результатов исследования. Ввиду отличного от нормального распределения, большинства количественных данных были представлены как медиана (Me) и квартили $[Q_1-Q_3]$. 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 данных присваивалась при значении $p < 0,05$.

Для анализа качественных данных использовался тест χ^2 Pearson, при ожидаемом значении в ячейке четырехпольных таблиц менее 5 для анализа использовался точный критерий Fisher. Рассчитывался ОР с 95% ДИ развития отрицательной динамики, либо отсутствия положительной динамики по ультразвуковой картине в зависимости от возраста пациента, систематического употребления алкоголя и наличия гетерозиготной мутации в гене FV.

Проводился одномерный и многомерный логистический бинарный регрессионный анализ с расчетом грубого и скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для прогнозирования развития низкого уровня гипокоагуляции и кровотечений.

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 «Ломоносовских чтениях 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 конференция молодых ученых «Современные проблемы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2011), Международном русско-германский 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 Всероссийский научно-методический семинар «Клиническая трансфузиология и гемостазиология» (Санкт-Петербург, 2012), ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 2012), на международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2012, 2013, 2017, 2018), на 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 (ВАК) 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 работы с медицинской документацией, сбора 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 пространственной 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 от 21.01.2014), «Фармакогенетический метод оптимизации в клинической практике» (акт внедрения от 05.2014).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, 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, содержащего работы 67 отечественных и 137 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 24 рисунками.

ГЛАВА 1 (обзор литературы)

1.1 Тромбозы как междисциплинарная проблема в клинике внутренних болезней

Тромботические события являются одной из важнейших причин инвалидизации и смертности населения в большинстве стран мира [30, 47, 131]. За последнее время отмечается повышение случаев тромбозов магистральных сосудов и их осложнений в клинике внутренних болезней [15]. Артериальный тромбоз лежит в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [30, 38, 155]. Убедительным доказательством данного факта является высокая смертность пациентов с ССЗ (20 – 35 %) [176]. Причины ТЭО многообразны, они активно изучаются во всём мире [127, 184, 202]. Так, тромбоз возникает в самых разнообразных клинических ситуациях и осложняет течение многих заболеваний, при этом важной проблемой современной клинической медицины является развитие ВТЭ и, как следствие, посттромбофлебитического синдрома [38, 156, 161].

По данным М. В. Котельникова, ВТЭ занимает 3-е место после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [127] в структуре смертности от ССЗ, в связи с чем, адекватная профилактика и лечение ВТЭ оправдана в повседневной клинической практике [37, 142]. В мире ежегодная заболеваемость ТГВ составляет 90 – 220 случаев на 100 тысяч населения [24]. В России эпизоды первичного ТГВ составляют 160 случаев на 100 тысяч населения, а ежегодная летальность от ТЭЛА достигает 100 тысяч случаев [171]. Распространенность ТГВ в США достигает 159 случаев на 100 тысяч населения, ТЭЛА случается у 347 тысяч людей ежегодно, а ежегодная частота госпитализаций с ТГВ/ТЭЛА достигает 250 – 600 тысяч в год, из них 240 тысяч случаев заканчиваются летальным исходом [19, 131]. В Европе за последнее время отмечается неуклонный рост ТЭО [118, 131, 132, 134]. Так, в Великобритании за 1992 г. в послеоперационном периоде в течение 1-го месяца от ТЭЛА погибло 18 тысяч

пациентов [131]. Во Франции зарегистрировано 150 тысяч случаев ТГВ нижних конечностей и 80 тысяч случаев ТЭЛА, из них 20 тысяч летальных исходов [91].

Наиболее высокий риск развития ВТЭ возникает у пациентов в послеоперационном периоде [37]. Так, ТГВ нижних конечностей развивается у 29,0 % пациентов после общехирургических оперативных вмешательств, у 19,0 % пациентов после гинекологических операций, у 38 % пациентов после чрезпузырных аденомэктомий, у 59,0 % пациентов с ТГВ после протезирования тазобедренного сустава [4, 74]. Кроме того, бессимптомное течение ТГВ встречается до 35,0 % случаев в раннем послеоперационном периоде, и только у 2,9 % пациентов есть клинические проявления тромбоза [13, 144, 172]. По данным УЗДГ частота ТГВ у реанимационных пациентов нехирургического профиля составляет 61,0 %, а у 12,0 % пациентов хирургического профиля эпизоды ТГВ развиваются даже при наличии тромбопрофилактики [39, 46]. Эпизоды ВТЭ часто встречаются у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) – 56 % случаев, после инфаркта миокарда – 22,0 %, при онкопатологии более 15,0 % [48, 100, 170].

Самым грозным ТЭО является ТЭЛА (массивное эмболическое поражение в виде окклюзии легочного ствола и его ветвей), которая не диагностируется у 40,0 – 70,0 % пациентов [128]. У 90,0 % пациентов ветви верхней поллой вены являются источником ТЭО, у 10,0 % – ветви нижней поллой вены и полости сердца [145]. Повторные эпизоды ВТЭ развиваются в 3 раза чаще после первичной ТЭЛА (60 %), чем после первичного ТГВ (20,0 %) [95, 188]. Наиболее высокий риск ТЭО отмечается у пациентов с травматическими повреждениями костей, суставов, с онкологическими заболеваниями, при длительном постельном режиме, наследственной тромбофилии [100, 120, 170]. Так, имеются данные, что у пациентов после протезирования коленного сустава частота случаев ТЭЛА составляет 10,2 %, а бессимптомного ТГВ – 70,0 % [136]. В послеоперационном периоде риск развития ТЭЛА возрастает до 70,0 % [179]. В России частота случаев ТЭЛА после общехирургических вмешательств составляет 17,0 % за год,

после нейрохирургических вмешательств – 24,0 %, из них 1,0 – 2,0 % случаев являются летальными [114].

Известно, что ВТЭ является одним из опасных осложнений у 4,0 – 20 % онкологических пациентов [45], когда риск ТЭО повышается в 6 раз и зависит от стадии опухолевого процесса и вида лечения (операция, химиотерапия, лучевая терапия), особенно при наличии у пациентов наследственной тромбофилии. Наиболее тромбоопасными являются злокачественные новообразования легких, поджелудочной железы и желудка [37]. С недавних времен датские ученые подтвердили, что ТЭО развиваются чаще в зимний период [158].

В акушерской практике ВТЭ также имеет тенденцию к росту [187]. Во время беременности и в послеродовом периоде эпизоды ВТЭ наблюдаются в 5 – 6 раз чаще, чем у небеременных фертильных женщин, достигая одного случая на 1000 родов [46, 125, 189]. Данный факт объясняется физиологической перестройкой свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма у беременной женщины [96]. В экономически развитых странах, помимо ВТЭ, случаи ТЭЛА являются самой частой причиной материнской смертности и госпитальной летальности [174], в связи с чем первоначальное лечение ТЭЛА должно быть в полном объеме [189].

Ещё одной социальной проблемой является артериальный тромбоз, частота которого у молодых женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), составляет 0,06 случаев на 100 тысяч женщин/лет. У курящих женщин, его риск возрастает до 29 раз, а у женщин старше 35 лет – 1 случай тромбоза на 33 тысячи женщин/лет даже без приёма КОК. Напротив, в ходе 5-летнего когортного исследования было показано, что относительный риск (ОР) повторного ВТЭ у женщин с перенесённым ВТЭ после приёма эстрогенов, составляет 0,4 – 0,7 % [19]. А у женщин, принимающих эстрогенсодержащую терапию в постменопаузальном периоде, частота ВТЭ оказалось выше, чем у женщин, не получающих эстрогены [184].

Тромбоз может развиваться в камерах сердца. Причиной внутрисердечного тромбоза является неклапанная ФП. Внутривентрикулярный тромбоз более чем в 90,0 % случаев локализуется в ушке левого предсердия (ЛП), реже в ЛП (8,0 – 24,0 %) [57]. До 2,0 % населения страдают ФП [130]. У пациентов с ФП кардиоэмболический инсульт (КЭИ) является серьезным ТЭО [185]. Иногда ФП протекает бессимптомно, в связи с чем, диагностика и лечение данной категории пациентов становится затруднительной, так как повышается риск ТЭО [186]. ОР возникновения ишемического инсульта при клапанной форме ФП в 6 раз выше, чем при ФП без поражения клапанного аппарата сердца [201]. В России ежегодно регистрируется более 400 тысяч случаев инсультов, из них до 70,0 – 85,0 % приходится на ишемический инсульт [3, 18, 43]. По данным отдельных авторов, частота ишемического инсульта в структуре всех ТЭО составляет 75,0 – 91,0 % [98]. Ишемический инсульт у пациентов с ФП возникает в среднем до 5,0 в год, что в 5 – 7 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [85]. По данным Фрамингемского исследования, частота КЭИ в 50 – 59 лет составляет 1,5 % в год, а в 80 – 89 лет – 23,5 % [15, 43, 57, 185]. До 25,0 % ишемических инсультов при ФП связано с атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ). Несмотря на доступность эффективного профилактического лечения, КЭИ продолжает оставаться существенной, распространенной клинической и социальной проблемой современной медицины [201].

При ФП возраст пациентов старше 65 лет, застойная сердечная недостаточность (СН), АГ, ИБС, сахарный диабет (СД), инсульт, транзиторная ишемическая атака относятся к факторам риска развития ТЭО [85].

1.2 Этиопатогенетические аспекты тромбообразования

За последнее время значительно изменились представления об основных причинах ВТЭ [6, 82]. В развитии тромбозов выделяют общие причины: нарушение баланса между свертывающей и противосвертывающей системами

крови, изменение величины Z потенциала (электростатический потенциал между кровью и эндотелием), изменение белкового, клеточного состава крови, её реологических свойств [6, 67, 134, 193]. Перечисленные изменения возможны при атеросклерозе, аутоиммунных заболеваниях, гемобластозах и других заболеваниях [87, 97, 152, 170 176, 190]. У пациентов с ТГВ наблюдается повышение свертывающего потенциала и стаза крови, тенденция к угнетению процессов фибринолиза и повышение антикоагулянтной активности протеина С на фоне снижения активности антитромбина III [66, 91].

Согласно современным представлениям этиологии и патогенеза тромбообразования, нарушения гемодинамики, функционального и морфологического состояния эндотелия, изменения плазменного и клеточного состава свёртывающей системы должны быть сочетанными [6, 37, 66]. Активация системы гемостаза рассматривается как важнейшее патогенетическое звено коморбидности [71, 77, 170].

Различают два основных механизма свертывания крови, протекающих в организме одновременно: сосудисто–тромбоцитарный и коагуляционный [31].

В конце XIX века А. Шмидт на основе проведённых исследований впервые предложил рассматривать свертывание крови как сложную трехфазную реакцию [66]. В 1964 г. R. G. Macfarlane создал современную теорию свертывания крови, основанную на последовательной активации плазменных факторов свертывания так называемой теории ферментативного каскада. Свертывание крови характеризуется последовательной активацией плазменных факторов гемокоагуляции. Данная теория включает 3 фазы (стадии): 1-я фаза инициации, заключается в образовании активной тромбокиназы из неактивных зимопластических субстанций клеток и тканей; 2-я фаза – образование тромбина (названного А. Шмидтом фибринопластической субстанцией) под действием тромбокиназы [37, 58]; 3-я фаза – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина [91]. Протромбин отражает состояние 1-ой, 2-ой фаз плазменного гемостаза и белоксинтезирующую функцию печени (рисунок 1).

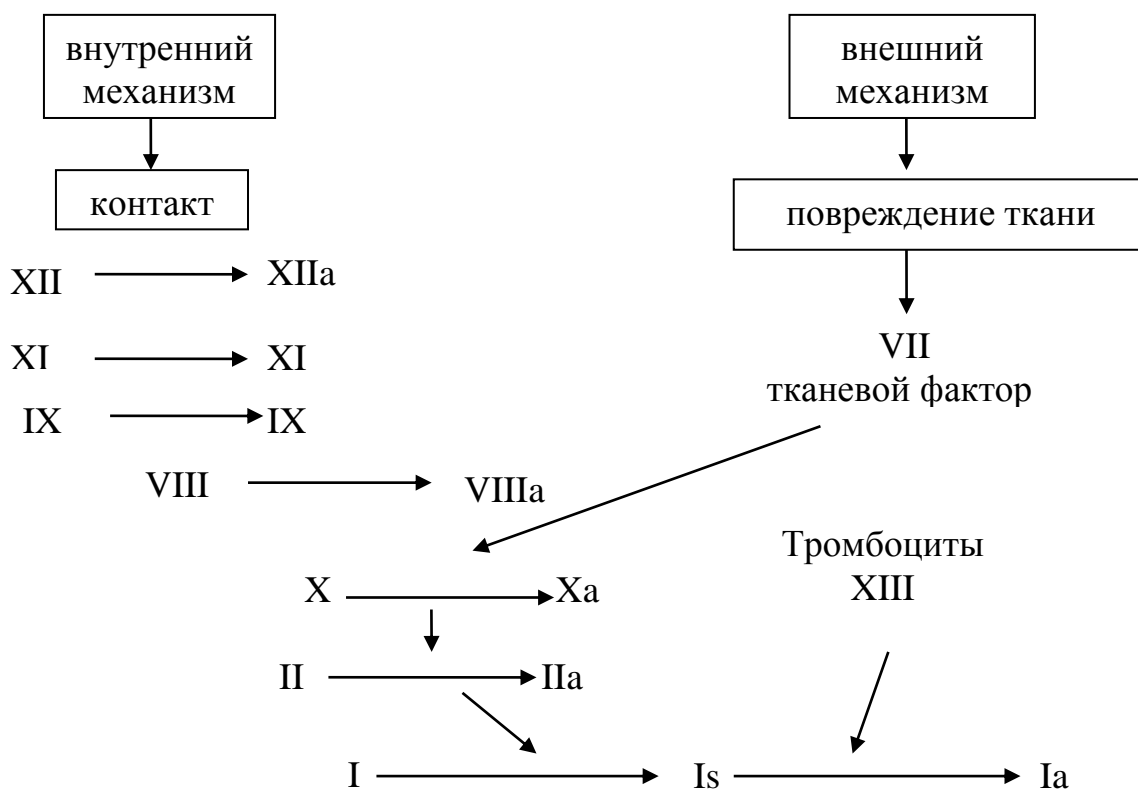


Рисунок 1. Каскадная схема свертывания крови по R.G. Macfarlane [66]

К коагулологическим патогенетическим факторам тромбообразования относят триаду Вирхова: повреждение эндотелия, замедление венозного кровотока, повышение коагуляционного потенциала крови [11]. Замедление кровотока приводит к активации тромбоцитов и адгезии их к повреждённому эндотелию [194]. Триггерами в реализации триады Вирхова является ряд заболеваний, сопровождающихся длительной гиподинамией, воспалительной реакцией, нарушением кровотока [77, 170].

В инициации свертывания первостепенное значение принадлежит эндотелию. Так, эндотелий регулирует действие ключевого фермента системы гемостаза – тромбина, который влияет на рост эндотелиоцитов и тонус сосудов [173]. Сохранение циркулирующей крови в жидком состоянии и образование тромба в месте повреждения эндотелия обеспечивается прокоагулянтными и антикоагулянтными свойствами эндотелия [11, 70]. Прокоагулянтные свойства эндотелия также зависят от состояния фактора Виллебранда (ко-фактор адгезии тромбоцитов), антигемофильного фактора, тканевого фактора, фактора PAI-1 [11].

Основной вклад в осуществлении физиологической функции всей системы гемостаза вносит тромбоцитарное звено [143]. Нарушения в тромбоцитарном звене системы гемостаза приводят к тяжелейшим патологиям, проявляющимся геморрагическими диатезами и тромбозами. При ЭД происходит адгезия, дегрануляция тромбоцитов и высвобождение из них тромбопластина [162].

Тромбоциты содержат аналогичные плазме прокоагулянты и сократительный белок (тромбостенин). После активации тромбоциты вместе с тканевым фактором прикрепляются в места повреждения эндотелия [11]. Из телец Вейбела–Пэлейда в эндотелии высвобождаются субстанции: Р-селектин и фактор Виллебранда, благодаря которым тромбоцитарный рецептор (гликопротеин Ib) связывается с коллагеном субэндотелия. Активация других поверхностных тромбоцитарных рецепторов (гликопротеиды IIb/IIIa-рецепторы фибриногена и плазменного фактора Виллебранда) происходит за счёт повышения внутриклеточного кальция и фактора Виллебранда [152]. Тромбоцитарные мембранные фосфолипиды играют роль матрицы, на которой активируются плазменные факторы свертывания. На поверхности цитоплазматической мембраны тромбоцитов присутствует Ca^{2+} -зависимый канал, ингибирование которого приводит к блокированию связывания тромбина с рецепторами тромбоцита P_2X_1 , вследствие чего не происходит вторичная агрегация тромбоцитов [180].

Активированные тромбоциты выделяют биологически активные вещества–прокоагулянты: тромбоцитарные факторы (тромбопластиновый 3-й, антигепариновый 4-й (3-тромбоглобулин), серотонин, адениновые нуклеотиды) [162]. В активации тромбоцитов также участвует аденозинмонофосфат – зависимый белок (α_1 -киназа). При ЭД за счёт действия фосфолипазы A_2 снижается синтез простагличина I_2 , и увеличивается содержание тромбоксана A_2 , что усиливает вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов с формированием непрочной тромбоцитарной (первичной, гемостатической) пробки [144]. Благодаря данным механизмам, сохраняется целостность и функция эндотелия.

ЭД играет важную роль не только в инициации свертывания крови, но и в

процессе неоангиогенеза и ремоделировании сосудов [203]. Выделяют несколько механизмов повреждения эндотелия. В настоящее время широко изучаются следующие причины повреждения эндотелия [124]:

- 1) механическая (травма, катеризация, балонная ангиопластика, острая гипертензия, избыток липидов, окисленных липопротеидов, воздействие метаболитов табака и других свободных радикалов);
- 2) иммунная (комплексы антиген-антитело на поверхности клеток, эндотоксины, вирусы, цитокины);
- 3) функциональная (гиперкатехоламинемия, избыток кортизола оказывают прямое токсическое действие на сосудистую стенку).

В последнее время немало внимания уделяется состоянию гипергомоцистеинемии (ГГЦ) как маркёру ЭД [173]. Тяжелая степень ГГЦ усиливает продукцию активных кислородных радикалов и, вследствие чего происходит снижение экспрессии отдельных антикоагулянтов и ферментов антиоксидантной системы, в итоге способствующее развитию тромбоэмболических состояний [67, 70, 124].

Механизмы развития артериального и венозного тромбоза, в первую очередь, различаются скоростью кровотока [192]. Так, в венозной системе скорость кровотока снижена, что способствует захвату эритроцитов, тромбоцитов. Охваченные фибриновой сетью они образуют красный тромб [182, 194]. Тромбы преимущественно возникают в участках венозной системы, где медленный кровоток (венозные сплетения таза, вены нижних конечностей), либо в местах патологического расширения сосудов (в аневризмах, варикозно расширенных венах), нередко — при СН, особенно в пожилом возрасте [134].

Нарушения плазменного гемостаза могут носить врожденный и приобретенный характер [41, 144]. В настоящее время имеются убедительные данные, что тромбозы сосудов зачастую ассоциированы с повреждениями генов, кодирующих белки системы гемостаза [121]. Наследственные факторы формируют своего рода фон для реализации внешних факторов, являющихся провоцирующими [52]. К генетическим факторам риска относятся мутации,

приводящие к нарушению функций тромбоцитов, белков свертывающей и противосвертывающей системы, а также отдельных ферментных систем, в частности, ферментов метаболизма гомоцистеина, где состояние ГГЦ часто связано с мутацией в F V (Лейдена) [173].

Знание генетической предрасположенности к развитию тромбоза позволяет предупредить развитие заболевания в ситуациях повышенного риска, а также в определенной степени повлиять на выбор метода и длительности лечения, профилактики рецидивов тромбоза. Наследственная тромбофилия выявляется лишь у 1/3 пациентов с ВТЭ. Частота встречаемости тромбофилий в европейской популяции достигает 10,0 %, что значительно выше, чем частота ВТЭ [22]. В классификации тромбофилий профессор З. С. Баркаган (2000) выделял приобретенные, наследственные и гематогенные (истинные) тромбофилии [10]:

- 1) гемореологические формы;
- 2) формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза;
- 3) формы, связанные с нарушениями плазменного звена гемостаза и фибринолиза [188];
- 4) формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов;
- 5) повышение активности факторов свертывания [46];
- 6) аутоиммунные и инфекционные заболевания [24];
- 7) паранеопластические формы (синдром Труссо);
- 8) метаболические формы с вторичными нарушениями в системе гемостаза.

Изученные генетические нарушения объясняют до 50,0 % случаев ВТЭ. Так, наличие мутации F V увеличивает риск возникновения ВТЭ в течение жизни в 7 раз у гетерозиготных носителей (10,0 %) и в 80 раз при наличии гомозиготных мутаций (100,0 %) [82]. Особенно возрастает риск ТЭО при наличии мутации Лейдена во время беременности, приёме КОК, эстрогенов, наличии онкологических заболеваний, в периоперационном периоде, положительном волчаночном антикоагулянте (ВА) [52, 166].

Резистентность FV к активированному протеину С встречается у 20,0 %

пациентов с ТГВ. Дефицит антикоагулянтных белков (протеины С и S, антитромбин III) обнаруживается у 5,0 % пациентов в популяции [33]. В связи с чем, по мнению отдельных авторов, молекулярно–генетическое обследование пациентов на наследственную тромбофилию должно проводиться при развитии ТЭО у молодых пациентов при наличии одного из перечисленных ниже признаков [32]:

- 1) наличие выраженного семейного характера заболевания;
- 2) необычная локализация тромботического процесса;
- 3) частые рецидивы тромбозов;
- 4) резистентность к стандартной антикоагулянтной терапии.

Наличие экзогенных и эндогенных факторов риска способствует развитию приобретенных тромбофилий [121]. К экзогенным факторам риска относятся малоподвижный образ жизни, длительная иммобилизация, параличи авиаперелёты, курение, приём лекарственных средств (ЛС), таких как КОК, аспарагиназа, рикошетные тромбозы при лечении тромболитиками и антикоагулянтами, хирургические вмешательства, травма [52, 193]. Эндогенные факторы риска представлены следующим: ожирением, СД, дислипидемией, ГГЦ, гиперурикемией, патологией сердца и сосудов, сосудистыми дисплазиями, застойной СН, атеросклерозом, АГ, веноокклюзионным синдромом, изменением состава и свойств крови, онкологическими заболеваниями [52].

Риск ВТЭ возрастает в 2,2 раза (95% ДИ: 1,4 – 4,6) при уровне свободного тироксина более 24 пмоль/л и в меньшей степени при низком уровне тиреотропного гормона, которые способствуют увеличению активности прокоагулянтных белков (VIII фактора свёртывания крови, фактора Виллебранда) [60].

Нарушение гемостаза является ведущим пусковым фактором в развитии тромбоза при злокачественных образованиях в условиях персистирующей гипертромбинемии и гиперфибриногенемии. У части пациентов данный сдвиг сочетается с гипертромбоцитозом, повышением уровня VIII фактора свёртывания

крови, дефицитом плазминогена и нарушением функционирования системы протеина С [95].

Данные изменения возникают также при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбоэмболическом синдроме [109]. У пациентов с онкологическими заболеваниями катетеризация периферических вен большего калибра способствует развитию катетер–ассоциированного ТГВ [87]. Также имеются данные, что у детей катетеризация центральных вен также приводит к ВТЭ [143].

В артериальном русле, напротив, фиксируется высокая скорость кровотока, поэтому тромбообразование протекает сравнительно медленно. Из тромбоцитов образуется белый тромб, включающий также нити фибрина, лейкоциты и эритроциты. Большую роль в патогенезе артериального тромбоза отводят тромбоцитам и их рецепторному аппарату [5].

Артериальный тромбоз возникает в аорте, сонных, коронарных артериях, мезентериальных сосудах, артериях Виллизиева круга и конечностей [105]. Одной из причин артериального тромбоза является ЭД в результате атеросклероза, инфекционного поражения, гиперагрегация тромбоцитов [144]. Факторами риска артериального тромбоза являются повышенные уровни I и VII факторов свёртывания крови, наличие ВА и антифосфолипидных антител, отягощенная наследственность по тромбозам, мужской пол, АГ, СД, гиперлипидемия, курение, ожирение, заболевания соединительной ткани [20, 22, 86–88].

Самой распространенной локализацией тромбов считается тромбоз в ЛП, в аорте и ее ветвях, который часто приводит к развитию острой ишемии головного мозга и других органов [145], и тромбоз в венах малого таза, конечностей, правого предсердия (ПП), приводящий к развитию ТЭЛА [134].

Таким образом, тромбообразование в артериях связано с ЭД, с функциональной активностью тромбоцитов, с сосудистым тонусом, в венах – со скоростью кровотока и активацией плазменных факторов свёртывания крови.

Различия в патогенезе артериального и венозного тромбоза отображены в таблице 1.

Таблица 1. Патогенез тромбообразования [193]

Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Эндотелиальная дисфункция	Системная гиперкоагуляция
Гиперагрегация тромбоцитов	Замедление и нарушение кровотока
Вазоконстрикция	

Внутрисердечный тромбоз возникает при нарушениях сердечного ритма, часто — при ФП [85]. На фоне ФП происходит повреждение эндотелиальной (эндокардиальной) выстилки. У пациентов с ФП активируются тромбоциты и плазменные факторы, что проявляется гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза. Образованию внутрипредсердных тромбов способствуют расширение полости ЛП, замедление кровотока в ушке ЛП и снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), которое может быть независимым предиктором ТЭО при ФП [48]. При ФП активируется система свёртывания крови, что проявляется повышением уровня маркёров системы гемостаза: комплекса тромбин-антитромбин III, α 2-тромбоглобулина, Д-димера; нарушается функция эндотелия, о чём свидетельствует повышение маркёра повреждения эндотелия — фактора Виллебранда, повышаются фибриноген и PAI-1, считающиеся факторами риска ССЗ [41, 138, 143].

Отрыв эмбола происходит от нестабилизированных рыхлых, флотирующих тромбов под воздействием механических, гемодинамических факторов, и фибринолитических процессов [200]. У пациентов с ТЭО причинами тромбофилий могут быть сниженные уровни протеина С (7,0 %) и протеина S (5,0 %), недостаток антитромбина III (3,0 %). У 50,0 % пациентов с идиопатическим ВТЭ обнаруживается резистентность к активированному протеину С, снижение выработки антитромбина III, протеина С и S, наличие антител к кардиолипину [33]. Установлено, что низкий уровень протеина С и высокая активность VIII фактора свёртывания крови увеличивает риск развития ОНМК и ИБС. Наибольшая опасность ТЭО отмечается при дефиците антитромбина III [41]. В

работе А. В. Варданян (2017), выявлена взаимосвязь между особенностями клинического течения ТГВ и мутацией FV G1691-A (Лейдена), так при мультигенной форме тромбофилии: мутация FV G1691-A (Лейдена) и мутации в генах FII G20210-A либо PAI-1 675 5G>4G – чаще выявлялся проксимальный ТГВ с двух сторон [7].

С возрастом отмечается усиление гиперкоагуляции в связи с активацией свертывания крови и угнетения фибринолиза. По данным некоторых авторов, у пациентов с ТЭЛА выявляется гиперкоагуляционная активность в виде повышения уровня фибриногена на 16,7 %, снижения активности фибринолиза на 53,8 %, резкого увеличения маркёров тромбинемии: содержание растворимых фибрин–мономерных комплексов (более 4 мг % у половины пациентов), причем уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов статистически значимо выше у пациентов III функционального класса хронической СН [1, 134, 198].

Некоторые авторы связывают высокий риск ВТЭ с увеличением адипоцитов в жировом депо, в результате чего, повышается уровень С-реактивного белка (СРБ) и VIII фактора свёртывания в плазме крови. Была выявлена связь между повышенным уровнем маркёра воспаления (внутриклеточной адгезивной молекулы-1) после перенесённого ТГВ и развитием посттромботического синдрома, а влияние СРБ, интерлейкина-6, интерлейкина-10 было не столь значимо [162].

В нескольких исследованиях показано, что витамин К, содержащийся в сыворотке крови (филохинон), снижает провоспалительную активность некоторых белков. Например, содержание СРБ, растворимой внутриклеточной адгезивной молекулы-1, комплекса плазмин–антиплазмин ниже у пациентов с концентрацией витамина К 1,8 – 15,8 нмоль/л в сравнении с пациентами, у которых концентрация витамина К составляет менее 0,1 нмоль/л. Данный факт подтверждён результатами исследования этнических групп взрослого населения [77]. Также прослеживается взаимосвязь концентрации витамина К в сыворотке крови с уровнем Д-димера, активностью VIII фактора свёртывания крови, с комплексом плазмин-антиплазмин и возрастом [77].

При развитии ТЭО рекомендовано проведение диагностических мероприятий, основные из которых приведены в таблице 2.

Таблица 2. Лабораторные исследования в оценке риска тромбозов [6, 187]

Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы
Первоочередные тесты на предрасположенность к тромбозам	
Клинический анализ крови Функциональная активность тромбоцитов Гомоцистеин Волчаночный антикоагулянт Антифосфолипидные антитела Фибриноген	Клинический анализ крови Антитромбин Протеин С Протеин S (свободный) Резистентность F V G1691-A к активированному протеину С Молекулярно-генетические исследования: • мутация F V G1691-A (Лейден) • мутация F II G20210-A Волчаночный антикоагулянт Антифосфолипидные антитела Гомоцистеин
Дополнительная оценка функционального состояния	
Д-димер (риск тромбообразования и прогноз течения болезни) Антиген фактора Виллебранда, микроальбуминурия	Д-димер (в процессе диагностики и в оценке риска повторных тромбозов)

Особую актуальность для выяснения причин изменения системы гемостаза при различных заболеваниях имеет изучение семейства белков–аннексинов и витамина К [77, 180]. Аннексин V в большом количестве определяется в эндотелии [96] и ингибирует прокоагулянтную, провоспалительную активность клеток и тромбоцитарную агрегацию [180]. Образование антител к аннексину V

способствует патогенетическому нарушению продукции аннексина V [109], что, соответственно, лежит в патогенезе тромбообразования. В настоящее время продолжается изучение влияния аллельных вариантов гена аннексина V на развитие ВТЭ во время беременности [96].

В настоящее время используется новый глобальный метод диагностики нарушений плазменного звена системы гемостаза – пространственная Тромбодинамика для контроля эффективности антикоагулянтной терапии и выявления групп риска тромбоза у пациентов при различной патологии. Тест в отличие от существующих стандартных тестов гемостаза позволяет количественно оценить все физиологические стадии роста фибринового сгустка. На сегодняшний день сформированы практические рекомендации применения Тромбодинамики при самом широком спектре заболеваний системы гемостаза и оценки антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и нефракционированными гепаринами [2, 44, 55]. По данным С. И. Сафиуллиной и др. (2017), метод Тромбодинамики полезен для исходной оценки системы гемостаза, мониторинга антикоагулянтов, чувствителен к скрытой гиперкоагуляции, он позволяет подобрать оптимальную и безопасную дозу препаратов [51].

1.3 Современные методы профилактики и лечения тромбозов и системных тромбоэмболий

Рекомендации по профилактике и лечению ТЭО обновляются на протяжении многих лет [1, 140, 147]. Врач-клиницист в повседневной практике руководствуется рекомендациями Европейского кардиологического общества, [115], американской корпорации торакальных врачей [199]. В основе российских и других национальных рекомендаций лежат международные гайдлайны [114, 131].

Среди первостепенных задач профилактики ВТЭ является коррекция имеющихся нарушений гемодинамики и гемокоагуляции, а также ранняя физическая активизация пациентов [100, 133, 142].

Профилактические мероприятия ВТЭ составляют механические и медикаментозные мероприятия с обязательной коррекцией факторов риска развития ТЭО, особенно у пациентов в периоперационном периоде [100, 147]. Данные анкетирования хирургов IX Всероссийского съезда (Волгоград, 2000) показали, что 73,0 % хирургов опасались развития ТЭЛА больше, чем развития кровотечений, 47,0 % – проводили оценку риска развития ВТЭ в периоперационном периоде, осуществляли эластическую компрессию нижних конечностей в 19,0 % случаях, ввиду выраженности признаков варикозного расширения вен конечностей у пациентов. Профилактическую антикоагулянтную терапию при высоком риске ТЭО проводило 63,0 % хирургов [39].

Высокие показатели по адекватной тромбопрофилактике достигаются в Швейцарии, Германии – 90,0 % пациентов, что во много раз превышает число пациентов в России – 24,0 % [1, 15, 18, 27, 43, 114].

Стандартами профилактики и лечения ВТЭ является использование гепаринов с последующим назначением АВК продолжительностью применения от 3 месяцев и более [194]. У пациентов с неклапанной формой ФП терапия медикаментозного моста не оправдана ввиду высокого риска развития кровотечений [133]. По мнению З. С. Баркагана (2006), гепаринопрофилактика снижает риск развития ВТЭ на 8,0 %, использование надропарина – на 3,0 %, без профилактики риск ТЭО составляет 25,0 % [31].

Использование гепаринов при ортопедических, урологических, общехирургических операциях снижает риск развития ТГВ на 64,0 % [4, 147]. Использование АВК после протезирования коленного и тазобедренного суставов снижает риск ВТЭ на 69,0 % и 54,0 % соответственно [13, 136].

Эффективность лечения ТЭО поддерживается балансом между предотвращением рецидива ТЭО и кровотечением на фоне проводимой антикоагулянтной терапии [13, 30, 40, 47, 65, 68, 116, 135, 155].

Исходя из вышесказанного, профилактика и лечение ТЭО остаётся сложной задачей, требующей правильного подхода со стороны специалистов любого профиля. Лечение ТЭО заключается в правильном назначении

антитромботических препаратов. А при хирургических вмешательствах рекомендовано применять тромбэктомию, установку кава-фильтра в систему нижней полой вены [47].

Антитромботические ЛС представлены следующими препаратами: предотвращающими тромбообразование и вызывающими разрушение тромба. Эффективность антитромботических ЛС доказана во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [54]. Применяют следующие антитромботические ЛС:

- 1) антитромбоцитарные (ингибиторы рецепторов Pb/IIIa , циклооксигеназы 1-го типа, тиенопиридины).
- 2) антикоагулянты: прямого действия (нефракционированный гепарин, НМГ); непрямого действия (АВК); прямые ингибиторы тромбина (F IIa) и Ха фактора свёртывания крови [69].
- 3) тромболитические [56].

Антитромбоцитарные ЛС блокируют функциональную активность тромбоцитов. К ним относят ингибиторы циклического аденозинмонофосфата – дипиридамола (курантил, персантин), ингибиторы аденилатциклазного механизма активации тромбоцитов и необратимого связывания с P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов – клопидогрел, эптифибатид, абциксимаб, тиклопидин. Первым и самым распространённым представителем данной группы является ацетилсалициловая кислота [144].

К обратимым ингибиторам P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов относят препарат тикагрелор [134, 188]. Постоянный приём антитромбоцитарных ЛС рекомендован для профилактики ОНМК у пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе. В одном исследовании было показано сравнение эффективности АВК и аспирина у пациентов, перенесших не КЭИ и получавших варфарин в низких дозах (целевое значение показателя МНО 1,4 – 2,8) или аспирин 325 мг/сут, риск смерти или повторного ишемического инсульта в группе варфарина составил 17,8 %, в группе аспирина – 16,0 % ($p=0,250$), тяжелые

кровотечения в группе варфарина отмечались у 2,2 % пациентов, в группе аспирина – 1,5 % ($p>0,050$) [111]. В 2001 г. результаты многих исследований продемонстрировали лучшую эффективность АВК в сравнении с ацетилсалициловой кислотой и плацебо у пациентов с умеренным и высоким риском развития ТЭО при хронической неревматической ФП [15, 27]. В зарубежных исследованиях (2003) показаны преимущества терапии низкими дозами АВК в профилактике первичных и повторных ТЭО [94]. Было показано, что терапия ацетилсалициловой кислотой в течение 14 месяцев повышает риск развития кровотечений [111].

Использование прямых антикоагулянтов (нефракционированный гепарин и НМГ) предотвращает тромбообразование за счёт снижения количества свободного тромбина и протромбиназы. Если назначение АВК противопоказано (невозможность регулярного контроля МНО, отсутствие приверженности к лечению, беременность), рекомендуется продлить парентеральное введение препаратов гепарина [31, 58].

В одно многоцентровое открытое исследование (рандомизированное сравнение НМГ с пероральной антикоагулянтной терапией для профилактики рецидивов ВТЭ у онкологических пациентов) были включены 672 пациента с неизлеченным (активным) злокачественным образованием с клиническими проявлениями острого ТГВ и/или ТЭЛА [13, 202]. Некоторым из них назначали далтепарин в дозе 200 международных единиц/кг 1 раз в сутки на протяжении 5 суток с последующим переходом на АВК, другим – далтепарин в той же дозе на протяжении 1 месяца, после чего доза была снижена до 75,0 – 83,0 % лечебной. Использование далтепарина в течение 6 месяцев способствовало снижению риска клинически выраженных рецидивов ВТЭО на 52,0 % ($p=0,002$) и отсутствию существенных различий в частоте кровотечений с пациентами, получающими АВК. Статистически значимых различий по количеству летальных исходов между группами не было выявлено, 90,0 % пациентов умерли от прогрессирования злокачественного новообразования. В итоге, после эпизода ВТЭ у пациентов с неизлеченными злокачественными новообразованиями показана

целесообразность применения подкожных инъекций НМГ (далтепарина) [13, 190, 202].

1.4 Клинические особенности использования антагонистов витаминов К в клинике внутренних болезней

Многие годы для длительной и непрерывной антикоагулянтной терапии и профилактики ТЭО используются препараты АВК [15, 118, 136, 156, 200]. Эффективность АВК доказана во многих мультицентровых контролируемых исследованиях [30]. Анализ данных РКИ доказал эффективность варфарина в умеренных дозах при условии уровня МНО в пределах 2,0 – 3,0 [18, 38].

Многолетний прием АВК показан при протезированных клапанах сердца, при ряде наследственных и приобретенных тромбофилий, например, дефиците антитромбина III, антифосфолипидном синдроме (АФЛС) [47]. Исключение составляют онкологические пациенты, у которых препаратами выбора для профилактики и лечения ТЭО являются НМГ [29, 100, 202].

АВК вызывают гипокоагуляцию, в основе, которой лежит нарушение синтеза витамина К, образование белков со сниженной прокоагулянтной активностью, угнетение синтеза II, VII, IX, X факторов свёртывания крови, протеина С и его ко-фактора протеина S [27, 37, 73, 178, 194]. Витамин К влияет на активацию системы гемостаза и угнетает продукцию провоспалительных цитокинов [77].

В настоящее время наиболее распространены в клинической практике производные монокумарина ввиду редких аллергических реакций и более стабильного антикоагулянтного эффекта [30]. Основным препаратом АВК, зарегистрированным и используемым в России с 2002 г. является варфарин.

Механизм действия и биотрансформация варфарина определяются неоднородным химическим строением. S-изоформа варфарина обуславливает до 60,0 – 70,0 % всей антикоагулянтной активности препарата, благодаря хорошей

абсорбции из желудочно-кишечного тракта с достижением высоких плазменных концентраций [76, 121].

Терапия АВК, в частности варфаринотерапия, проводится строго с оценкой противопоказаний, факторов, влияющих на антикоагулянтный эффект.

Длительность терапии варфарином определяется индивидуальными показаниями и особенностями пациента и варьирует в зависимости от локализации тромбоза, либо уменьшения риска ТЭО с достижением целевого уровня МНО 1,5 – 2,0 [65, 194].

Варфарин назначают с дозировки не более 5 мг/сут вечером после еды, после чего контролируется уровень гипокоагуляции и титруется доза, которая может быть изменена в силу ряда обстоятельств, например, замены одного варфарина на варфарин другого фармакологического производителя и должна корректироваться под тщательным лабораторным контролем [28, 32, 40, 62, 82, 91].

Для предотвращения осложнений и повышения эффективности терапии АВК ВОЗ рекомендован постоянный лабораторный контроль МНО и протромбинового времени [6, 9, 79].

Большое значение имеет продолжительность нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у конкретного пациента [68]. Установлено, что у пожилых пациентов с неклапанной формой ФП при среднем времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне < 30 %, возрастает риск развития ишемического инсульта ОШ – 3,76 (95% ДИ: 3,03 – 4,68) [27, 191]. Также при нестабильных значениях МНО возрастает риск смерти на 10,7 % раз и ишемического инсульта в 3,4 % [107, 191]. Результаты международных исследований показали, что низкий целевой уровень МНО 1,5 – 2,0 является более приемлемым, чем отказ от терапии АВК [68].

Существует определенная схема контроля терапии АВК с помощью показателя МНО. На первом этапе при подборе дозы варфарина МНО рекомендуется определять каждые 3-е суток, затем 1 раз в месяц при стабильных показателях МНО. Возникают различные ситуации, когда эффективность

антикоагулянтов приходится контролировать чаще, например, при изменении сопутствующей терапии, либо появлении или обострении сопутствующих заболеваний. Учёные выявили, что у пациентов, контролируемых МНО каждые 4 недели и каждые 12 недель, оптимальная доза варфарина достигалась в течение 74,1 % времени и 71,6 % соответственно [68]. Другое исследование показало, что более длинные интервалы между тестами (как минимум один раз в 12 недель) являются оптимальными лишь для пациентов, принимавших одинаковую терапевтическую дозу варфарина более 6 месяцев [73].

Сохраняется проблема интерпретации показателя протромбинового времени в разных лабораториях, значения которого могут существенно варьировать. Причины различий в лабораторных показателях:

- а) использование реактивов разных производителей (тип тромбопластина).
- б) методы определения.
- в) техника выполнения.
- г) оценка результатов [92].

Активность тромбопластина измеряется путем оценки международного индекса чувствительности (МИЧ), отражающего чувствительность данного тромбопластина к снижению в плазме витамин К-зависимых факторов свертывания по сравнению с референсным значением уровня тромбопластина, определенным ВОЗ и приравненному к 1,1 (МИЧ=1,1). Более чувствительным является реагент с более низким значением МИЧ [40]. МНО представляет собой отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени контрольной нормальной плазмы, возведенное в степень МИЧ. Определение МНО проводится из венозной крови (на автоматическом или полуавтоматическом коагулометрах) и капиллярной крови (на индивидуальном портативном коагулометре «Coaguchek XS/S» [60]).

Неадекватный лабораторный контроль, а также отсутствие приверженности к лечению со стороны пациента и взаимопонимания между пациентом и врачом также снижают эффективность терапии АВК [40, 136]. Отмечается различная чувствительность пациентов к варфарину и широкий диапазон дозирования для

достижения терапевтического уровня гипокоагуляции [100]. В связи с этим доза АВК подбирается индивидуально по уровню МНО и требует регулярного лабораторного контроля в течение всего приема препарата [64].

Отмечено, что терапия варфарином в течение полугода у пациентов с ТЭЛА приводит к следующим изменениям показателей системы гемостаза: удлинению активированного частичного тромбопластинового времени на 56,0 %, тромбинового времени на 33,5 %, снижению уровня фибриногена на 19,0 %, уменьшению уровня тромбинемии на 68,0 %, фибринолитической активности на 23,0 % [25]. В последнее время установлено, что уровень Д-димера зависит от сывороточной концентрации витамина К. Так, у пациентов старше 70 лет Д-димер повышается с увеличением содержания витамина К в сыворотке крови, в отличие от пациентов среднего возраста [77].

Известно, что при проведении терапии НМГ и тромболитической терапии у пациентов с ОИМ повышается уровень комплекса тромбин–антитромбин, что связано с неблагоприятным исходом заболевания [139, 167]. Сведения об изменении уровня тромбин–антитромбин у пациентов с ФП на фоне лечения варфарином отсутствуют, напротив, при лечении ТГВ с помощью НМГ и АВК уровень тромбин-антитромбин должен снижаться [139]. Увеличение комплекса тромбин-антитромбин в системе циркуляции свидетельствует о развитии гиперкоагуляции с увеличением образования тромбина. Имеются данные, что уровень ГЦ связан с уровнем тромбин-антитромбин, и при увеличении одного показателя увеличивается другой [36]. Оценивая эффективность терапии АВК, недостаточно руководствоваться лишь лабораторным критерием гипокоагуляции – показателем МНО, поскольку даже при нахождении МНО в терапевтическом диапазоне риск ТЭО остается высоким. Об этом свидетельствует высокий уровень растворимого фибрин–мономерного комплекса, сниженная активность протеина С у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде к моменту выписки из стационара [12].

Факторами, влияющими на дозозависимый антикоагулянтный эффект варфарина, являются:

- 1) возраст старше 65 лет;
- 2) этнические особенности (у азиатов и китайцев более выражено антикоагулянтное действие);
- 3) патология почек и печени;
- 4) наличие АГ и застойной СН;
- 5) совместное назначение ЛС, усиливающих действие АВК [104];
- 6) диетические особенности [105].

Распространенность лекарственных взаимодействий в одном из исследований у пациентов, принимающих АВК, составила 99,2 %. Среди них 49,2 % пациентов имели крайне высокое усиление антикоагулянтного действия АВК, у 16,5 % из которых развились осложнения кровотечения [83, 181]. Случаи лекарственных взаимодействий с варфарином описаны в зарубежных источниках [181]. Совместное использование некоторых психотропных лекарственных средств с варфарином усиливает риск нечувствительности к варфарину и требует назначения высоких доз для достижения терапевтической гипокоагуляции [100, 104]. Отечественными и японскими учеными выявлено, что к резкому снижению антикоагулянтного эффекта варфарина приводит систематическое употребление в пищу хлореллы, зеленого салата и зеленого чая. Показано различное влияние пола пациентов на выраженность антикоагулянтного действия: у пациентов с ВТЭ риск кровотечения выше у женщин; у пациентов с ФП одинаковый риск развития кровотечений не зависимо от пола [178].

Учитывая, что при проведении варфаринотерапии невозможно предсказать доза – ответ по МНО в стадии инициации терапии, то оправдано использование основанного на наиболее физиологичной экспериментальной модели глобального теста Тромбодинамики, обладающего высокой чувствительностью как к гипо-, так и к гиперкоагуляционным состояниям различного генеза [2].

Варфарины, произведённые различными фармацевтическими компаниями, обладают различной антикоагулянтной активностью и не подлежат бесконтрольной взаимозамене [28]. Анализ результатов американского наблюдения за 37756 пациентами, получавшими варфарин, выявил, что

применение варфарина разных производителей ассоциировано с возрастанием риска ТЭО и геморрагических осложнений [28, 62, 108, 155].

Учитывая многообразие внешних причин, индивидуальную чувствительность пациента к АВК, узкий терапевтический диапазон, требующий постоянного лабораторного контроля, дозирование варфарина является общемировой проблемой [100, 136].

Уровни гипокоагуляции, рекомендуемые для поддержания эффективности терапии АВК, отличаются у разных категорий пациентов. К группам повышенного риска кровотечений относят пожилых пациентов и пациентов с онкозаболеваниями с рекомендуемым минимальным уровнем гипокоагуляции (значения показателя МНО $< 2,0$) [8]. При МНО $> 4,0$ резко возрастает риск внутримозговых кровоизлияний до 1,2 – 8,0 %, из них 1,0 % случаев летального исхода [138].

По данным крупных рандомизированных и ретроспективных исследований среди пациентов, принимающих АВК, частота всех кровотечений составляет 2,0 %, жизнеугрожающих – 0,1 % даже при адекватном контроле за терапевтической гипокоагуляцией [26, 78, 131].

По данным В. С. Задонченко (2011) на фоне терапии АВК частота развития геморрагического синдрома может достигать 30,0 %, ежегодная частота всех кровотечений составляет от 0,9 до 2,7 %, из них 0,07 – 0,7 % фатальных, случаев геморрагических инсультов – 2,0 % [18, 154, 116]. По данным О. В. Моревой и др. (2016) частота рецидивирующих малых кровотечений при терапевтическом уровне гипокоагуляции составляет 30,0 % [34], ещё в одном российском исследовании также показано, что частота малых кровотечений на фоне монотерапии варфарином была около 37,0 % [26].

Отдельные авторы разделяют все кровотечения на минимальные, малые, большие. Также предусмотрено и использовано деление всех геморрагических осложнений на большие и малые в одном из крупнейших регистров пациентов с ФП [98, 130].

Минимальные кровотечения представлены микрогематурией, подкожными гематомами. Малые – гематурией, спонтанными носовыми кровотечениями. Большие кровотечения требуют госпитализации в стационар. К ним относятся желудочно-кишечные (ЖКК), кровоизлияния в плевру, перикард, брюшину, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурию [26, 102, 138].

Риск развития кровотечений на фоне терапии АВК должен определять врач любой специальности с помощью специально разработанных оценочных шкал HAS-BLED и др. [108, 151]. Основные факторы риска развития кровотечений: возраст > 65 лет, кровотечения в анамнезе, коморбидность пациента (АГ, ОНМК, ИБС, почечная недостаточность, онкологические заболевания), сопутствующая терапия, лабильное МНО в период лечения [5, 26, 34]. Доказано, что у пациентов с геморрагическим синдромом значения показателя МНО большую часть времени находится выше терапевтического значения [100].

Наиболее важными предикторами кровотечений с развитием 3-месячной летальности являются нарушение функции почек, хроническая СН и дыхательная недостаточность, и деменция [116]. С высоким риском кровотечений связан приём аспирина пациентами пожилого возраста и наличие у них анемии при назначении малых дозировок АВК при терапии ВТЭ [60, 154]. Однако некоторые авторы утверждают, что кровотечения у пожилых пациентов развиваются с одинаковой частотой вне зависимости от факторов риска [143]. Это объясняется рядом причин, одной из них является генетически обусловленная повышенная чувствительность к варфарину (90,0 % вариабельность ответа на варфарин) [61]. Последние данные свидетельствуют, что нуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих белки, ответственные за биотрансформацию варфарина, определяют индивидуально необходимую дозу варфарина [197].

В метаболизме варфарина участвуют микросомальные цитохромы печени системы Р 450 (CYP), представленные CYP2C9 для S-варфарина и CYP2C19, CYP3A4 и CYP1A2 для правовращающего R-варфарина и витамин К-эпоксидредуктазный комплекс (VKORC1), который является белком, в ретикулуме гепатоцитов [136, 171, 194]. Основной причиной вариабельности дозы

варфарина являются особенности строения гена CYP2C9 и гена VKORC1 [76]. Ген CYP2C9 кодирует ключевой фермент, определяющий метаболизм варфарина в печени [197]. Различные аллельные варианты гена CYP2C9 детерминируют каталитическую активность данного фермента и, соответственно, концентрацию варфарина в плазме крови, и требуемую пациенту дозировку препарата [23]. Степень активности и валидности CYP2C9 и VKORC1 является генетически детерминированной [171, 201].

В настоящее время активно изучается распространенность аллелей семейства цитохромов P 450 2C9. Пациенты, нормально усваивающие варфарин, имеют гомозиготный аллель CYP2C9*1 («дикий» тип). Носительство второго и третьего аллельных вариантов CYP2C9 (*2 и *3) определяют сниженную активность цитохрома и замедление метаболизма варфарина [146, 171]. Гомозиготный генотип *2/*2 приводит к снижению активности CYP2C9 на 12,0 %, а гомозиготный генотип *3/*3 имеет активность CYP2C9 менее 5,0 % по сравнению с «диким» типом. Приблизительно 1,0 % популяции гомозиготны по CYP2C9*2, и 22,0 % являются гетерозиготными носителями, соответствующие значения для CYP2C9*3 составляют 0,4 % и 15,0 %. Еще 1,4 % людей являются смешанными гетерозиготами CYP2C9*2*3 [9, 32, 123]. Например, частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в европейских этнических группах составляет 11,0 и 7,0 %, а в азиатских – 0,1 и 3,0 %, в российской популяции 25,0 и 30,0 % соответственно [21, 171]. По данным российских исследований, частота встречаемости генотипа CYP2C9 *1/*2 в популяции составила 18,0 %, CYP2C9 *1/*3 – 11,0 %, CYP2C9 *2/*3 и CYP2C9 *2/*2 – 1,4 % [134]. В Московской области генотип CYP2C9 *1/*2 был выявлен в 14,0 %, CYP2C9 *1/*3 – в 17,0 %, CYP2C9 *2/*3 – в 2,0 %, CYP2C9 *3/*3 – в 1,5 % и CYP2C9 *2/*2 – в 1,0 % случаев [81, 146]. Клиническую значимость остальных вариантов гена CYP2C9 продолжают изучать.

Аллельные варианты гена VKORC1 G 1639-A обуславливают 50,0 % вариабельности доз варфарина [68, 189]. По полиморфному маркеру, G 1639-A (в промоторной зоне) гена VKORC1 выделяют несколько генотипов, влияющих на

фармакодинамику варфарина: 1) AA ассоциируется с высокой чувствительностью к варфарину, в то время как 2) GG – с низкой чувствительностью (кумаринорезистентностью) [8]. У китайцев данный генотип распространен с частотой 2,7 %, в то время как у европейцев с частотой 39,0 % [126]. I. Bodin и соавт. (2005), доказали, что носительство генотипа VKORC1 AA обуславливает снижение активности VII фактора свёртывания крови на 37,0 % и более, увеличение значений показателя МНО на 30,0 % и более даже при однократном приёме АВК. Так, в исследовании С. L. Aquilante и соавт. (2006), показано, что недельная доза варфарина у пациентов с генотипом AA достоверно ниже ($23,1 \pm 7$ мг) в сравнении с носителями генотипов AG и GG ($32,9 \pm 11$ мг, $p < 0,0001$ и $45,6 \pm 17$ мг, $p < 0,0001$ соответственно) [88].

Наличие одного и больше клинически значимых полиморфизмов в генах CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) и VKORC1 (VKORC1*2 GA) определяет потребность пациента в более низкой дозе варфарина и является фактором риска избыточной гипокоагуляции [5, 32, 87, 163]. За последнее время американскими учеными выявлено 28 единичных мутаций в гене VKORC1, определяющих устойчивость пациентов к терапии АВК. Поэтому для достижения терапевтической гипокоагуляции у пациентов с нуклеотидными заменами в кодоне гена VKORC1: A26P, A41S, V54L, H68Y, I123N и Y139H, требуется назначение сверхвысоких доз [32]. Мутации A41S и H68Y обуславливают частичную устойчивость к АВК, а носительство S52L, S52W, W59L, W59R, V66M, V66G, G71A, N77S, N77T и L128R приводит к неэффективности терапии АВК [8, 49, 160].

Пациентам, не чувствительным к варфаринотерапии необходимо в несколько раз превышать среднесуточные дозировки варфарина для достижения необходимой гипокоагуляции, что связано с нарушенным сродством рецепторов к варфарину [73, 160].

Есть данные о влиянии на развитие фармакодинамических эффектов АВК полиморфизма других генов, а именно: ген, кодирующий белок, который участвует в транспорте витамина К в организме человека – аполипопротеин E

[126]; гамма-глутаматкарбоксилазу, участвующую в посттрансляционном процессинге в гепатоцитах; микросомальную эпоксидгидроксилазу [84].

Следует подчеркнуть, что генетические полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1, являющиеся основными из всех генов биотрансформации варфарина утверждены к определению в 2007 г. Food drug administration [184]. Поэтому в настоящее время применяют два алгоритма дозирования АВК (варфарина): фармакогенетический и стандартный (традиционный) [38].

Фармакогенетическое дозирование варфарина у детей мало изучено, поэтому не существует соответствующих рекомендаций [81]. Доказано, что наличие у детей второго и третьего аллельных вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 вызывает повышенную чувствительность к АВК и развитие избыточной гипокоагуляции на этапе индукции [81].

Недавнее исследование показало, что применение фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина позволяет в кратчайшие сроки достигнуть и удержать терапевтическую гипокоагуляцию, а также статистически значимо снизить эпизоды избыточной гипокоагуляции у пациентов с ФП и ВТЭ в сравнении с традиционным алгоритмом [150]. Дозирования АВК на основе результатов ФГТ позволяет практикующему врачу в клинических условиях улучшать комплаентность к лечению [60].

Известно, что использование в клинической практике ФГТ, позволяет уменьшить риск геморрагических осложнений, особенно во время индукции варфарина [197]. Все фармакогенетические алгоритмы предназначены для поддержания показателя МНО в диапазоне 2,0–3,0, но фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина не отменяет регулярного контроля МНО. Фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина позволяет сэкономить затраты на лечение пациентов, прежде всего за счёт уменьшения риска развития кровотечений, что показано опытом специализированных антикоагулянтных клиник и рядом исследований [59, 165].

По результатам фармакоэкономических исследований, было отмечено, что применение фармакогенетического алгоритма дозирования АВК приводит к

снижению затрат на одного пациента в среднем на 2100 долл/год в сравнении с традиционным алгоритмом [84, 186].

За последнее время ФГТ стало доступным в клинической практике и рекомендовано пациентам, нуждающимся в терапии варфарином, для определения индивидуальной чувствительности и оценки риска геморрагических осложнений [38, 152, 188]. О необходимости ФГТ принимает решение врач и пациент в индивидуальном порядке [61, 188].

Несмотря на риски развития кровотечения, частота назначений АВК не уменьшается, в Австралии число назначений АВК увеличилось с 6,0 до 9,0 % в год [13, 132].

Ещё одним осложнением терапии АВК являются кожные некрозы, обусловленные врожденным дефицитом протеина С, которые зачастую носят фатальный характер преимущественно у женщин [121]. Поэтому перед назначением АВК необходимо смотреть общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму [12].

АВК не назначаются при наличии кровотечения, с осторожностью используются у пациентов, имеющих в анамнезе в предшествующий месяц внутреннее кровотечение, геморрагический инсульт, геморрагические диатезы, опухоль и травму спинного мозга, перенесших операцию, с проведенной биопсией [26, 34, 38, 40]. При циррозе печени с варикозным расширением вен АВК практически не назначают, ввиду исходной гипокоагуляции и тромбоцитопении [34, 52, 159].

Разработана тактика при возникновении кровотечений и избыточной гипокоагуляции ($\text{МНО} > 5,0$): отмена варфарина, тщательное наблюдение за показателем МНО и пациентом. По мнению некоторых зарубежных авторов, МНО 1,5 – 4,5 является оптимальным для определенной категории пациентов [40]. В других клинических ситуациях варфаринотерапия зависит от индивидуального риска кровотечений. У пациентов с низким риском кровотечения ($\text{МНО} 5,0 - 9,0$), варфарин отменяется на 1 – 2 дня с последующим назначением АВК в низкой дозе [116].

Случаи избыточной гипокоагуляции у пациентов без признаков геморрагического синдрома регулируются в зависимости от уровня МНО [73, 185, 200]. Американской коллегией пульмонологов рекомендовано наблюдение за пациентом при бессимптомном повышении показателя МНО 4,5 – 10,0, при этом не требуется назначение витамина К [73].

При высоком риске кровотечения (МНО > 10,0) и отсутствии кровотечения рекомендован приём витамина К1 [154]. При тяжелых кровотечениях или значительном повышении значений показателя МНО назначается внутривенная инфузия витамин К1 (10 мг/сут) с проведением заместительной терапии свежезамороженной плазмой (СЗП) либо концентратом протромбинового комплекса [39, 161].

При подготовке к хирургическим или инвазивным диагностическим вмешательствам АВК отменяются за 5 – 7 суток до вмешательства [39]. При высоком риске ТЭО могут быть назначены нефракционированный гепарин или НМГ с отменой перед операцией за несколько часов и назначением в кратчайшие сроки после операции [31, 65, 174, 202]. У пациентов с низким риском ТЭО или при малых хирургических вмешательствах прием АВК также приостанавливается до снижения МНО $\leq 1,5$ [39].

Причины неэффективного использования варфарина: страх возникновения серьезных кровотечений, необходимость постоянного лабораторного мониторинга, отсутствие знаний врачами особенностей подбора и регулирования дозы препарата, взаимодействие с сопутствующей медикаментозной терапией и пищевыми продуктами [45]. В связи с этим в клинической практике варфарин ограниченно назначается пожилым пациентам с ФП, а ведь именно у них существует высокий риск развития КЭИ [50, 194]. Практическими врачами нередко переоценивается риск кровотечения варфаринотерапии [186].

Таким образом, по многочисленным данным эпидемиологических исследований, терапия АВК в практике врачей многих специальностей является междисциплинарной и экономически значимой проблемой [159, 186]. Несмотря на современные альтернативные варфарину антикоагулянтные препараты,

сохраняется ряд нерешенных вопросов по тактике назначения антикоагулянтной терапии и лабораторному контролю за медикаментозной гипокоагуляцией [1, 3, 6, 88, 94, 101, 103, 141].

Наблюдается высокая частота встречаемости жизнеугрожающих осложнений, среди которых ведущее место занимают кровотечения [102]. В настоящее время в достаточной мере изучены механизмы тромбообразования и патогенез тромбофилических состояний, известны генетические и приобретенные факторы риска развития тромбозов, при этом часто широко обсуждается роль новых возможных факторов риска и маркёров развития ТЭО [52, 121].

Большую роль в эффективности терапии АВК играют алгоритмы дозирования препаратов (стандартный или фармакогенетический), мониторинг показателя МНО и приверженность пациентов и врачей к данному виду терапии [153]. При проведении контроля за эффективностью и безопасностью антикоагулянтов, в частности АВК, необходима комплексная оценка показателей состояния системы гемостаза [86, 88, 90, 101]. В этой связи возрос интерес к изучению гематогенных тромбофилических состояний, показателей тромбинемии, гомоцистеинемии у пациентов, принимающих АВК [6, 66], а также их ассоциативное влияние на формирование медикаментозной гипокоагуляции, осложнений и отдаленный прогноз терапии АВК. При этом дискуссионной остаётся тема антикоагулянтного контроля и преимуществ АВК перед другими оральными антикоагулянтами, что определило цель и задачи нашего исследования [88, 94, 101, 113, 163].

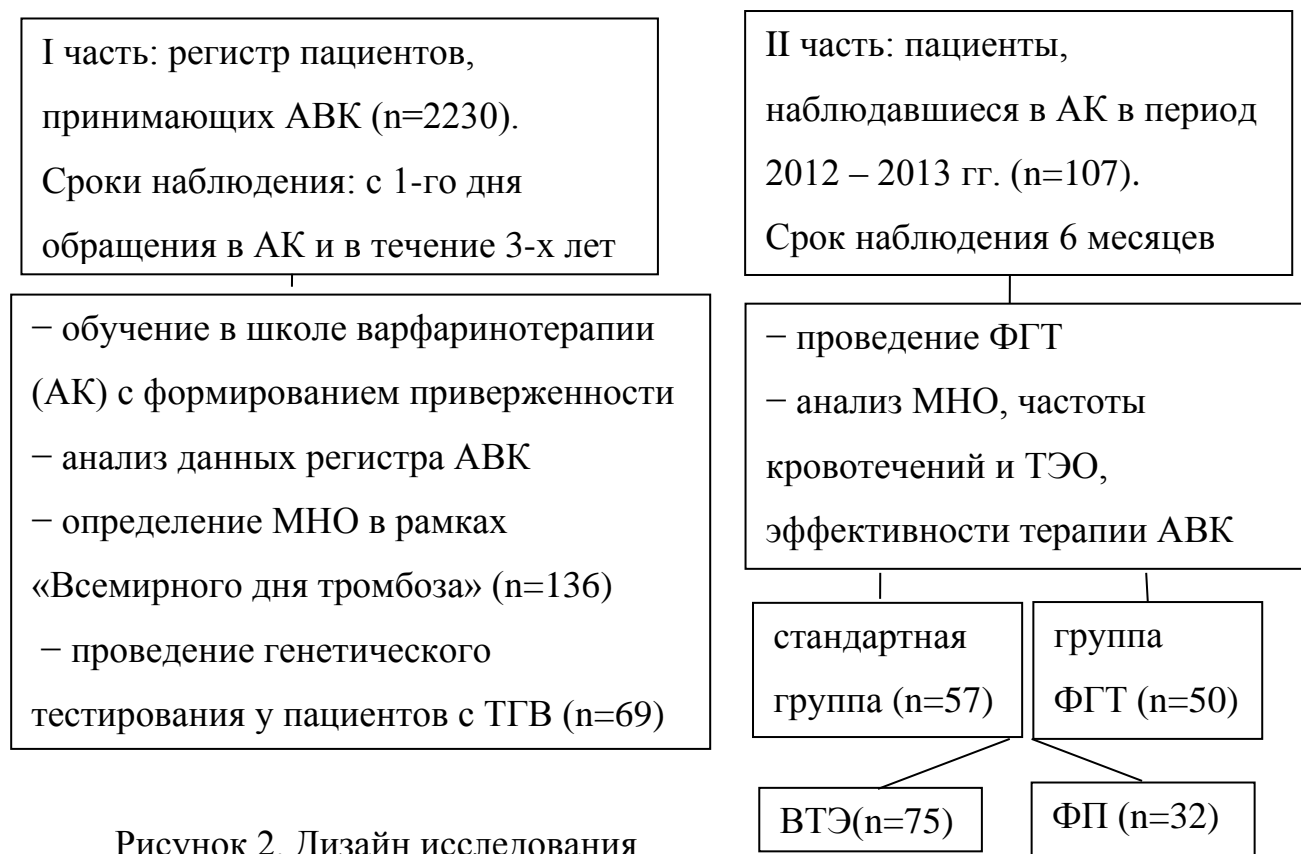
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация исследования

Работа основана на наблюдательном, двухстороннем (ретроспективном и проспективном), клинико-лабораторном, фармакогенетическом, молекулярно-генетическом исследованиях, выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, на базе АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич (главный врач С. В. Красильников), ФГБУ Северный филиал «НМИЦГ» МЗ РФ г. Архангельска в период с сентября 2011 г. по март 2014 г.

Исходя из цели и задач исследования, работа проводилась в 2 этапа.

I часть исследования – наблюдательное, нерандомизированное, ретроспективное, клинико-лабораторное; II часть – рандомизированное, проспективное, клинико-лабораторное, фармакогенетическое исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



2.2 Объект исследования

В I часть исследования методом сплошной выборки были включены пациенты, обратившиеся в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич в период с сентября 2011 г. по март 2014 г. Все пациенты были включены в регистр АВК.

Критерии включения пациентов в I часть исследования:

- мужчины и женщины старше 18 лет;
- наличие показаний для продлённой терапии АВК (кумариновые производные);
- последующее обучение и наблюдение в АК;
- наличие ИС на участие в исследовании и молекулярно-генетическое обследование.

Критерии исключения из I части исследования:

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

Дизайн I части исследования представлен на рисунке 3.

1) Сплошная выборка пациентов, обратившихся в АК с сентября 2011 г. по март 2014 г.



Рисунок 3. Дизайн I части исследования

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.

В настоящее время число пациентов в регистре АВК продолжает расти благодаря активной работе школы варфаринотерапии, которую проводят специально обученные медицинские сестры Ю. А. Зимичева, Е. Б. Долгобородова, (А. Ю. Зубрий). 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.

Основная характеристика пациентов I части исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика пациентов I части исследования (n=2230)

Признак	Характеристика, % [95% ДИ]
Пол	Мужчины – 52,5 [50,3 – 54,5], n=1170
	Женщины – 48,0 [45,5 – 50,5], n=1060
Занятость пациентов	Неработающие – 64,0 [62,0 – 64,0], n=1333
	Работающие – 36,0 [35,4 – 37,4], n=897
Препарат АВК	Варфарин натрия (страна производитель Дания) 98,4 [97,8 – 99,0], n=2195
	Варфарин натрия (страна производитель Россия) 1,4 [0,9 – 2,0], n=30
	Варфарекс (страна производитель Латвия) 0,2 [0,1 – 0,5], n=5
Направление в АК	Амбулаторные пациенты – 14,7 [13,6 – 16,5], n=334
	Стационарные пациенты – 85,3 [83,5 – 86,4], n=1896

Количество мужчин (52,5 %) 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 % [83,5 – 86,4] (n=1896), амбулаторные пациенты составили 14,7 % [13,6 – 16,5] (n=334), что свидетельствует о формировании приверженности к терапии АВК уже на госпитальном этапе.

В качестве продлённой антикоагулянтной терапии, по данным регистра, большинство пациентов принимали препарат варфарин натрия (страна производитель Дания) (98,4 % [97,8 – 99,0], n=2195), остальные пациенты принимали генерические аналоги варфарина: 1,4 % – варфарин натрия (страна производитель Россия), 0,2 % – варфарекс (рисунок 4).

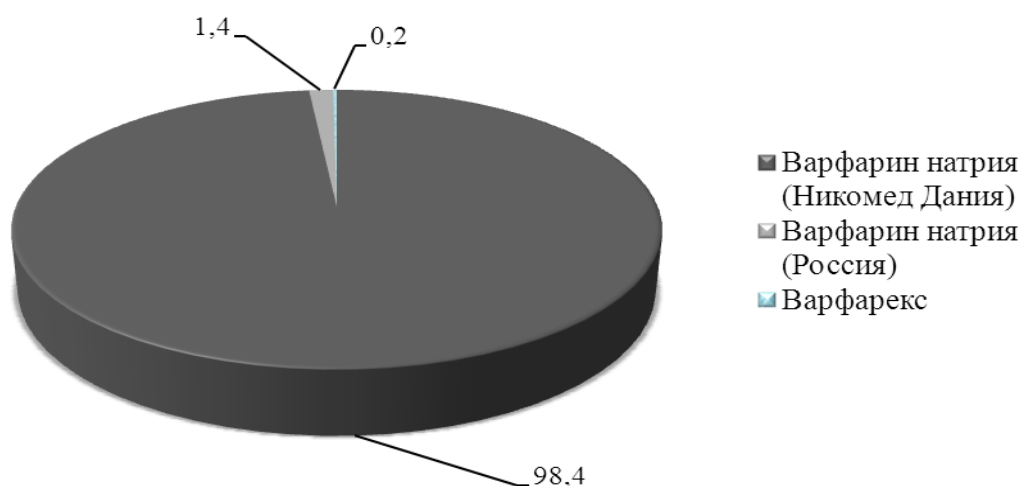


Рисунок 4. Используемое лекарственное средство из группы АВК (n=2230), %

Определение и оценка значений показателя МНО у пациентов, принимающих АВК, проводились при первичном обращении пациента в АК, предыдущие показатели МНО были взяты из дневников контроля МНО, историй болезней, заключений специалистов. Целевыми считались значения показателя МНО 2,0 – 3,0 в соответствии с международными рекомендациями по антикоагулянтной терапии [73, 74, 146]. Пациенты, имеющие целевые значения МНО 2,0 – 3,0 на момент прохождения школы варфаринотерапии, составили 30,2 % [28,3 – 32,1], n=673, среднее значение МНО у них составило 2,4 [2,0 – 3,0]. В 69,8 % случаев (n=1557) значение Ме МНО было 1,4 [1,2 – 1,7].

Основные анамнестические характеристики пациентов регистра АВК представлены в таблице 4.

Таблица 4. Анамнестическая характеристика пациентов регистра АВК (n=2230)

Оцениваемые признаки	Me 95% ДИ (n)
Возраст, годы	61 [59,0 – 69,0]
Мужчины	52,0 [50,0 – 54,0] (1161)
Женщины	48,0 [46,0 – 50,0] (1069)
Амбулаторные пациенты	14,7 [13,6 – 16,5] (334)
Стационарные пациенты	85,3 [83,5 – 86,4] (1896)
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)
Средний балл по SAMeTTR ₂ , Me 95% ДИ	2,0 [1,0 – 3,0]

Пациенты контролировали медикаментозную гипокоагуляцию в лабораториях МО по месту жительства. Пациенты были среднего возраста 61 [51 – 69] год. Преобладали мужчины – 52,0 % [50,0 – 54,0], n=1161, женщины составили – 48,0 % [46,0 – 50,0], n=1069. Для контроля за показателем МНО практически все пациенты наблюдались в МО по месту жительства (97,0 % [96,0 – 97,7], n=2154), остальные - в АК. Число курящих пациентов было невысоким – 14,1 % [12,7 – 15,6], n=314, число употребляющих алкоголь

составило 7,0 % [6,0 – 8,0], n=153. Пациентов, систематически употребляющих зелень (источник витамина К), также оказалось незначительно (8,3 % [0,7 – 9,4], n=183). Средний балл среди всех пациентов по шкале возможности контроля показателя МНО перед началом терапии АВК (SAMeTTR₂) составил 2,0 [1,0 – 3,0], что позволило сделать выбор в пользу терапии варфарина. Дальнейшее наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 3-х лет с момента обращения в АК.

Мы проанализировали основные показания для назначения варфарина. В показаниях к назначению АВК преобладали неклапанная ФП (40,0 % [38,0 – 42,0], n=890) и ТГВ (23,0 % [21,1 – 24,5], n=507), протезированные клапаны сердца (ПКС, 19,5 % [18,0 – 21,1], n=434), ТГВ/ТЭЛА – 4,7 % [4,0 – 5,7], n=105), ТЭЛА – у 4,1 % [3,3 – 5,0], n=91. ИБС встречалась в 2,0 % случаев [1,5 – 2,7] (n=46), ОНМК – в 1,7 % [1,2 – 2,3] (n=37), сочетание нозологий, в таком варианте как ИБС и ФП, ИБС и ТГВ, ФП и ТГВ, ФП и ОНМК, ПКС и ФП, было отмечено у 3,6 % [3,0 – 4,5] (n=81) пациентов, по поводу других показаний варфарин был назначен в 1,8 % [1,3 – 2,4] (n=39) случаев (рисунок 5).

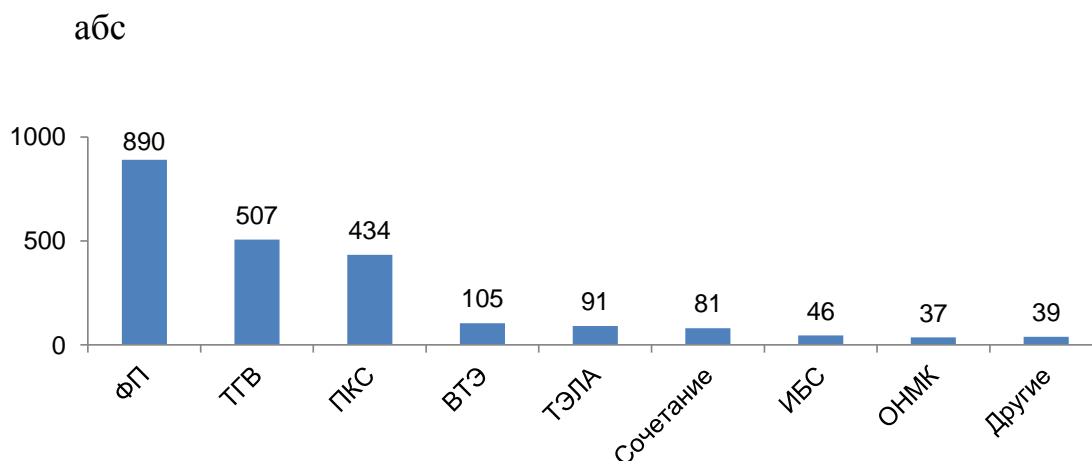


Рисунок 5. Показания для терапии АВК по данным регистра (n=2230), абс.

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ПКС – протезированные клапаны сердца, ВТЭ – венозный тромбоэмболизм (ТГВ и ТЭЛА), ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Во II часть исследования были включены 107 пациентов, обратившихся в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич в период с марта 2012 г. по март 2013 г.

Критерии включения:

- пациенты, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии, либо уже получающие АВК, но без достижения целевых значений МНО, использование препарата варфарина натрия (страна производитель Дания);
- контроль за уровнем наведённой медикаментозной гипокоагуляции и другими показателями системы гемостаза в условиях АК (МИЧ = 1,1);
- обучение в АК (школа варфаринотерапии);
- наличие ИС пациента на проведение ФГТ.

Критерии исключения:

- пациенты, принимающие некумариновые производные и другие антикоагулянты;
- отказ от терапии АВК;
- отсутствие ИС на участие в исследовании.

Во II части исследования проведено ФГТ (n=107), коррекция дозировок, мониторинг терапии АВК осуществлялся в условиях АК. Пациенты II части исследования на 1 этапе были рандомизированы в 2 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).

Дизайн проспективной (II) части исследования представлен на рисунках 6, 7.

Выбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, амбулаторное обследование, получение ИС на проведение ФГТ (n=107)



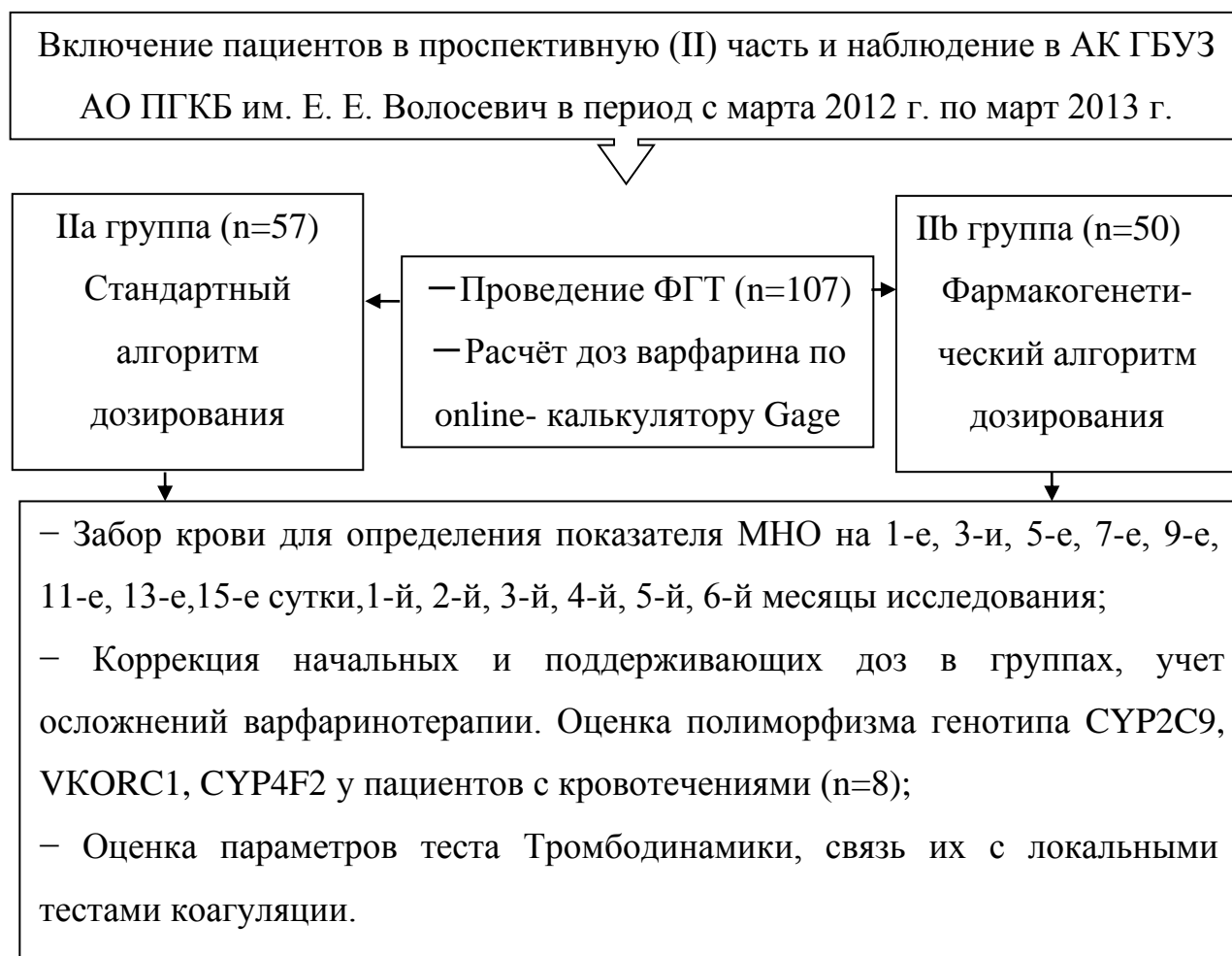


Рисунок 6. 1 этап (амбулаторный) II части исследования

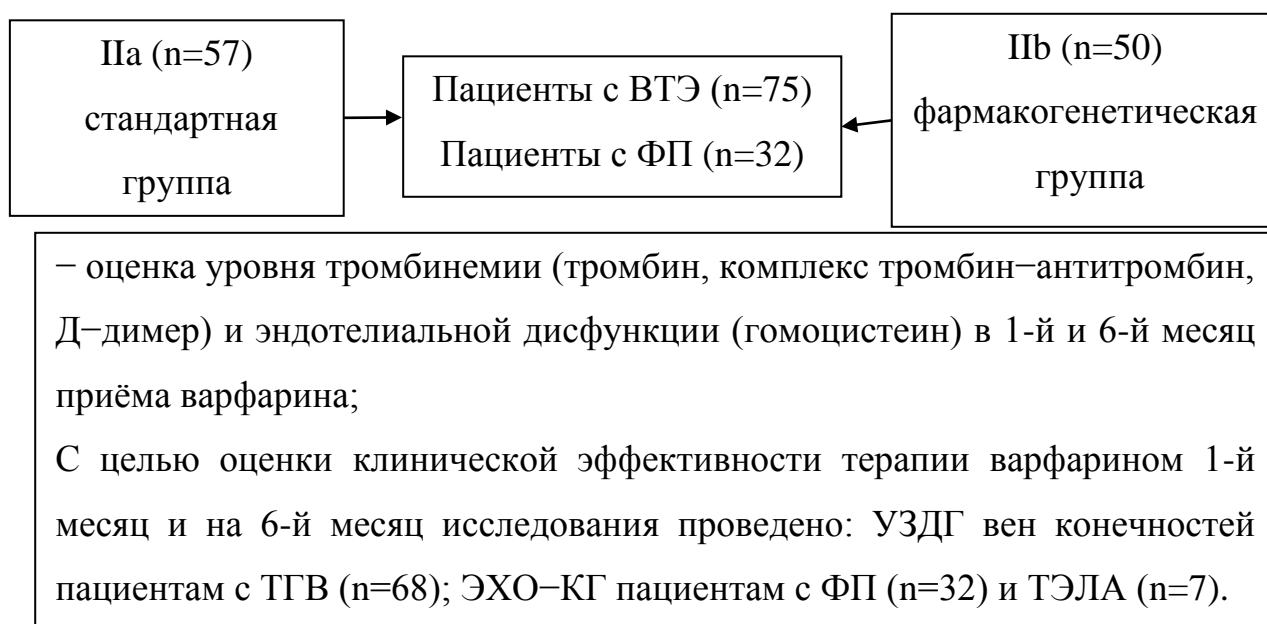


Рисунок 7. 2 этап (амбулаторный) II части исследования

На 2 этапе (амбулаторном) мы провели формирование групп пациентов в зависимости от цели назначения варфарина: профилактической или лечебной.

Пациенты II части исследования были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 5).

Таблица 5. 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 (21)	0,707
Женщины	45,6 (26)	58 (29)	0,300
Возраст, годы	45,0 [33,5 – 59,0]	47,5 [39,5 – 58,2]	0,300

Так, во IIa группе возраст пациентов составил 45,6 [33,5 – 59,0] лет, во IIb – 47,5 [39,5 – 58,2] лет (p=0,300). В группах II части исследования мы выделили пациентов с ВТЭ (ТГВ/ТЭЛА), которые получали варфарин с лечебной целью (n=75), и пациентов, получавших варфарин для профилактики ОНМК и системных ТЭО (n=32) для дальнейшего изучения уровней показателей тромбинемии и гомоцистеина, а также проведения ЭХО-КГ у пациентов с неклапанной ФП и ТЭЛА, и УЗДГ у пациентов ТГВ. Во IIa группе пациенты с ТГВ составили 65,0 % [52,0 – 76,0], n=37, во IIb группе – 68,0 % [58,3 – 82,5], n=34 (p=0,298). Кава-фильтр в нижнюю полую вену в связи с флотацией тромба был установлен у 14,0 % [7,3 – 25,3], n=8 пациентов IIa группы и 14,0 % [7,0 – 26,2], n=7 пациентов IIb группы (p=1,000). Количество пациентов с ФП составило во IIa группе 31,6 % [21,0 – 44,5], n=18, во IIb группе – 28,0 % [17,4 – 42,0], n=14 (p=0,168) (рисунок 8).

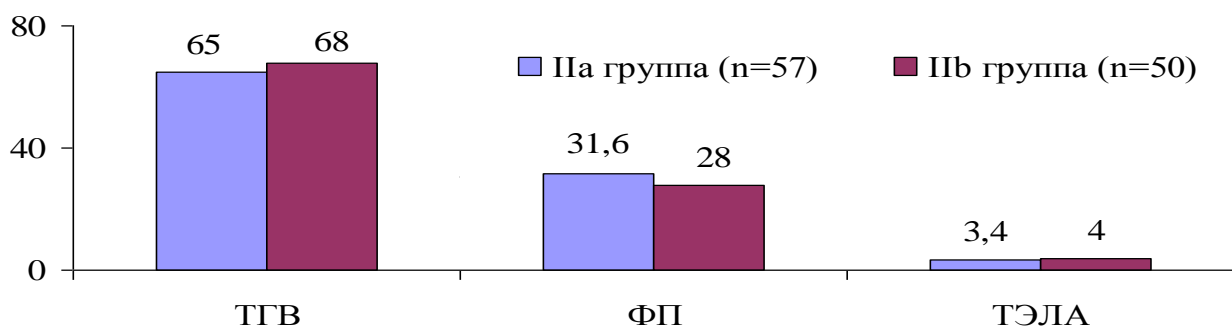


Рисунок 8. Показания для АВК во II части исследования, %.

Примечание. статистически значимых различий в показаниях между группами не обнаружено ($p > 0,05$)

У пациентов проспективной части исследования было проанализировано наличие сопутствующих патологий, для пациентов с ТГВ, оценено наличие и характер кава-фильтра в системе нижней поллой вены.

Таблица 6. Основные анамнестические данные пациентов II части исследования

Показатели	Пациенты с тромбозами (n=75), % [95% ДИ]	Пациенты с ФП (n=32), % [95% ДИ]	p
Возраст > 65 лет	6,7 [2,9 – 14,7]	15,6 [6,9 – 31,8]	0,049
АГ	22,7 [14,7 – 33,3]	37,5 [30,0 – 54,8]	0,155
ИБС	9,3 [4,6 – 18,0]	34,4 [20,4 – 51,7]	0,010
ОНМК/ транзиторная ишемическая атака	9,3 [2,9 – 14,7]/ 2,7 [0,7 – 9,2]	34,4 [20,4 – 51,7]/ 15,6 [7,0 – 32,0]	0,005 0,030
Имплантированный кава-фильтр, в т.ч. съёмный постоянный	20,0 [12,5 – 30,4] 13,3 [7,4 – 22,8] 6,7 [2,9 – 14,7]	–	0,010

Среди пациентов с ФП в возрасте 65 лет было 15,6 % [6,9 – 31,8] ($p=0,048$). АГ наблюдалась у 37,5 % [30,0 – 54,8] пациентов. Количество пациентов с ОНМК (34,4 % [20,4 – 51,7], $p=0,005$), транзиторной ишемической атакой (15,6 % [7,0 – 32,0], $p=0,005$), ИБС (34,4 % [20,4 – 51,7], $p=0,01$) также преобладало в группе пациентов с ФП ($n=32$). Кава-фильтр был установлен только пациентам с ТГВ – в 20,0 % [12,5 – 30,4] случаях ($p=0,01$), у 6,7 % [2,9 – 14,7] пациентов имплантировали постоянный кава-фильтр.

Наблюдение за пациентами проспективной (II) части исследования продолжалось в течение 6 месяцев с момента их обращения в АК.

Клиническое обследование пациентов, включенных в данное исследование, проводилось на базе АК (школы варфаринотерапии) ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич. Лабораторное и инструментальное обследование пациентов было выполнено на базе АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич, ФГБУ Северного филиала «НМИЦГ» МЗ РФ г. Архангельска.

Генетическое обследование пациентов выполнено в лаборатории клинической гемостазиологии и ДНК–диагностики Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, участвующих в федеральной и международной системе качества.

Легитимность исследования. Дизайн и протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол № 07 от 14.09.11). От пациентов было получено ИС на участие в исследовании и проведение молекулярно-генетического тестирования и ФГТ.

2.3 Методы исследования

В работе были использованы общеклинические, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования на предмет выявления наследственной и приобретённой тромбофилии и определения фармакологической чувствительности к варфарину.

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 медицинских документов, 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, уровни МНО, геморрагические осложнения, мониторинг показателя МНО, факторы риска развития кровотечений), анамнез жизни с оценкой факторов риска ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc [187], и риска кровотечений по шкале HAS-BLED [178], а также оценка качества жизни пациентов [35]. Использовали шкалу SAMeTT₂R₂ для принятия осознанного выбора между началом лечения варфарином либо другим антикоагулянтом [140].

Проведено молекулярно-генетическое тестирование для выявления маркеров наследственной тромбофилии с оценкой влияния носительства протромботического полиморфизма в генах факторов свёртывания крови на развитие ТЭО у пациентов с ТГВ (n=68).

У пациентов II части исследования (n=107) определялась фармакогенетическая чувствительность к варфарину, расчёт индивидуальной дозы варфарина производился с помощью калькулятора по модели Gage [106].

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). Коагулологические показатели определяли в двух точках исследования: 1-й и 6-й месяц приёма АВК. Показатель МНО оценивался через 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 TTR.

1. Методы исследования коагуляционного (вторичного) звена гемостаза:

- тесты, характеризующие внешний путь коагуляции: МНО, Тромбопластин – ST (МИЧ =1,1), референсный показатель 0,8 – 1,1 ед.;
- определение уровня ГЦ методом иммуноферментного анализа (ИФА, анализатор Rider «Anthos»), референсные значения ГЦ плазмы менее 10,5 мкмоль/л; 10,5 – 13,5 мкмоль/л – пограничные значения (риск тромбоза повышается в 1,3 – 2 раза), более 13,5 мкмоль/л – ГГЦ, риск тромбоза повышается в 3 – 5 раз [76];
- определение уровня комплекса тромбин-антитромбин методом ИФА (анализатор Rider «Anthos»), референсные значения тромбин-антитромбин плазмы 0,5 – 10 нг/мл;
- определение уровня тромбина методом ИФА (анализатор Rider «Anthos»), референсные значения 3 – 16 нг/мл.
- определение уровня Д-димера (автоматический анализатор «StaCompact», Diagnostica Stago, Швейцария), референсные значения в плазме крови – менее 0,5 мкг/мл;
- тест Тромбодинамики выполнялся на 1-е, 7-е и 15-е сутки с определением параметров: задержка роста сгустка (референсное значение 0,6 – 1,5 мин), начальная скорость роста сгустка (референсное значение 2,0 – 56,0 мкм/мин),

стационарная скорость роста сгустка (референсное значение 20,0 – 29,0 мкм/мин), с помощью аналитической системы «ТромбоИмиджер-2» («ООО» Гемакор, Россия, таблица 7).

Таблица 7. Характеристика параметров теста пространственной Тромбодинамики при различных состояниях системы гемостаза [63]

коагуляция	задержка роста сгустка, мин	начальная скорость роста сгустка, мкм/мин	стационарная скорость роста сгустка, мкм/мин	спонтанное тромбо- образование мин > 30
Нормокоагуляция	0,6 – 1,5	38,0 – 56,0	20,0 – 29,0	-
Гипокоагуляция	> 0,8	< 38	< 20	-
Гиперкоагуляция	0	> 56 на 2%	> 29 на 80 %	+

2. Инструментальные методы обследования:

– УЗДГ проводилась пациентам с ТГВ, n=68 (аппарат «Toshiba MEC», США). Оценивалась реканализация кровотока, наличие тромбоза.

– ЭХО-КГ проводилось у пациентов с ТЭЛА (n=7) и с ФП (n=32) (аппарат «GE Vingmed Ultrasound», Норвегия, кардиологическим датчиком с частотой 2,5 МГц); измерялись размеры ЛП, ПП, ПЖ, конечного диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) в см, давления в легочной артерии (мм. рт. ст.), фракция изгнания ЛЖ в %). Нормальные эхокардиографические параметры приведены в таблице 8.

Таблица 8. Нормативы оценки эхокардиографических показателей [49]

Параметры	Значения
ЛП, см	< 4,0
ПП, см	< 4,0
ПЖ, см	< 2,0
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	4,5 – 5,6
Фракция изгнания ЛЖ, %	60,0
Давление в легочной артерии, мм. рт. ст.	22 – 26

4. Молекулярно–генетическое исследование системы гемостаза (проводилось на образцах геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови; для генотипирования полиморфизма системы гемостаза использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом продукта с определением полиморфизма в генах PAI-1 675 5G/4G (ингибитора тканевого активатора плазминогена), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677-T), фибриногена (F I G455-A), Лейдена (F V G1691-A), протромбина (F II G20210-A) на оборудовании фирмы «Transgenomic», США и «Литекс», Россия; исследование выполнено младшими научными сотрудниками ЦНИЛ СГМУ Н.И. Беловой, П.А. Лавриновым у пациентов с ТГВ, подписавших ИС, (n=68).

5. ФГТ (проводилось с использованием диагностического набора «ФармакоГЕН-АКГ» на оборудовании компании «ДНК-Технология» с определением полиморфизма в генах CYP2C9 (430 C> T (Arg 144Cys)), CYP2C9 (1075 A> C(Leu359Leu)), VKORC1 (1639 G> A), CYP4F2 (1347C> T (V433M)) [61] младшими научными сотрудниками ЦНИЛ СГМУ Н.И. Беловой, П.А. Лавриновым у пациентов, подписавших ИС за период с марта 2012 г. по март 2013 г.

6. Анкетирование пациентов (проводилось с использованием шкалы SF-36 Medcare (4 GH), США, n=286) [35]; опросника о предстоящей жизни с началом

варфаринотерапии в модификации А.В. Шапошникова (n=246); индексов качества жизни Karnovski (n=286); госпитальной шкалы психического состояния A.S. Zigmond и R.P. Snaith (n=300) до обучения в школе варфаринотерапии и через 6 месяцев варфаринотерапии [195, 199, 204].

2.4 Статистическая обработка данных

Для статистической обработки данных использовались пакет статистических программ, SPSS версия 21,0 и калькулятор MedCalc. Большинство количественных данных имело распределение, отличающееся от нормального, и были представлены как Me и квартили $[Q_1-Q_3]$. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака были представлены в виде доли и его 95% ДИ. Нормальность распределения количественных данных определялась по критерию Холмогорова – Смирнова с поправкой по Shapiro – Wilk (количество наблюдений <50).

При сравнении двух групп большинство признаков имели распределение отличное от нормального. Количественные переменные сравнивались с использованием непараметрических тестов. С помощью критерия Wilcoxon анализировались количественные признаки связанных выборок. Для анализа количественных параметров двух парных групп использовался U–тест Mann-Whitney, для трех и более непарных групп – H–тест Kruskal-Wallis. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$.

Для оценки связи количественных и ранговых признаков проводился корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Spearman (r_s).

Для анализа качественных данных использовался тест χ^2 Pearson, если в 4-польных таблицах сопряженности не было ни одной ячейки с ожидаемым значением менее 5, при наличии в 4-польных таблицах хотя бы одной ячейки с ожидаемым значением менее 5, для анализа использовался точный критерий Fisher. Мы оценивали ОР развития отрицательной динамики либо отсутствия

положительной динамики по УЗДГ вен нижних конечностей в зависимости от возраста и наличия гетерозиготной мутации (ОР 95% ДИ).

Для изучения факторов, влияющих на уровень гипокоагуляции и развитие кровотечений, а также их выраженности, нами применялся одномерный и многомерный логистический бинарный регрессионный анализ с расчетом грубого и скорректированного ОШ с 95% ДИ для различных предикторов. Значимыми считали предикторы, для которых $p < 0,050$.

Для проведения статистического анализа использовались данные регистра пациентов, принимающих АВК, и данные, полученные при осмотре и сборе анамнеза у пациентов.

На развитие кровотечений, возникших из-за терапии АВК, было изучено влияние таких предикторов как употребление алкоголя, использование генерических аналогов варфарина, характер контроля показателя МНО, возраст старше 65 лет, дозы АВК, наличие АГ, пол, значения показателя МНО, употребление зелени.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДАННЫХ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

3.1 Характеристика пациентов, принимающих антагонисты витамина К

С сентября 2011 г. по март 2014 г. в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич было зарегистрировано 2230 пациентов, принимающих АВК в возрасте 60 [50 – 68] лет. Все пациенты были включены в I часть исследования в соответствии с критериями включения, представленными во II главе.

Количество пациентов, которые осуществляли амбулаторный мониторинг показателя МНО в МО г. Архангельска и АО приведено в таблице 9.

Таблица 9. Перечень МО г. Архангельска и
АО, в которых проводился лабораторный контроль показателя МНО

Перечень МО № г. Архангельска	Все пациенты (n=2230), % (n)
1	31,0 [28,7 – 32,5](682)
2	23,0 [21,2 – 24,7] (511)
3	0,7 [0,4 – 1,2] (16)
4	2,2 [1,6 – 2,8] (48)
6	1,9 [1,4 – 2,6] (43)
7	8,5 [7,4 – 10,0] (190)
14	3,2 [2,3 – 4,1] (72)
15	1,1[0,8 – 1,7] (25)
АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич	4,6 [3,8 – 5,6] (103)
Другие МО	0,7 [0,4 – 1,2] (16)
МО АО	18,0 [16,4 – 20,0] (400)
Отсутствие лабораторного контроля МНО	5,3 [4,4 – 6,3] (117)

Исходя из таблицы 9, большинство пациентов, принимающих АВК, контролировали МНО в поликлиниках по месту жительства (91,9 % [91,0 – 93,0], n=2079). В первых рядах по количеству наблюдаемых пациентов оказались следующие МО: № 1 – 31,0 % [28,7 – 32,3], n=682, № 2 – 23,0 % [21,2 – 24,7], n=511, в МО АО – 18,0 % [16,4 – 20,0], n=400. Пациенты, наблюдающихся в АК, составили 4,6 % [3,8 – 5,6], n=103, часть пациентов (5,3 % [4,4 – 6,3], n=117) вообще не осуществляла контроль показателя МНО. Все пациенты, не контролирующее показатель МНО, не достигали целевых значений МНО. Отсутствие лабораторного контроля подчёркивает необходимость длительного и постоянного мониторинга варфаринотерапии с целью достижения терапевтического диапазона МНО.

Терапия АВК в основном назначалась кардиологами – 71,0 % [64,1 – 78,0], n=1474. Врачами АК варфарин назначался 12,7 % [12,3 – 15,1], n=304 пациентов, хирургами в 7,0 % [6,8 – 10,2], n=199 случаях, сосудистыми хирургами – у 4,8 % [3,9 – 6,8], n=128 пациентов (рисунок 9).

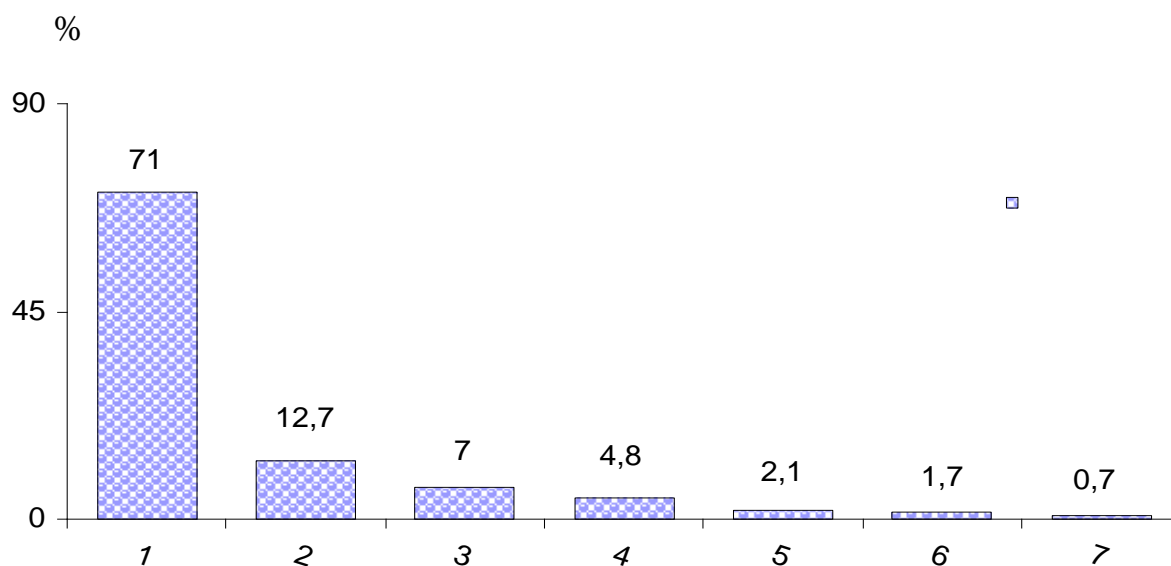


Рисунок 9. Частота назначений АВК различными специалистами у пациентов I части. Примечание. 1 – кардиолог, 2 – врач АК, 3 – хирург, 4 – сосудистый хирург 5 – терапевт, 6 – невролог, 7 – пульмонолог

Количество назначений варфарина терапевтами составило 2,1 % [1,6 – 2,8], $n=47$, неврологами – 1,7 % [1,6 – 2,2], $n=36$, пульмонологами – 0,7 % [0,6 – 1,7], $n=25$, травматологами – 0,3 % [0,1 – 0,6], $n=6$, урологами – 0,2 % [0,07 – 0,5], $n=4$, гинекологами – 0,1 % [0,05 – 0,4], $n=3$, 2 пациентам – гематологами и 2 пациентам – эндокринологами (0,1 % [0,02 – 0,3]).

Мы оценили поддерживающие терапевтические дозировки АВК. Суточная дозировка составила 3,7 [2,5–5,0] мг/сут у пациентов с целевыми значениями МНО ($n=673$) и 2,5 [2,5–5,0] мг/сут у пациентов, не достигших целевых значений МНО ($U=145034$, $p=0,003$). Также нами была выявлена средняя корреляционная связь между дозировкой варфарина и значением показателя МНО ($r_s=0,6$; $p=0,020$), т. е. повышение дозы варфарина приводило к повышению показателя МНО.

Анализируя данные регистра, мы оценили конечные точки терапии АВК: кровотечения, рецидивы ТЭО, летальные исходы. Так, геморрагический синдром развился в 4,2 % [3,5 – 5,1] ($n=94$) случаях, в структуре которого малые кровотечения составили 62,0 % [52,0 – 71,0] ($n=58$) случаев (таблица 10).

Таблица 10. Локализация кровотечений на фоне варфаринотерапии у пациентов проспективной части ($n=94$)

Локализация кровотечений	Me % 95% ДИ (n)
Кожа	36,2 [27,2 – 46,3] (37)
Почечное	20,2 [13,3 – 29,4] (19)
Носовое	10,6 [6,0 – 18,5] (10)
Десневые	10,0 [5,1 – 17,2] (8)
Маточное	6,4 [3,0 – 13,2] (6)
Ректальное	3,2 [1,1 – 9,0] (3)
ЖКК	12,0 [7,0 – 20,0] (11)
В склере глаза	1,1 [0,2 – 0,6] (1)
Внутричерепное	2,1 [0,6 – 7,4] (2)

Большие кровотечения встречались с частотой 38,3 % [29,1 – 48,4] (n=36) случаев и были представлены ЖКК, почечными, маточными, внутримозговыми. Фатальным было внутримозговое кровотечение 1,1 % [0,2 – 0,6] (n=1).

Срочная госпитализация в стационар ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич потребовалась 40,4 % [31,2 – 51,0] (n=38) пациентам. СЗП для реверсии эффекта АВК использовали в 23,4 % случаев [16,0 – 33,0] (n=22), эритроцитарную массу – в 7,5 % [3,7 – 14,6] (n=7) случаях, концентрат протромбинового комплекса – в 1,1 % [0,2 – 6,0] (n=1) случаях.

Пациенты, контролировавшие показатель МНО в АК, имели меньше случаев кровотечений в сравнении с пациентами, наблюдавшимися в МО по месту жительства. Так, нами было установлено, что у пациентов, осуществляющих контроль показателя МНО в МО по месту жительства, оказалось статистически значимо больше частота кровотечений – 87,2 % [79,0 – 93,0], (n=82), в отличие от пациентов, контролирующих варфаринотерапию в АК, у которых кровотечения развились в 8,5 % [4,4 – 16,0], (n=8) случаях ($\chi^2=12,0$; $p=0,04$). Немаловажно отметить, что поддерживающая дозировка варфарина у пациентов с кровотечениями (n=94) составила 5,0 мг/сут [4,8 – 5,8] и статистически значимо не отличалась от дозировки пациентов без кровотечения (n=2136) – 5,0 мг/сут [5,0 – 5,4] (U=9369,5; $p=0,06$). Уровни гипокоагуляции (Ме МНО) также не различались. Так, у пациентов с кровотечениями Ме МНО составила 2,7 [2,6 – 3,2], без кровотечения – 2,5 [2,4 – 2,8] (U= 11687; $p=0,20$).

Далее мы оценили сопутствующую лекарственную терапию, значимо усиливающую антикоагулянтное действие варфарина, такую как приём ацетилсалициловой кислоты, амиодарона, статинов, ингибиторов протонной помпы [60]. Всего ацетилсалициловую кислоту принимало 14,4 % [13,0 – 16,0], n=322 пациентов, статины – 9,4 % [8,2 – 11,0], n=209, амиодарон – 7,0 % [6,0 – 8,0], n=154, ингибиторы протонной помпы – 5,4 % [4,6 – 6,5], n=121 пациентов. Пациенты с кровотечениями в 25 % [17,0 – 34,1], n=23 случаях принимали ацетилсалициловую кислоту, статины – в 18,1 % [12,0 – 27,1], n=17 случаев,

амиодарон – в 17,0 % [11,0 – 26,0], n=16 случаях, ингибиторы протонной помпы принимало только 5,3 % [2,3 – 12,0], n=5 пациентов. 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 0,6 [0,4 – 1,1]) на развитие кровотечений нами не было выявлено.

Приём амиодарона также не способствовал увеличению риска развития лекарственно–индуцированных кровотечений ($\chi^2 = 6,1$, $p=0,01$; ОШ 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 12,0 [3,7 – 38,0]).

Количество пациентов с кровотечениями, принимавших вышеуказанные препараты, представлено на рисунке 10.

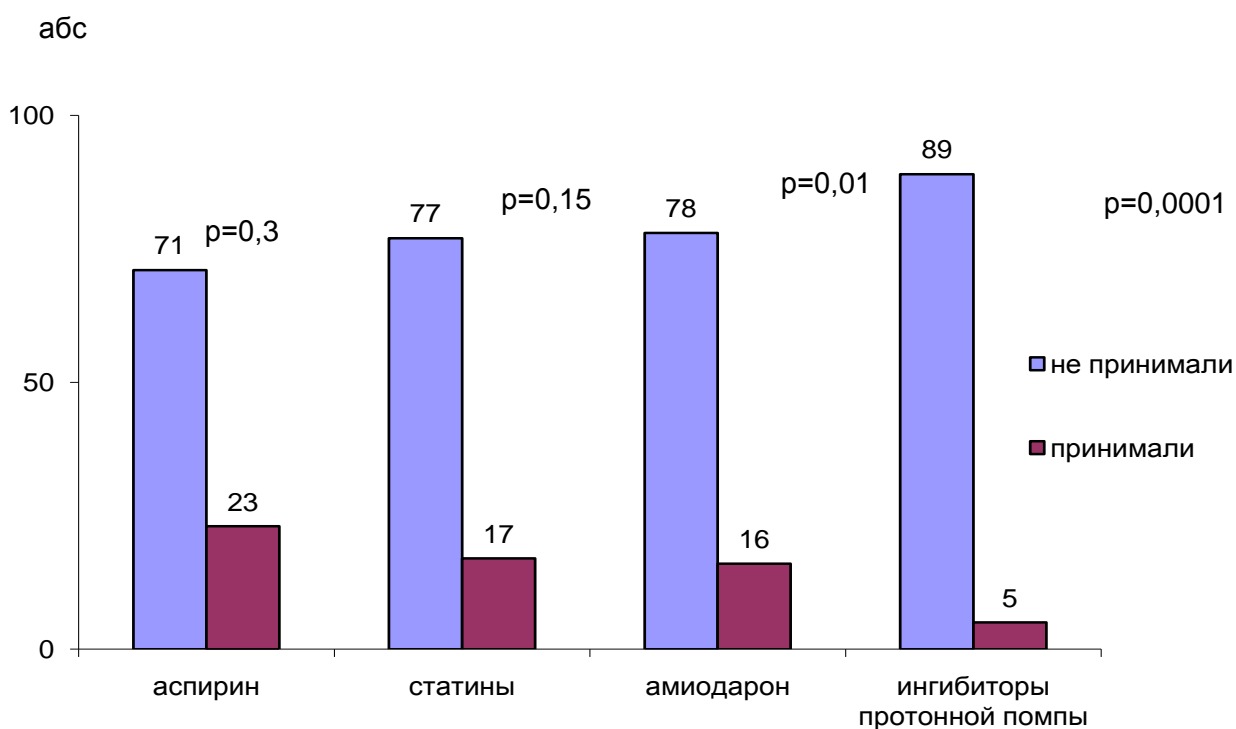


Рисунок 10. Сопутствующая терапия пациентов с кровотечениями, абс (n=94)

Далее мы оценили силу статистической взаимосвязи между поддерживающей дозировкой АВК, массой тела пациента и частотой развития

кровотечений. 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.

Мы оценили частоту некоторых факторов риска развития кровотечений. Анализ факторов риска развития кровотечений показал, что пациенты старше 65 лет составили 41,0 % ($n=909$), женщины составили 48,0 % ($n=1096$) и 32,0 % ($n=708$) пациентов страдало АГ. Курящих пациентов и соблюдающих диету, необходимую для приёма АВК было не так и много – 14,1 % ($n=314$) и 11,0 % ($n=242$) соответственно (таблица 11).

Таблица 11. Частота встречаемости факторов риска кровотечений у пациентов регистра АВК ($n=2230$)

Факторы риска развития кровотечений	% 95 % ДИ (n)
Женский пол	48,0 [46,0 – 50,0] (1069)
Возраст старше 65 лет	41,0 [39,0 – 43,0] (909)
Систематическое употребление алкоголя	7,0 [6,0 – 8,0], (153)
АГ	32,0 [30,0 – 34,0] (708)
Табакокурение	14,1 [12,7 – 15,6] (314)
Диета на фоне приёма АВК	11,0 [10,0 – 12,2] (242)

Мы провели логистический регрессионный анализ с использованием таких предикторов развития кровотечений, как систематическое употребление алкоголя, особенностей контроля показателя МНО, возраст старше 65 лет, доза АВК, наличие АГ, пол, значения показателя МНО, принадлежность к группе пациентов.

По результатам однофакторного регрессионного анализа с использованием грубого ОШ систематическое употребление алкоголя в нашем исследовании не оказывало статистически значимого влияния на риск развития кровотечений (0,3 [0,2 – 1,7], $p=0,66$), при этом отдельные предикторы

статистически значимо оказывали протективный эффект на развитие кровотечений ($p < 0,05$).

Таковыми предикторами явились:

— контроль показателя МНО в МО по месту жительства (риск развития кровотечений снижался в 5 раз — 0,2 [0,1 — 0,3]);

— возраст > 65 лет (риск кровотечения снижался в 10 раз — 0,1 [0,1 — 0,2]);

— доза АВК (2,5 — 5,0 мг/сут — риск развития кровотечений снижался в 10 раз — 0,1 [0,08 — 0,2], более 7,5 мг/сут — в 5 раз — 0,2 [0,1 — 0,6]);

— наличие АГ (практического значения на развитие кровотечений не имело — 0,4 [0,3 — 1,5]);

— приём генерических аналогов варфарина (они могли способствовать как повышению риска развития кровотечений, так и его снижению — 0,1 [0,3 — 1,3]);

— женский пол (риск развития кровотечений повышался в 1,4 раза — 1,4 [1,2 — 3,1], $p = 0,001$).

После проведения многофакторного анализа, с определением скорректированного ОШ, влияние предиктора—место контроля МНО изменилось. У пациентов, контролировавших показатель МНО в МО, риск развития кровотечения повышался в 2,4 раза (2,4 [1,1 — 5,4], $p = 0,04$).

ОШ у влияния систематического употребления алкоголя на риск развития кровотечений имело не достоверный ДИ — 0,1 [0,2 — 2,5], также как и у возраста > 65 лет — 0,5 [0,2 — 1,2], наличия АГ — 0,5 [0,1 — 1,7] и приёма генерических аналогов варфарина — 0,1 [0,01 — 0,7], что не было практически значимо.

Приём дозировки АВК $> 7,5$ мг/сут не повышал риск развития кровотечений, ОШ составило — 0,1 [0,01 — 0,3], также как дозировки — 2,5 — 5,0 мг/сут (ОШ 0,04 [0,0 — 0,2]). У пациенток женского пола риск кровотечений повышался до 4 раз (ОШ 3,9 [1,5 — 10,3]), $p = 0,01$). Логистический регрессионный анализ представлен в таблице 12.

Таблица 12. Некоторые предикторы и их влияние на развитие кровотечений (n=94)

Предикторы кровотечений	Категории	Анализ ОШ [95% ДИ], p			
		Однофакторный**		Многофакторный***	
Употребление алкоголя	есть нет *	0,3 [0,2 – 1,7]	0,07	0,2 [0,1 – 2,5]	0,08
Место контроля МНО	МО ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич*	0,2 [0,1 – 0,3]	0,001	2,4 [1,1 – 5,4]	0,04
Генерические аналоги варфарина	да нет*	0,1 [0,3– 1,3]	0,05	0,1 [0,01– 0,7]	1,0
Возраст, лет	>65 <65*	0,1 [0,1 – 0,2]	0,001	0,5 [0,2 – 1,2]	0,12
Доза антагонистов витамина К, мг/сут	>7,5	0,2 [0,1 – 0,6]	0,01	0,1 [0,01 – 0,3]	0,001
	2,5 – 5,0	0,1 [0,1– 0,2]	0,001	0,04 [0,0 – 0,2]	0,001
	<2,5*				
АГ	да нет *	0,4 [0,3 – 1,5]	0,30	0,5 [0,2 – 1,7]	0,32
Пол	женский мужской*	1,4 [1,2 – 3,1]	0,001	3,9 [1,5 – 10,3]	0,01

Примечание. * – референс-категория, ** – нескорректированное ОШ по результатам однофакторного регрессионного анализа; *** – скорректированное ОШ многофакторного регрессионного анализа методом форсированного входа; $\chi^2(8)=49,6$, $p<0,001$; $-2LL=201,4$; $R^2(Neigelkerka)=0,222$

Также мы оценили влияние использования продуктов, богатых витамином К — зелени, на развитие кровотечений. Оказалось, что употребление зелени в пищу 1 раз в неделю уменьшало риск развития кровотечений в 2 раза – ОШ 0,5 [0,2 – 0,6], употребление зелени несколько раз в день не имело статистической значимости – ОШ 0,4 [0,1–1,2] (таблица 13).

Таблица 13. Влияние употребления зелени на развитие кровотечений у пациентов с кровотечениями (n=94)

Предиктор	Категории	Однофакторный анализ	
		ОШ**(95% ДИ)	p
Употребление в пище зелени, раз	1 раз в нед	0,5 [0,2 – 0,6]	0,001
	Несколько раз в день	0,4 [0,1 – 1,2]	0,071
	Отсутствие употребления *	—	—

*Примечание. * – референс-категория, ** – нескорректированное ОШ развития кровотечений по результатам однофакторного регрессионного анализа; $\chi^2(8)=172,497$, $p<0,001$; $-2LL=2923$; R^2 (Neigelkerka)=0,099*

Следующим этапом исследования явилась оценка риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Ме балла по данной шкале составила 2,0 [1,0 – 3,0], что соответствовало умеренному риску развития кровотечений. При проведении корреляционного анализа мы подтвердили, что кровотечения чаще развивались у пациентов с большим количеством баллов по шкале риска кровотечений ($r_s=0,2$; $p=0,001$), чем большее количество баллов было по шкале HAS-BLED, тем выше был риск развития кровотечений на фоне терапии АВК.

Как известно, высокий уровень лекарственной гипокоагуляции (МНО > 3,0), является одним из важных факторов риска развития геморрагических осложнений

[26, 38]. Нами было зарегистрировано в 3,7 % случаев [3,0 – 4,6], n=83 эпизоды избыточной гипокоагуляции, где Me МНО составила 5,9 [1,8 – 10,0]. Все пациенты с лабораторными передозировками постоянно наблюдались в МО по месту жительства. МО, в которых были зарегистрированы избыточные уровни показателя МНО на фоне терапии АВК, представлены в таблице 14.

Таблица 14. Перечень МО предшествующего контроля показателя МНО у пациентов с избыточной гипокоагуляцией (n=83)

МО, № г. Архангельска и АО	Все пациенты, %, (n)
1	20,5 (17)
2	30,1 (25)
4	3,6 (3)
6	3,6 (3)
7	4,8 (4)
14	4,8 (4)
Другие МО	1,2 (1)
МО АО	31,3 (26)

Статистически значимых различий в количестве пациентов, наблюдавшихся в разных поликлиниках, не было получено. В основном пациенты, у которых возникли лабораторные передозировки варфарина, контролировали МНО в МО: АО – 31,3 % [22,3 – 42,0] n=26, № 2 – 30,1 % [21,3 – 41,0] n=25, № 1 – 20,5 % [13,2 – 30,3], n=17 пациентов. Во всех случаях лабораторных передозировок нами фиксировался факт избыточной гипокоагуляции в дневнике контроля показателя МНО у пациентов с последующей коррекцией дозы АВК (n=83). По поводу избыточной гипокоагуляции было госпитализировано 19,3 % [12,2 – 29,0] (n=16) пациентов.

Реверсионная терапия СЗП потребовалась у 5,0 % [1,9 – 12,0] (n=4) пациентов, эритроцитарной массой – у 3,6 % [1,2 – 10,1] (n=3) пациентов.

Другим серьёзным осложнением терапии АВК является рецидив тромбоза или ТЭО. Эпизоды ТЭО были отмечены у пациентов при низком уровне гипокоагуляции (МНО 1,3 [1,0–1,7]). Частота рецидивирующего тромбоза на фоне терапии АВК составила 2,2 % [1,7 – 3,0], n=49, от ТЭЛА погибло 0,2 % [0,07 – 0,5], n=4 пациента. У всех пациентов с ФП (29,4 %, n=890) мы оценили риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, который составил 3,7 балл [2,5 – 5,9], что соответствовало категории очень высокого риска (p=0,23).

Анализируя причины развития ТЭО на фоне терапии АВК, мы дополнительно провели молекулярно-генетическое тестирование 68 пациентам с ТГВ, подписавшим ИС на проведение данного исследования, с целью исключения влияния наследственной тромбофилии. Результаты генетического тестирования представлены на рисунке 11.

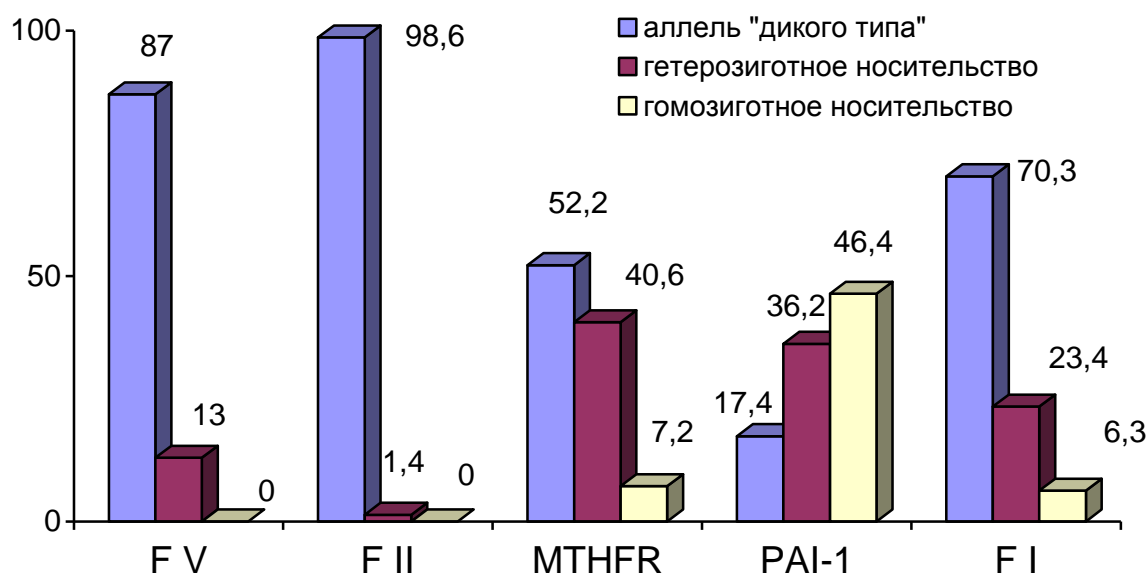


Рисунок 11. Частота встречаемости аллельных вариантов исследуемых генов системы гемостаза (n=68), %

Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что у большинства пациентов отсутствовали протромботические полиморфизмы в

исследуемых генах. Наиболее часто полиморфизм в генах встречался в гене PAI-1 675 5G/4G: 4G/4G (46,4 %) и 4G/5G (36,2 %). В гене MTHFR C677-T частота гетерозиготного носительства (СТ) полиморфизма составила 40,6 %, гомозиготного носительства (ТТ) – 7,2 %. В гене F I G455-A гомозиготное носительство полиморфизма встречалось у 6,3 % пациентов, гетерозиготное носительство у 23,4 % пациентов. У 13 % пациентов выявлена гетерозиготная мутация в гене F V G1691-A (Лейдена). С наименьшей частотой встречался полиморфизм в гене F II G20210-A – 1,4 % пациентов.

На низкий уровень медикаментозной гипокоагуляции статистически значимо оказывало влияние наличие полиморфизма в гене PAI-1 675 5G/4G ($\chi^2(1) = 12,9$; $p=0,002$). 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 слаботригательная корреляция низкого уровня медикаментозной гипокоагуляции с наличием полиморфизма в гене F II G20210-A ($r_s=-0,1$; $p=0,049$). Развитие повторного тромбоза не было взаимосвязано с наличием протромбогенного полиморфизма ни в одном из изучаемых генов ($\chi^2(1) = 1,46$; $p=0,226$).

3.2 Оценка качества жизни и приверженности к терапии антагонистами витамина К у пациентов с венозным тромбоэмболизмом и неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка качества жизни пациентов на фоне продлённой терапии АВК.

Используя шкалу А. В. Шапошникова [35] в оценке предстоящей жизни с проводимой варфаринотерапией ($n=246$), мы выявили, что большинство пациентов (81,0 % [76,6 – 86,2], $n=199$) с началом антитромботической терапии ожидала частичная социальная и медицинская реадаптация. Через 6 месяцев терапии АВК, отмечалось увеличение количества пациентов с полной медицинской и социальной адаптацией с 12,0 % [9,0 – 17,0], ($n=30$) до 15,4 % [11,5

– 20,5], $n=38$, ($p>0,05$). Также уменьшилось количество пациентов, имеющих ухудшение в состоянии здоровья и социальном статусе с 6,0 % [3,5 – 9,4], ($n=14$) до 3,3 % [1,7 – 6,3], ($n=8$) ($p < 0,05$). Число пациентов с частичной медицинской и социальной адаптацией оставалось на прежнем уровне ($p>0,05$).

Результаты анализа качества жизни у пациентов в 1-й месяц приёма АВК и после 6-месячной терапии представлены в таблице 15.

Таблица 15. Результаты предстоящего качества жизни с началом варфаринотерапии с использованием шкалы А. В. Шапошникова, ($n=246$)

Виды адаптации	Исходно % [95% ДИ], n	После 6 месяцев % [95% ДИ], n
Полная	12,0 [9,0 – 17,0], $n=30$	15,4 [11,5 – 20,5], $n=38$
Частичная	81,0 [76,6 – 86,2], $n=199$	81,3 [85,0 – 93,0], $n=200$
Ухудшение	6,0 [3,5 – 9,4], $n=14$	3,3 [1,7 – 6,3], $n=8^*$

Примечание: * - статистическая значимость различий показателя в динамике, $p \leq 0,05$

С помощью опросника SF-36 Medcare (4 GH) [195] мы провели субъективную оценку здоровья пациентов в момент анкетирования до обучения в школе варфаринотерапии и спустя 6 месяцев терапии АВК. Известно, что меньшее количество баллов по шкале 4 GH соответствует более низкому уровню общего здоровья [195]. Данные шкалы, подтверждают, что большинство пациентов в начале терапии АВК (34,1 %) оценивало своё здоровье как удовлетворительное, и 33,0 % пациентов как хорошее. После 6-месячной терапии АВК и обучения в школе варфаринотерапии увеличилось число пациентов, оценивающих своё состояние как превосходное с 1,4 % [0,5 – 3,5], ($n=4$) до 20,3 % [16,0 – 26,0], $n=50$ ($p < 0,05$). Также увеличилось количество пациентов, чувствующих себя очень хорошо с 21,0 % [17,0 – 26,0], $n=60$ до 40,7 % [35,0 –

47,0], $n=100$, ($p<0,05$) и хорошо – с 33,0 % [28,0 – 38,5], $n=94$ до 44,7 % [38,6 – 51,0], $n=110$, ($p<0,05$). Количество пациентов, оценивающих своё здоровье как удовлетворительное, снизилось с 34,1 % [29,0 – 40,0], $n=98$ до 10,6 % [7,3 – 15,0], $n=26$, ($p < 0,05$). Пациентов, оценивающих своё состояние как плохое, в нашем исследовании не было (таблица 16).

Таблица 16. Результаты анкетирования с использованием шкалы SF-36 Medcare (4 GH), США, ($n=286$)

Критерии субъективной оценки здоровья пациента	Исходно	После 6 месяцев
	% [95% ДИ], n	
Превосходно	1,4 [0,5 – 3,5], $n=4$	20,3 [16,0 – 26,0], $n=50^*$
Очень хорошо	21,0 [17,0 – 26,0], $n=60$	40,7 [35,0 – 47,0], $n=100^*$
Хорошо	33,0 [28,0 – 38,5], $n=94$	44,7 [38,6 – 51,0], $n=110$
Удовлетворительно	34,1 [29,0 – 40,0], $n=98$	10,6 [7,3 – 15,0], $n=26^*$
Плохо	10,5 [7,5 – 14,5], $n=30$	–

Примечание: * – статистическая значимость различий показателя в динамике $p < 0,05$

Для оценки качества жизни пациентов пациента мы использовали индексы физической активности Karnovski [201], которые измерялись в процентах (таблица 17).

Таблица 17. Результаты оценки степени активности пациентов
(индексы Karnovski, n=286)

Критерии уровня сохранности пациента, (%)	Исходно, % [95% ДИ], n	После 6 месяцев % [95% ДИ], n
Обычная активность (90 %)	8,0 [5,4 – 11,8], n=23	79,0 [74,0 – 83,3], n=226*
Бывает нетрудоспособным (80%)	26,5 [21,0 – 31,0], n=73	10,5 [7,5 – 14,6], n=30*
Обслуживает сам себя, эпизодически требует медицинской помощи (70 %)	34,5 [28,3 – 40,0], n=59	5,6 [3,5 – 8,9], n=16*
Требует периодической медицинской и бытовой помощи, обслуживает себя с трудом (60 %)	13,6 [10,1 – 18,1], n=39	5,0 [3,0 – 8,1], n=14*
Требует почти постоянной медицинской и бытовой помощи, часто госпитализируется, обслуживать себя не может (50 %)	10,8 [7,5 – 15,4], n=26	–
Необходима постоянная медицинская помощь, постоянный уход, инвалидизирован (40 %)	4,6 [2,6 – 8,0], n=11	–
Крайняя степень инвалидизации, необходима почти постоянная госпитализация (30 %)	1,3 [0,4 – 3,6], n=3	–
Тяжелобольной, госпитализация с активной терапией (20 %)	0,7 [0,2 – 2,5], n=2	–

Примечание: * – статистическая значимость различий показателя в динамике $p < 0,05$

Исходно 1/3 пациентов (34,5 % [28,3 – 40,0], n=59, p<0,05) оценивали свою повседневную активность как 70 %: самостоятельное обслуживали себя, временно были нетрудоспособными и периодически нуждались в медицинской помощи. Через 6 месяцев терапии АВК количество пациентов с индексом 70 % сохранности здоровья снизилось до 5,6 % [3,5 – 8,9], n=16, (p<0,05). А количество пациентов с обычной активностью и минимальной симптоматикой, что соответствовало 90 % индексу, к 6-му месяцу терапии АВК увеличилось (79,0 [74,0 – 83,3], n=226, p<0,05). Также анализ показал, что пациентов, требующих постоянного ухода, часто и постоянно госпитализируемых, инвалидизированных и тяжелобольных в нашем исследовании не было.

Для оценки психических состояний мы использовали госпитальную шкалу, разработанную A. S. Zigmond и R. P. Snaith [204].

В результате данного анализа было выявлено, что у 41,0 % пациентов, принимающих АВК, мы обнаружили признаки клинической тревоги, а в 36,3 % случаях – признаки выраженной клинической депрессии.

Психическое состояние пациентов, после шестимесячной терапии АВК психически здоровыми по уровню тревожности являлись 52,0 % [46,3 – 57,6], n=156 (p<0,05) пациентов, но при этом у части пациентов сохранялись признаки клинической тревоги (38,0 % [33,0 – 44,0], n=114, p<0,05). Депрессии не выявлено было у 44,7 % [40,0 – 50,3] n=134, p<0,05 пациентов, однако оставались пациенты с субклиническими признаками депрессии — 36,3 % [31,1 – 42,0] n=109, p <0,05 на фоне варфаринотерапии

Уменьшилось количество пациентов с клиническими признаками депрессии и составило 19,0 % [15,0 – 24,0] n=57 пациентов (p<0,05), с выраженными клиническими признаками депрессии и тревоги вообще не было отмечено пациентов (таблица 18.).

Таблица 18. Результаты анкетирования психического состояния с помощью использования шкалы А. S. Zigmond и R. P Snaith (n=300)

Психическое состояние	Исходно		После 6 месяцев	
	Тревога	Депрессия	Тревога	Депрессия
	% [95% ДИ], n			
Нормальное	27,0 [21,4 – 33,1] n=58	15,3 [12,0 – 20,0] n=46	52,0 [46,3 – 57,6] n=156*	44,7 [40,0 – 50,3] n=134*
Субклиническое	18,0 [13,5 – 24,0] n=39	13,4 [10,0 – 17,7] n=40	10,0 [7,1 – 13,0] n=30	36,3 [31,1 – 42,0] n=109*
Клиническое	41,0 [35,0 – 48,0] n=86	35,0 [30,0 – 40,2] n=104	38,0 [33,0 – 44,0] n=114*	19,0 [15,0 – 24,0] n=57*
Выраженное клиническое	14,0 [10,0 – 19,0] n=30	36,3 [31,1 – 42,0] n=110	–	–

Примечание: * – статистическая значимость различий показателя в динамике $p < 0,05$

Ежегодно с 2013 г. нами проводились бесплатные определения показателя МНО в рамках «Всемирного дня тромбоза». Показатель МНО определялся на аппарате «Соагучек XS/XS Plus», с фиксацией ответов в бланке саморегистрации пациентов, принимающих АВК. Участниками акции являлись пациенты, принимавшие АВК и обратившиеся в АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич, а также заполнившие ИС и анкету для участия. Сотрудники АК информировали участников о важности регулярного мониторинга МНО и о возможности

самоконтроля МНО в домашних условиях с помощью портативного коагулометра «Coaguchek-XS».

Во время проведения социальных акций нами было проанкетировано 55 %, n=75 женщин и 45 %, n=61 мужчин на предмет общего самочувствия на фоне продленной терапии АВК. Оказалось, что большинство пациентов принимали варфарин по поводу ФП (40,0 %, n=54), ТГВ (32,0 %, n=44), ПКС (21,0 %, n=28), ТЭЛА (5,0 % (n=7)).

Работающие пациенты составили 21,0 %, n=29, неработающие – 32,0 %, n=43, пенсионеры – 47 %, n=64, инвалидность по основному заболеванию присутствовала у 39,0 %, n=53 пациентов. Многие имели средний уровень образования – 56 %, n=76, высшее образование было у 35,3 %, n=48 пациентов, неполное среднее – у 8,8 %, n=12. Измерение МНО один раз в месяц выполняли 60,3 % (n=82) пациентов, один раз в неделю контролировали 19,9 % (n=27) пациентов. Про портативный прибор для измерения МНО (коагучек) знали 83,1 % (n=113) пациентов, впервые узнали о коагучеке в день проведения акции 17 % (n=23) пациентов. Показатель МНО находился в терапевтическом диапазоне за год большую часть времени у 34,5 %, n=47 пациентов, 1 раз в год у 31,7 %, n=43 пациентов, более 3 раз в год – у 33,8 %, n=46 пациентов.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЗМОМ И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ НАБЛЮДЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО КАБИНЕТА

4.1 Оценка фармакогенетической чувствительности к терапии варфарином

Ранее было установлено, что 90 % вариабельности фармакологического ответа при использовании варфарина обусловлено фармакогенетической чувствительностью к нему пациентов [61, 197]. По последним данным нуклеотидные полиморфизмы, кодирующие белки, вовлеченные в метаболизм варфарина, определяют эффективную и безопасную дозировку варфарина [95, 126].

Наличие одного и более клинически значимых полиморфизмов в генах CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) и VKORC1 (VKORC1*2 (GA)) определяют потребность пациента в более низкой дозе варфарина и является фактором риска избыточной медикаментозной гипокоагуляции [95, 128, 177]. Результаты крупных РКИ демонстрируют преимущества фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина, заключающиеся в снижении частоты развития геморрагического синдрома и эпизодов развития чрезмерной гипокоагуляции, а также в стабилизации периода индукции варфарином [165].

В связи с этим следующим этапом нашей работы явился анализ результатов ФГТ. С этой целью были включены пациенты (n=107) в соответствии с критериями включения, представленными во II главе с ранжированием их на группы со стандартным алгоритмом дозирования варфарина (Па) и фармакогенетическим алгоритмом (Пб) в отношении 1:1.

Результаты ФГТ представлены на рисунках 14, 15, 16. В исследуемых группах наиболее распространённым явился первый аллельный вариант CYP2C9*1/*1 («дикий» тип), отвечающий за нормальный метаболизм варфарина

(во Па группе – 51,0 % [38,2 – 63,4], n=29, во Пб группе – 67,3 % [54,1 – 79,3], n=34). Аллельные варианты CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3, требующие снижения дозы варфарина, встречались реже. Так, CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 был выявлен в 15,2 % [7,0 – 26,0], n=8 случаев Па группы по каждому из аллелей, в 19,2 % [9,5 – 31,0], n=9 и 13,4 % [5,2 – 24,2], n=6 случаев Пб группы соответственно. Генотипы CYP2C9*2/*3 и CYP2C9*3/*3, отвечающие за «медленный» метаболизм варфарина нами не были выявлены. При сравнении частоты встречаемости аллельных вариантов гена CYP2C9 значимых различий в группах также не обнаружено (рисунок 12).

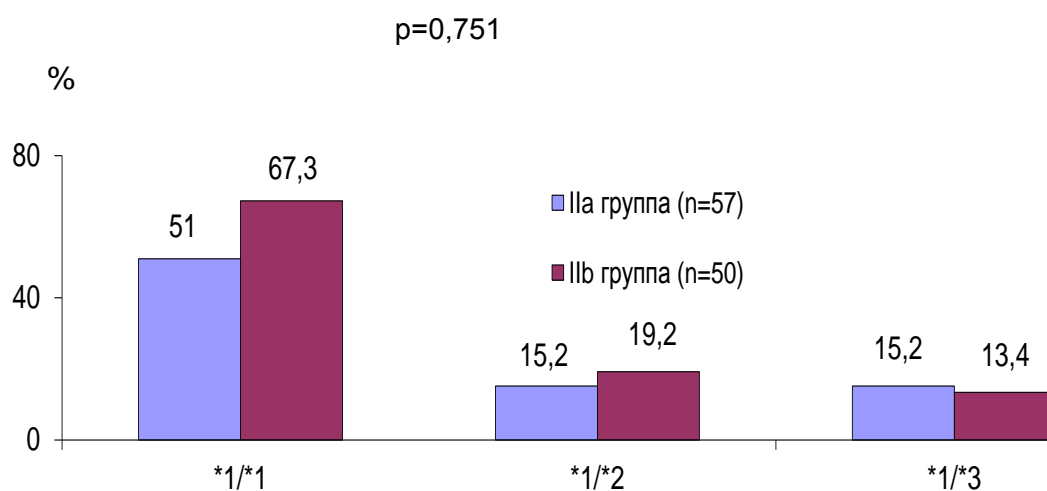


Рисунок 12. Распределение частот аллельных вариантов гена CYP2C9 в исследуемых группах пациентов, %

Полиморфизм GG в молекуле-мишени варфарина VKORC1, определяющий стандартную чувствительность к АВК, был обнаружен у большинства пациентов.

Так, в Па группе он составил 25,4 % случаев [15,1 – 37,2], n=14, во Пб группе – 44,2 % [31,1 – 57,7], n=22. Патологический аллель А, отвечающий за развитие избыточной гипокоагуляции наблюдался в 32,2 % [21,0 – 44,5], n=18 случаях. В Па группе гетерозиготное носительство (GA) было отмечено у 27,1 % [16,5 – 39,0], n=15 пациентов, гомозиготное носительство (AA) – у 6,8 %

[1,2 – 15,0], n=3. Во IIb группе гетерозиготное носительство аллеля (GA) гена VKORC1 было выявлено у 36,5 % [24,1 – 50,0], n=18, гомозиготное носительство (AA) – у 15,3 % [6,6 – 26,5] n=7 пациентов (рисунок 13).

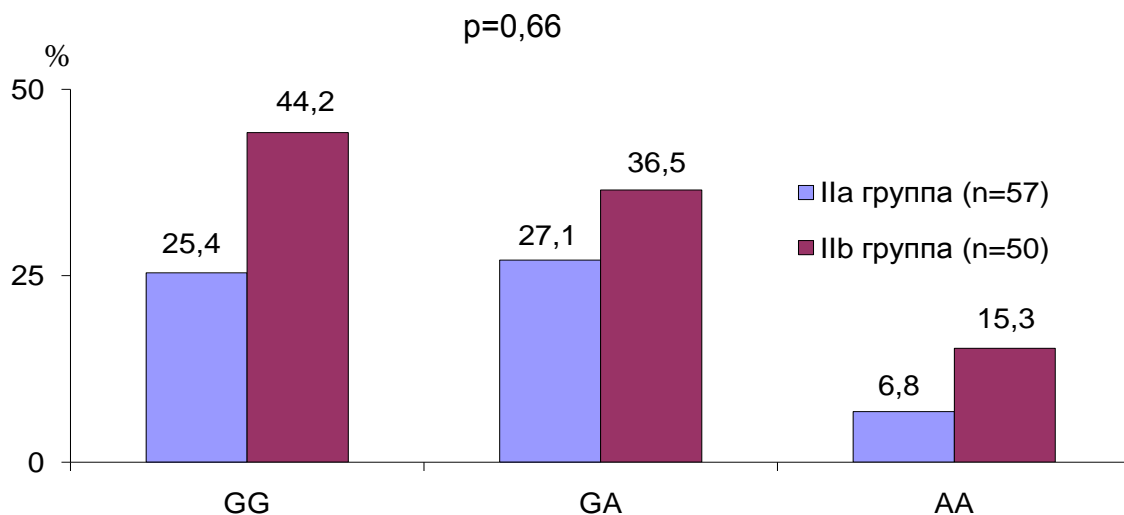


Рисунок 13. Распределение частот аллельных вариантов гена VKORC1 в исследуемых группах пациентов, %

Генотип CYP4F2 представлен на рисунке 14.

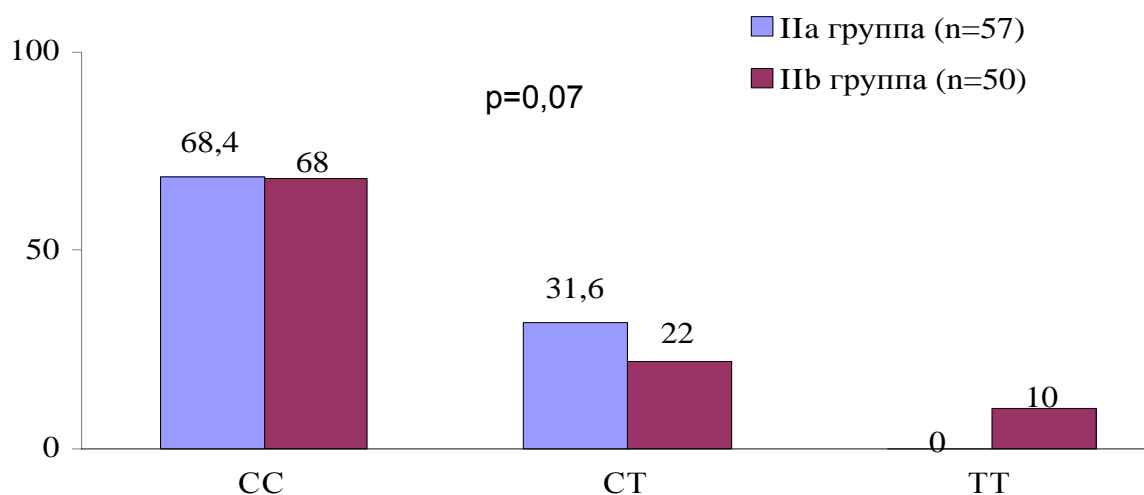


Рисунок 14. Распределение частот аллельных вариантов CYP4F2 в исследуемых группах пациентов, %

В гене CYP4F2 в исследуемой выборке также преобладал нормальный генотип (CC) – 68,4 % [55,5 – 79,0], n=39 во IIa группе и 68,0 % [54,2 – 80,0], n=34 случаев во IIb группе. Гетерозиготное носительство (CT) было отмечено в обеих группах (в IIa группе оно составило 31,6 % [21,0 – 44,5], n=18 случаев, во IIb группе – 22 % [13,0 – 35,2], n=11) случаев, при этом гомозиготное носительство (TT) наблюдалось только у пациентов IIb группы – 10 % [3,2 – 19,0], n=5 случаев. Также мы оценили мультигенное носительство полиморфизма сразу в трёх генах метаболизма варфарина (рисунок 15), опасные комбинации (генотип VKORC1 GA или AA с CYP2C9*2 или *3 при любом варианте CYP4F2) были выявлены у 12 пациентов (11,2 % [6,5 – 18,6]).

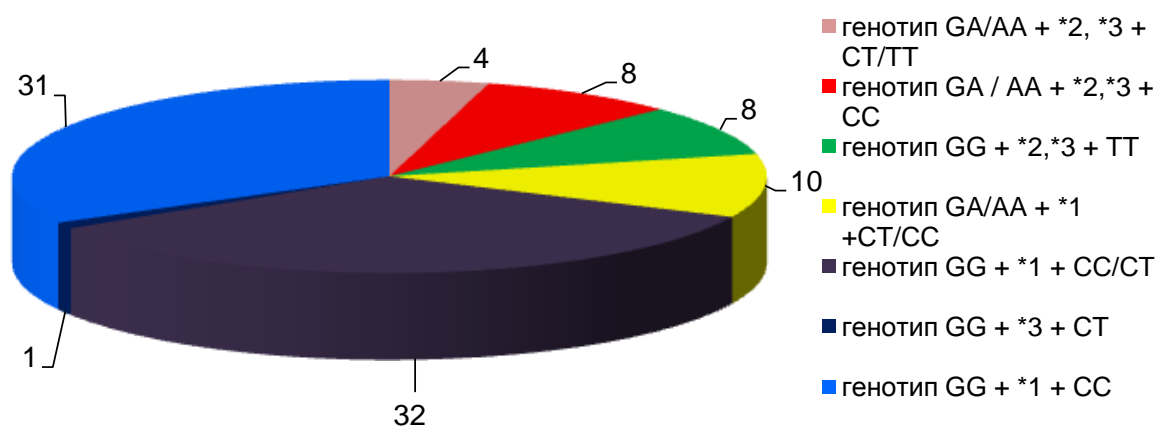


Рисунок 15. Частота встречаемости сочетанных полиморфизмов в генах чувствительности к варфарину (VKORC1 + CYP2C9 + CYP4F2), абс.

4.2 Анализ персонифицированного подхода к терапии антагонистами витамина К в условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете

Следующим этапом нашего исследования явился анализ средних терапевтических дозировок варфарина в проспективных группах пациентов. Начальная дозировка АВК у пациентов IIa группы была меньше, чем у пациентов

с фармакогенетическим алгоритмом дозирования ($p=0,108$), дозировки варфарина при стандартном и фармакогенетическом алгоритмах приведены в таблице 19.

Таблица 19. Дозировки варфарина в проспективных группах, мг/сут

Дозировка варфарина	Па группа n=57	Пб группа n=50	p
Начальная, Ме $[Q_1 - Q_3]$	4,4 [2,9 – 6,4]	6,8 [5,8 – 7,8]	0,108
Поддерживающая, Ме $[Q_1 - Q_3]$	6,0 [4,4 – 7,1]	6,0 [4,6 – 7,6]	0,915

При проведении корреляционного анализа с помощью коэффициента Спирмена (r_s) нами были получены слабые отрицательные корреляционные связи между возрастом пациента и суточной дозировкой варфарина.

Статистически значимая корреляция была выявлена у пациентов Пб группы между возрастом и начальной дозировкой варфарина ($r_s=-0,4$; $p=0,030$), что означало, чем старше возраст, тем меньше требуется варфарина, между поддерживающей дозой варфарина корреляционная связь составила $r_s=-0,3$; $p=0,057$. Во Па группе корреляционная связь возраста с начальной ($r_s=-0,2$; $p=0,108$) и поддерживающей дозами АВК была статистически не значимой ($r_s=-0,1$; $p=0,521$).

Мы установили взаимосвязь между дозой варфарина и наличием полиморфизма в генах CYP2C9 и VKORC1 в исследуемых группах. Так, во Па группе поддерживающая дозировка варфарина у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 была выше (5,6 [5,3 – 6,3] мг/сут), чем у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (4,4 [3,1 – 5,6] мг/сут) ($p=0,031$). У пациентов с генотипами VKORC1 GG и VKORC1 GA во Па группе различия в поддерживающих дозировках варфарина были статистически не значимые: 6,1

[5,1 – 6,5] и 5,6 [5,3 – 6,6] мг/сут соответственно ($p=0,079$). Во IIb группе различалась начальная дозировка варфарина. Так, у пациентов с генотипом VKORC1 GG она составила 7,4 [6,8 – 7,9] мг/сут, с генотипом VKORC1 GA – 5,6 [4,7 – 6,2] мг/сут ($p<0,001$), поддерживающая дозировка АВК у пациентов с генотипом VKORC1 GG также была выше – 6,9 [6,2 – 7,4], чем у пациентов с VKORC1 GA – 5,2 [4,3 – 5,5] мг/сут ($p=0,001$). Различия в поддерживающих дозировках АВК во IIb группе были выявлены у пациентов с генотипами VKORC1 GG и VKORC1 AA ($p=0,024$), с генотипом VKORC1 AA дозировка составила 2,8 [0,3 – 5,3] мг/сут.

Далее мы оценили уровень наведённой гипокоагуляции на фоне проводимой варфаринотерапии. В обеих группах с 3-х по 7-е сутки нами не были зарегистрированы пациенты, находящиеся в терапевтическом диапазоне показателя МНО, что подтверждало наличие этапа индукции варфарина.

На 9-е сутки варфаринотерапии 22,3 % ($n=12$) пациентов Па группы достигли оптимальной гипокоагуляции (МНО 2,0) и 23,0 % ($n=11$) пациентов IIb группы, к 15-м суткам варфаринотерапии в обеих группах число пациентов с МНО в терапевтическом диапазоне увеличилось до 40,6 % во Па и 38,5 % во IIb без статистически значимых различий в группах ($p=0,439$).

Во Па группе на 9-е, 13-е, 15-е сутки, в 1-й, 6-й месяц варфаринотерапии пациентов, находящихся в целевом диапазоне показателя МНО было больше, чем во IIb группе, но различия были не достоверны.

К 6-му месяцу варфаринотерапии количество пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне показателя МНО составило 84,2 % ($n=48$) во Па группе и 92,0 % ($n=46$) во IIb группе ($p=0,076$).

Среднее значение времени нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне (TTR), составило около 70 % в обеих группах, что соответствовало оптимальному уровню варфаринотерапии (таблица 20).

Таблица 20. Показатели нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) в течение полугодовой варфаринотерапии

Точки контроля МНО		Па группа (n=57) n, % (95% ДИ)	Пб группа (n=50) n, % (95% ДИ)	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, % за 6 месяцев		68,2 [33,7 – 90,0]	69,1 [33,0 – 92,3]	0,089

К 3-му месяцу терапии варфарином Ме МНО у всех пациентов вне зависимости от алгоритма дозирования находилось в терапевтическом диапазоне.

Статистически значимо различались показатели МНО на 13-е сутки. Так, у пациентов Па группы значение Ме МНО составило 2,1 [1,5 – 2,5], у пациентов Пб группы – 1,7 [1,5 – 2,3] ($p=0,018$). Более быстрое достижение уровня целевых значений показателя МНО наблюдалось у пациентов Па группы и в среднем составило $11,3 \pm 3,6$ дней, а у пациентов Пб – $14,7 \pm 2,2$ дней ($p>0,005$).

Динамика значений показателя МНО в проспективных группах представлена в таблице 21.

Таблица 21. Динамика показателя МНО в проспективных группах
на фоне 6-месячной варфаринотерапии

Сутки варфаринотерапии	Па группа (n=57)	Пб группа (n=50)	p
	Показатель МНО, Ме [Q ₁ – Q ₃]		
1-е	1,0 [0,9 – 1,1]	1,1 [1,0 – 1,2]	0,873
3-и	1,4 [0,6 – 2,1]	1,1 [1,0 – 1,4]	0,477
5-е	1,4 [0,2 – 1,7]	1,4 [0,1 – 2,0]	0,758
7-е	1,7 [0,8 – 2,6]	1,7 [1,3 – 2,1]	0,754
9-е	2,0 [1,0 – 2,9]	1,7 [1,4 – 2,3]	0,718
11-е	1,8 [1,1 – 2,9]	1,7 [1,6 – 2,1]	0,614
13-е	2,1 [1,5 – 2,5]	1,7 [1,5 – 2,3]	0,018
15-е	2,0 [1,9 – 3,9]	1,8 [1,5 – 2,3]	0,111
1-й месяц	1,8 [1,5 – 2,2]	1,8 [1,5 – 2,1]	0,363
2-й месяц	1,8 [1,5 – 2,2]	1,6 [1,4 – 1,8]	0,080
3-й месяц	1,9 [1,4 – 2,3]	1,8 [1,4 – 2,5]	0,575
4-й месяц	1,9 [1,5 – 2,5]	1,9 [1,5 – 2,5]	0,964
5-й месяц	2,0 [1,6 – 2,2]	2,0 [1,5 – 2,5]	0,516
6-й месяц	2,3 [1,9 – 2,8]	2,2 [1,9 – 2,4]	0,814
Время достижения TTR	11,3 ± 3,6	14,7 ± 2,2	0,06

Далее мы оценили риск развития кровотечений на фоне проводимой варфаринотерапии, используя шкалу HAS-BLED. Риск кровотечений во Па группе оказался низким (1,0 [0,01 – 2,0] балл), во Пб группе – умеренным (2,0 [0,2 – 2,0] балла (U=303,5; p=0,228).

Геморрагический синдром был отмечен в 10,3 % случаев [6,0 – 17,5], n=11 и в основном был представлен малыми кровотечениями, а именно: во Па группе –

5,2 % [1,8 – 14,1], n=5 случаев, во IIb группе – 7,7 % [1,4 – 16,8], n=4 пациента (p=0,380). Большие кровотечения зарегистрированы у 3,5 % [1,0–12,0], n=2 пациентов Ia группы, потребовавших госпитализации в стационар.

В обеих группах наблюдались эпизоды избыточной медикаментозной гипокоагуляции (МНО > 3,0) на фоне варфаринотерапии в 16 % случаев [10,2 – 24,0], n=17. Так, в Ia группе нами отмечено 14,0 % [7,3 – 25,3], n=8 случаев, во IIb группе – 18,0 % [9,8 – 30,8], n=9 (p=0,620). Среди пациентов с лабораторными передозировками варфарина преобладали пациенты в возрасте <65 лет (7 пациентов в Ia группе, 4 пациентов во IIb группе).

Нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом пациента (< 65 лет) и значением показателя МНО у пациентов с избыточной гипокоагуляцией ($\chi^2 = 14,3$; p=0,050).

Повторный тромбоз развился во Ia группе у двух пациентов с одним летальным исходом, где уровень МНО составил 1,4 [1,2 – 1,6], во IIb группе – у одного пациента (МНО=1,5) (p=0,574).

Следующим этапом явилась оценка особенностей генотипа (CYP2C9, VKORC1, CYP4F2) у пациентов с развившимся геморрагическим синдромом.

В стандартной группе (Ia группа) у 5,2 % [1,8 – 14,1], n=4 пациентов с кровотечением был выявлен первый аллельный вариант гена CYP2C9, *1/*2 CYP2C9 – у 3,5 [1,0 – 12,0], n=2, *1/*3 CYP2C9 – 1,8 [0,3 – 9,3], n=1. Гетерозиготный полиморфизм (GA) в гене VKORC1 встречался у 6,0 % [2,1 – 16,0], n=3 пациентов, а гетерозиготный полиморфизм (CT) гена CYP4F2 – у 1,8 % [0,3 – 9,3] n=1.

Во IIb группе (фармакогенетической) аллельные варианты гена CYP2C9: *1/*1 встречались у 5,3 % [1,8 – 14,4], n=3 пациентов, вариант *1/*2 – у 2,0 % [0,4 – 10,5], n=1 пациентов. У 4,0 % [1,1 – 13,5], n=2 пациентов II b группы присутствовал гетерозиготный генотип гена VKORC1 GA, у 1 пациента – «дикий» тип, а генотипы CYP4F2 CC и CYP4F2 CT – с равнозначной частотой 4,0% [1,1–13,5], n=2.

Таблица 22. Наличие полиморфизма генов CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 у пациентов с кровотечениями II части (n=11)

Аллельный вариант гена	IIa группа (n=7), %, 95% ДИ (n)	IIb группа (n=4), %, 95% ДИ (n)
CYP2C9 *1/*1	5,2 [1,8 – 14,1], n=4	5,3 [1,8 – 14], n=3
*1/*2	3,5 [1,0 – 1,2], n=2	2,0 [0,4 – 10,5], n=1
*1/*3	1,8 [0,3 – 9,3], n=1	–
VKORC1 GG	1,8 [0,3 – 9,3], n=1	2,0 [0,4 – 10,5], n=1
GA	6,0 [2,1 – 16,0], n=3	4,0 [1,1 – 13,5], n=2
CYP4F2 CC	10,5 [4,9 – 21,0], n=6	4,0 [1,1 – 13,5], n=2
CT	1,8 [0,3 – 9,3], n=1	4,0 [1,1 – 13,5], n=2
2 полиморфизма VKORC1 и CYP2C9	1,8 [0,3 – 9,3], n=1	–
2 полиморфизма	1,8 [0,3 – 9,3], n=1	–
3 полиморфизма CYP2C9, CYP4F2, VKORC1	–	2,0 [0,4 – 10,5], n=1

Также мы оценили наличие различных комбинаций полиморфизма по 3 генам у пациентов с кровотечениями, потенциально приводящим к более выраженной избыточной гипокоагуляции или развитию кровотечения.

Оказалось, что у 1 пациента во IIa группе наблюдалась неблагоприятная комбинация полиморфизма в генах VKORC1 и CYP2C9 – 1,8 % [0,3 – 9,3], n=1, и у 1 пациента IIb группы выявлено одновременно 3 полиморфизма в генах VKORC1, CYP2C9, CYP4F2 – 2,0 % [0,4 – 10,5], n=1.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К НА ДИНАМИКУ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЗМОМ И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

5.1 Анализ уровней тромбинемии и гомоцистеина на фоне продленной варфаринотерапии

Целью данного этапа исследования явилось изучение состояния гиперкоагуляционного синдрома по оценке динамики уровня тромбинемии (тромбин, комплекс тромбин-антитромбина, Д-димер) и ЭД (ГЦ) у пациентов с ВТЭ (n=75) и ФП (n=32) в 1-й и 6-й месяцы исследования.

У всех пациентов (n=107) исходные значения показателей тромбинемии и уровня гомоцистеина были выше, чем на 6-й месяц исследования (рисунки 16, 17), но находились в пределах референсных значений, за исключением уровня Д-димера и ГЦ, которые были выше референсных значений – 1,0 [0,2 – 3,5] мкг/мл и 11,0 [10,0 – 13,7] мкмоль/л соответственно. Из литературных данных известно, что нормальный уровень тромбин-антитромбин и повышенный уровень Д-димера свидетельствуют о давно развившемся тромбозе [14].

У всех пациентов на 6-й месяц варфаринотерапии статистически значимо снижался уровень тромбина с 6,6 [5,3 – 7,3] до 5,0 [2,8 – 6,4] нг/мл ($Z=-4,887$, $p=0,005$), при этом снижение уровня ГЦ было статистически не значимо с 11,0 [10,0 – 13,7] мкмоль/л до 10,2 [9,4 – 13,2] мкмоль/л ($p=0,537$) (рисунок 16).

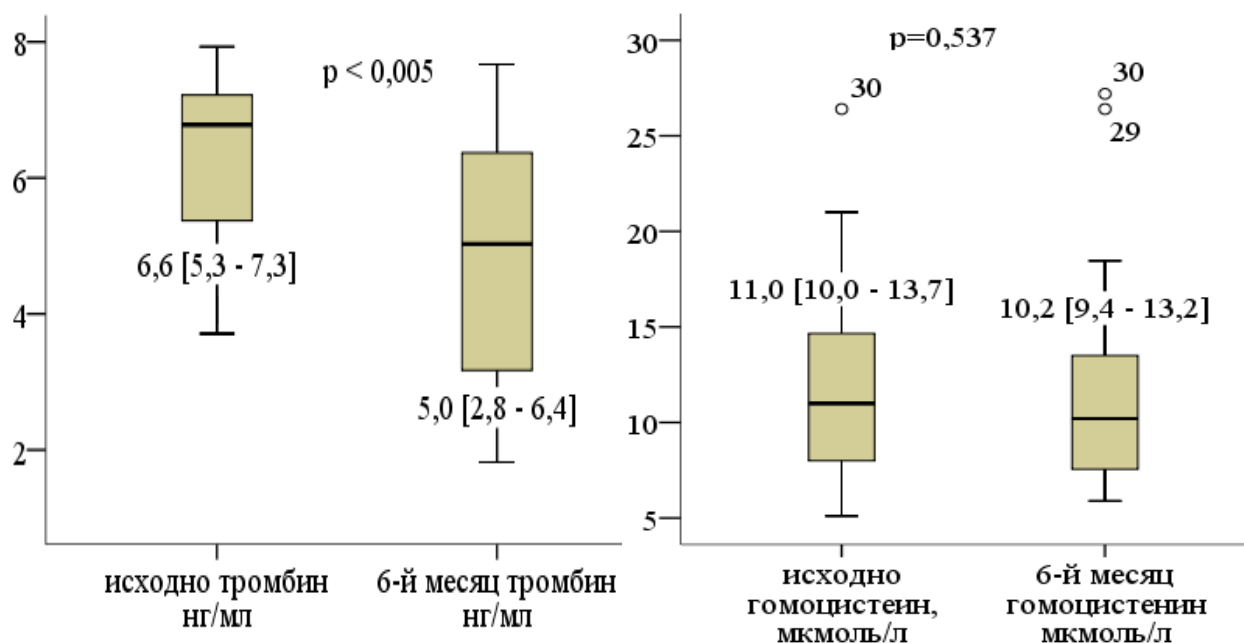


Рисунок 16. Динамика уровня тромбина и гомоцистеина в 1-е сутки и на 6-й месяц варфаринотерапии, (n=107)

Изменение других изучаемых показателей тромбинемии также было статистически не значимым. Так, уровень комплекса тромбин-антитромбин снижался с 3,8 [2,5 – 14,1] до 3,6 нг/мл [1,3 – 14,4] ($p=0,632$), отмечалось незначительное повышение Д-димера с 1,0 [0,2 – 3,5] до 1,2 мкг/мл [0,5 – 2,4] ($p=0,401$) (рисунок 17).

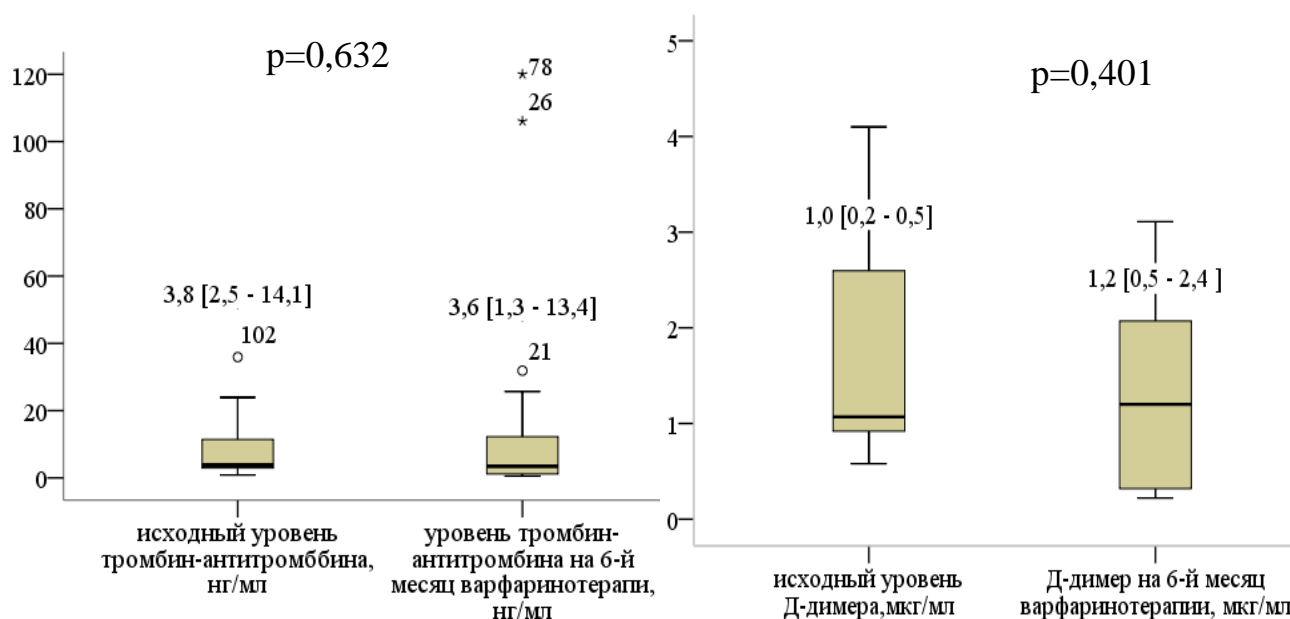


Рисунок 17. Уровни комплекса тромбин-антитромбин и Д-димера у пациентов II части

Исходя из показаний для назначения варфарина, мы ранжировали пациентов на 2 группы: получающих варфарин для терапии ВТЭ (n=75), получающих варфарин для профилактики инсульта при ФП (n=32) для дальнейшего анализа уровня тромбинемии и ГЦ на фоне варфаринотерапии (таблица 23).

Таблица 23. Показатели тромбинемии и уровень гомоцистеина в 1-й месяц варфаринотерапии в исследуемых группах, Ме [Q1 – Q3]

Показатели с референсными значениями	Все пациенты (n=107)	Пациенты с ВТЭ (n=75)	Пациенты с ФП (n=32)	p
Тромбин, 2 – 16 нг/мл	6,6 [5,3 – 7,3]	6,7 [5,2 – 7,2]	6,3 [5,2 – 7,5]	0,835
Гомоцистеин, <10,5 мкмоль/л	11,0 [10,0 – 13,7]	14,4 [3,6 – 21,6]	9,4 [1,9 – 24,3]	0,042
Тромбин-антитромбин 0,5 – 10 нг/мл	3,8 [2,5 – 14,1]	2,3 [0,7 – 5,6]	3,8 [1,7 – 11,7]	0,033
Д-димер, < 0,5 мкг/мл	1,0 [0,2 – 3,5]	1,1 [0,4 – 3,9]	0,2 [0,1 – 0,2]	0,02

Как видно из таблицы 23, в 1-й месяц варфаринотерапии уровень тромбина находился в пределах референсных значений в обеих группах, но у пациентов с ВТЭ он превышал данные значения — 6,7 [5,2 – 7,2] нг/мл. Уровень тромбин-антитромбин у пациентов с ФП статистически значимо был выше, чем у пациентов с ВТЭ (p=0,033) и составил 3,8 [1,7 – 11,7] нг/мл.

Исходные уровни Д-димера (1,1 [0,4 – 3,9] мкг/мл) и гомоцистеина (14,4 [3,6 – 21,6] мкмоль/л) в группе пациентов с ВТЭ были выше референсных значений и статистически значимо выше уровней данных показателей у

пациентов с ФП, у пациентов с ФП уровни Д-димера (0,2 [0,1 – 0,2], $p=0,02$) и ГЦ (9,4 [1,9 – 24,3], $p=0,042$) находились в референсном диапазоне

В группе пациентов с ВТЭ в динамике выявлено значимое снижение уровня тромбина с 6,7 [5,2 – 7,2] до 5,1 [3,3 – 6,7] нг/мл ($p=0,001$). На 6-й месяц исследования оказалось, что уровень комплекса тромбин-антитромбина повышался с 2,3 [0,7 – 5,6] до 2,5 [3,6 – 10,1] нг/мл ($p=0,390$), а уровень ГЦ снижался с 14,4 [3,6 – 21,6] до 13,4 [4,2 – 13,4] мкмоль/л ($p=0,4$), но статистически незначимо. Уровень Д-димера практически не изменился через 6 месяцев и составил 1,2 [0,2 – 1,3] нг/мл ($p=0,9$).

Динамика уровня тромбина, тромбин-антитромбина, у пациентов с ВТЭ и ФП представлена на рисунках 18.

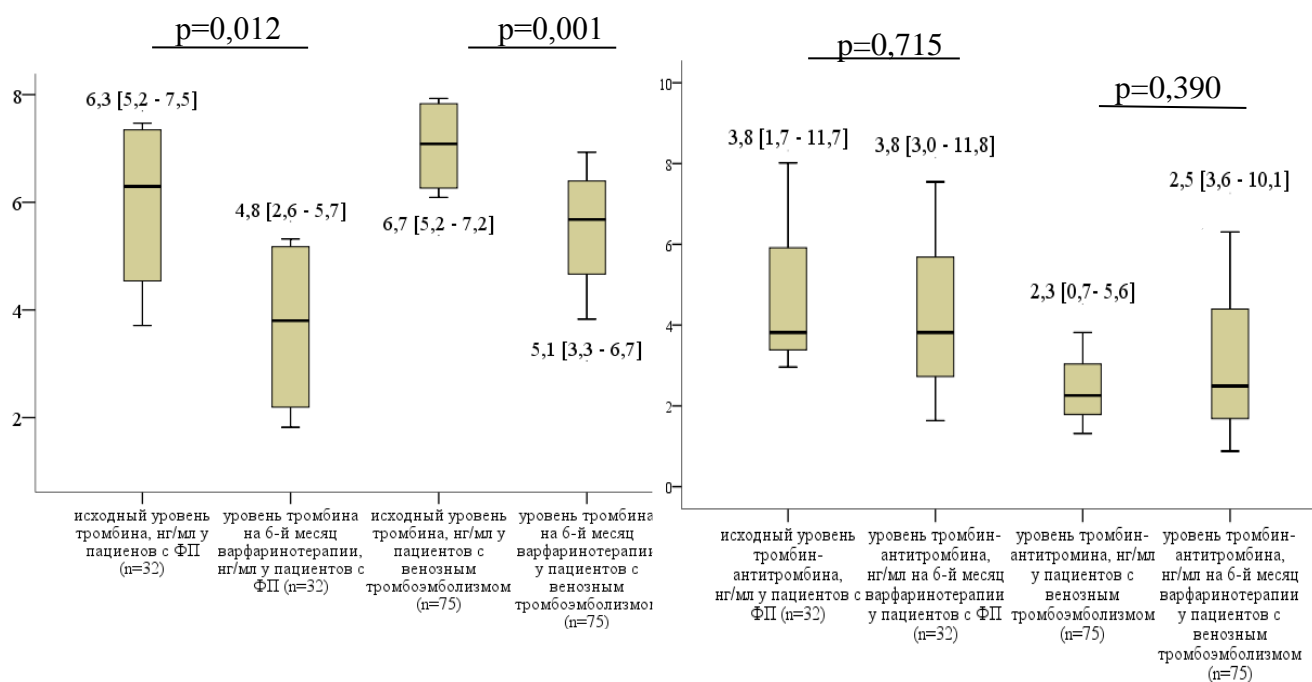


Рисунок 18. Динамика уровня тромбинемии у пациентов с фибрилляцией предсердий (n=32) и венозным тромбозом (n=75).

У пациентов с ФП также выявлено выраженное снижение уровня тромбина с 6,3 [5,2 – 7,5] до 4,8 [2,6 – 5,7] нг/мл, ($p=0,012$), исходный уровень комплекса тромбин-антитромбин составил 3,8 [1,7 – 11,7] нг/мл и на 6-й месяц

варфаринотерапии оставался 3,8 [3,0 – 11,8] нг/мл ($p=0,715$) и статистически значимо был выше, чем у пациентов с ВТЭ (2,5 [3,6 – 10,1] нг/мл, $p=0,03$).

Уровень ГЦ у пациентов с ФП возрастал с 9,4 [1,9 – 24,3] до 12,1 [2,2 – 20,1] мкмоль/л ($p=0,04$) без статистически значимых различий с уровнем ГЦ у пациентов с ВТЭ (13,4 мкмоль/л, $p=0,1$).

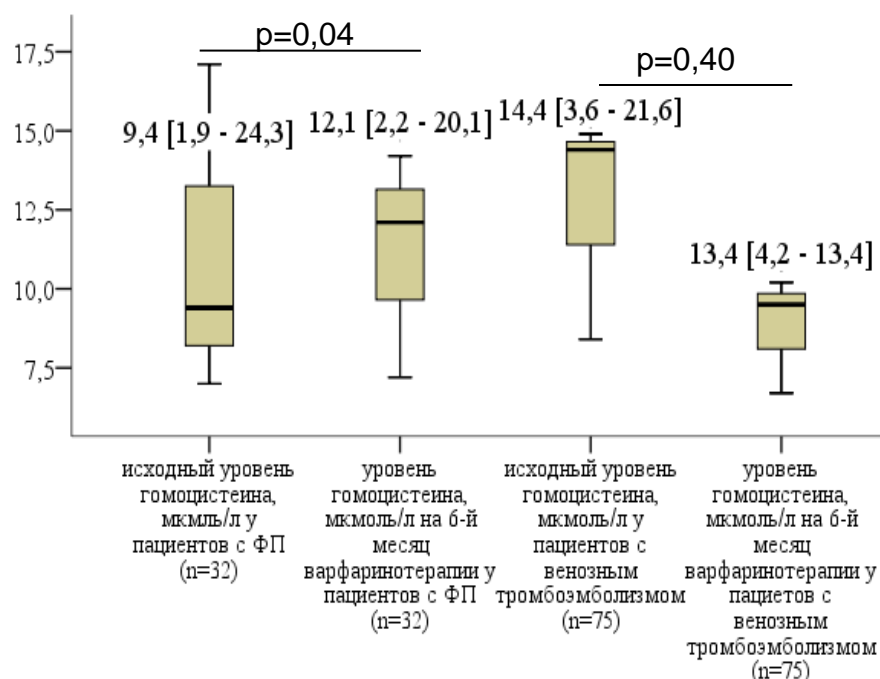


Рисунок 19. Динамика уровня гомоцистеина у пациентов с фибрилляцией предсердий (n=32) и венозным тромбозом (n=75)

Между группами статистически значимые различия были выявлены в уровнях ГЦ ($p=0,042$), Д-димера ($p=0,02$) и тромбин-антитромбина ($p=0,033$) в 1-й месяц варфаринотерапии и в уровнях Д-димера ($p=0,02$) и тромбин-антитромбина ($p=0,03$) на 6-й месяц исследования.

Так, уровень тромбин-антитромбина у пациентов с ВТЭ был 2,6 [1,2 – 18,8] нг/мл, у пациентов с ФП был выше – 3,8 [3,0 – 11,0] нг/мл, а уровень Д-димера превышал у пациентов с ВТЭ – 1,2 [0,2 – 1,3] мкг/мл, у пациентов с ФП Д-димер составил 0,2 [0,2 – 1,3] мкг/мл (таблица 24).

Таблица 24. Показатели тромбинемии и уровень гомоцистеина на 6-й месяц исследования, Ме [Q1–Q3]

Показатели с референсными значениями	Все пациенты (n=107)	Пациенты с венозным тромбозом (n=75)	Пациенты с ФП (n=32)	p
Тромбин, 2 –16 нг/мл	5,0 [2,8 – 6,4]	5,1 [3,3 – 6,7]	4,8 [2,6 – 5,7]	0,164
Гомоцистеин, <10,5 мкмоль/л	10,2 [9,4 –13,2]	13,4 [4,2 – 13,4]	12,1 [2,2 – 20,1]	0,655
Тромбин-антитромбин, 0,5 –10 нг/мл	3,6 [1,3 – 13,4]	2,6 [1,2 – 18,8]	3,8 [3,0 – 11,0]	0,03
Д-димер, < 0,5 мкг/мл	1,2 [0,5 – 2,4]	1,2 [0,2 – 1,3]	0,2 [0,1 – 0,2]	0,02

На следующем этапе работы мы оценили взаимосвязь уровня тромбина и протромбогенного генетического полиморфизма (n=68). В 82,6 % случаев был выявлен полиморфизм в гене PAI-1 675-4G. В гене MTHFR C677-T полиморфизм встречался у 47,8 % пациентов, в гене F I 455-A у 29,7 % пациентов, гетерозиготное состояние F V 1691-A у 13,0 % пациентов (подробное описание в 3 главе). Нами было установлено, что в совокупности наличие генетического полиморфизма в любом из генов системы гемостаза ассоциировано с более низким уровнем тромбина в 1-й и 6-й месяц приёма варфарина в сравнении с пациентами без полиморфизма.

Уровень тромбина в 1-й месяц варфаринотерапии у пациентов с полиморфизмом в генах системы гемостаза составил 4,9 [3,8 – 7,7] нг/мл и при отсутствии полиморфизма — 7,1 [6,2 – 7,9] нг/мл ($Z = -3,918$, $p = 0,001$). В динамике

на 6-й месяц уровень тромбина статистически значимо снижался ($p=0,023$) и был ниже у пациентов с полиморфизмом в генах системы гемостаза ($2,8 [1,7 - 3,8]$ нг/мл), чем у пациентов без него – $6,1 [3,8 - 7,8]$ нг/мл ($Z=-4,068$, $p=0,001$). Динамика уровня тромбина представлена на рисунке 20.

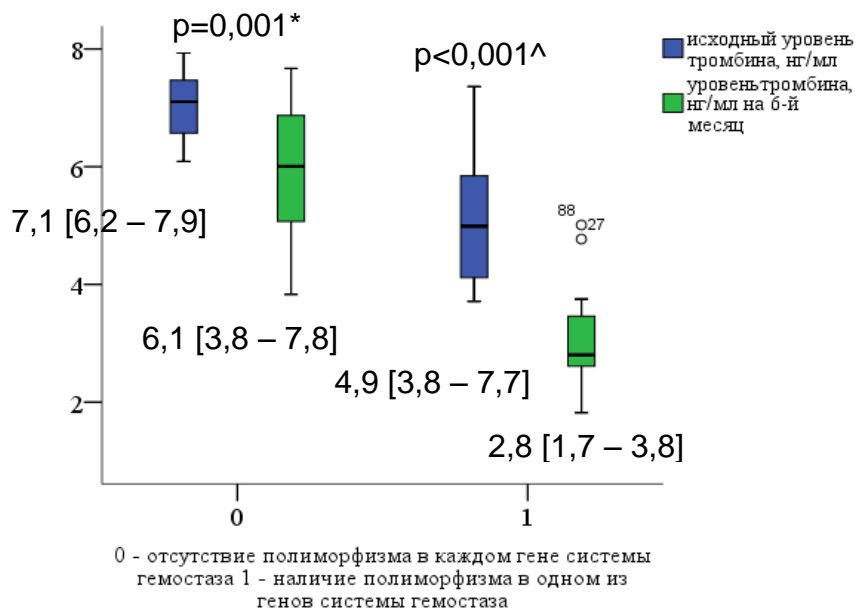


Рисунок 20. Взаимосвязь уровня тромбина с полиморфизмом в генах системы гемостаза. *Примечание: $p=0,001^*$ – статистическая значимость в уровнях тромбина у пациентов без генетического полиморфизма в генах системы гемостаза, $p < 0,001^{\wedge}$ – статистическая значимость в уровнях тромбина у пациентов с генетическим полиморфизмом в генах системы гемостаза.*

После того как мы по отдельности проанализировали полиморфизм и мутации в каждом из генов системы гемостаза с уровнями тромбина, нами было выявлено, что только у пациентов с наличием гетерозиготной мутации в гене F V G1691-A в 1-й месяц варфаринотерапии уровень тромбина был статистически значимо ниже и составлял $3,8 [2,8 - 4,1]$ против $5,2 [4,5 - 6,4]$ нг/мл у пациентов без него ($Z=-2,5$; $p=0,012$). На 6-й месяц исследования у пациентов с гетерозиготной мутацией уровень тромбина снижался до $2,9 [0,9 - 6,9]$ нг/мл ($p=0,07$) и также снижался статистически значимо до $2,8 [2,4 - 4,0]$ нг/мл ($p=0,01$).

у пациентов при отсутствии изменений в гене FV, при отсутствии статистической значимости между уровнями тромбина у пациентов с мутацией и без неё ($Z=-0,005$; $p=0,960$) (рисунок 21).

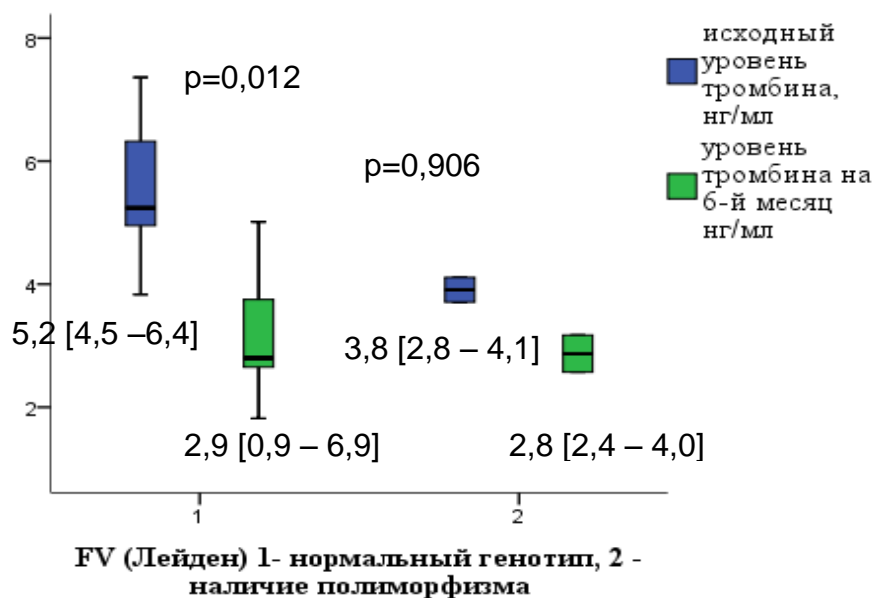


Рисунок 21. Динамика уровня тромбинемии у пациентов с мутацией в гене F V 1691- А и без неё

5.2 Оценка параметров теста пространственной Тромбодинамики у пациентов с тромбозами глубоких вен

Известно, что при проведении варфаринотерапии невозможно предсказать дозу-ответ по показателю МНО в стадии инициации терапии АВК, в связи с этим использование теста пространственной Тромбодинамики, основанного на наиболее физиологичной экспериментальной модели, обладающего высокой чувствительностью к гипо- и к гиперкоагуляционным состояниям различного генеза, является эффективным методом дополнительного контроля антикоагулянтной терапии [2].

В связи с вышесказанным, мы оценили результаты теста Тромбодинамики у пациентов с ТГВ ($n=68$). Так, в 1-е сутки приёма варфарина образование спонтанных сгустков в плазме без активатора, наблюдалось у 11 пациентов на 1-й

минуте. Начальная скорость роста сгустка, характеризующая фазу инициации свёртывания, составила 31,0 [17,0 – 43,0] мкм/мин (референсное значение 38,0 – 56,0 мкм/мин), на 7-е – 35,5 [30,0 – 45,0]. К 7-м суткам терапии АВК произошло увеличение начальной скорости. На 15-е сутки начальная скорость вновь замедлялась до 28,0 [16,0 – 33,0] мкм/мин.

В 1-е сутки терапии АВК значение начальной скорости роста сгустка отражало состояние наведенной гипокоагуляции на фоне лечения пациентов нефракционированным гепарином (до начала действия варфарина), в 15-е сутки – гипокоагуляцию на фоне варфаринотерапии, различия в обе точки оказались статистически значимыми ($Z=-2,0$; $p=0,049$).

Значения стационарной скорости роста сгустка в 1-е сутки составили 17,0 [8,0 – 30,0] мкм/мин, (референсное значение 20,0 – 29,0 мкм/мин), 7-е – 24,0 [28,0 – 41,0] мкм/мин, 15-е сутки – 16,0 [11,0 – 31,0] мкм/мин. Значения стационарной скорости сгустка также отражали состояние гипокоагуляции, которая развилась на фоне терапии нефракционированным гепарином в 1-е сутки и на фоне варфаринотерапии на 15-е сутки, кроме показателя стационарной скорости роста сгустка на 7-е сутки, отражающей гиперкоагуляционное состояние, что было связано с образованием спонтанных сгустков. В связи с этим значение стационарной скорости роста сгустка в данной точке не анализировалось. Изменения стационарной скорости роста сгустка были статистически не значимы. Также данные 25 таблицы подтверждают, что показатель задержки роста сгустка имеет большое значение для оценки эффективности действия антикоагулянтов, действующих на внешний путь свёртывания. Так, в 1-е сутки варфаринотерапии показатель задержки роста сгустка составил 2,3 [1,4 – 4,1] мин., что ещё раз подтверждает исходное состояние наведенной гипокоагуляции, но не отражает антикоагулянтное действие гепарина. В последующие сутки показатель задержки роста сгустка укорачивался до референсных значений, что не может быть однозначно расценено как признак нормокоагуляции при низких значениях

скоростей роста сгустка. Динамика показателя задержки роста сгустка также оказалась статистически не значимой (таблица 25).

Таблица 25. Показатели теста пространственной Тромбодинамики
у пациентов с тромбозами глубоких вен (n=68)

Оцениваемые параметры теста Тромбодинамики с референсными значениями	Сутки варфаринотерапии		
	1-е	7-е	15-е
Спонтанное тромбообразование (отсутствие в норме, >30 мин), n	11	5	–
Задержка роста сгустка, Ме [Q1 – Q3] референсные значения, 0,6 – 1,5 мин n=3	2,3 [1,4 – 4,1]	1,5 [1,8 – 3,6]	1,5 [0,1 – 3,3]
Начальная скорость роста сгустка, Ме [Q1 – Q3] референсные значения 38,0 – 56,0 мкм/мин	31,0 [17 – 43]	35,5 [30– 45]	28,0 [^] [16 – 33]
Стационарная скорость роста сгустка, Ме [Q1 – Q3] референсные значения 20 – 29 мкм/мин	17,0 [18 – 30]	24,0 [15 – 33]	16,0 [7 – 19,8]
МНО, целевой уровень показателя 1,8 – 3,0	1,1 [0,9 – 1,2]	1,7 # [1,4 – 2,1]	1,8* [1,4 – 2,3]
Д-димер, Ме [Q1 – Q3] референсные значения, < 0,5 мкг/мл	2,0 [0,6 – 3,6]	–	0,4& [0,2 – 1,3]

Примечание: # - статистическая значимость $p < 0,001$ сравнения показателя МНО в 1-е и 7-е сутки варфаринотерапии, * - статистическая значимость $p < 0,001$ сравнения показателя МНО в 1-е и 15-е сутки, ^ - статистическая значимость $p = 0,049$ сравнения показателя начальной скорости роста сгустка в 1-е и 15-е сутки, & - статистическая значимость $p = 0,048$ сравнения показателя Д-димера в 1-е и 15-е сутки.

В 1-е сутки исследования уровень МНО составил 1,1 [0,9 – 1,2], уровень Д-димер был повышен до 2,0 [0,6 – 3,6] мкг/мл, что свидетельствует об отсутствии антикоагулянтного действия варфарина и высоком уровне тромбинемии, возможно, за счёт усиленной активности фибринолиза.

На 7-е сутки терапии варфарином статистически значимо повышался показатель МНО до значений 1,7 [1,4 – 2,1] ($Z=-5,4$; $p=0,001$), к 15-м суткам сохранялась гипокоагуляция на фоне варфаринотерапии по уровню МНО (1,8 [1,4 – 2,3] ($Z=-1,5$; $p=0,128$)). На 15-е сутки статистически значимо происходило снижение уровня Д-димера до 0,4 [0,2 – 1,3] мкг/мл ($Z=-2,0$; $p=0,048$).

Мы провели корреляционный анализ между уровнями МНО, Д-Димера с параметрами теста тромбодинамики. Была установлена статистически значимая корреляция между уровнем Д-димера и задержкой роста сгустка ($r_s=0,6$; $p=0,039$), которая отражала нарастание Д-димера при увеличении фазы задержки роста сгустка (рисунок 22).

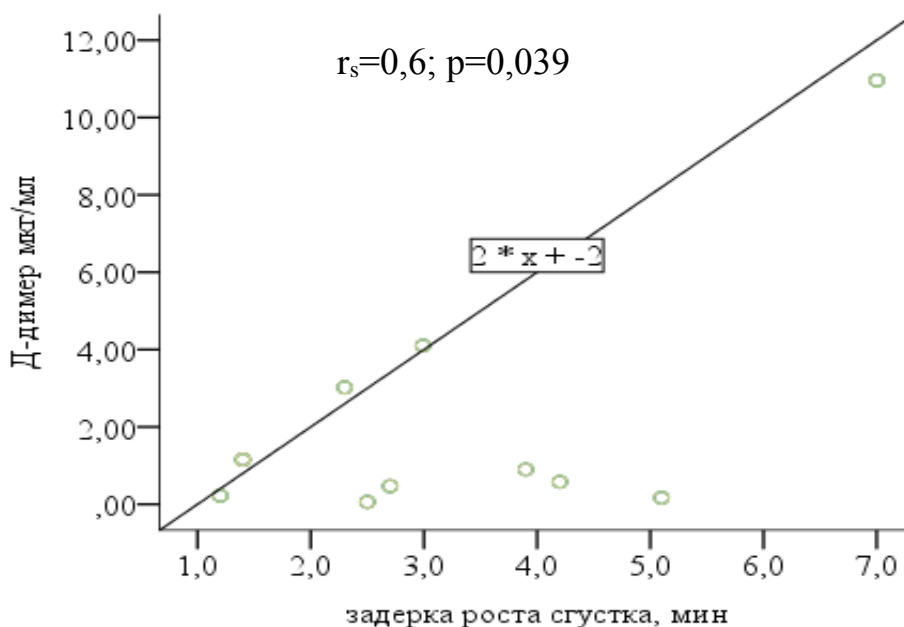


Рисунок 22. Корреляция уровня Д-Димера (мкг/мл) с задержкой роста сгустка (мин) в 1-е сутки варфаринотерапии

Корреляция уровней Д-Димера, МНО с другими параметрами Тромбодинамики в 1-е, 15-е сутки исследования была статистически не значима.

5.3 Клиническая оценка эффективности проводимой варфаринотерапии

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка эффективности варфаринотерапии в 1-й месяц и на 6-й месяц исследования с использованием параметров УЗДГ вен у пациентов с ТГВ (n=68) и ЭХО–КГ у пациентов с ФП (n=32) и ТЭЛА (n=7). Показатели УЗДГ вен в начале терапии АВК (1-й месяц исследования) представлены на рисунке 23.

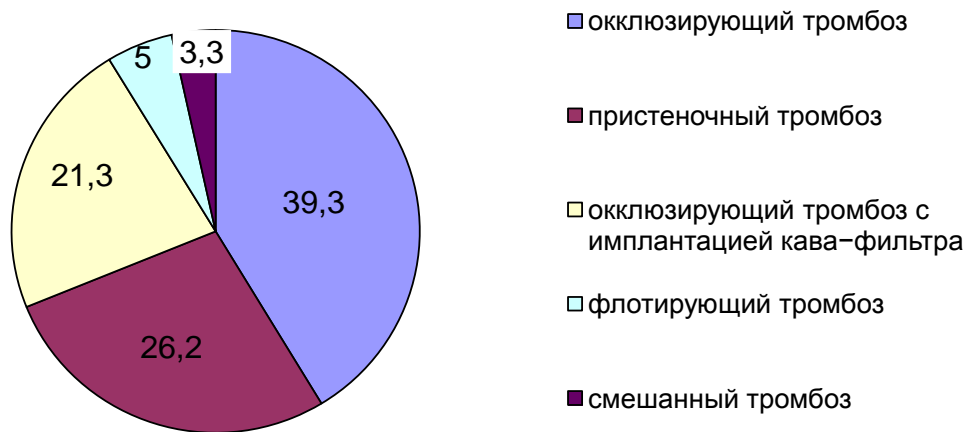


Рисунок 23. Данные ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей у пациентов с тромбозом в 1-й месяц варфаринотерапии (n=68)

У пациентов с ТГВ (n=68) окклюзирующий тромбоз развился в 39,3 % [28,1 – 52,0], n=24 случаях, пристеночный тромбоз – в 26,2 % [17,0 – 38,4], n=16 случаях, окклюзирующий илеофemorальный тромбоз с имплантацией кава-фильтра в систему нижней полой вены у 21,3 % [13,0 – 33,1], n=13 пациентов, флотирующий тромбоз в 5,0 % [1,7 – 13,5], n=3 случаях, смешанный тип тромбоза (пристеночный и окклюзирующий) – в 3,3 % [0,9 – 11,2], n=2 случаях.

У большинства пациентов с перенесённым ТГВ на фоне 6-месячной терапии варфарином наблюдалась частичная реканализация кровотока (56,0 % [43,3 – 67,5], n=34), частичная реканализация кровотока и удаление временного кава-фильтра – у 5,0 % [1,6 – 13,0], n=3 пациентов, полная реканализация кровотока отмечена у 21,8 % [13,5 – 33,4], n=14 пациентов, отсутствие какой-либо динамики на фоне терапии варфарином – у 12,5 % [6,5 – 22,7], n=8 пациентов, отрицательная динамика (ухудшение кровотока) – у 7,8 % [3,4 – 17,0], n=5 пациентов.

Данные УЗДГ после 6-месячной терапии варфарином представлены на рисунке 24.

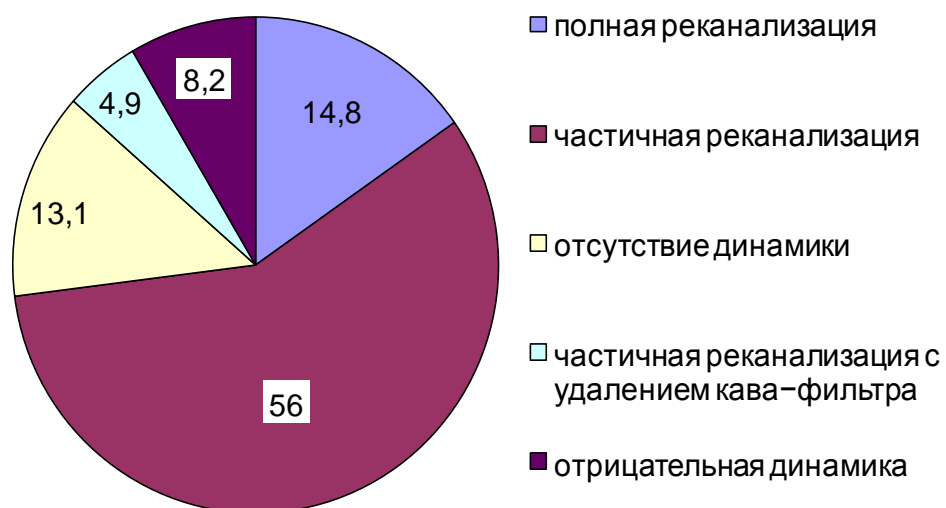


Рисунок 24. Данные ультразвуковой доплерографии у пациентов с тромбозом после 6-месячной варфаринотерапии (n=68)

У 20,3 % [12,9 – 33,1] пациентов с отсутствием динамики и отрицательной динамикой по ультразвуковой картине после 6-месячной варфаринотерапии мы оценили носительство протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза PAI-1 675 5G/4G, MTHFR C677-T, FII, F V G1691-A, F II G20210-A. Нами не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между отсутствием

клинического эффекта на фоне терапии варфарином и носительством протромбогенного полиморфизма в одном из исследуемых генов системы гемостаза ($\chi^2(1) = 0,075$; $p=0,785$).

Вероятность развития ухудшения в кровотоке либо отсутствие положительной динамики по ультразвуковой картине была меньше у пациентов моложе 65 лет ОР 0,9 [0,8 – 0,9] и при наличии гетерозиготной мутации в F V G1691-A ОР 0,9 [0,8 – 0,9].

Анализ показал, что употребление алкоголя также оказывало статистически значимое влияние ($\chi^2(1) = 10,3$; $p=0,001$), а именно: вероятность развития отрицательной динамики и отсутствия динамики по ультразвуковой картине уменьшалась у пациентов, употребляющих алкоголь ОР 0,3 [0,2 – 0,6].

Далее мы оценили эхокардиографические показатели у пациентов с ТЭЛА и ФП (таблица 26). Изменения в динамике изучаемых эхокардиографических показателей у пациентов с ТЭЛА на фоне варфаринотерапии были статистически не значимы, за исключением размеров ПЖ, которые были увеличены в 1-й месяц терапии варфарином и составили 5,0 [4,8 – 5,2] см и статистически значимо уменьшались в динамике до 2,2 [1,9 – 2,8] см ($p=0,004$). Отмечалась тенденция к увеличению размеров ЛП с 3,5 [3,3 – 4,4] до 3,8 [3,6 – 4,0] см ($p=0,197$) и ПП с 3,7 [3,5 – 4,2] до 3,9 [3,6 – 4,1] см ($p=0,593$), но размеры предсердий оставались в пределах референсных значений. Давление в легочной артерии оставалось нормальным в 1-й месяц терапии АВК оно составило 22,0 [11,5 – 31,0] мм. рт. ст., на 6-й месяц – 24,0 [23,0 – 40,0] мм. рт. ст. ($p=0,713$), что соответствовало норме. Фракция изгнания левого желудочка была в пределах референсных значений в 1-й месяц и на 6-й месяц варфаринотерапии – 65,0 % [57,0 – 71,0] и 63,0 % [60,0 – 68,0] соответственно ($p=0,655$). Размеры ЛЖ оставались одинаковыми в обеих точках исследования (5,0 см, $p=0,715$) и соответствовали референсным значениям. Исходные эхокардиографические параметры у пациентов с ФП находились в пределах нормальных значений, а их изменение после 6 месяцев варфаринотерапии было статистически незначимым. В 1-й месяц варфаринотерапии фракция изгнания ЛЖ была выше у пациентов с ТЭЛА

(68,0 %) в сравнении с пациентами с ФП (63,5 %), размеры ПЖ были статистически значимо больше у пациентов с ТЭЛА (5,0 см), в отличие от пациентов с ФП (2,1 см, $p=0,04$), давление в легочной артерии также было выше у пациентов с ФП (29,1 мм. рт. ст.), у пациентов с ТЭЛА давление в легочной артерии составило 22,0 мм. рт. ст. ($p=0,031$).

Таблица 26. Эхокардиографические показатели у пациентов с тромбозом легочной артерии и фибрилляцией предсердий на 1-й и 6-й месяц варфаринотерапии

Показатель	Пациенты с ТЭЛА (n=7)		Пациенты с ФП (n=32)	
	1-й месяц	6-й месяц	1-й месяц	6-й месяц
Фракция изгнания, %	68,0 [57,0 – 71,0]	65,0 [60,0 – 68,0]	63,5 # [57,8 – 65,8]	62,5 [57,3 – 67,3]
ЛП, см	3,5 [3,3 – 4,4]	3,8 [3,6 – 4,0]	3,9 [3,4 – 4,4]	4,3 [3,6 – 4,3]
ЛЖ, см	5,0 [4,9 – 5,2]	5,0 [4,7 – 5,3]	4,5 [3,6 – 5,2]	4,8 [3,7 – 5,8]
ПП, см	3,7 [3,5 – 4,2]	3,9 [3,6 – 4,1]	3,8 [3,6 – 4,2]	4,0 [3,7 – 4,0]
ПЖ, см	5,0 [4,8 – 5,2]	2,2 [1,9 – 2,8]*	2,1^ [1,8 – 2,7]	2,6 [2,5 – 2,6]
Давление в легочной артерии, мм. рт. ст.	22,0 [11,5 – 31,0]	24,0 [23,0 – 40,0]	29,0 @ [22,0 – 31,5]	29,1 & [23,0 – 29,1]

Примечание. * – наличие статистической значимости в размерах ПЖ - правого желудочка в динамике у пациентов с ТЭЛА ($p=0,004$), # – наличие статистически значимых различий в значениях фракции изгнания у пациентов с ТЭЛА и с ФП в 1-й месяц исследования, ^ – наличие статистически значимых различий в размерах ПЖ у пациентов с ТЭЛА и с ФП в 1-й месяц ($p=0,03$), @ – наличие статистически значимых различий в значениях давления легочной артерии у пациентов с ТЭЛА и с ФП в 1-й месяц варфаринотерапии ($p=0,02$), & – наличие статистически значимых различий в значениях давления легочной артерии у пациентов с ТЭЛА и с ФП на 6-й месяц варфаринотерапии ($p=0,04$).

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами были изучены важные этиологические и патогенетические аспекты ВТЭ и ТЭО, оценена эффективность и безопасность терапии АВК (варфарина) в практике внутренних болезней. Известно, что в мировой практике варфарин назначается в 0,5 – 1,5 % случаев (1 назначение на 200 пациентов) [30], а в России адекватную продленную терапию АВК получает 1 на 10 тысяч пациентов [17, 131, 132, 178], ввиду чего некоторые пациенты не получают первичную или вторичную профилактику ТЭО [47, 80].

Результаты нашего исследования согласуются с общемировыми данными в распространённости ВТЭ и ТЭО при ФП [24, 25, 131, 134, 183]. В г. Архангельске и АО отмечена тенденция к увеличению количества пациентов, которым показана терапия варфарином как для лечения, так и для профилактики ТЭО, с 11,4 % до 15,0 % [9].

Российские данные показывают, что ТЭО находятся на 3-м месте после ИБС и инсульта в структуре всех ССЗ [25, 47, 54], а частота КЭИ у пациентов с неклапанной ФП составляет 5,0 % в год [43, 50, 57]. По данным Фрамингемского исследования, частота КЭИ у пациентов в возрасте 60 лет варьирует в пределах 1,5 %, а количество пациентов с ФП достигает 2,0 % [114, 185]. По данным нашего регистра АВК, пациентов с неклапанной ФП в возрасте 60 лет было 30,0 %, (n=890), с ВТЭ– 20,5 % (n=457), при этом продленную варфаринотерапию в большинстве случаев назначали кардиологи (46,0 %, n=1026). Используя шкалу SAMeTT₂R₂ с целью выбора орального антикоагулянта в начале терапии, мы установили, что средний балл составил 2,0, что являлось основанием для назначения варфарина [140]. А. J. Camm (2012), показал, что факторами, способствующими развитию КЭИ у пациентов при ФП, явились: возраст > 65 лет, наличие АГ, ИБС, ОНМК [79]. В нашем регистре пациентов с ФП старше 65 лет было 15,6 %, при этом 37,5 % из них имели в анамнезе АГ, ИБС, у 34,4 % было ОНМК, транзиторная ишемическая атака развилась у 15,6 % пациентов.

Проведено нескольких исследований, показывающих, что время нахождения показателя МНО в терапевтическом диапазоне в течение года терапии АВК, должно составлять не менее 70,0 % [135, 155]. Так, при среднем времени нахождения МНО < 30 % риск развития ишемического инсульта у пожилых пациентов с ФП значительно возрастает (ОШ 3,76 [3,03 – 4,68]) [27, 191]. Кроме того, нестабильные значения МНО повышают риск смерти на 10,7 %, а ишемического инсульта в 3,4 % [107, 191]. В регистре пациентов, принимающих АВК, в условиях клинической практики количество пациентов, достигших целевых значений показателя ($\text{МНО} \geq 1,8$), было невысокое и составило 30,0 %, и лишь 4,6 % пациентов наблюдались в условиях АК. Курящие пациенты составили 14,1 %, систематически употребляющие алкоголь – 7,0 %, чаще обычного употребляющих зелень – 8,2 %, с массой тела 60–80 кг – 54,0 %. Важно отметить, что 5,3 % пациентов ($n=117$) вообще не контролировали показатель МНО. Некоторые авторы считают низкий уровень гипокоагуляции (МНО 1,5 – 2,0) более приемлем, чем полный отказ от антитромботической терапии [20, 159].

Нами было показано, что у пациентов в клинической практике 2,5 мг/сут варфарина оказалось недостаточным для оптимальной гипокоагуляции ($U=145034$; $p=0,003$). Данная доза АВК коррелировала с низким уровнем медикаментозной гипокоагуляции ($r_s=0,6$; $p=0,020$).

Существуют исследования, в которых сравнивали эффективность генерических аналогов варфарина с оригинальным варфарином [27, 28, 33, 62, 108, 155]. В нашем исследовании в качестве продлённой антикоагулянтной терапии большинство пациентов принимали оригинальный препарат варфарин натрия (98,4 %, $n=2195$), в связи с этим влияние генерических аналогов варфарина на риск развития кровотечений нами не было получено ($p=0,1$). Но следует обязательно учитывать, что любая замена препарата одного производителя варфарина на другой достоверно повышала риск развития как ТЭО, так и кровотечений [108].

Общеизвестно, что частота кровотечений при приёме АВК в клинической практике составляет 28,0 – 30,0 % в год [105], где 4,2 % - большие кровотечения,

до 0,7 % – фатальные [30]. За весь период нашего исследования малые кровотечения развились у пациентов не зависимо от уровня наведенной гипокоагуляции (62,0 %, $n=58$), фатальным было внутримозговое кровотечение у 1 пациента. Подобные данные мы нашли в работе Е. С. Кропачевой (2017). Большинство пациентов с геморрагическим синдромом наблюдались в МО по месту жительства (87,2 %, $n=82$), что увеличивало риск возникновения кровотечений (ОШ 2,4 [1,1 – 5,4], $p=0,036$). По данным Американского консенсуса по антитромботической терапии, при тщательном лабораторном контроле частота малых кровотечений не превышает 1,0 – 2,0 %, а больших – 0,1 % [200]. Часть пациентов нашего регистра (5,3 %, $n=117$) вообще не осуществляла контроль показателя МНО. Отсутствие лабораторного контроля говорит о необходимости формирования приверженности к лечению пациентов и врачей, а также улучшения значений показателя TTR.

Для оценки риска развития геморрагического синдрома мы использовали шкалу HAS-BLED [151], в которой коэффициент $>3,0$ баллов указывал на высокий риск развития кровотечения. Мы установили, что у пациентов, с развившимся геморрагическим осложнением, риск кровотечений по шкале был умеренный и составил 2,0 балла ($p=0,001$), а также коррелировал с частотой кровотечений ($r_s=0,2$; $p=0,001$).

Доказано, что знание факторов, влияющих на индивидуальный ответ варфарина, помогает в выборе дозы, необходимой для достижения достаточной гипокоагуляции с меньшим числом серьезных осложнений [105, 181]. По результатам нашего многофакторного анализа, влияние независимых предикторов кровотечений, таких как: возраст старше 65 лет (70,1 %), наличие АГ (у 41,0 % пациентов), систематическое употребление алкоголя (8,1 %) — не имело статистической и практической значимости. У пациентов женского пола в 53,3 % случаев повышался риск кровотечений до 4,0 раз ($p=0,006$), подобные данные о влиянии женского пола на развитие кровотечений были получены в исследовании S. Takach (2014) [178]. По данным G. David, установлено, что средняя эффективная и безопасная дозировка варфарина тесно коррелирует с возрастом и

полом пациентов [72], а в материалах Н. А. Van den Nam все вышеперечисленные факторы достоверно повышают риск развития кровотечений [100, 116].

Сопутствующая терапия ацетилсалициловой кислотой, амиодароном, статинами у пациентов регистра АВК не оказывала значимого влияния на увеличение риска развития кровотечений, в отличие от результатов D. Poli (2014) и других зарубежных авторов, где приём аспирина у пожилых пациентов был ассоциирован с достоверным повышением риска кровотечений при приёме малых дозировок АВК [154, 181]. Но следует заметить, что использование ингибиторов протонной помпы в нашем исследовании повышало риск развития кровотечений у пациентов в 12 раз ($\chi^2=28,0$, $p=0,0001$; ОШ 12,0 [3,7 – 38,0]).

Употребление зеленых продуктов один раз в неделю уменьшало риск развития кровотечений в 2,0 раза ($p=0,001$), что согласуется с данными японских и российских учёных, подтверждающих снижение антикоагулянтного действия АВК у пациентов с систематическим употреблением хлореллы, зеленого салата [77]. Мы обнаружили, что риск кровотечений увеличивался при массе тела пациента <60 кг ($r_s=-0,07$; $p=0,040$), что также подтверждено отдельными авторами [27, 34, 105]. Интересно заметить, что назначение дозировки варфарина $> 7,5$ мг/сут в нашем исследовании не способствовало повышению риска развития кровотечений, описание подобных результатов мы не нашли.

Как известно, высокий уровень гипокоагуляции (МНО $> 3,0$) является фактором риска развития кровотечений, особенно у пожилых пациентов и у пациентов с онкозаболеваниями [178]. Показано, что при МНО $> 4,0$ риск развития внутримозговых кровотечений возрастает с 1,2 до 8,0 %, из них 1,0 % составляют летальные случаи [138]. В нашем исследовании в условиях клинической практики в период с 2011 г. по 2014 г. зарегистрировано 3,7 % ($n=83$) случаев избыточной гипокоагуляции (Ме МНО 5,9), при этом все пациенты контролировали МНО в МО по месту жительства. Количество госпитализированных в стационар пациентов с кровотечениями составило 40,4 %, которым в 15,0 % случаях потребовалась заместительная терапия СЗП или концентратом протромбинового комплекса, что соответствует результатам

зарубежных исследований [159]. По рекомендациям Американского консенсуса по антитромботической терапии переливание СЗП или концентрата протромбинового комплекса, а также назначение инфузии витамина К1 показано при тяжёлых кровотечениях и значительном повышении показателя МНО [45, 131, 161]. Следует отметить, что при ФП у пациентов, получающих антитромботическую терапию, кровотечения развились в 22,0 % (n=38) случаях, в связи с чем, по мнению отдельных авторов, варфарин ограниченно назначался пожилым пациентам [30]. Также, имеются данные, что частота кровотечений у пациентов с ФП составляла 17 тыс. на 700 тыс. пациентов, из них 4 тыс. были фатальными [15, 85].

По данным Д. А. Сычева (2016), М. В. Хрустова, D. E. Smith (2015), D. Berti, J. M. Hendriks, N. P. Clark (2013), у пациентов, наблюдавшихся в специализированных АК, меньше развивалось осложнений варфаринотерапии и была сформирована высокая приверженность к лечению с хорошим качеством жизни [64, 122, 123]. Нами было показано, что у пациентов, контролирующих показатель МНО в МО по месту жительства, риск развития кровотечения повышался в 2,4 раза ($p=0,036$). Поэтому, благодаря научному руководителю нашей работы профессору Н. А. Воробьёвой, была создана сеть АК [9].

ТЭО развились у 2,3 % (n=49) пациентов, где 11,7 % пациентов (n=4) погибли от ТЭЛА, что совпадает с данными Американской коллегии торакальных врачей (2012), в которых госпитальная летальность от ТЭЛА составляет 10,0 % [91, 131, 134]. Считается, что у пациентов с ФП риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc $\geq 1,0$ балл у мужчин, и $\geq 2,0$ баллов у женщин, является показанием для назначения антикоагулянтной терапии [21, 112]. У 29,4 % (n=890) пациентов нашего регистра риск ТЭО составил 3,7 балла, что соответствовало очень высокому риску и требовало проведения продленной антикоагулянтной терапии.

Доказано, что наличие генетической тромбофилии обуславливает более 1/3 случаев ВТЭ, а распространённость тромбофилий в европейской популяции достигает 10,0 % [81, 121]. По результатам молекулярно-генетического

тестирования (n=68) на предмет присутствия наследственно-детерминированной тромбофилии, у большинства пациентов выявлен нормальный («дикий») генотип, за исключением гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1 675 4G/4G у 46,4 % пациентов, и гетерозиготного полиморфизма в гене MTHFR C677-T у 40,6 % пациентов.

Нами выявлена статистически значимая корреляция низкого уровня наведенной гипокоагуляции с полиморфизмом в гене PAI-1 675 5G/4G ($r_s=0,3$; $p=0,003$), т.е. наличие полиморфизма повышало риск развития низкого уровня гипокоагуляции. Также была обнаружена слабоотрицательная корреляция с полиморфизмом в гене F II G20210-A ($r_s=-0,1$; $p=0,049$), показывающая, что риск развития низкого уровня наведенной гипокоагуляции понижается при наличии полиморфизма в гене F II G20210-A, подобных данных в доступной нам литературе не было найдено. Носительство протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза не было взаимосвязано с развитием ТЭО ($\chi^2(1)=1,46$; $p=0,226$), что не соответствовало некоторым результатам исследований, показывающих влияние носительства протромбогенного полиморфизма на формирование тромбофилического фона, способствующего активации других провоцирующих факторов ТЭО [52].

По данным зарубежных авторов, обучение пациентов по вопросам терапии АВК и приверженности, имеет значимую роль в успешности лечения [90, 123, 137, 175, 197]. В связи с этим в нашем исследовании все пациенты, направленные и обратившиеся в АК (n=2230), были обучены правилам приема АВК. Качество проведенного обучения, формирование приверженности и качество жизни пациентов подтверждены результатами анкетирования до и после 6 месяцев варфаринотерапии. Так, увеличилось число пациентов, которых ожидала частичная социальная и медицинская реадaptация с 12,0 % до 15,5 %, чувствующих себя превосходно (с 1,4 до 20,3 %, $p=0,05$), с индексом сохранности Karnovski (90 %) - с 8,0 до 79,0 % ($p=0,05$). Увеличилось количество пациентов без признаков тревоги с 27,0 до 52,0 % ($p=0,05$), без признаков клинической депрессии - с 15,3 до 44,7 % ($p=0,05$), а также возросло количество пациентов с

субклиническими признаками депрессии - с 10,0 до 36,3 % ($p=0,05$), что вполне объяснимо ввиду переживаний пациентов за результаты лечения.

В последнее время больше внимания уделяется оценке качества жизни при приеме новых оральных антикоагулянтов и сравнению его с приемом варфарина. По результатам мета-анализа, опубликованного в журнале *Circulation* (2016), показано, что качество жизни у пациентов с ФП через полгода варфаринотерапии, такое же, как и у пациентов без ФП [8]. Существует ряд мнений, что на обучение пациентов влияет их социальный статус, вид образования [8, 89]. В нашем исследовании преобладали неработающие пациенты – 64,0 % ($n=1333$). По итогам проведения бесплатного определения показателя МНО в рамках «Всемирного дня тромбоза», пациенты с высшим образованием составили 35,3 %, со средним (21,0 %). Известно, что отсутствие знаний или непонимание пациентом особенностей антикоагулянтной терапии, а также недостаточная грамотность приводит к неадекватному лабораторному контролю АВК, потери приверженности к данному виду терапии [89]. По имеющимся данным нескольких мета-анализов, результатам нашего исследования, дополнительное образование для пациентов, принимающих АВК, рассматривается как средство улучшения антикоагулянтной терапии, но данный аспект требует дальнейшего изучения [164].

Во многих европейских и американских исследованиях показано, что применение фармакогенетического анализа является дополнительным методом в условиях постоянного наблюдения за пациентами в АК [79, 89, 122, 175]. Результаты проведенного нами ФГТ показали, что основная часть пациентов имела нормальный генотип в генах CYP2C9 (во IIa группе (стандартной) – 51,0 %, во IIb группе (фармакогенетической) – 67,3 %, VKORC1 (IIa группа – 25,4 %, IIb группа – 44,2 %), CYP4F2 (IIa группа – 68,4 %, IIb группа – 68,0 %), ввиду того что все пациенты были европеоидной расы, что совпадает с результатами российских и зарубежных авторов [59, 61, 84, 95, 177].

Ввиду преобладания в нашем исследовании «дикого» типа по 3 анализируемым генам метаболизма варфарина, значения начальных и поддерживающих дозировок варфарина не имели статистически значимых

различий в проспективных группах и находились в пределах средних величин (5,0 – 7,5 мг/сут). Известно, что при наличии одного и более клинически значимых полиморфизмов в генах CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) и VKORC1 (VKORC1*2 GA) дозировка варфарина у пациента более низкая, при этом существует риск избыточной наведённой гипокоагуляции [61, 95, 128, 177]. Так, L. Aquilante и соавт. (2006), показали, что недельная доза варфарина у пациентов с генотипом VKORC1 AA достоверно ниже ($23,1 \pm 7$ мг) в сравнении с носителями генотипов AG и GG ($32,9 \pm 11$ мг, $p=0,0001$ и $45,6 \pm 17$ мг, $p=0,0001$ соответственно).

В нашей работе у пациентов с фармакогенетическим алгоритмом дозирования выявлена отрицательная корреляция возраста пациента с начальной ($r_s=-0,4$; $p=0,030$) и поддерживающей ($r_s=-0,3$; $p=0,057$) дозировками варфарина, что соответствует общеизвестным данным [116, 154]. Ряд исследований показал, что применение фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина позволяет в кратчайшие сроки достигнуть и удержать терапевтическую гипокоагуляцию, а также статистически значимо снизить эпизоды избыточной гипокоагуляции у пациентов с ФП и ВТЭ [150]. В нашем случае быстрее достигали терапевтическую гипокоагуляцию пациенты Па группы (стандартной), в среднем за $11,3 \pm 3,6$ дней. Существует мнение, что быстрые темпы насыщения варфарином способствуют избыточной гипокоагуляции и развитию кровотечений [5]. Мы можем предположить, что быстрое насыщение варфарином у пациентов Па группы было связано с отсутствием гомозиготного полиморфизма TT в гене CYP4F2, который как известно способствует медленному нарастанию эффекта АВК, но подобных исследований не проводилось. Различия по времени достижения целевого диапазона МНО в проспективных группах были статистически не значимы.

В последнее время большое внимание уделяется персонифицированному ведению антикоагулянтной терапии [8]. Считается, что ФГТ является наиболее перспективным с медицинской и экономической точки зрения [75, 160, 201]. Однако в нашей работе мы не выявили принципиальных различий в двух алгоритмах дозирования варфарина, так как в группах статистически значимо не

отличались показатель TTR, время достижения целевых значений МНО. Геморрагический синдром развивался у 10,3 %, $n=11$ ($p=0,06$) пациентов проспективной части, и в большинстве случаев был представлен малыми кровотечениями (5,2 % - во Па группе и 7,7 % – во Пб группе), большие кровотечения, потребовавшие госпитализации пациентов в стационар, развились у 2-х пациентов Па группы. Ранее было доказано, что при стандартном алгоритме дозирования чаще развиваются кровотечения в 1-й месяц приёма варфарина [26, 74, 171]. Генотип исследуемых генов (CYP2C9, VKORC1, CYP4F2) у пациентов проспективной части статистически значимо не влиял на риск развития кровотечений, хотя, имеется ряд исследований, показывающих, что у пациентов с кровотечениями преобладают патологические аллели в генах биотрансформации варфарина [26, 84, 109, 165]. Лабораторные передозировки варфарина также были зарегистрированы в обеих группах без статистически значимых различий (14,0 %, ($n=8$)– во Па, 18,0% ($n=9$)– во Пб группе). Нами была выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом пациентов < 65 лет и случаями избыточной гипокоагуляции ($\chi^2=14,3$; $p=0,050$), подобных примеров среди источников рассматриваемой литературы мы не встречали. Эпизоды ТЭО развились вне зависимости от алгоритма дозирования при значениях показателя МНО, находящихся ниже целевого уровня 2,0-3,0 (Me МНО 1,4; $p=0,574$). Следует отметить, что по результатам 3-х летнего исследования Mayo-Medco Prospective Study on Warfwrin Genetic Testing, (2010) проведение ФГТ перед назначением варфарина снижает вероятность госпитализации из-за кровотечения и реуидивов ТЭО почти на 28,0 %, а также помогает в определении дозировки варфарина и уменьшении риска избыточной гипокоагуляции на этапе инициации терапии [14].

В некоторых исследованиях, показано влияние приверженности к лечению, грамотного контроля показателя МНО, лекарственных взаимодействий с варфарином, частого употребления зеленых продуктов в питании на недостаточный уровень гипокоагуляции [40, 68, 81, 153, 181, 191].

По данным Г. В. Аркадьевой, у пациентов с ТЭЛА выявлялась гиперкоагуляционная активность в виде повышения уровня фибриногена на 16,7 %, снижения активности фибринолиза на 53,8 %, резкого увеличения маркеров тромбинемии: содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов более 4 мг % у половины пациентов, причем уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов статистически значимо выше у пациентов III функционального класса хронической СН [1, 134]. По данным Mail, О. С. Моревой (2016), при ФП происходит повышение комплекса тромбин-антитромбин III, $\alpha 2$ -тромбоглобулина, Д-димера; развивается ЭД – о чём свидетельствует повышение уровня фактора фон Виллебранда, повышаются уровни фибриногена и тканевого активатора плазминогена, которые считаются факторами риска ССЗ [41, 138, 143].

В нашей работе было установлено, что на фоне 6-месячной варфаринотерапии уровень тромбина статистически значимо снижался у пациентов с ФП (6,3 до 4,8 нг/мл, $p=0,012$) и ВТЭ (с 6,7 до 5,1 нг/мл, $p=0,001$). Изменения уровня комплекса тромбин-антитромбина под влиянием варфарина происходили без статистической значимости (у пациентов с ФП оставался прежний уровень – 3,8 нг/мл ($p=0,715$), у пациентов с ВТЭ – незначительно повышался с 2,3 до 2,5 нг/мл ($p=0,390$). Статистически значимо различались уровни тромбин-антитромбина при ВТЭ и неклапанной ФП на 1-е сутки ($p=0,033$) и 6-й месяц ($p=0,030$) варфаринотерапии. Исходные значения тромбина у всех пациентов находились в пределах референсных значений, что объясняется механизмом действия АВК (ингибирования синтеза F II). По данным зарубежной литературы, повышение уровня тромбин-антитромбина отмечено при проведении тромболитической терапии у пациентов с ОИМ [53, 80], также увеличение тромбин-антитромбина в системе циркуляции крови свидетельствует о развитии гиперкоагуляции с увеличением образования тромбина.

Ранее проводились исследования по изучению показателей системы гемостаза у пациентов с ТЭЛА в течение полугода, где было сказано, что после терапии варфарином происходило удлинение активированного частичного тромбопластинового времени на 56,0 %, тромбинового времени на 33,5 %,

уровень фибриногена снижался на 19,0 %, фибринолитическая активность уменьшалась на 23,0 %, а уровень тромбинемии - на 68,0 % [73, 124, 190, 198]. В нашем исследовании после 6 месяцев варфаринотерапии у пациентов с ВТЭ уровень Д-димера не изменялся и составил 1,2 мкг/мл ($p=0,90$), у пациентов с ФП уровень Д-димера оставался низким до и после терапии варфарином (0,2 мкг/мл, $p=0,9$).

Повышенный уровень гомоцистеина наблюдался у пациентов с ВТЭ (исходная ГГЦ – 14,4 мкмоль/л, через 6 месяцев – 13,4 мкмоль/л, $p=0,4$), статистически значимое повышение гомоцистеина было отмечено через 6 месяцев у пациентов с ФП (с 9,4 до 12,1 мкмоль/л, $p=0,04$). Мы нашли подобные данные в зарубежных источниках литературы, где было показано, что ГГЦ ассоциирована с содержанием комплекса тромбин-антитромбин, т.е. чем выше уровень гомоцистеина, тем выше уровень тромбин-антитромбина. Также присутствие ГГЦ свидетельствует о наличии ЭД на фоне ИБС [11, 67, 124, 173]. По результатам нашего исследования, АВК статистически значимо не уменьшали уровень ГЦ у пациентов с ВТЭ, а у пациентов с ФП наоборот после 6 месяцев варфаринотерапии наблюдалось повышение уровня ГЦ, что скорее всего могло быть связано с наличием ИБС и ограничением продуктов, необходимых для поддержания эффективности длительной терапии АВК, которые способствовали бы нормализации уровня ГЦ в сыворотке крови. Подобные результаты освещены в некоторых источниках по ЭД [11, 36, 67]. Продукты, богатые фолиевой кислотой и витаминами группы В, должны быть ограничены пациентами, принимающими варфарин, поэтому для снижения уровня ГЦ при терапии варфарином необходимо дополнительно принимать витамины группы В и фолиевую кислоту [36, 67].

Проведя корреляционный анализ, мы установили противоположную взаимосвязь носительства протромбогенного полиморфизма в гене системы гемостаза с уровнем тромбина в 1-й и 6-й месяцы исследования, т.е. наличие полиморфизма коррелировало с низким уровнем тромбина. Уровень тромбина более варьированно снижался у пациентов с наличием полиморфизма в генах

системы гемостаза (2,8 нг/мл), чем у пациентов без него – 6,1 нг/мл ($Z=-4,068$, $p=0,001$). При анализе уровней тромбина с одновременным носительством протромбогенного полиморфизма генов системы гемостаза, было выявлено, что у пациентов с гетерозиготной мутацией F V G1691-A (Лейден) исходный уровень тромбина был ниже (3,8 нг/мл) в сравнении с пациентами без мутации (5,2 нг/мл ($p=0,012$), и в динамике у пациентов с гетерозиготной мутацией Лейдена происходило значимое снижение тромбина до 2,9 нг/мл ($p=0,01$), у пациентов без мутации - 2,8 нг/мл. Подобную интерпретацию данных мы не нашли в использованной литературе. При Лейденской гетерозиготной мутации низкий уровень тромбина в 1-й месяц исследования можно объяснить тем, что не происходит инактивации F V протеином C, поэтому F V накапливается и сохраняет способность к активации тромбином, за счёт чего концентрации тромбина снижается у данных пациентов. Данный факт совпадает с патофизиологической характеристикой Лейденской мутации, описанной в руководстве по клинико-лабораторной диагностике [14].

Для дополнительного контроля за эффективностью варфаринотерапии возможно использовать и другие стандартизованные тесты, характеризующие активность тромбинемии: тромбин, комплекс тромбин-антитромбин, Д-димер. Однако такие методы применялись преимущественно для контроля за антикоагулянтами прямого действия, информации об использовании данных методов на фоне приёма АВК недостаточно [22]. Исследований по использованию нового глобального метода – теста Тромбодинамики, отражающего состояние системы гемостаза с 1-х суток варфаринотерапии не проводилось. Исследование показателей Тромбодинамики является высокоинформативным современным методом оценки состояния системы гемостаза. Тромбодинамика *in vitro* имитирует повреждение сосудистой стенки и регистрирует процесс локализованного формирования фибринового сгустка в реальном времени, что дает врачу итоговую картину состояния гемостаза у пациента. Наличие спонтанных сгустков отражает крайнюю выраженность гиперкоагуляционных сдвигов. После проведения теста Тромбодинамики, мы установили, что на фоне

варфаринотерапии происходило статистически значимое уменьшение значений начальной скорости роста сгустка в 1-е, 15-е сутки варфаринотерапии, что отражало антикоагулянтное действие гепаринов и варфарина. Это сопоставимо с существующими на сегодняшний день данными по применению теста Тромбодинамики у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [2, 16, 42, 55]. Так, в 1-е сутки приёма варфарина образование спонтанных сгустков в плазме без активатора наблюдалось у 11 пациентов на 1-й минуте, что, вероятнее всего, связано с повышенной прокоагулянтной активностью, ввиду отсутствия действия варфарина. На 7-е сутки варфаринотерапии было зарегистрировано спонтанное тромбообразование, поэтому значения начальной и стационарной скорости роста сгустка резко удлинились и не оценивались, что также возможно при применении данного метода и прописано в инструкции [2]. Уменьшение фазы задержки роста сгустка на 15-е сутки до нормальных значений не отражало нормокоагуляцию ввиду одновременного уменьшения значений скоростей роста сгустка в сравнении с нормальными [2].

Мы не получили статистически значимой корреляции параметров Тромбодинамики с показателем МНО и уровнем Д-димера, за исключением статистически значимой корреляции Д-димера с задержкой роста сгустка в 1-е сутки варфаринотерапии ($r_s=0,6$; $p=0,039$), которая не имела практического значения. Несмотря на то, что в 1-е сутки Д-димер был высокий, а значения МНО низкие, данные теста тромбодинамики показывали гипокоагуляцию на фоне терапии гепаринами [2]. На сегодняшний день имеются практические рекомендации использования теста Тромбодинамики при самом широком спектре заболеваний системы гемостаза и оценки антикоагулянтной терапии гепаринов, а также варфарина с 7-х суток [2, 63].

У большинства пациентов с перенесённым ТГВ на фоне варфаринотерапии наблюдалась частичная реканализация кровотока (56,0 %, $n=34$). Отсутствие динамики, либо наличие отрицательной динамики в кровотоке по УЗДГ не имело статистически значимой взаимосвязи с носительством протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза ($\chi^2(1) = 0,075$; $p=0,785$), что

противоречит существующим данным о влиянии протромбогенных полиморфизмов на развитие тромбофилических состояний [16, 29, 31, 33, 42, 55, 121]. Однако наличие гетерозиготной мутации в F V G1691-A (Лейден), возраст пациента <65 лет и систематическое употребление алкоголя способствовали отсутствию положительной динамики УЗДГ-картины вен (ОР 0,9 [0,8 – 0,9]). Подобных результатов, касающихся ассоциации мутации F V G1691-A и систематического употребления алкоголя, не было выявлено при анализе зарубежной и российской литературы. Скорей всего на фоне варфаринотерапии мутация в F V G1691-A теряет своё клиническое значение. Связь возраста пациентов с изменениями по ультразвуковой картине объясняется особенностью кровотока в разные возрастные периоды, у молодых пациентов в частности [120].

Мы отметили уменьшение размеров ПЖ с 5,0 до 2,2 см у пациентов с ТЭЛА после 6-месячной варфаринотерапии ($p=0,004$), что могло быть обусловлено эффектом АВК, и определило уменьшение риска повторных ТЭО [56].

Таким образом, результаты нашего исследования показали эффективность и безопасность терапии варфарином в условиях специализированного АК, что проявилось в уменьшении гиперкоагуляционного синдрома за счет снижения уровня тромбина у пациентов с неклапанной ФП и ВТЭ. Данный факт согласуется с литературными данными, в которых обсуждается варфаринотерапия у пациентов с ФП и ВТЭ [30, 46, 82, 91, 186, 194].

Терапии АВК является сложной проблемой, в решении которой требуется осознанность пациента и грамотность врача. Следует отметить, что формирование приверженности пациента к антитромботической терапии следует начинать уже на госпитальном этапе. 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 G1691-A (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 Р 450
5. С целью оптимизации продленной терапии антитромботическими препаратами у пациентов с целевыми значениями МНО и с высоким риском системных тромбоэмболий (ОНМК), показано дополнительное проведение лабораторного теста пространственной Тромбодинамики

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АФЛС – антифосфолипидный синдром

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВТЭ – венозный тромбоэмболизм

ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГБУЗ АО ПГКБ им. Е. Е. Волосевич – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»

ДИ – доверительный интервал

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИС – информированное согласие

ИФА – иммуноферментный анализ

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КЭИ – кардиоэмболический инсульт

ЛП – левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

ЛС – лекарственные средства

МИЧ – международный индекс чувствительности

МНО – международное нормализованное отношение

МЗ АО – Министерство Здравоохранения Архангельской области

МО – медицинские организации

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПП – правое предсердие

ПЖ – правый желудочек

ПКС – протезированные клапаны сердца

ПЦР – полимеразноцепная реакция

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САФУ – северный арктический медицинский университет

СД – сахарный диабет

СЗП – свежезамороженная плазма

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФГТ – фармакогенетическое тестирование

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ НМИЦГ МЗ РФ – федеральное государственное бюджетное учреждение Северный филиал «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФП – фибрилляция предсердий

ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательская лаборатория

ЭД– эндотелиальная дисфункция

ЭХО-КГ – эхокардиографическое исследование

CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений, Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age \geq

75, Diabetes mellitus, Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category

CYP2C9 – цитохром P450 2C9

CYP4F2 – цитохром P450 4 F2

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 – витамин К-эпоксидредуктазный комплекс, субъединица 1, Vitamin K - epoxide Reductase Complex subunit 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аркадьева, Г. В. Перспектива лечения тромбозмболии легочной артерии новыми оральными антикоагулянтами / Г. В Аркадьева, Г. Г. Арабидзе, О. В. Полякова, Т. А. Баева, А. В. Марущак // Терапевт. — 2018. — № 1. — С. 5-16.
2. Атауллаханов, Ф. И. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учебно-методические рекомендации / Ф. И. Атауллаханов, А. Н. Баландина; под ред. А. М. Шулутко — М., 2015. — 72 с.
3. Белоусов, Ю. Б. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Ю. Б. Белоусов, В. Ю. Мареев, И. С. Явелов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — № 8. — С.37–44.
4. Бернакевич, А. И. Изменение в системе гемостаза у больных при операциях эндопротезирование тазобедренного сустава и оптимизация методов профилактики тромбозмболических осложнений: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / А. И. Бернакевич. — М., 2007. — 27 с.
5. 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 [и др.] // Атеротромбоз. — 2015. — № 1. — С. 75–86.
6. Вавилова, Т. В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов / Т. В. Вавилова // Медицинский совет. — 2015. — Т.12. — С. 44–47.
7. Варданян, А. В. Рациональный выбор антикоагулянта при лечении венозных тромбозмболических осложнений и особенности клинического течения тромбоза глубоких вен у больных с наследственными тромбофилиями / А. В. Варданян, Р. Б. Мумладзе, Д. Д. Долидзе, К. Ю. Токарев, Ю. В. Карабач, А. В.

Левин // Сборник тезисов 2-го Международного форума антикоагулянтной терапии. – М., 2017. – С. 33.

8. Варфарин. Влияние на качество жизни / D. D. McManus, M. Rienstra, E. J. Benjamin // Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes. – 2016. – Т.126, N 10. – P. 143–6.

9. Воробьева, Н. А. Социально-экономическое обоснование создания системы централизованного мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов в Архангельской области / Н. А. Воробьева, А. И. Воробьева, А. А. Щапков, М. Лисянская, А. А. Карпунов // Сборник тезисов 2-го Международного форума антикоагулянтной терапии. – М., 2017.– С. 41–42.

10. Гематология: новейший справочник / под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. – М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. – 928 с.: ил.

11. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum. Ukraina. – 2010. – № 11. – С. 38–39.

12. Горбунова, Е. В. Эффективность обучающей программы у пациентов с инфарктом миокарда при анализе медико-социальных факторов приверженности к лечению / Е. В. Горбунова, Д. Ю. Седых, О. С. Крестова, И. А. Брюханова // Сибирский медицинский журнал – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 56-59

13. Гринфельд, Е. С. Современные подходы к лечению венозной тромбоэмболии / Е. С. Гринфельд // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, № 3. – С. 131– 135.

14. Группа компаний «БиоХиМак». Каталог продукции для клинической и лабораторной диагностики и научных исследований / под ред. И. Г. Козлова. – 2014. – Т. 3. – С. 993–1536.

15. Димов, А. С. Медико-философский анализ ситуации смертности в России / А. С. Димов, К. А. Герцен, Н. И. Максимов // Проблемы экспертизы в медицине. – 2014.– Т. 1. № 1 (53). – С. 14–19.

16. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. – М.: Триада», 2005. – 227 с.
17. Дмитриев В. В. Практическая коагулология. – Минск, 2004. – 5 44 с.
18. Задионченко, В. С. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбозов / В. С. Задионченко, Г. Г. Шехян, А. М. Щикота, А. А. Ялымов // Русский медицинский журнал / Кардиология. – 2011. – Т. 26. – С. 1648–1658.
19. Заместительная гормональная терапия и профилактика тромботических осложнений / А. В. Воробьев, У. В. Зимовина, И. З. Квиквиния // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 27–33.
20. Затеищikov, Д. А. Вопросы организации лечения антикоагулянтами / Д. А. Затеищikov, М. Ю. Исаева // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 51–62.
21. Зотова, И. В. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на безопасность терапии варфарином / И. В. Зотова, А. Г. Никитин // Клиническая практика. – 2013. – № 4. – С. 3–10.
22. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии / А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева // Атеротромбоз. – 2009. – № 1 (2). – С. 2–14.
23. Козлова, Т. В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии Варфарином / Т. В. Козлова, Т. В. Таратута // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2008. – № 11. – С. 1532–1536.
24. Кондратьева, Л. В. Применение оральных антикоагулянтов и антиагрегантов в терапии антифосфолипидного синдрома: автореф. дисс. канд. мед. наук / Л. В. Кондратьева. – М., 2006. – 26 с.
25. Котельников, М. В. Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии / М. В. Котельников, Н. Ю. Котельникова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 17. – С. 1110.
26. Кропачева, Е. С. Безопасность длительной терапии варфарином: Частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). Практические вопросы применения

- антикоагулянтов / Е. С. Кропачева, О. А. Землянская, Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский, Е. Н. Кривошеева // Атеротромбоз. – 2017. – № 1. – С. 145–162.
27. Кропачева, Е. С. Фармакогенетика варфарина / Е. С. Кропачева // Атеротромбоз. – 2015. – № 1. – С. 107–111.
28. Кутишенко, Н. П. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать / Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич, И. В. Вашурина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – № 7(2). – С. 241–245.
29. Макацария, А. Д. Злокачественные новообразования, тромбофилия и тромбозы / А. Д. Макацария, А. В. Воробьев, В. О. Бицадзе, А. М. Чабров. – М.: Триада-Х, 2008. – 784 с.
30. Мельник, М. В. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической практике лечения и профилактики венозного тромбоза / М. В. Мельник, И. С. Святлов, А. М. Шилов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14., № 10.
31. Механизмы тромбообразования и клинико-фармакологические аспекты гепаринотерапии / А. В. Хапалюк // Лечебное дело. – 2010. – № 3 (13).
32. Момот, А. П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко [и др.]. – Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. – 136 с.
33. Момот, А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 2(1). – С. 36–48.
34. Морева, О. В. Факторы, определяющие риск геморрагических осложнений у больных с адекватно подобранной дозой варфарина: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / О. В. Морева. – М., 2016. – 25 с.
35. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.

36. Одинак, М. М. Уровень гомоцистеина плазмы, риск цереброваскулярных заболеваний и витамины группы В / М. М. Одинак, С. Н. Янишевский, И. А. Вознюк. – М.: Медлайн-Экспресс. – 2008. – № 1. – С. 20–23.
37. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С. А. Волкова, Н. Н. Боровков. – Н. Новгород: Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – С. 42–55.
38. Панченко, Е. П. Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные опытом / Е. П. Панченко // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 6. – С. 19–24.
39. Периперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические рекомендации // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. VIII., № 4. – С. 50 – 66
40. Поддержание целевых значений Международного нормализованного отношения при применении антагонистов витамина К: Клиническое значение и практические подходы / И. С. Явелов // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 15–20.
41. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования системы гемостаза / А. А. Козлов [и др.] – М.: Русский врач, 2004. – 94 с.
42. Практическая коагулология / под ред. А. И. Воробьева. – Практическая медицина. – 2011. – 192 с.
43. Протасов, К. В. Реалии и перспективы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий: анализ мнения врачей / К. В. Протасов, О. В. Федоришина // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 30–36.
44. Рациональная фармакотерапия заболевания системы крови / под ред. А. И. Воробьева. – М.: Литтера, 2009. – 668 с.
45. Розанов, И. Д. Тромбоэмболия легочной артерии: некоторые вопросы эпидемиологии и лечения у онкологических пациентов / И. Д. Розанов, А. Е. Семашкова, А. С. Балканов, С. А. Терпигорев, Е. А. Степанова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 41. – С. 97–102

46. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза / Е. А. Трифонова [и др.] // Молекулярная медицина – 2009. – № 1. – С. 3–9.
47. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений // Флебология. – 2010. – № 4 (1). – С. 2 – 37.
48. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / под ред.: Г. И. Сторожакова, А. А. Горбанченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – Т. 3. – 512 с.: ил.
49. Рыбакова, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – М.: Видар, 2008. – 512 с. - ISBN: 978-5-88429-100-3
50. Сафиуллина, З. М. Эра новых антикоагулянтов в терапии неклапанной формы фибрилляции предсердий: перспективы и проблемы / З. М. Сафиуллина, С. В. Шалаев // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(2). – С. 171–176.
51. Сафиуллина, С. И. Актуальность персонифицированной терапии новыми оральными антикоагулянтами. Современные возможности лабораторного мониторинга и контроля у сложных пациентов / С. И. Сафиуллина, Т. А. Вуймо, И. В. Тютлина // Сборник тезисов 2-го Международного форума антикоагулянтной терапии. – М., 2017.– С. 44.
52. Синьков, С. В. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиции доказательной медицины / С.В. Синьков, И.Б. Заболотских, С.А. Шапошников // Общая реаниматология.– 2007. – №3 (5–6). – С. 192–198.
53. Скутницкая, Л. Ю. Влияние нефракционированного гепарина и фондапаринукса на показатели гемостаза у пожилых больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ (рандомизированное исследование) / Л. Ю. Скутницкая, О. В. Аверков, Ж. Д. Кобалава // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, № 6. – С. 29 –34.

54. Современные аспекты противотромботической терапии // Фармацевтический вестник. – 2007.– № 41 (488).
55. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / под ред. А. П. Момота – Барнаул: Алтайский университет, 2011. – 138 с.
56. Состояние внутрисердечной гемодинамики при тромбозмболии легочной артерии на фоне проведения тромболитической терапии / И. А Литвинова, С. А. Молоткова, Ю. В. Левина // Сборник тезисов 2-го Международного форума антикоагулянтной терапии. – М., 2017. – С. 44
57. Сулимов, В. А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / В. А. Сулимов, С. П. Голицын, Е. П. Панченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013.– № 4. – 100 с.
58. Суханова, Г. А. Профилактика тромбозмболических осложнений у лиц среднего и пожилого возраста / Г. А. Суханова, В. Е. Рудакова, С. А. Васильев // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 10–15.
59. Сычев, Д. А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе фармакогенетического тестирования /Д. А. Сычев. – СПб,2016. – 81.с.
60. Сычев, Д. А. Изучение активности изоферментов цитохрома Р 450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии /Д. А. Сычев, Р. Е. Казаков, В. А. Отделенов, А. Б. Прокофьев // Фармакогнетика и Фармакогеномика. –2016. – №2. – С. 4–11.
61. Сычев, Д. А Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для пресонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях / Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 5, – С.525–535.
62. Толпыгина, С. Н. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы / С. Н. Толпыгина, С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 1. – С. 63–68.

63. Тромбодинамика – новый метод диагностики состояния системы гемостаза на основе пространственной динамики генерации тромбина / Н. М. Дашкевич, Е. И. Пивоварова, Ф. И. Атауллаханов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – Т. 67, № S3. – С. 146–147.
64. Хруслов, М. В. Системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения как эффективный метод контроля лечения Варфарином / М. В. Хруслов, И. Ю. Уханова, В. И. Лобачев, А. А. Сеницын // Consilium medicum. Кардиология. – 2013. – № 5. – С. 76–78.
65. Чазов, Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков. – М.: Литтерра., 2006. – 971 с.
66. Шиффман, Ф.Д. Патология крови / Ф. Д. Шиффман. – СПб.: Бином – Невский диалект, 2007. – 446 с.
67. Шмелева, В. М. Гипергомоцистеинемия – значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / В. М. Шмелева, С. И. Капустин, М. Н. Блинов, Л. П. Папаян // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т.3, № 4. – С. 28–34.
68. A Patient-Specific Tailored Intervention Improves INR Time in Therapeutic Range and INR Variability in Heart Failure Patients // American Journal of Medicine.– 2017. – Vol. 130, Is. 8. – P. 982–989.
69. Agnelli, G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H. R. Buller, A. Cohen [et. al] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369, Is. 9. – P. 799 – 808. – doi:10.1056/NEJMoa1302507.
70. Akaza, I. Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing`s syndrome / I. Akaza, T. Yoshimoto, T. Tsuchia, Y. Hirata // Endocrine Journal. – 2009. – Vol. 57. – P. 245–52.
71. Alessi, M.C. Metabolic syndrome, hemostasis and thrombosis / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 99, Is. 6. – P. 995–1000.

72. Allingstrup, M. Antithrombin III for critically ill patients: cochrane database of systematic reviews / M. Allingstrup, J. Wetterslev, F. B. Ravn, A.M. Møller, A. Afshari // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2016. – Vol. 42, Is. 4. – P. 505–520.
73. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. – 8th ed. / *Chest Journal*. – 2008. – Vol.133., N 8. – P. 299–339. – doi: 10.1378/chest.08-0675.
74. Aomori, T. Case report: dose adjustment of warfarin using genetic information and plasma concentration monitoring / T. Aomori, Y. Fujita, K. Obayashi [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 39, Is. 3. – P. 319–321.
75. Aquilante, C. L. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P 450 2 C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements / C. L. Aquilante, T. Y. Langaee, L. M. Lopez [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2006. – Vol.79, N 4. – P. 291–302.
76. Assessing the relative potency of (S)- and (R)-warfarin with a new PK-PD model, in relation to VKORC1 genotypes / M. Ferrari, V. Pengo, M. Barolo [et al.] // *European Journal Clinical Pharmacology* – 2017. – Vol. 73, Is. 6. – P. 699–707. - doi: 10.1007/s00228-017-2248-9.
77. Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults / M. Kyla Shea, M. Cushman, L. Sarah Booth [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 112, Is.3. – P. 438–444.
78. Atay, J. K. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service / J. K. Atay, K. Fiumara, G. Piazza, J. Fanikos, S. Z. Goldhaber // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. –2012. – Vol.18. – P.181–184.
79. Berti, D. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice / D. Berti, J. M. Hendriks, A. Brandes [et al.] // *European Heart Journal* – 2013. – Vol.34. - P. 2725–30.

80. Biasucci, L. M. Temporal relation between ischemic episodes and activation of the coagulation system in unstable angina / L. M. Biasucci, G. Luzzo, G. Caiigiri [et al.] // *Circulation Journal*. – 1996. – Vol. 93. – P. 2121–2127.
81. Biss, T. T. VKORC1 and CYP2C9 genotype is associated with over-anticoagulation during initiation of warfarin therapy in children / T. T. Biss, P. J. Avery, M. D Williams [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – Vol. 64, Is.1. – P. 9–15
82. Blann, A. D. Venous thromboembolism / A. D. Blann, G. Y. Lip // *British medical journal*. – 2006. – Vol. 28, Is. 332(7535). – P. 215–9.
83. Buller, H. R. Comparison of idrabiotaparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: The Borealis-Atrial Fibrillation Study / H. R. Buller, J. Halperin, J. Hankey, G. Pillion [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol.12, Is.6. – P. 824–830.
84. Caldwell, M. D Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction / M. D Caldwell, R. L Berg, K. Q Zhang [et al.] // *Journal of Clinical Medicine and Research*. – 2007. – Vol.5. – P. 8–16.
85. Camm, A. J. Atrial fibrillation and risk / A. J. Camm // *Journal of Clinical Cardiology* – 2012. – Vol.35, Suppl 1. – P.1–2.
86. Cheng J. W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions / J. W. Cheng, G. Barillari // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* – 2014. – Vol. 39. – P.118–35.
87. Chopra, V. Peripherally inserted central catheter-related deep vein thrombosis: contemporary patterns and predictors / V. Chopra, D. Ratz, L. Kuhn [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* – 2011. – Vol. 12, Is. 6. – P. 847–854.
88. Christensen, T. D. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves / T. D. Christensen, T. B. Larsen // *New England Journal of Medicine* – 2013. – Vol. 369, Is.13. – P.1206–14.

89. Clark, N. P. Frequency of monitoring, non-adherence, and other topics dear to an anticoagulation clinic provider / N.P. Clark // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2013. – Vol. 35. – P. 320–4.
90. Clarkesmith, D. E. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial / D. E. Clarkesmith, H. M. Pattison, G. Y. Lip, D. A. Lane // *PLoS One journal*. – 2013. – Vol.8. – P. 74037.
91. Cohen, A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe / A. T. Cohen [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* – 2007. – Vol. 98. – P.756–64.
92. Comparison of two point-of-care international normalized ratio devices and laboratory method / S. R. Vazquez, R. P. Fleming, S. A. Johnson // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2017. – Vol. 28, Is. 7. – P. 534 – 539.
93. Connolly, S. J. Newly identified events in the RE-LY trial / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1875 – 1876.
94. Connolly, S. J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol.361. – P.1139 – 51.
95. Cooper, G. M. Genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose / G. M. Cooper, J. A. Jonson, T. Y. Langaee [et al.] // *Blood Journal*. – 2008. – Vol. 112. – P.1022 – 1027.
96. Dahm, E.A. Genetic variations in the annexin A5 gene and the risk of pregnancy related venous thrombosis / E. A. Dahm, G. Tiscia, A. Holmgren [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol.13, Is.3, N5. – P.409-413. - doi:10.1111/jth.12817.
97. Debeij, J. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study / J. Debeij, B. van Zaane, O. M. Dekkers [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12, Is.6. – P. 839 – 846.

98. Degli, E. L. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin-K antagonists treated-patients: an administrative databases analysis in a large Italian population / E. L. Degli, D. Sangiorgi, P. G. Di, G. F. Gensini [et al.] // *Journal of Farm Economics*. – 2011. – Vol.12. – P. 63 – 69.
99. Dlott, J. S. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation / J. S. Dlott, R. A. George, X. Huang [et al.] // *Circulation Journal*. – 2014. – Vol. 129. – P.1407 – 14.
100. Douketis, J. D. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medical patients: an evidence-based and practical approach / J. D. Douketis, I. Moinuddin // *Journal of Polish Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 118, Is.4. – P. 209 – 15.
101. Eisert, W. G. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin / W. G. Eisert, N. Huel, J. Stangier, W. Wienen [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2010. – Vol. 30. – P.1885 – 1889.
102. Fang, M. C. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages / M. C. Fang, A. S. Go, Y. Chang [et al.] // *American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120, Is. 8. – P. 700–05.
103. FDA approves. Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation: FDA, News and Events. – 2010.
104. FDA. Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2014. – Vol. 14, Is. 2. – P. 111–127.
105. Fitzmoris, D. A., Азбука антитромботической терапии: риск возникновения кровотечения при проведении антитромботической терапии (реферативный перевод) / D. A. Fitzmoris, E. D. Blunn, G.I.X. Lip // *Трудный пациент (Архив)*. – 2008. – Vol. 7. – P. 828–831
106. Gage, B. F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy / B. F. Gage // *Hematology-American Society of Hematology Education Journal*. – 2006. – Vol. 37, Is.5. – P. 467–73.

107. Gallagher, A. M. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients / A. M. Gallagher, E. Setakis, J. M. Plumb, A. Clemens, T. P. van Staa // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 106. – P. 968–77.
108. Ghate, S. R. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis / S. R. Ghate, J. E. Biskupiak, X. Ye [et al.] // *Annals of Pharmacotherapy Journal*. – 2011. – Vol. 45. – P.701–712
109. Giacomini, K. M. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response / K. M Giacomini, C. M. Brett, R. B Altman [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 81, Is. 3. – P. 328–45.
110. Giugliano, R. P. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // R. P. Giugliano, C. T. Ruff, E. Braunwald, S. A. Murphy, S. D. Wiviott, J. L. Halperin [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369. – P. 2093 – 104.
111. Goren, A. Warfarin and Aspirin Use for Stroke Prevention Among Patients With Atrial Fibrillation: The US National Health and Wellness Survey / A. Goren, X. Liu, S. Gupta, T.A. Simon // *American journal of Therapy*. – 2013. – Vol. 22, Is.4. – P. 248 – 256
112. Gorin, L. Antithrombotic treatment and the risk of death and stroke in patients with atrial fibrillation and a CHADS₂ score 1 / L. Gorin, L. Fauchier, E. Nonin [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 103. – P. 683 – 5.
113. Granger, C. B. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger, J. H. Alexander, J. J. McMurray, R. D. Lopes, E. M. Hylek [et al.] // *The New England Journal of Medicine* – 2011. – Vol. 365. – P. 981 – 92.
114. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A.1. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides, G. Agnelli, N. Galiè, P. Pruszczyk [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol.29, Is.18. – P. 2276 – 315.

115. Guidelines on the diagnosis and management of atrial fibrillation: The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, I. [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 19. – P. 2369 – 429.
116. Halbritter, K. Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome / K. Halbritter, J. Beyer-Westendorf, J. Nowotny, S. Pannach, E. Kuhlish, S. M. Schellong // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – Vol. 11, Is. 4. – P.651 – 659.
117. Hall, D. Health care expenditures and therapeutic outcomes of a pharmacist-managed anticoagulation service versus usual medical care / D. Hall, J. Buchanan, B. Helms [et al.] // *Pharmacotherapy Journal*. – 2011. – Vol.31. – P.686 – 694.
118. Hallinen, T. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary healthcare data / T. Hallinen, E. J. Soini, C. Asseburg, P. Kuosmanen, A. Laakkonen // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol.4. – P. e004071.
119. Heidbuchel, H. European Heart Rhythm. Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, W. Hacke, J. Oldgren [et al.] // *Europace Journal*. – 2013. – Vol. 15. – P.625 – 51.
120. Heit, J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J. A. Heit // *Arteriosclerosis.Thrombosis and Vascule Biology*. – 2008. – Vol. 28, Is.3. – P.370–2.
121. Heit, J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management / J.A. Heit // *Hematology*. – 2007. – P.127 – 35.
122. Hendriks, J. M. Nurseled care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation / J. M Hendriks, R. de Wit, H. J. Crijns [et al.] // *European Heart Journal* – 2012. – Vol 33 (21). – P. 2692 - 2699. – Mode of access: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs071>

123. Hendriks, J.M. The effect of a nurse-led integrated chronic care approach on quality of life in patients with atrial fibrillation / J.M. Hendriks, H.J. Vrijhoef, H.J. Crijns, H.P Brunner-La Rocca // *Europace Journal*. – 2014. – Vol.16. – P. 491–499.
124. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 3. – P. 411–415.
125. Jacobsen, A. F. Anticoagulant treatment in a hypercoagulable woman with mechanical prosthetic mitral valve — failure of high-dose low molecular weight heparin (LMWH) treatment: Abstract 66 / A. F. Jacobsen, P. M. Sandset, H. Arnesen [et al.] // *Thrombosis Research Journal*. – Vienna, 02/2007. – Vol. 119, Suppl. 1. – P. 115.
126. Javitt, G. H. VKORC1 mutations detected in patients resistant to vitamin K antagonists are not all associated with a resistant VKOR activity. The right prescription for personalized genetic medicine / G. H. Javitt, K. Hudson // *Personalized Medicine Journal*. – 2007. — Vol. 4 (2). — P. 115–118.
127. Jenny, N. S. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / R. S. Blumenthal, R. A. Kronmal, J. I. Rotter, D. S. Siscovick, B.M. Psaty // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12, Is. 6. – P. 999–1005.
128. Jimenez-Varo, E. Pharmacogenetics role in the safety of acenocoumarol therapy / E. Jimenez-Varo, M. Canadas-Garre, C.I. Henriques // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 112, Is.3. – P. 522–536.
129. Johnson, J. A. Clinical Pharmacogenetics Implementation. Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1. Genotypes and Warfarin Dosing / J. A. Johnson, L. Gong, M. Whirl-Carrillo, B. F. Gage // *Journal of Clinical pharmacology and Therapeutics*. – 2011. Vol. 4. – P.625–629.
130. Kakkar, A. K. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD /A. K. Kakkar, I. Mueller, J. P. Bassand [et al.] // *American Heart Journal*. – 2012. – Vol.163, Is.1. – P.13–19.

131. Kearon, C. F. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / C. Kearon, E. A. Akl, A. J. Comerota, P. Prandoni, H. Bounameaux, S. Z. Goldhaber, M. E. Nelson, P. S. Wells, M. K. Gould [et al.] // Chest Journal. – 2012. Vol. 141. – P. 419–494.
132. Keeling D. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - 4th ed. / D. Keeling, T. Baglin, C. Tait [et al.] // British journal of haematology. – 2011. – Vol.154. – P. 311–324.
133. Kim, T. H. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in nonvalvular atrial fibrillation patients: A multicenter propensity-matched analysis / T. H. Kim, J. Y. Kim, H. S. Mun, H. Y. Lee [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – Vol.13, Is. 2. – P.182–190.
134. Kostadima, E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment / E. Kostadima, E. Zakynthinos // Hellenic Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 48, Is.2. – P. 94 – 107.
135. Lader, E. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? / E. Lader, N. Martin, G. Cohen [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and therapeutics. – 2012. – Vol. 37, Is.4. – P. 375 – 387.
136. Lalmohamed, A. M. Prolonged outpatient vitamin K antagonist use and risk of venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement / A. M. Lalmohamed, P. Vestergaard, A. F. P. Jansen, E. L. Grove, A. de H.G. Boer, [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 11, Is. 4. – P. 642 – 650.
137. Lane, D. A. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project / D. A. Lane, J. Ponsford, A. Shelley [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 110. – P. 354–368.
138. Lee, S. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage / S. Lee, W. Ryu, J. Roh // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 171 – 176.
139. Linder, R. The effect of low molecular mass thrombin inhibitor, inogatran, and heparin on thrombin generation and fibrin turnover in patients with unstable coronary

- artery disease / R. Linder, J. Oldgren, N. Egberg [et al.] // *European Heart Journal*. – 1999. – Vol. 20. – P. 506 – 518.
140. Lip, G. Y. H. Stroke prevention in atrial fibrillation / G.Y.H. Lip // *Journal of American Medical Association*. –2015. – Vol. 313, Is.19. - P. 1952–62
141. Ma, G. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials / G. Ma, R. Zhang, X. Wu, D. Wang, K. Ying // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, Is.11. – P. 2479–2486.
142. Mail, D. Immunology / D. Mail, J. Brostoff, D. B. Rot [et al.]. – M.: Logosphaera, 2007. – 555 p.
143. Male, C. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis: discussion / C. Male, S. O. Brien, V. Rodriguez, L. G. Mitchell. -2014.- Vol.13, Is.1. - P.161 - 172.
144. Mean Platelet Volume and Arterial Stiffness – Clinical Relationship and Common Genetic Variability / M. Panova-Noeva, N. Arnold, M. I. Hermanns, J. H. Prochaska, A. Schulz [et al.] // *Journal Scientific Reports*. - 2017. – Vol. 7.– P.40229.
145. Molteni, M. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire / M. Molteni, C. Cimminiello // *Thrombosis Journal*. – 2014. – Vol.12, Is.5. – P.5.
146. Muszkat, M. Warfarin metabolism and anticoagulant effect: a prospective, observational study of the impact of CYP2C9 genetic polymorphism in the presence of drug–disease and drug–drug interactions / M. Muszkat, S. Blotnik, A. Elami [et al.] // *Journal of Clinical Therapy*. – 2007. – Vol.29, Is.3 – P. 427–437.
147. Nadal M. J. Prophylaxis of venous thromboembolic disease in the critical patient // *Rev. Enferm*. – 2013. – Vol.36 (1). - P.18-23.
148. Patel, M. R. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 2011. - Vol. 365. - P. 883 – 891.
149. Perzborn, E. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor / E. Perzborn, S. Roehrig, A. Straub, D. Kubitza [et al.] // *Nature Reviews Drug Discovery*. - 2011. - Vol.10. - P.61 - 75.

150. Pirmohamed, M. Randomized trial genotype-guided dosing of warfarin. *European Pharmacogenetics of anticoagulant therapy* / M. Pirmohamed, G. Birnside, N. A. Eriksson. - 2013. - P.100-101.
151. Pisters, R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess oneyear risk of major bleeding in atrial fibrillation patients / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwla [et al.] // *The Euro Heart Survey. Chest.* — 2010. — Vol.138. — P.1093–1100.
152. PLA2 Polymorphism in Glycoprotein IIb/IIIa Modulates the Morphology and Nanomechanics of Platelets / S. Todinova, R. Komsa-Penkova, S. Krumova, S.G. Taneva [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* — 2017. — Vol.23, Is.8.—P. 951—960. — doi:1076029616687847.
153. Platt, A. B. Can we predict daily adherence to warfarin? Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study / A. B. Platt, A. R. Localio, C. M. Brensinger [et al.] // *Chest Journal.* — 2010. - Vol.137. - P.883-889.
154. Poli, D. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study: reply / D. Poli, E. Antonucci, S. Testa [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* - 2014. - Vol.12, Is. 3. - P. 423 - 424.
155. Potential Causes and Implications of Low Target Therapeutic Ratio in Warfarin-Treated Patients for Thrombosis Prophylaxis // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* - 2017. - Vol.24, Is3. — P.536-541. - doi: 10.1177/1076029617695484.
156. Rajpurkar, M. Chan and The Subcommittee on Pediatric and Neonatal Hemostasis and Thrombosis Recommendations for the Assessment of Non-extremity Venous Thromboembolism Outcomes: communication from the SSC of the ISTH / M. Rajpurkar, A. Sharathkumar, S. Williams [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* — 2015.—Vol.13, Is.3. —P.477-480. — doi:1111/jth.12809
157. Raskob, G. The Hokusai-VTE Investigators: Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study

- / G. Raskob, H. Büller, M. Prins [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis - 2013. - Vol.11, Is.7. - P.1287 - 1294. - doi:10.1111/jth.12230
158. Ribeiro D.D. Seasonal variation of venous thrombosis: a consecutive case series within studies from Leiden, Milan and Tromsø / D.D. Ribeiro, P. Bucciarelli, S.K. Braekkan [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2012. - Vol.10. -P.1704–1707. - doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04811.
159. Ridker, P. M. For the PREVENT Investigators. Long-Term, Low-Intensity Warfarin Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism / P. M. Ridker, S. Z. Goldhaber, E. Danielson [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2003. - Vol. 348. - P.1425–1434.
160. Rieder, M. J. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose / M. J. Rieder, A. P. Reiner, B. F. Gage [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2005; Vol. 352 (22). — P. 2285–93.
161. Rosovsky, R.P. What Is the Evidence for the Off-label Use of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) in the Acute Reversal of Warfarin? / R. P. Rosovsky, M. A. Crowther // Hematology American Society of Hematology Education Program. - 2008. - P. 36 - 38.
162. Sadoul, K. New explanations for old observations: Marginal band coiling during platelet activation / K. Sadoul // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2014. Vol.13, Is.3. - P.344 - 346. - doi: 10.1111/jth.12819
163. Salmela, B. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis / B. Salmela, L. Joutsu-Korhonen, E. Armstrong, R. Lassila // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 2012. — Vol. 38. — P. 23 – 30.
164. Samuel, Z. Goldhaber Prevention of Recurrent Idiopathic Venous Thromboembolism / Z. Samuel // Circulation Journal. - 2004. - Vol.110, Is. IV. - P. 20 - 24.
165. Sanderson, S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGE net systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // Journal of Genetic Medicine. - 2005. — Vol.7, N 2. - P.97—104.

166. Scarsbrook, A.F. Investigating suspected pulmonary embolism in pregnancy/ A.F. Scarsbrook, F.V. Gleeson // *British Medical Journal*. - 2007. - Vol.334, Is.7590. - P. 418-9.
167. Scharfstein, J. S. Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction / J. S. Scharfstein, D. R. Abendschein, P. R. Eisenberg [et al.] // *American Journal of Cardiology*. - 1996. -Vol. 78. - P. 503 - 510.
168. Schulman, S. For the RE-COVER Study Group: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. K. Kakkar [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 2009. - Vol. 361. - P. 2342 - 2352.
169. Schulman, S. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. K. Kakkar [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - 2013. - Vol.368. - P.709 – 718.
170. Schulman, S. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis / S. Schulman, M. Zondag, L. Linkins [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13, Is.6. – P.1010 – 1018.– doi: 10.1111/jth.12955.
171. Sconce, E. A The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen / E.A. Sconce, T.I. Khan, H.A. Wynne [et al.] // *Blood Journal*.– 2005. – Vol.106, Is.7.–P. 2329–33
172. Segal, J. B. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism / J. B. Segal, J. Eng, L. J. Tamariz [et al.] // *Annals of Family Medicine* –2007. –Vol. 5, P. 63 – 73.
173. Severe hyperhomocysteinemia due to cystathionine β -synthase deficiency, and Factor V Leiden mutation in a patient with recurrent venous thrombosis / Z. Awan, S. Aljenedil, D. S Rosenblatt [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2014.–Vol.12, Is.1. - P. 30 – 35

174. Simpson, V.M.A. Anti-Xa monitoring is required in pregnant women on low molecular weight heparin (LMWH) / V.M.A. Simpson, M. Pescott, D. Peebles, H. Cohen // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2009.— Vol. 7, Suppl. 2. — abstract N PP-TH-384.
175. Smith, D. E Trial of an Educational intervention on patients' knowledge of Atrial fibrillation and anticoagulant control and therapy, INR, and outcome of Treatment with warfarin (TREAT). / D. E. Smith, C. B. Xuereb, H. M. Pattison [et al.] // *Thrombosis Journal*. - 2015. - Vol.13, Is.22. - P.13–14
176. Stone, N. J. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / N. J. Stone, J. Robinson, A. H. Lichtenstein, C. N. Merz [et al.] // *American Heart Association Task Force on Practice. Circulation Journal*. - 2013. - Vol.63, Is.25. - P. 2890-2932
177. Swarthz, U.I. Genetic determinations of response to warfarin during initial anticoagulation / U.I. Swarthz, M.D. Ritche, Y. Bradford [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2008.—Vol. 358. — P.999–1008.
178. Takach, S. Influence of sex on risk of bleeding in anticoagulated patients: a systematic review and meta-analysis / S. Takach, N. Cohen, C. Kearon // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. — 2014. - Vol.12, Is.5. - P. 595-605.
179. Tapson, V. F. Acute pulmonary embolism / V. F. Tapson // *New England Journal of Medicine*. - 2008. - Vol. 358, Is.10. - P. 1037–1052.
180. Taylor, K. A., Wright J. R., Vial C., Evans R. J.and M. P. Mahaut-Smith Amplification of human platelet activation by surface pannexin-1 channels / K. A. Taylor, J. R. Wright, C. Vial [et al.] // *Journal of Thrombosis Haemostasis*. —2014.—Vol.12, Is.6. —P. 987–998.
181. Teklay, G. Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study / N. Shiferaw, B. Legesse, M.B. Legesse // *Thrombosis Journal*. — 2014.—Vol.12, Is.1.—P. 5—8

182. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation / K. S. Sakariassen, L. Orning, V. T. Turitto, S. O. A. Future // eCollection. Nov. Review. – 2015. – Vol., Is. 11, N 4. – P. FSO30. - doi: 10.4155/fso.15.28.
183. The Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol.363. – P. 2499 – 2510.
184. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol.12, Is. 5. – P. 635 – 640.
185. The Task Force for the Management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology Guidelines for the managment of atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369 – 2429.
186. Thomas, M. Venous thromboembolism – manifestations and diagnosis / M. Thomas // Hospital Pharmacy Journal. – 2006. – Vol.13. – P.199 – 204.
187. Thromboembolism in Pregnancy. Practice bulletin No.123 // American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics and Gynecology Journal. – 2011. – Vol.118, Is. 3. –P. 718 – 29.
188. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency / M. Alhenc-Gelas, G. Plu-Bureau, J. Hugon-Rodin [et al.]. GFHT study group on Genetic Thrombophilia // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2017. – Vol.117, Is.06.–P. 1040–1051. - doi: 10.1160 / TH16-08-0635
189. Tooher, R. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period / R. Tooher, S. Gates, T. Dowswell [et al.] // Cochrane Database. Systems Review. – 2010. – Vol. 5. – P. CD001689.
190. Van de Werf, F. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu, [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29, Is.23. – P. 2909–2945. –Mode to access: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/29/23/2909>.

191. Van den Ham, H. A. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation / H.A. Van Den Ham, O.H. Klungel [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 01/2013. – Vol.11, Is. 1. - P. 107 - 115.
192. Vanacker P. Improving prediction of recanalization in acute large-vessel occlusive stroke / P. Vanacker, D. Lambrou, A. Eskandari, P. Maeder [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 06/ 2014. – Vol.12, Is. 6. – P. 814 – 821.
193. Venemans-Jellema, A. No effect of isolated long-term supine immobilization or profound prolonged hypoxia on blood coagulation / A. J. M. Schreijer, S. Le Cessie, J. Emmerich, F. R. Rosendaal, S. C. Cannegieter // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 06/2014. – Vol. 12, Is. 6. – P. 902 – 909.
194. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation / A. G. G. Turpie, C. Esmon // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 105, N 4. – P. 586 – 596.
195. Ware, J. E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass, 1994.
196. Watzka, M. Thirteen novel VKORC1 mutations associated with oral anticoagulant resistance: insights into improved patient diagnosis and treatment / M. Watzka, C. Geisen, C.G. Bevens // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 9. – P. 109 – 118.
197. Wenger, N. K., Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies / N. K. Wenger, M. E. Mattson, C. D. Furberg [et al.] // *American Journal of Cardiology*. –1984. –Vol. 54. - P. 908 –913.
198. Wells, P. S. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer / P. S. Wells, D. R. Anderson, M. Rodger, J. S. Ginsberg, C. Kearon [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. - 2000. - Vol. 83(3). - P. 416–420.

199. Williams, J. B. W. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Archives of General Psychiatry / J. B. W. Williams. –1989. – 45. – P. 742 –747.
200. You, J. J. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 10th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. J. You, D. E. Singer, P. A. Howard [et al.] // Chest Journal. – 2013. – P. 419 – 496.
201. Zieren, J. Repair of inguinal hernia in the elderly. Results of the plug and patch repair with special reference to quality of life / H. U. Zieren, F. Wenger // Chirurg. – 2000. – Vol. 71, № 5. – P. 564 – 567.
202. Zhang, S. Long-term treatment with low-molecular-weight heparin prolonged the survival time for acute pulmonary embolism patients concurrent with malignancy: An observational analysis from a long-term follow-up study / S. Zhang, Z. Zhai, Y. Yang, J. Zhu [et al.] // Thrombosis Research. – Vol. 135, Is.4. – P. 582 – 587.
203. Zhangsen, H. PAR1-stimulated platelet releasate promotes angiogenic activities of endothelial progenitor cells more potently than PAR4-stimulated platelet releasate / H. Zhangsen, M. Xinyan, L. Yun, Z. Linjing, K. Feng [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – Vol.13, Is.3. – P.465 – 476
204. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale, HADS / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – Vol.67, Is.6. – P.361 – 370.