

Гіперкоагулолабільність у хворих із фібриляцією передсердь і супутнім ожирінням: шлях до геморагій чи тромбоемболій?

Ю. В. Ковбаснюк, В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Незважаючи на високу гіперкоагулолабільність плазми крові у хворих із ФП, вивченню процесів плазмове гемостазу крові приділялась донедавна недостатня увага, особливо в пацієнтів із коморбідним ожирінням чи надмірною масою тіла.

Мета роботи – встановити особливості впливу супутнього ожиріння на показники плазмове гемостазу у хворих із ФП, на підставі чого виділити прогностично значущі фактори ризику несприятливого перебігу аритмії.

Матеріали та методи. Обстежили 75 пацієнтів із постійною ФП. Для виведення прогностично значущих факторів ризику виконали ретроспективний аналіз історій хвороб 421 стаціонарного пацієнта з ФП.

Результати. Наявність супутнього ожиріння у хворих із ФП супроводжується прискоренням етапу протромбіназоутворення як за внутрішнім, так і за зовнішнім шляхом гемокоагуляції. При цьому посилення прокоагулянтних властивостей крові асоціюється із вірогідним підвищенням вмісту ФГ і РФМК на тлі виснаження фібринолітичної та антикоагулянтної активності крові, що є відбиттям змін на рівні всіх ланок гемокоагуляції. Найбільш діагностично значущими коагуляційними факторами ризику розвитку тромботичних ускладнень у хворих із ФП і супутнім ожирінням можна вважати показник МНВ <0,8 перед призначенням варфарину, утримання МНВ у межах <2,0 протягом 5 днів застосування варфарину, рівень АТ III перед початком лікування <65 %, активність ХІІа-залежного фібринолізу >30 хвилин. Прогностично значущими факторами ризику виникнення малих кровотеч у пацієнтів із ФП і супутнім ожирінням на тлі приймання варфарину є ІМТ ≥ 40 кг/м², рівень АТ III ≤ 40 % та ≥ 130 %, натомість у хворих із ФП і нормальною масою тіла кількість малих кровотеч збільшується при варіабельності МНВ за межами 2,0–3,0 та рівні АТ III ≥ 130 %, а також весною.

Висновки. Для хворих із ФП характерне помірне підвищення тромбогенного потенціалу крові, що супроводжується значним пригніченням антикоагулянтної її активності, при цьому збільшення ІМТ призводить до дальшого погіршення прокоагулянтних властивостей виснаженням фібринолітичної та антикоагулянтної активності крові.

Ключові слова:
фібриляція передсердь, ожиріння, варфарин.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 557–563

DOI:
10.14739/2310-1210.2017.5.110088

E-mail:
kovbasniuk@gmail.com

Гиперкоагулолабильность у больных с мерцательной аритмией и сопутствующим ожирением: путь к геморрагии или тромбоемболии?

Ю. В. Ковбаснюк, В. З. Нетяженко, Т. И. Мальчевская, О. Н. Пленова

Несмотря на повышенную гиперкоагулолабильность плазмы крови у пациентов с ФП, изучению процессов плазменного гемостаза крови до сих пор уделялось недостаточное внимание, особенно у пациентов с коморбидным ОЖ или с избыточной массой тела.

Цель работы – установить особенности влияния сопутствующего ожирения на показатели плазменного гемостаза у больных с ФП, на основе чего выделить прогностически значимые факторы риска неблагоприятного течения аритмии.

Материалы и методы. Обследовано 75 пациентов с постоянной ФП. Для выведения прогностически значимых факторов риска нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни 421 стационарного пациента.

Результаты. Наличие сопутствующего ожирения у больных с ФП сопровождается ускорением этапа протромбиназообразования как по внутреннему, так и по внешнему пути гемокоагуляции. При этом усиление прокоагулянтных свойств крови ассоциируется с достоверным повышением содержания ФГ и РФМК на фоне истощения фибринолитической и антикоагулянтной активности крови, что является отражением изменений на уровне всех звеньев гемокоагуляции. Наиболее диагностически значимыми коагуляционными факторами риска развития тромботических осложнений у больных с ФП и сопутствующим ожирением можно считать показатель МНО <0,8 перед назначением варфарина, содержание МНО в пределах <2,0 на протяжении 5 суток применения варфарина, уровень АТ III перед началом лечения <65 %, активность ХІІа-зависимого фибринолиза >30 минут. Прогностически значимыми факторами риска возникновения малых кровотечений у пациентов с ФП и сопутствующим ожирением на фоне приема варфарина является ИМТ ≥ 40 кг/м², уровень АТ III ≤ 40 % и ≥ 130 %, а у больных с ФП и нормальной массой тела количество малых кровотечений увеличивается при вариабельности МНО за пределами 2,0–3,0 и уровне АТ III ≥ 130 %, а также в весенний период года.

Выводы. Для больных с ФП характерно умеренное повышение тромбогенного потенциала крови, которое сопровождается значительным угнетением антикоагулянтной её активности, при этом увеличение ИМТ приводит к дальнейшему ухудшению гемостазиологического равновесия с усилением прокоагулянтных свойств, истощением фибринолитической и антикоагулянтной активности крови.

Ключевые слова:
фибриляция предсердий, ожирение, варфарин.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 557–563

Hypercoagulability in patients with atrial fibrillation and associated obesity: a way to hemorrhage or thromboembolism?

Yu. V. Kovbasniuk, V. Z. Netiazhenko, T. I. Malchevska, O. M. Plenova

Despite the increased hypercoagulability of the blood plasma in patients with AF, the study of the processes of plasma hemostasis has still received insufficient attention, especially in patients with comorbid obesity or with excessive body weight.

Key words:
atrial fibrillation, obesity, warfarin.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (5), 557–563

Purpose of the study. To establish the specific features of the effect of concomitant obesity on the indices of plasma hemostasis in patients with AF, on the basis of which to identify prognostically significant risk factors for adverse arrhythmia.

Materials and methods. 75 patients with permanent AF were examined. For deducing prognostically significant risk factors, we conducted a retrospective analysis of the case histories of 421 inpatients.

Results. The presence of concomitant obesity in patients with AF is accompanied by an acceleration of the prothrombinase-forming stage both in the internal and external hemocoagulation pathways. At the same time, the increase in procoagulant properties of blood is associated with a significant increase in fibrinogen and soluble fibrin-monomer complexes against the background of depletion of fibrinolytic and anticoagulant blood activity, which is a reflection of changes at the level of all links of hemocoagulation. Most diagnostically significant coagulation factors in the risk of thrombotic complications in patients with atrial fibrillation and concomitant obesity can be considered a measure of INR <0.8 before prescribing warfarin, INR content in the range <2.0 during the 5 days of warfarin, the level of AT III before treatment <65 %, activity of XII-dependent fibrinolysis >30 minutes. Prognostically significant risk factors for small bleeding in patients with AF and associated obesity when taking warfarin are a BMI >40 kg/m², level of AT III ≥40 % and ≥130 %, and in patients with AF and normal body weight, the amount of small bleeding increases if variability of INR beyond 2.0–3.0 and levels of AT III ≥130 %, as well as in the spring period of the year.

Conclusions. Patients with AF are characterized by a moderate increase in the thrombogenic potential of the blood, which is accompanied by a significant inhibition of anticoagulant activity, while an increase in BMI leads to further deterioration of hemostasis equilibrium with an increase in procoagulant properties, depletion of fibrinolytic and anticoagulant blood activity.

Термін «фактори ризику» вперше запропонований у Фрамінгемському дослідженні шість десятиріч тому, коли за участю трьох поколінь обстежених поетапно вивчався їхній вплив і наслідки [1]. Так, відтоді паління, ожиріння (ОЖ), цукровий діабет (ЦД) стали асоціювати з ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальну гіпертензію (АГ) і фібриляцію передсердь (ФП) – із ризиком розвитку мозкового інсульту (МІ), низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – із загальною смертністю.

За даними ВООЗ, у 2014 році третина (39 %) дорослого населення у віці старше за 18 років мали надмірну масу тіла. Поширеність ОЖ із 1980 по 2014 рік зростає у світі вдвічі, діагностована у 11 % чоловіків, 15 % жінок (ВООЗ, 2015). ОЖ визнано як фактор ризику, що є складовою метаболічного синдрому, нині розглядається як хронічне мультифакторне гетерогенне захворювання з надлишковим утворенням жирової тканини з природно прогресуючим перебігом, високим кардіометаболічним ризиком, специфічними ускладненнями й асоційованими супутніми станами [2].

Останнім часом у наукових колах особливого обговорення набула проблема «парадоксу ожиріння». Так, згідно з метааналізом ІМТ 25–30 кг/м² асоціювався із меншим на 6 % рівнем смертності порівняно з особами з нормальним ІМТ, а виживання після ендovasкулярного лікування було кращим у групі пацієнтів з ІМТ 25–40 кг/м² [3]. Імовірні захисні ефекти жирової тканини при ІХС підтвердились дослідженнями Scottish Coronary Revascularisation Register, де пацієнти з помірним ОЖ помирали рідше, ніж із нормальною масою.

Надмірна маса тіла є причиною розвитку АГ у 80 % чоловіків і 61 % жінок, а їхнє поєднання, призводячи до дисфункції міокарда та проаритмогенного ефекту, є чи не однією з основних причин дебюту та персистенції ФП. При цьому потенційний ризик розвитку ФП наявний навіть за високого нормального артеріального тиску (АТ). Доведено, що найбільш схильні до виникнення нових пароксизмів ФП чи її персистенції пацієнти з надмірною масою тіла та ОЖ. У більшості досліджень вивчались як кардіальні фактори ризику виникнення ФП (ІХС, АГ, патологія клапанів серця), так і позакардіальні (ЦД 2 типу, ОЖ), але їх поєднаному впливу приділялась недостатня увага.

Незалежно від форми ФП наявний потенційно високий ризик тромбоемболічних ускладнень, зокрема мозкового інсульту, що потребує постійного призначення антикоагулянтів усім пацієнтом з оцінкою за шкалою CHADS₂VASC₂ >2 бали. «Золотим стандартом» серед препаратів вибору є варфарин.

Адекватний метод дозування антикоагулянтів у хворих з ожирінням є предметом дискусій, здебільшого це стосувалось НФГ. Так, Yee та Norton описали протокол дозування в пацієнтів, вага яких перевищувала ідеальну на 10 кг і більше. Виходячи із реальної маси тіла, встановлювались граничні верхні значення її для уникнення передозування НФГ. За результатами аналізу досліджень підгруп ESSENCE та TIMI 11В частота кровотеч чи інших кінцевих точок у пацієнтів з ожирінням не відрізнялась від таких у пацієнтів без ожиріння. Американська колегія кардіологів (ACC) та Американська кардіологічна асоціація (AHA) рекомендували встановлювати верхню межу дози для болусної інфузії НФГ при гострому коронарному синдромі з урахуванням маси тіла. Істинна вага пацієнта враховувалась і при венозному тромбоемболізмі. Однак у хворих з ожирінням і ФП неклапанної етіології на тлі постійного приймання варфарину дані дослідження є обмеженими. З іншого боку, в пацієнтів, які страждають на ОЖ, ризик виникнення масивних кровотеч, які вимагають госпіталізації, на тлі приймання варфарину порівняно з пацієнтами без ОЖ є вищим на 84 %, причому ризик масивних кровотеч зростає залежно від ступеня ОЖ [4].

Ось чому вивчення гемостазіологічної картини крові визначило актуальність цього дослідження і є на сьогодні практично значущою проблемою, вирішення якої дасть можливість оптимізувати підходи до лікування, підбирати дози антикоагулянтних препаратів, стратифікувати тромботичні, геморагічні ризики.

Концепція гіперкоагулолабільності [5] як причини фіброзу передсердь і подальшої ініціації ФП в експерименті є оригінальною, але надалі потребує клінічного підтвердження. Незважаючи на високу гіперкоагулолабільність плазми крові у хворих із ФП, вивченню процесів плазмоземостазу крові приділялась донедавна недостатня увага, особливо в пацієнтів із коморбідним ОЖ чи надмірною масою тіла.

Відзначимо, що ризик виникнення мозкового інсульту здебільшого залежить від факторів ризику; натомість

підвищення ризику тромбоемболій фіксується в пацієнтів із постійною формою ФП.

Мета роботи

Встановити особливості впливу супутнього ожиріння на показники плазмового гемостазу у хворих із ФП, на підставі чого виділити прогностично значущі фактори ризику несприятливого перебігу аритмії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 75 пацієнтів із постійною ФП на базі ДЗ «Дорожня клінічна лікарня № 2 ст. Київ ДТГО Південно-Західної залізниці» із 2009 до 2015 року. Для виведення прогностично значущих факторів ризику виконали ретроспективний аналіз історій хвороб 421 стаціонарного пацієнта з ФП.

Усіх хворих із постійною формою ФП поділили по групах за ІМТ: до I увійшли 21 пацієнт із нормальним ІМТ, до II – 22 пацієнти із надмірною масою тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м², в середньому 27,3 ± 0,3 кг/м²), III групу становили 32 пацієнти з ОЖ (ІМТ >30 кг/м², в середньому 34,0 ± 0,6 кг/м²). Середній вік обстежених – від 45 до 85 років, в середньому – 63,97 ± 2,59 року. До контрольної групи увійшли 35 практично здорових осіб, зіставних з обстеженими пацієнтами за віком, статтю.

Серед обстежених було 46 чоловіків (61,3 %) та 29 жінок (38,9 %). Групи були зіставними за віком, антропометричними, демографічними характеристиками, тривалістю ФП ($p > 0,05$). Усім хворим визначили основні антропометричні дані в перший день: зріст, маса тіла, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС).

Хворим із постійною формою ФП за шкалою CHA2DS2-VASc2 знайменше 2 бали було рекомендоване постійне приймання антикоагулянтів. Усім пацієнтам перед призначенням антагоніста вітаміну К (АВК) варфарину проводилась коагулограма. Варфарин застосовували одноразово в один і той самий час доби, ввечері в дозі 5 мг. Лабораторний контроль показників коагуляції крові (МНВ) здійснювався на 1, 3, 5, 7, 14, 21 та 30 день. Надалі МНВ визначали один раз на місяць і за потреби поза межами календарного плану за допомогою апарата CoaguChek XS (Roche, Швейцарія) в лабораторії гемостазу кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Під час усіх візитів здійснювалась деталізація нових скарг, симптомів, оцінювання основних показників гемодинаміки, а також щомісячне визначення маси тіла. Корекцію терапії варфарином здійснювали залежно від показника МНВ.

Для оцінювання гемостазіологічного потенціалу визначались рівень фібриногену (ФГ); активований частково-тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий (ПТЧ) і тромбіновий час (ТЧ) – за стандартними коагулологічними методиками, що базувались на вимірюванні часу утворення згустку при штучному внесенні до плазми факторів зсідання крові. Визначення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) базувалося на реєстрації часу появи в досліджуваній плазмі пластівців фібрину після додавання в неї о-фенантроліну. Хагеман-залежний фібриноліз (ХЗФ) оцінювався за

часом ХІІа-залежного еуглобулінового лізису. Методика визначення природних антикоагулянтів – антитромбіну III (АТ-III) та протеїну С (ПС) виконали із застосуванням біохімічного аналізатора «Humalyser Junior» (ФРН).

Усі хворі отримували стандартне лікування згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів і членів Асоціації аритмологів України та робочої групи щодо порушення серцевого ритму. Усім хворим виконали корекцію терапії за основним і супутнім захворюваннями, призначення здійснювали з метою контролю ЧСС.

Статистичне опрацювання даних здійснили із застосуванням ліцензійної програми Statistica 6.0 for Windows SPSS. При нормальному розподілі вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних і залежних вибірок. При розподілі, що відрізнявся від нормального, використовували непараметричні критерії: U критерій Манна-Уїтні – для незалежних вибірок, критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона, Мантеля-Хенселя з обчисленням відношення шансів (OR) і довірчого інтервалу (95 % ДІ) з використанням таблиць 2x2.

Результати та їх обговорення

Аналіз плазмового гемостазу у хворих із постійною формою ФП із різним ІМТ показав: за відсутності статистично значущих змін із боку АЧТЧ як щодо контролю, так і при міжгруповому аналізі, у групі хворих з ОЖ все ж простежується певна тенденція до вкорочення АЧТЧ на 12,6 % як прояву активації внутрішнього шляху згортання крові (табл. 1).

Визначаючи ТЧ, РФМК і ФГ як показники завершального етапу згортання крові фібриноутворення, вірогідним виявились дані щодо вкорочення ТЧ у пацієнтів із постійною формою ФП та ОЖ як щодо контролю, так і до показників пацієнтів із нормальною масою тіла, відповідно на 27,9 % та 21,1 % ($p < 0,05$). Згідно з даними опублікованих досліджень, підвищена концентрація ФГ парадоксально може одночасно виступати фактором як тромботичних ускладнень, так і можливого ризику геморагічної трансформації. Останнім часом усе частіше науковці дискутують щодо підвищення рівня ФГ як незалежного предиктора ризику кровотеч. ФГ як визнаний коагуляційний фактор ризику артеріальних тромбозів може виступати окремим фактором ризику та внутрішньомозкових крововиливів. З одного боку ФГ (як попередник фібрину) є невіддільною складовою тромбу та I фактором згортання крові, з іншого – ФГ бере безпосередню участь у фібринолізі шляхом зв'язування надлишку тромбіну й активації плазміногену, що може зумовлювати потенційний ризик як кровотеч, так і тромбозів. Схожий механізм дії притаманний і для тромбіну. Серед груп, які обстежили, найвищий рівень ФГ відзначений у групі хворих з ОЖ (3,55 ± 0,58 г/л), що було вірогідно вищим щодо контролю на 22,4 % ($p < 0,01$). Суттєвих змін вмісту ФГ у пацієнтів із нормальною та надмірною масою тіла відносно групи контролю не знайдено, міжгрупові відмінності також не виявлені.

Вміст РФМК як проміжних продуктів перетворення фібриногену у фібрин вважається маркером активації

Таблиця 1. Показники згортальної ланки системи гемостазу у хворих на постійну форму ФП різних груп (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Поділ обстежених групами				P
	Контрольна (n = 35)	I (n = 27)	II (n = 34)	III (n = 50)	
АЧТЧ, с	37,99 ± 3,5	39,4 ± 8,8	37,74 ± 7,2	33,74 ± 6,2	P ₁ > 0,05; P ₂ > 0,05; P ₃ > 0,05
ТЧ, с	10,7 ± 0,21	9,78 ± 0,78	9,1 ± 0,88*	7,72 ± 0,9***	P ₁ > 0,05; P ₂ < 0,01 P ₃ < 0,05;
РФМК, г/л×10 ²	3,59 ± 0,34	13,5 ± 7,3***	9,4 ± 6,5**	18,0 ± 5,7***	P ₁ > 0,05; P ₂ > 0,05; P ₃ < 0,001
ФГ, г/л	2,79 ± 0,34	3,19 ± 0,86	3,22 ± 0,31	3,55 ± 0,58**	P ₁ > 0,05; P ₂ > 0,05; P ₃ > 0,05;
МНВ	0,97 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,95 ± 0,01*	0,92 ± 0,02**	P ₁ > 0,05; P ₂ < 0,01; P ₃ < 0,05;

P₁: вірогідність різниці між хворими I та II груп; P₂: вірогідність різниці між хворими I групи та обстеженими III групи; P₃: вірогідність різниці між хворими II групи та хворими III групи; ступінь вірогідності показників щодо обстежених групи контролю; *: p < 0,05.

Таблиця 2. Показники протизгортальної ланки системи гемостазу (фібринолізу та антикоагулянтів) у хворих на ФП різних груп (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Поділ обстежених групами				P
	Контрольна (n = 35)	I (n = 27)	II (n = 34)	III (n = 50)	
ХЗФ, хв	13,2 ± 3,52	16,4 ± 5,8	17,7 ± 7,2	23,7 ± 6,7*	P ₁ > 0,05; P ₂ < 0,05; P ₃ > 0,05
АТ-III, %	89,5 ± 7,37	85,5 ± 13,6*	82,5 ± 11,7*	73,5 ± 9,3*	P ₁ > 0,05; P ₂ > 0,05; P ₃ > 0,05
Протеїн С, %	96,1 ± 3,11	92,4 ± 3,4*	92,7 ± 3,8*	90,1 ± 5,5*	P ₁ > 0,05; P ₂ > 0,05; P ₃ > 0,05

P₁: вірогідність різниці між хворими I та II груп; P₂: вірогідність різниці між хворими I групи та обстеженими III групи; P₃: вірогідність різниці між хворими II та III груп; ступінь вірогідності показників щодо обстежених групи контролю; *: p < 0,05.

згортання крові та процесу фібриноутворення. У нашому дослідженні цей показник виявився збільшеним щодо контролю в усіх досліджуваних групах. Найвищий вміст РФМК, перевищуючи контрольні значення більше ніж у п'ятеро (p < 0,001), був при ОЖ. Під час міжгрупового аналізу пацієнти з ОЖ мали в 1,3 раза (p > 0,05) та в 1,9 раза (p < 0,001) вищі значення РФМК щодо пацієнтів із нормальною та надмірною масою тіла, відповідно у групі з ФП і надмірною масою тіла перевищення РФМК було в 2,6 раза щодо групи контролю. У пацієнтів з ОЖ вказані зміни супроводжувались чималим укороченням ТЧ і збільшенням вмісту ФГ, що свідчить про активацію завершального етапу згортання крові – фібриноутворення. У пацієнтів із ФП та ОЖ вказані зміни супроводжувались вірогідним укороченням МНВ, що відбиває зовнішній шлях згортання крові, вказує на активацію як внутрішнього, так і зовнішнього шляхів гемокоагуляції.

Аналіз протизгортальної системи крові у групах показав, що вміст природних антикоагулянтів (АТ-III та протеїну С) був нижчим у всіх хворих щодо групи контролю, до того ж у групі з ОЖ показники АТ-III та ПС були меншими до групи контролю на 17,9 % та 6,3 % (p < 0,05) відповідно.

Відомо, що наявність постійної форми ФП призводить до пригнічення протизгортальної системи крові на тлі зростання тромбогенного потенціалу, а збільшення ІМТ ще більше погіршує гемостазіологічну рівновагу. Ви-

конаний аналіз показників свідчить, що у пацієнтів з ОЖ ці зміни відбувались на тлі гальмування ХЗФ щодо групи контролю на 44,4 % (p < 0,05). За наявності ОЖ у пацієнтів із ФП пригнічення ХЗФ було в 1,5 раза виразнішим, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла та в 1,3 раза, ніж у пацієнтів із надмірною масою (p < 0,05), що свідчить про чимале пригнічення загального протизгортального потенціалу крові при поєднанні ФП з ОЖ (табл. 2).

Отже, наявність супутнього ОЖ у хворих із ФП супроводжується посиленням прокоагулянтних властивостей крові з вірогідним підвищенням вмісту ФГ і РФМК на тлі виснаження фібринолітичної та антикоагулянтної активності крові, що є відбиттям змін на рівні всіх ланок гемокоагуляції.

Надалі ми проводили визначення тільки МНВ протягом тривалого часу з титруванням варфарину. У поодиноких роботах вивчався дозозалежний ефект варфарину при ОЖ [6]. Але нами не знайдено даних, котрі вказували б на стратифікований підхід до терапії варфарином саме на етапі підбору дози з урахуванням клініко-анамнестичних, антропометричних даних.

Результати визначення рівня МНВ у 1 добу перед початком застосування варфарину продемонстрували певну відмінність показників у хворих різних груп. Виявлена вірогідна різниця з вищим рівнем коагуляції у групі пацієнтів з ОЖ щодо групи з нормальною масою (z = -2,82; p < 0,005) та з надмірною масою тіла (z = -2,10; p < 0,05). На 3 день приймання препарату при ОЖ виявлено схильність

до значно меншого ступеня гіпокоагуляції ($1,70 \pm 0,30$ %) щодо хворих із нормальною ($z = -5,27$; $p < 0,0001$) та надмірною масою тіла ($z = -3,64$; $p < 0,0001$). Натомість у майже половини пацієнтів із нормальною масою тіла (47,6 %) на 3 день приймання препарату МНВ становило понад 3,0.

У обстежених II групи за стабільніших показників після 2-денного приймання варфарину в дозі 5 мг середнє значення МНВ становило $2,55 \pm 0,21$ % (ВШ2,4; 95 % ДІ 1,7–3). 13 пацієнтів потребували корекції дози, з них 27,3 % – зниження дози через надмірну гіпокоагуляцію. Швидше досягнуто «терапевтичне вікно» у хворих із постійною формою ФП і надмірною масою тіла, а серед пацієнтів III групи цільовий рівень МНВ протягом указаного періоду не досягнутий (МНВ – $1,70 \pm 0,05$ %), що вимагало підвищення дози варфарину до $5,64 \pm 0,07$ мг.

На 5 добу через значну гіпокоагуляцію в I групі виникла необхідність корекції дози варфарину. Добова потреба варфарину у I групі була нижчою порівняно з II групою ($3,72 \pm 0,20$ мг проти $4,51 \pm 1,12$ мг; $z = -2,28$; $p < 0,05$). Доза варфарину для пацієнтів III групи становила на 5 добу $5,86 \pm 0,65$ мг ($p < 0,05$). Вірогідна відмінність щодо дозування виявилась і на 7 добу між хворими I та II груп (відповідно $3,34 \pm 0,91$ мг проти $4,31 \pm 1,20$ мг, $p < 0,05$), III групи – $5,94 \pm 0,73$ мг до обох груп ($p < 0,05$).

Встановили наявність кореляційних зв'язків між ОТ, ІМТ і необхідною дозою варфарину для досягнення цільових значень МНВ. У більшості хворих ОЖ супроводжується метаболічними порушеннями, змінюючи метаболізм препаратів. Сама жирова клітковина як ендокринний орган сприяє гіперкоагуляції. Дані, що одержали, свідчать про чималий вплив жирової тканини на підбір терапії. Отже, саме ІМТ відіграє роль у прогнозі щодо ефективності антикоагулянтного ефекту та подальшої корекції варфарину у хворих із неклапанною ФП, що підтверджується результатами досліджень [7].

Під час динамічного спостереження всім хворим відповідно до рекомендацій контроль коагуляції здійснювався 1 раз в місяць. Рівень МНВ за межами 2,0–3,0 на 31 день спостереження мали 19 % хворих I групи, 15,6 % хворих III групи та лише 9,1 % хворих II групи. У пацієнтів із надмірною масою показник МНВ частіше перебував у межах цільових значень. Серед хворих I групи частіше показник перевищував значення 3,0, що може підвищувати ризик кровотеч, хоча згідно зі шкалою HAS-BLED у цієї групи пацієнтів виявлені нижчі бали ризику. Серед хворих III групи показник МНВ частіше, не досягаючи значень 2,0, свідчив про тромбоемболічний ризик.

Варто відзначити, що нещодавно опубліковані дані свідчать про високий ризик виникнення кровотеч не тільки в діапазоні МНВ 2,0–3,0, але й частим виходом МНВ <2,0. Отримані дані, можливо, пояснюються більш лабільною коагуляцією крові [8]. Слід з обережністю стратифікувати ризик кровотеч у цих хворих.

Для виведення найбільш прогностично значущих факторів впливу на розвиток малих кровотеч здійснили аналіз за допомогою методу множинної регресії обстежених пацієнтів щодо демографічних, антропометричних показників, наявності коморбідної патології. Встановили найбільш прогностичні значущі чинники, котрі мали визначальний вплив на дозу варфарину на 5 добу лікування, ними виявились: стать, зріст, ІМТ, ОТ, із супутніх

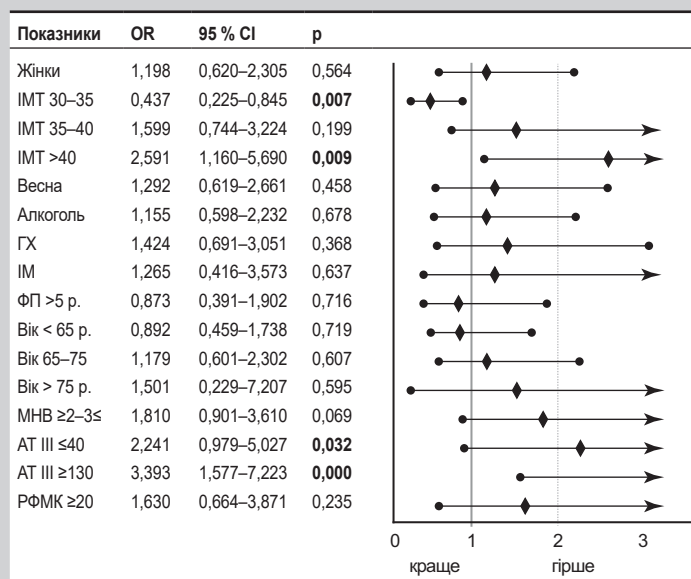


Рис. 1. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів із постійною формою ФП та ожирінням.

станів – наявність ЦД типу 2, перенесений інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, а також вживання алкоголю понад однієї унції (30 г) ≥ 3 разів на тиждень. З урахуванням цих показників розробили прогностичну модель, що показує необхідну для досягнення цільових рівнів МНВ дозу варфарину, яка мала такий вигляд: доза варфарину = $0,23 * \text{стать} - 0,04 * \text{вік} - 0,05 * \text{маса} + 0,04 * \text{зріст} + 0,25 * \text{ІМТ} + 0,015 * \text{ОТ} + 0,28 * \text{СУП ЗАХВ} - 28,55$.

Але після вилучення з моделі менш інформативних показників, отримали остаточну формулу для прогнозування дози варфарину, яка має такий вигляд: доза варфарину = $0,097 * \text{ІМТ} - 0,03 * \text{вік} + 0,30 * \text{СУП ЗАХВ} + 0,02 * \text{ОТ} + 1,88$.

Ця формула протестована при призначенні варфарину 30 хворим із постійною формою ФП. За період спостереження тільки у 3 пацієнтів значення МНВ виходило за межі цільового рівня 2,0–3,0, що потребувало незначної корекції дози варфарину. При цьому в жодному випадку не фіксувались геморагічні ускладнення. Отже, виведена формула є репрезентативною щодо визначення оптимальної дози варфарину з урахуванням прогностично значущих показників хворого, в ній враховані доступні та легко відтворювані у клінічній практиці параметри.

З огляду на те, що на тлі терапії варфарином протягом року виникають великі кровотечі від 0,2 до 5,2 %, серед них фатальні кровотечі становлять 0,07 до 0,7 %, у 15 % – малі кровотечі; здійснили аналіз малих кровотеч у кожній групі хворих окремо. Так, виявлені вірогідні фактори ризику кровотеч у пацієнтів із нормальною масою тіла: пори року, МНВ за межами 2,0–3,0 % та АТ-III ≥ 130 % (на тлі постійного приймання варфарину) (рис. 1, 2).

У групі хворих із постійною формою ФП, нормальною масою тіла вірогідно частіше виникали кровотечі у весняний період порівняно з іншими сезонами року ВШ 2,23 при 95 % ДІ 1,06–4,65 ($p < 0,019$). Також отримані вірогідні дані про підвищення ризику кровотеч при виході МНВ

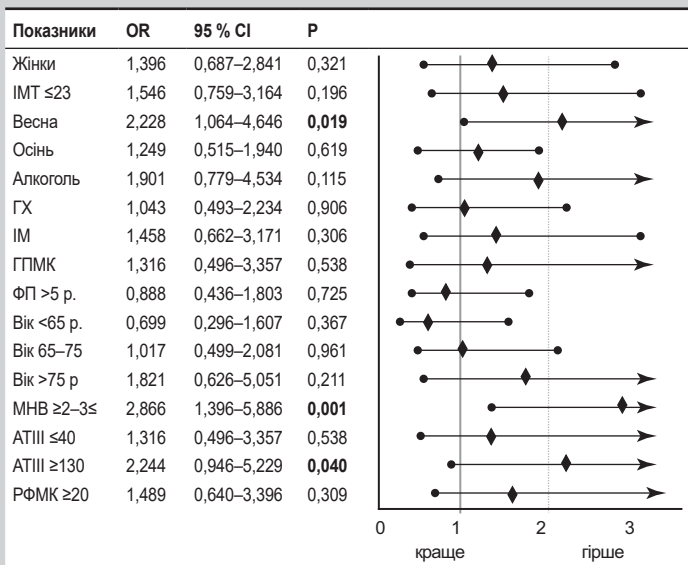


Рис. 2. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів із постійною формою ФП і нормальною масою тіла.

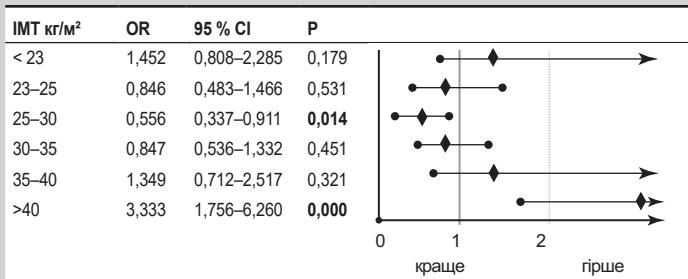


Рис. 3. Прогностична модель відношення шансів малих кровотеч у пацієнтів із ФП залежно від ІМТ.

за межі цільових рівнів (ВШ 2,87 при 95 % ДІ 1,39–5,89; $p < 0,001$). При лабораторному контролі коагуляційної ланки гемостазу пацієнтів із нормальною масою тіла та постійною формою ФП, які приймали варфарин, виявлено вірогідне збільшення ВШ кровотеч при значеннях АТ-ІІІ ≥ 130 % ВШ 2,24 при 95 % ДІ 0,95–5,23 ($p < 0,040$).

Для діагностичного уточнення зв'язку між ІМТ і кровотечами в пацієнтів з ОЖ виконали внутрішньогруповий розподіл. Група з ІМТ >40 кг/м² виявилась із найбільш підвищеним ризиком кровотеч (ВШ 2,59 при 95 % ДІ 1,16–5,69; $p < 0,009$). Отже, чимале підвищення ІМТ може розглядатись, як окремий предиктор можливих кровотеч, що потребує найсуворішого контролю МНВ і рекомендацій зі зниження маси тіла (рис. 3).

Так, аналізуючи антикоагуляційний потенціал як фактор можливих кровотеч, виявили вірогідний ризик при зменшенні АТ-ІІІ <40 на початку лікування (ВШ 2,24 при 95 % ДІ 0,98–5,03; $p < 0,032$). Найвищі відношення шансів малих кровотеч виявлені в пацієнтів з ІМТ >40 кг/м² при постійній формі ФП (ВШ 3,33 при 95 % ДІ 1,76–6,26; $p < 0,000$). Отже, нами виділено найбільш прогностично значущі рівні ІМТ щодо шансів розвитку малих кровотеч у пацієнтів із постійною формою ФП при терапії варфарином, що дає змогу віднести пацієнтів з ІМТ >40 кг/м²

до групи високого ризику, а з ІМТ <40 кг/м² – до помірно підвищеного ризику малих кровотеч.

Висновки

1. При збільшенні ІМТ присутність постійної форми ФП, призводячи до пригнічення протизгортальної системи крові, її виснаження зі зростанням тромбогенного потенціалу ще більшою мірою погіршує гемостазіологічну рівновагу. Наявність супутнього ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) супроводжується інтенсивнішим механізмом протромбіназного утворення згустку, поєднується з найвиразнішим збільшенням активності гемокоагуляції як за внутрішнім, так і зовнішнім шляхом (вкорочення ТЧ, МНВ) на тлі максимального пригнічення фібринолітичного та антитромбінового потенціалу крові. Незалежно від підвищеного вмісту ФГ серед усіх обстежених процесами активації останньої ланки гемокоагуляції та визначається тромбогенний потенціал. Незалежно від маси тіла збільшення вмісту РФМК більшою мірою саме простежується при ОЖ.

2. У пацієнтів із надмірною масою тіла виявляються найменші відхилення в системі згортальної ланки системи гемостазу. РФМК, хоча й перевищують нормальні значення, але є нижчими в пацієнтів із ФП із нормальною масою тіла.

3. Досягнення цільових рівнів МНВ при титруванні варфарину у хворих із ФП пов'язано з антропометричними особливостями: для підтримання МНВ у межах 2,0–3,0 пацієнта з ожирінням потребують удвічі ($p < 0,05$) вищу дозу препарату, яка перевищує таку у хворих без ожиріння та тривалішого титрування варфарину.

4. Найбільш діагностично значущими коагуляційними факторами ризику розвитку тромботичних ускладнень у хворих із ФП і супутнім ожирінням можна вважати показник МНВ $<0,8$ перед призначенням варфарину (ВШ 2,87; $p < 0,01$), утримання МНВ у межах $<2,0$ протягом 5 днів застосування варфарину (ВШ 2,3; $p < 0,001$), рівень АТ ІІІ перед початком лікування <65 % (ВШ 3,9; $p < 0,01$), активність ХІІа-залежного фібринолізу >30 хв (ВШ 2,8; $p < 0,01$).

5. Прогностично значущими факторами ризику виникнення малих кровотеч у пацієнтів із ФП і супутнім ожирінням на тлі приймання варфарину є ІМТ ≥ 40 кг/м² (ВШ 2,59, $p = 0,009$), рівень АТ ІІІ ≤ 40 % (ВШ 2,24, $p < 0,032$) та ≥ 130 % (ВШ 3,39, $p < 0,0001$), натомість у хворих із ФП і нормальною масою тіла кількість малих кровотеч збільшується у весняний період року (ВШ 2,29, $p < 0,019$), а також при варіабельності МНВ за межами 2,0–3,0 (ВШ 2,87, $p < 0,001$) та рівні АТ ІІІ ≥ 130 % (ВШ 2,24, $p < 0,040$).

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні прогностичного значущих факторів ризику профілактики тромбоемболічних, геморагічних ускладнень у пацієнтів із ФП і різною масою тіла та можливості фармакологічної корекції антикоагулянтної терапії з врахуванням цих факторів.

Список літератури

[1] Куликов В. А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В. А. Куликов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11. – №2. – С. 16–24.

- [2] Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е. В. Шлякто, С. В. Недогода, А. О. Баранова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №4(132). – С. 7–13.
- [3] Better prognosis for overweight and obese patients with CVD (the «obesity paradox») / C. J. Lavie, P. A. McAuley, T. S. Church et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – P. 1345–54.
- [4] Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin / A. A. Ogunsua, S. Touray, J. K. Lui et al. // *J Thromb Thrombolysis*. – 2015. – №4(4). – P. 494–498.
- [5] Badimon L. Hypercoagulability and atrial fibrillation: a two-way road? / L. Badimon, J. Cubedo // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38(1). – P. 51–52.
- [6] Характеристики периода титрации дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Взаимосвязь с клиническими факторами / Ю. Г. Шварц, Е. Л. Артанова, Е. В. Салеева, И. М. Соколов // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – №11-3. – С. 585–589.
- [7] Оринчак М. А. Динаміка показників системи гемостазу під впливом антиагрегантного лікування у хворих на фібриляцію передсердь при метаболічному синдромі / М. А. Оринчак, М. М. Василечко // *Буковинський медичний вісник*. – 2014. – Т. 18. – №2. – С. 81–85.
- [8] Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score / S. Apostolakis, R. Sullivan, B. Olshansky et al. // *Chest*. – 2013. – Vol. 144(5). – P. 1555–63.

References

- [1] Kulikov, V. A. (2012) Fremingemskoe issledovanie serdca: 65 let izucheniya prichin ateroskleroza [Fremingham Heart Study: 65 years of study of the causes of atherosclerosis]. *Vestnyk Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 11(2), 16–24. [in Russian].
- [2] Shlyakhto, E. V., Nedogoda, S. V., Konradi, A. O., Baranova, E. I., Fomin, V. V., Vertkin, A. L., & Chumakova, G. A. (2016) Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению [The concept of novel national clinical guidelines on obesity]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, 4(132), 7–13. [in Russian].
- [3] Lavie, C. J., McAuley, P. A., Church, T. S., Milani, R. V., & Blair, S. N. (2014) Better prognosis for overweight and obese patients with CVD (the «obesity paradox»). *J Am Coll Cardiol*, 63, 1345–54. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.022.
- [4] Ogunsua, A. A., Touray, S., Lui, J. K., Ip, T., Escobar, J. V., & Gore, J. (2015) Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin. *J Thromb Thrombolysis*, 40(4), 494–498. doi: 10.1007/s11239-015-1226-2.
- [5] Badimon, L., & Cubedo, J. (2017) Hypercoagulability and atrial fibrillation: a two-way road? *Eur. Heart J.*, 38(1), 51–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehw108.
- [6] Shvarts, Y. G., Artanova, E. L., Saleeva, E. V., & Sokolov, I. M. (2011) Характеристики периода титрации дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Взаимосвязь с клиническими факторами [Characteristics of the period dose titration warfarin in patients with atrial fibrillation. relationship with clinical factors]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 11(3), 585–589. [in Russian].
- [7] Orynchak, M. A., & Vasylechko, M. M. (2014) Динаміка показників системи гемостазу під впливом антиагрегантного лікування у хворих на фібриляцію передсердь при метаболічному синдромі [Dynamic parameters of homeostasis under the influence of antiaggregant treatment in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 18(2), 81–85. [in Ukrainian].
- [8] Apostolakis, S., Sullivan, R., Olshansky, B., & Lip, G. (2013) Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score. *Chest*, 144(5), 1555–63. doi: 10.1378/chest.13-0054.

Відомості про авторів:

Ковбаснюк Ю. В., асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
 Нетяженко В. З., член-кор. НАМН України, д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
 Мальчевська Т. Й., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
 Пленова О. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Ковбаснюк Ю. В., ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Нетяженко В. З., член-кор. НАМН Украины, д-р мед. наук, профессор каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Мальчевская Т. И., д-р мед. наук, профессор каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Пленова О. Н., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Information about authors:

Kovbasniuk Yu. V., assistant, Department of propaedeutic of internal medicine #1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Netiazhenko V. Z., professor, Department of propaedeutic of internal medicine #1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Malchevska T. I., professor, Department of propaedeutic of internal medicine #1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Plenova O. M., Assistant, Department of propaedeutic of internal medicine #1, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 29.05.2017

Після доопрацювання / Revised: 12.06.2017

Прийнято до друку / Accepted: 07.07.2017