

Факторы риска рецидивирующих кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения у больных, длительно принимающих варфарин

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС» МИНЗДРАВА РОССИИ Институт Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова, г. Москва
О.В. Морева, Е.С.Кропачева, А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева и Е.П. Панченко

Актуальность

- Варфарин остаётся широко применяемым препаратом несмотря на появление новых пероральных АКГ, а при некоторых патологиях ему нет альтернативы
- Индивидуальные особенности пациентов, влияние многих эндогенных и экзогенных факторов определяют узкое терапевтическое окно варфарина, которое является причиной часто неадекватно создаваемой антикоагуляции и связанных с нею осложнений
- Основная проблема, ограничивающая лечение варфарином, – кровотечения
- По данным разных исследований частота всех кровотечений составляет 9,0 - 26,5%. На большие геморрагии приходится 0,3-7,2% в год (Кропачева Е. С., Панченко Е. П., Petersen P., Ezekowitz M.D., Fihn S.D., Copland M., Hylek E.M., Connolly S.J., Patel M.R., Granger C.B.)
- Наши предыдущие исследования показали, что у пациентов, длительно принимающих варфарин, доля рецидивирующих малых кровотечений при терапевтических значениях международного нормализованного отношения –МНО составляет около 30%. Причина их возникновения до сих пор не выявлена
- Варфарин не оказывает непосредственное фибринолитическое действие, однако динамическое наблюдение за размерами тромбов в ушке левого предсердия у больных с ФП [Кропачёва Е.С.] и у пациентов с ТГВ [Воробьева Н.М.] продемонстрировало возможность лизиса тромбов на фоне терапии варфарином

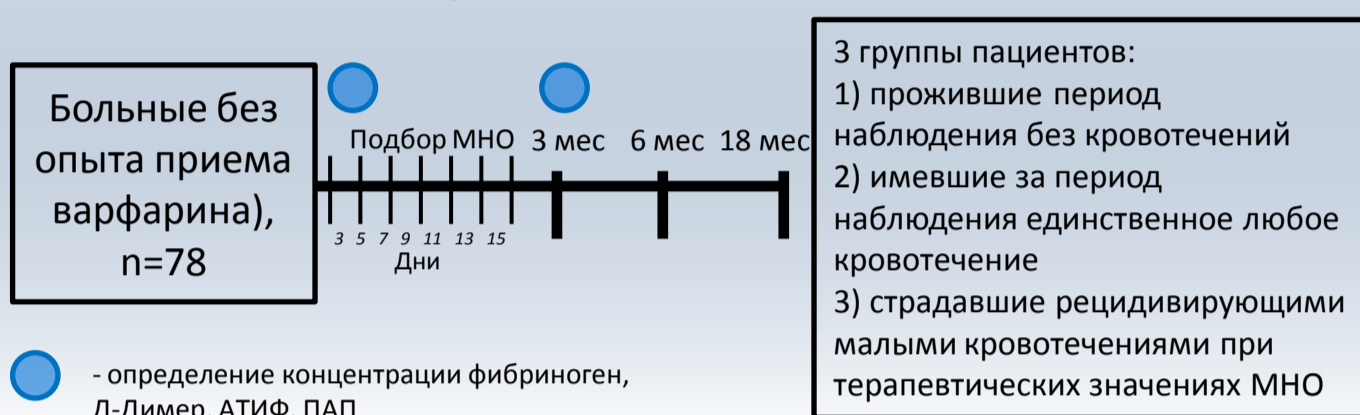
Целью нашего исследования было изучить показатели, характеризующие фибринолиз, у больных, длительно получающих варфарин, и оценить их значение в отношении риска развития рецидивирующих кровотечений, возникающих при терапевтических значениях МНО

Задачи исследования

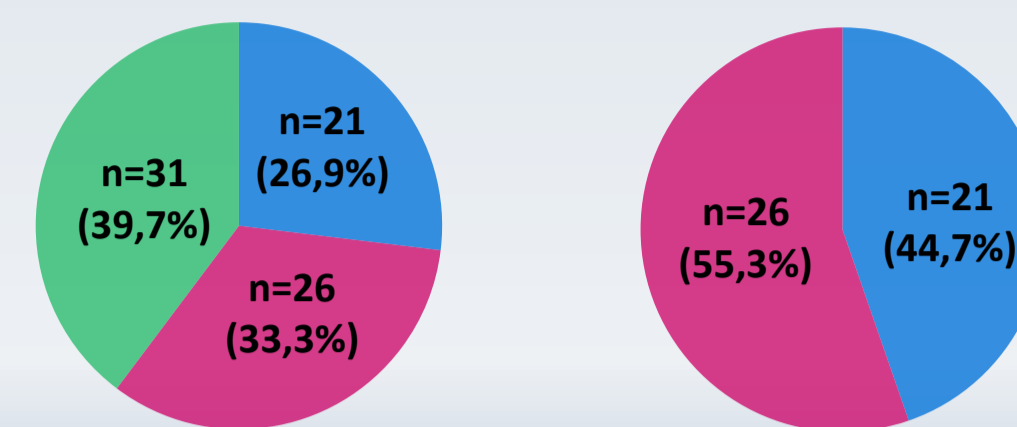
На основании проспективного наблюдения за больными, длительно принимающими варфарин, изучить:

- 1) влияние варфарина на показатели, характеризующие свертывающую систему крови (Д-димер, фибриноген) и фибринолиз (активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ), плазмин- α 2-антиплазмин (ПАП));
- 2) связь показателей фибринолиза с риском развития кровотечений

Протокол исследования



Структура кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин



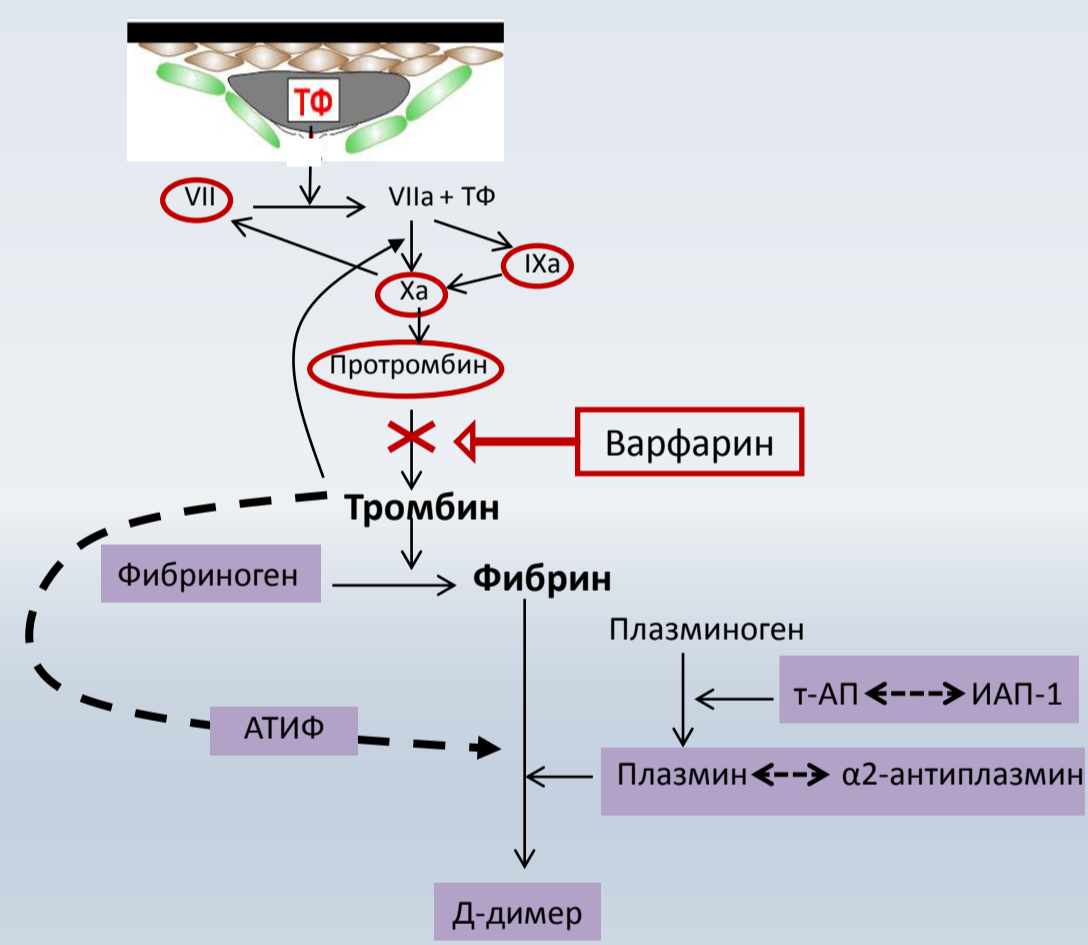
- Больные, имевшие за период наблюдения единственное любое кровотечение
- Больные, страдавшие рецидивирующими малыми кровотечениями при терапевтических значениях МНО
- Больные без кровотечений

Клиническая характеристика, включенных в исследование больных, n=78

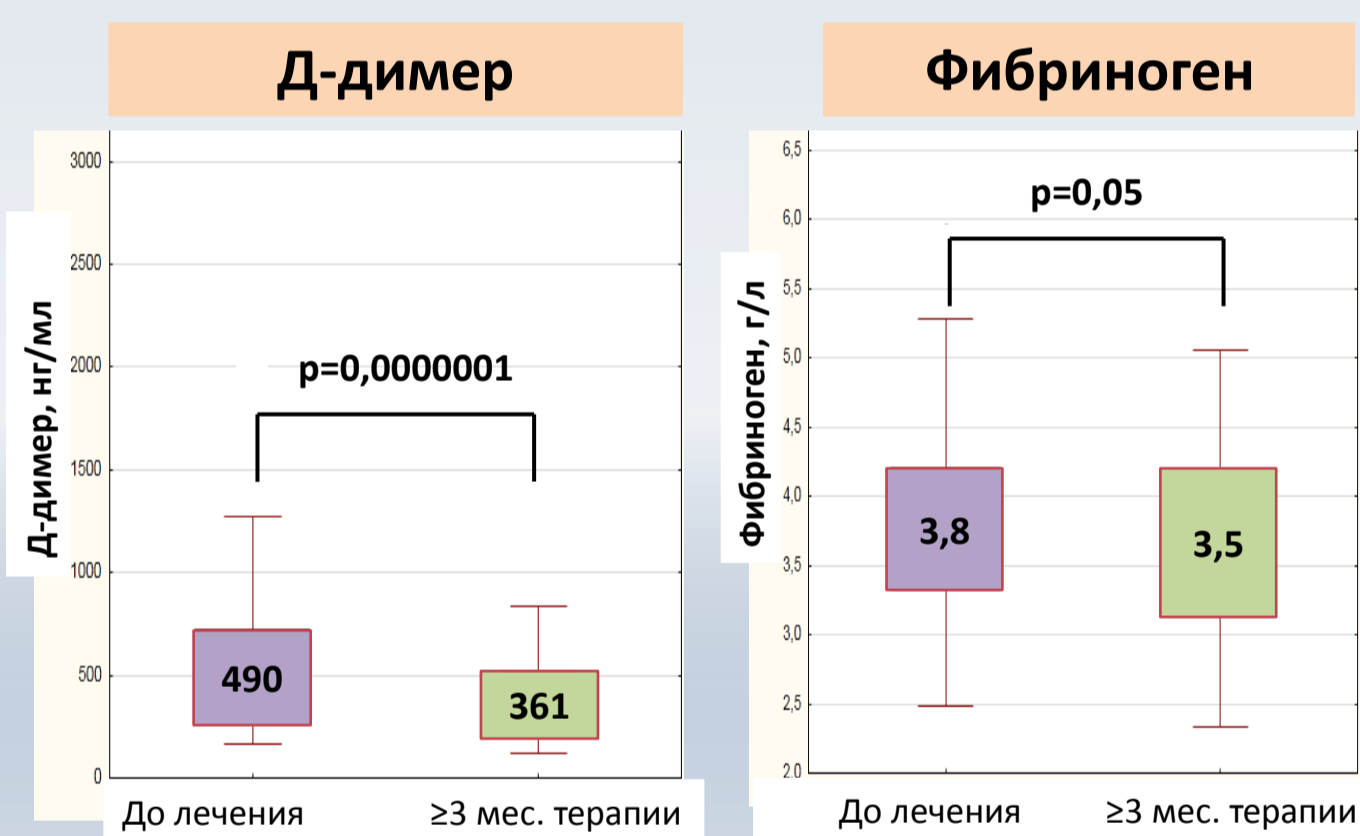
Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	40/38 (51,3/48,7)
Период наблюдения, мес	13,1±4,2
Средний возраст, годы	64,3±12,2
Показатель ТТТ, %	71,5±19,9
Показания к назначению варфарина	
ФП, n (%)	63 (80,8)
Средняя оценка по CHA2DS2-VASc, баллы	4,1±1,7
ТГВ и/или ТЭЛА, n (%)	5 (6,4)
Другие показания, n (%)*	10 (12,8)
Гипертоническая болезнь, n (%)	71 (91,0)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	42 (53,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	20 (25,6)
ЧКВ и/или КШ в анамнезе >6 мес назад, n (%)	23 (29,5)
Транзиторная ишемическая атака/инсульт, n (%)	15 (19,2)
ХСН I—III ФК по NYHA, n (%)	27 (34,6)
Сахарный диабет, n (%)	15 (19,2)
Снижение СКФ (СКД-EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	19 (24,4)

* — тромбоз левого желудочка, механический клапан сердца, пациенты с ранними осложнениями ЧКВ и КШ (закрытие шунтов, стентов), уровнем липопротеина (а) более 100 мг/дл, врожденными тромбофилиями (4G/4G PAI) и низким риском кровотечений

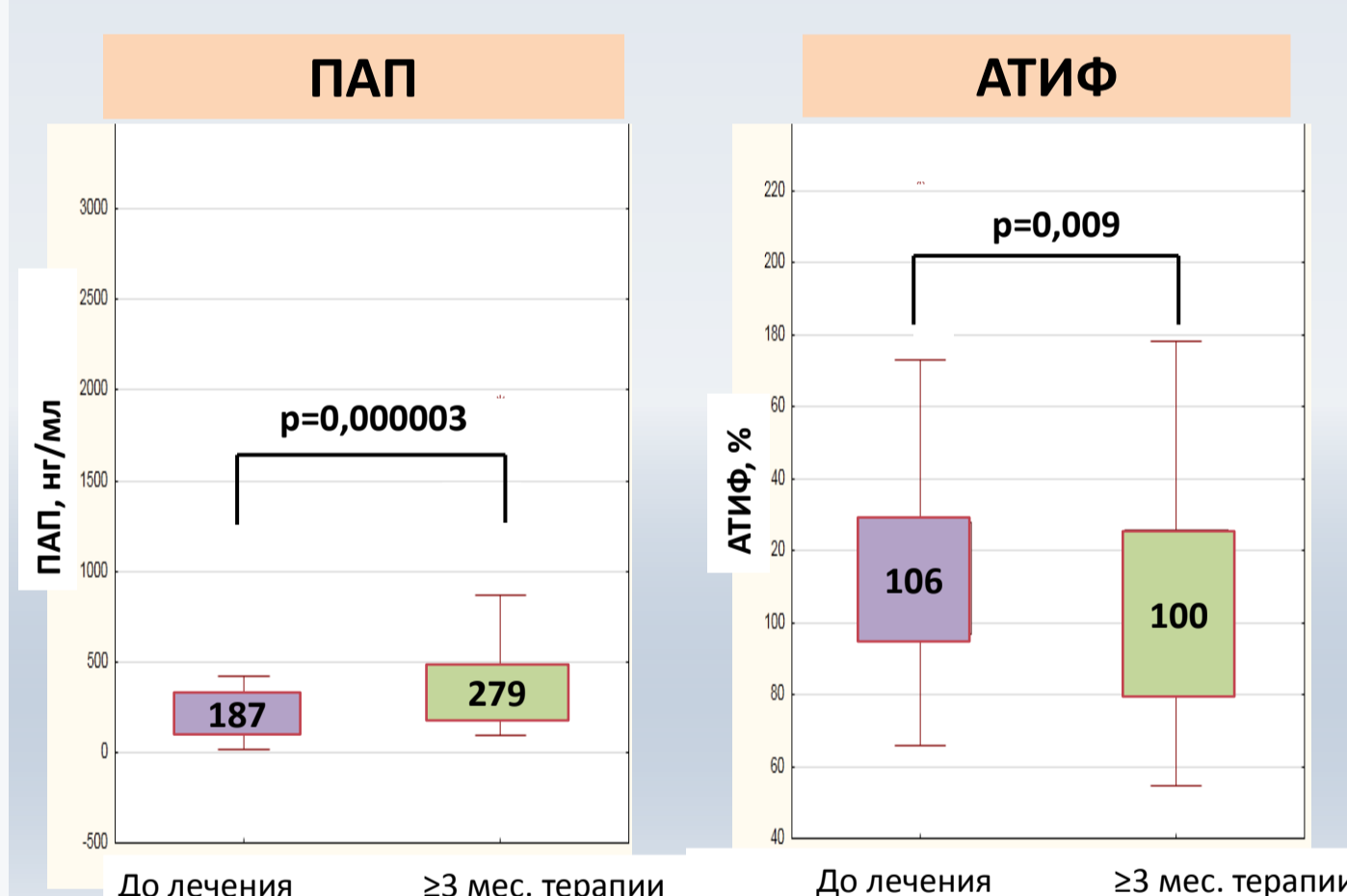
Варфарин и система фибринолиза



Динамика показателей свертывающей системы крови на терапии варфарином у больных со значением ТТТ > 65% box-and-whiskers diagram Me (25%;75%)



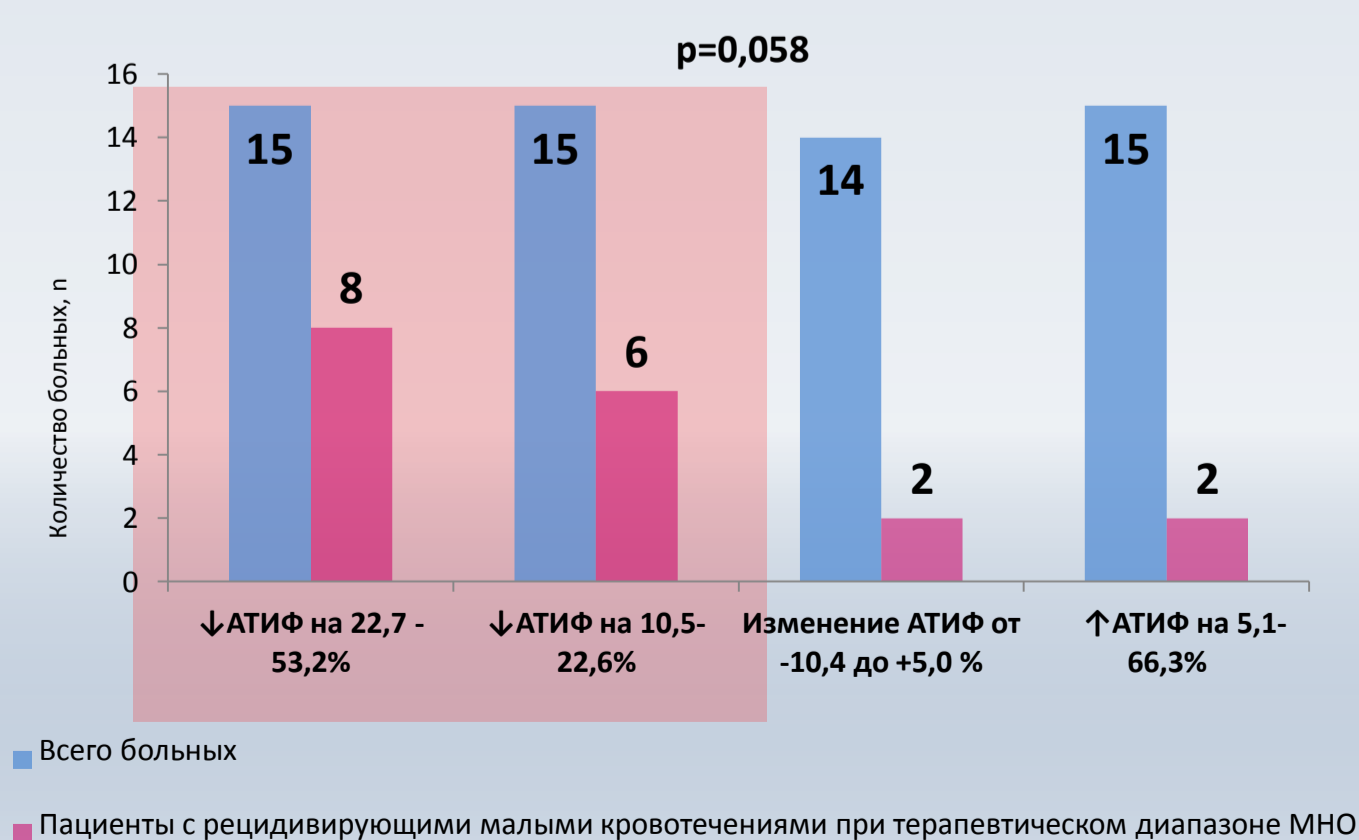
Динамика показателей системы фибринолиза на терапии варфарином у больных со значением ТТТ > 65% box-and-whiskers diagram Me (25%;75%)



Характеристика пациентов, принимающих варфарин, в зависимости от наличия малых рецидивирующих кровотечений при терапевтических значениях МНО (однофакторный анализ)

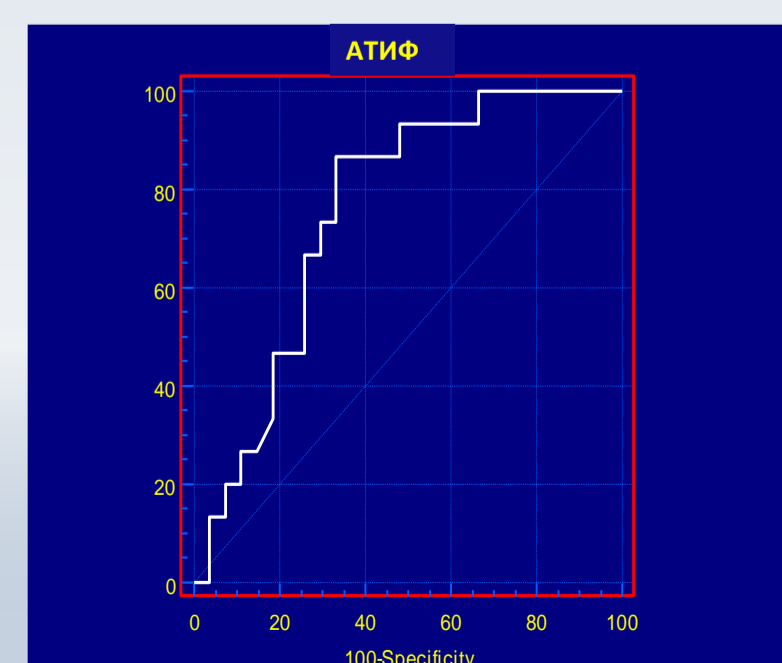
Характеристика	Больные без рецидивирующих кровотечений, n=41	Больные с малыми рецидивирующими кровотечениями при терапевтических значениях МНО, n=18	p
Женщины, n (%)	19 (46,3)	9 (50,0)	1,0
Возраст более 75 лет, n (%)	7 (17,1)	2 (11,1)	1,0
Гипертоническая болезнь, n (%)	36 (87,8)	17 (94,4)	1,0
Нестабильный уровень АД, n (%)	5 (12,2)	4 (22,2)	0,3
Кровотечения в анамнезе, n (%)	2 (4,9)	3 (16,7)	0,3
Лабильное МНО, n (%)	10 (24,4)	8 (44,4)	0,4
Анемия легкой степени тяжести, n (%)	2 (4,9)	1 (5,6)	1,0
ТИА и/или ИМБ, n (%)	6 (14,6)	4 (22,2)	0,7
Язвенная болезнь желудка, вне обострения, n (%)	4 (9,8)	4 (22,2)	0,4
Эрозивный гастрит, в стадии ремиссии, n (%)	8 (19,5)	7 (38,9)	0,4
Хронический геморрой, n (%)	5 (12,2)	4 (22,2)	0,5
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	0 (0,0)	4 (22,2)	0,01
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) < 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	1 (2,4)	3 (16,7)	0,1
Сахарный диабет, n (%)	10	2 (11,1)	0,5
Трехкомпонентная антитромботическая терапия (аспирин+клопидогрел+варфарин), n (%)	4 (9,8)	4 (22,2)	0,4
Двухкомпонентная антитромботическая терапия (варфарин + аспирин/ клопидогрел), n (%)	10 (24,4)	6 (33,3)	0,8
Гастропротективная терапия, n (%)	8 (19,5)	4 (22,2)	1,0
Прием НПВС, n (%)	0 (0,0)	2 (11,1)	0,1
Прием слабительных препаратов, n (%)	1 (2,4)	3 (16,7)	0,1

Распределение больных с рецидивирующими кровотечениями в зависимости от динамики АТИФ



Наибольшее количество рецидивирующих малых кровотечений при терапевтическом диапазоне МНО случилось у больных с наибольшим снижением АТИФ

Диагностическая значимость снижения уровня АТИФ у больных с малыми рецидивирующими кровотечениями при терапевтическом диапазоне МНО (ROC анализ)



- Снижение АТИФ на терапии варфарином более чем на 15,5% от исходного уровня ассоциируется с развитием малых рецидивирующих кровотечений при терапевтическом диапазоне МНО
- чувствительность 87%
 - специфичность 67%
 - площадь под кривой 0,75
 - 95% ДИ 0,6-0,9
 - p=0,029

Факторы риска развития рецидивирующих малых кровотечений у больных, принимающих варфарин, со значением ТТТ > 65% (дискриминантный анализ)

Показатель	F	p
Снижение уровня АТИФ от исходного уровня $\geq 15,5\%$	13,1	0,0006
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60мл/мин/1,73 м ²	11,2	0,001
Прием НПВС	4,2	0,045

Выводы

- Рецидивирующие малые кровотечения при терапевтических значениях международного нормализованного отношения отмечаются у 33% больных, длительно принимающих варфарин, и составляют 55% от всех развившихся кровотечений
- Длительная терапия варфарином уменьшает активацию свертывания крови, что подтверждается снижением содержания фибриногена и Д-димера, а также активирует эндогенный фибринолиз, о чём свидетельствует увеличение комплекса плазмин- α 2-антиплазмин
- Впервые установлено, что адекватная терапия варфарином снижает содержание активируемого тромбином ингибитора фибринолиза
- Факторами риска малых рецидивирующих кровотечений у больных, длительно принимающих варфарин, наряду со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) ≤ 60 мл/мин/1,73м², одновременным приемом НПВС оказалось снижение содержания АТИФ на терапии варфарином $\geq 15,5\%$