

УДК 616.126.3-77:615.273.53]-07

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Е. В. ГОРБУНОВА, Ю. Н. ОДАРЕНКО, С. Е. МАМЧУР, Н. Г. КУДРЯВЦЕВА, Р. Р. САЛАХОВ

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

**Цель.** Повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца путем разработки и внедрения комплекса, основанного на последовательности восстановления синусового ритма после одномоментного протезирования митрального клапана и процедуры «Лабиринт», фармакогенетическом подходе к выбору антикоагулянтов и внедрении обучающей программы.

**Материалы и методы.** За 2008–2013 гг. обследовано 525 больных с протезами клапанов сердца. Первая группа (n=118) пациентов приняла участие в разделе работы, посвященном стратегии восстановления синусового ритма, вторая группа (n=249) участвовала при оценке эффективности обучающей программы, третья (n=216) – в разделе исследования по применению фармакогенетической чувствительности к варфарину. Больным проведены операции в условиях ИК по коррекции клапанной патологии, использовали геномные методы исследования, оценку данных ультразвукового исследования внутрисердечной гемодинамики.

**Результаты.** Применение одномоментной коррекции порока митрального клапана и процедура «Лабиринт» в 61,8 % случаев обеспечивало восстановление синусового ритма; плановая электроимпульсная терапия, проводимая через 1,5 месяца после операции на сердце, увеличивала возможность восстановления синусового ритма у 84,8 % больных; применение катетерной радиочастотной абляции через 6 месяцев после операции на сердце в 100 % случаях способствовало восстановлению синусового ритма у пациентов с биологическими протезами и обеспечивало отмену варфарина. Применение фармакогенетического подхода в раннем послеоперационном периоде привело к уменьшению в 2 раза сроков подбора терапевтической дозы варфарина и увеличению на 25,2 % времени терапевтического диапазона гипокоагуляции. Использование обучающей программы, основанной на преемственности стационарного и амбулаторного этапов, позволило через 2 года после протезирования клапанов сердца в 1,8 раза снизить риск тромботических и в 2,6 раза – геморрагических осложнений.

**Заключение.** Применение комплексного подхода, включающего последовательное восстановление синусового ритма, информационно-мотивационный и фармакогенетический подходы, способствуя улучшению качества контроля терапии варфарином, повышению информированности, приверженности к лечению, обеспечивает уменьшение геморрагических и тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** протезированные клапаны сердца, синусовый ритм, обучение пациентов, фармакогенетическое тестирование.

## IMPROVING EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

E. V. GORBUNOVA, YU. N. ODARENKO, S. E. MAMCHUR, N. G. KUDRYAVTSEVA, R. R. SALAHOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

**Purpose.** To improve efficiency and safety of anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves by developing and implementing original approaches: 1) sinus rhythm restoration after simultaneous mitral valve replacement with maze procedure, 2) pharmacogenetics approach for individual choice of anticoagulants, and 3) the implementation of patient education program.

**Materials and methods.** 525 patients with prosthetic heart valves were included in the study using cluster sampling in the period from 2008–2013. Group 1 (n=118) patients underwent the study aimed at assessing the restoration of sinus rhythm using original approaches, Group 2 (n=249) patients were included in the study aimed at assessing the efficiency of education program, and Group 3 (n=216) patients were included in the study aimed at assessing the efficiency of pharmacogenetics-based warfarin therapy. All patients underwent on-pump heart valve replacement. Genomic methods as well as non-invasive ultrasound monitoring of intracardiac hemodynamic parameters were used in the study.

**Results.** Simultaneous mitral valve replacement with maze procedure resulted in the restoration of sinus rhythm in 61,8 % of cases; scheduled cardioversion 1,5 months after cardiac surgery ensured sinus rhythm restoration in 84,8 % of patients, and radiofrequency catheter ablation in patients with biological prosthetic heart valves 6 months after cardiac surgery allowed both sinus rhythm restoration and warfarin withdrawal. The introduction of pharmacogenetic approach to warfarin dosing in the early postoperative period resulted in a 2-fold reduction in the time of warfarin dose adjustment and a 25,2 % increase of the therapeutic range of anticoagulation level. The implementation of training program based on the continuity of inpatient and outpatient care allowed decreasing 1,8-fold the risk of thrombotic

complications and 2,6-fold hemorrhagic complications 2 years after heart valve replacement. The introduction of the strategy aimed at the improvement of efficiency and safety of warfarin therapy demonstrated the benefits of biological heart valve replacement and the feasibility of an integrated approach.

**Conclusion.** The introduction of the integrated approach composed of the strategies for sinus rhythm restoration, information and motivational approach, and pharmacogenetic approach, ensures a reduction in hemorrhagic and thrombotic complications, improving quality control for warfarin therapy, awareness, and treatment adherence.

**Key words:** prosthetic heart valves, sinus rhythm, patient education, pharmacogenetic testing.

Пациенты с протезированными клапанами сердца (ПКС) нуждаются в длительной или пожизненной антикоагулянтной терапии (АКТ) при механических протезах и в первые три месяца после имплантации биологических протезов при отсутствии факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), основным из которых является фибрилляция предсердий (ФП). В связи с этим, первоочередной задачей достижения эффективности и безопасности АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца является восстановление синусового ритма (СР). Проведение одномоментной хирургической коррекции порока митрального клапана и процедуры «Лабиринт» в 65–80 % случаях [1, 2] способствует восстановлению СР, но не исключает возможность рецидива ФП [3, 4].

Не менее важной задачей в повышении эффективности и безопасности АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца является возможность использования фармакогенетического подхода. Выявление полиморфных вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 при фармакогенетическом тестировании (ФГТ) чувствительности к варфарину, клинико-демографических данных позволяет назначить антикоагулянт в индивидуально подобранных дозировках в раннем послеоперационном периоде [5, 6]. С течением времени на эффективность и безопасность АКТ влияют: регулярный и правильный контроль свертывающей системы крови, особенности пищевого и лекарственного взаимодействия варфарина, низкая информированность и приверженность к лечению. Коррекция данных факторов – один из возможных путей оптимизации длительного приема варфарина, профилактики кровотечений и ТЭО. Именно на устранение этих факторов может быть направлена обучающая программа.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность настоящего исследования, целью которого являлась разработка единой стратегии повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца.

В исследовании оценивалась эффективность последовательного восстановления синусового ритма после одномоментной хирургической коррекции порока сердца и фибрилляции предсердий – протезирования митрального клапана и про-

цедуры «Лабиринт». Рассматривались результаты применения фармакогенетического подхода для повышения безопасности и эффективности АКТ у пациентов с искусственными клапанами сердца. Проведен анализ эффективности обучающей программы для пациентов с протезами клапанов сердца.

### Материал и методы

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, директор – профессор О. Л. Барбараш) в период 2008–2013 гг. Обследовано 525 больных с протезами клапанов сердца. Первая группа (n=118) пациентов приняла участие в разделе работы, посвященном стратегии восстановления СР, вторая группа (n=249) участвовала при оценке эффективности обучающей программы, третья (n=216) – в разделе исследования по применению ФГТ чувствительности к варфарину в раннем послеоперационном периоде (табл. 1). Следует отметить, что одни и те же пациенты одновременно принимали участие в нескольких подисследованиях. Пациентам назначалась стандартная медикаментозная терапия, с учетом типа ПКС и наличия факторов риска ТЭО проводилась терапия варфарином.

Использовались клинико-anamнестические данные. Инструментальные методы обследования: электрокардиография в 12 стандартных отведениях; одно- и трехсуточное мониторирование ЭКГ (ЭКГ) – на аппарате Кардиотехника-04-8М (Инкарт, Россия); эхокардиографическое исследование сердца – на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension (General Electric, США) с датчиком 2,5 МГц и синхронной регистрацией ЭКГ.

Кардиохирургическое лечение выполнялось в условиях искусственного кровообращения (ИК), радиочастотная процедура «Лабиринт» – в условиях ИК до этапа протезирования клапана с использованием аппарата Cardioblade (Medtronic, США) при помощи монополярного электрода (Medtronic, США). Наружная электроимпульсная терапия (ЭИТ) осуществлялась разрядом 150–200 Дж при переднебоковом расположении электродов с помощью синхронизированных с R-волной биполярных

Таблица 1

## Характеристика пациентов с протезами клапанов сердца

Диагноз		Всего, n=525 (%)	Группы наблюдения		
			I, n=118 (%)	II, n=249 (%)	III, n=216 (%)
Средний возраст, лет		52,3±12,5	49,5±10,5	56,6±14,5	54,4±9,5
Пол	мужской	232 (44,2)	56 (47,5)	114 (45,8)	94 (43,5)
	женский	293 (55,8)	62 (52,5)	135 (54,2)	122 (56,5)
РБС		270 (51,4)	85 (72)	119 (47,8)	100 (46,3)
ИЭ		71 (13,5)	19 (16)	32 (12,8)	23 (10,6)
ССТД		84 (16,0)	14 (12)	41(16,4)	38 (17,5)
Кальциноз		98 (18,7)	9 (7,6)	53 (21,3)	55 (25,5)
ХСН ФК (NYHA)		3,0±0,5	3,3±0,3	2,9±0,9	2,7±0,6
ФП		356 (67,8)	118 (100)	114 (45,8)	96 (44,4)
МК	механический	206 (39,2)	62 (52,5)	156 (62,2)	108 (50)
	биологический	106 (20,2)	56 (47,5)	68 (27,3)	32 (14,8)
АК	механический	110 (20,9)	12 (10)	82 (32,9)	47 (21,8)
	биологический	55 (10,5)	18 (15)	11 (4,5)	44 (20,3)
ТК	биологический	48 (9,1)	9 (7,6)	31 (12,4)	22 (10,1)
Пластика ТК		175 (33,3)	58 (49,2)	65 (26,1)	85 (39,3)
Репротезирование		30 (5,7)	6 (2,7)	26 (10,1)	8 (3,7)
Тромбэктомия из ЛП или ПП		52 (9,9)	25 (21,2)	35 (14,0)	28 (12,9)
Лигирование ушка ЛП		84 (16)	84 (71,2)	29 (11,6)	13 (6,0)
Процедура «Лабиринт»		138 (26,3)	118 (100)	42 (16,9)	20 (9,2)

*Примечание.* РБС – ревматическая болезнь сердца, ИЭ – инфекционный эндокардит, ССТД – синдром соединительнотканной дисплазии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие.

импульсов по общепринятой методике. Катетерная процедура электрофизиологического исследования с последующим выполнением рдиочастотной абляции (РЧА) проводилась пациентам в условиях рентгеноперационной под эндотрахеальным наркозом. В 3 случаях применялся навигационный комплекс SpaceVision (Биоток, Россия), в 7 – Carto 3 (Biosense Webster, Израиль).

Состояние свертывающей системы крови оценивалось с помощью протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения (МНО). Целевой уровень гипокоагуляции определялся согласно Национальным рекомендациям по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца [7]. Рассчитывалось время терапевтического диапазона (ВТД) МНО с помощью программы, размещенной на сайте [www.inrpro.com](http://www.inrpro.com), основанной на подсчетах метода линейной интерполяции Розендаала [8].

Идентификацию аллельных вариантов генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910) и *VKORC1* (rs9923231) при фармакогенетическом подходе осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью готовых наборов реактивов и флуоресцентно меченых TaqMan-проб (Applied Biosystems, США).

Обучающая программа для пациентов с ПКС основывалась на принципе преемственности стационарного и амбулаторного этапов ведения больных, применялась по единой методике обучения. Первый урок проводился в кардиологическом стационаре с целью повышения мотивации пациентов к необходимости хирургического лечения и обучения правилам поведения в раннем послеоперационном периоде. Целью второго урока, который проводился в условиях кардиохирургического отделения, являлась мотивация пациентов на необходимость последующего динамического наблюдения и выполнения врачебных рекомендаций. Последующие три урока осуществлялись на амбулаторном этапе. В течение 6 месяцев определялась тактика дальнейшего ведения пациентов, продолжалось обучение правилам приема АКТ и профилактики протезного эндокардита, проводилась коррекция психологического статуса пациентов

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программы Statistica версии 6.1 компании StatSoft, Inc (США). При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (σ). Различия количественных показателей оце-

нивались с помощью критериев Фридмана, Вилкоксона, Манна – Уитни. Для оценки различий качественных показателей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки связи между количественными показателями применялся корреляционный анализ Спирмена. Проверка соответствия наблюдаемых частот генотипов распределению Харди – Вайнберга проводилась с помощью критерия  $\chi^2$ . Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов между группами больных г. Кемерово и другими группами лиц (по данным научных публикаций) был выполнен с помощью критерия  $\chi^2$  или двустороннего точного теста Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнивались средние величины с наличием или отсутствием признака при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Линеаризованные показатели частоты развития ТЭО и геморрагических осложнений выражали в процентах на пациента в год (%/пац.-лет) и анализировали, используя метод нормальной аппроксимации. Анализ кумулятивной доли пациентов под риском нелетального события проведен при помощи метода Каплана – Майера. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05.

### Результаты

При оценке эффективности последовательного восстановления СР первым этапом рассматривалось само хирургическое лечение клапанного порока сердца и ФП, способствующее восстановлению СР в 73 (61,8 %) случаях. В раннем послеоперационном периоде (на 2–6-й день) у 47 (39,8 %) больных рецидивировали пароксизмы ФП, купируемые внутривенным введением амиодарона в дозе 450–600 мг/сут. После выписки из стационара через месяц (1,2±0,6 месяца после операции на сердце) уменьшилось на 20,5 % (p=0,049) количество пациентов с СР, который сохранялся у 58 (49,2 %) больных.

Вторым этапом стратегии последовательного восстановления СР являлась наружная ЭИТ, которая выполнялась у 60 (50,8 %) пациентов с ФП через 1,5±0,8 месяца после операции на сердце и была эффективной у 42 (35,6 %). По завершению второго этапа последовательной стратегии СР регистрировался у 100 (84,8 %) пациентов и у 18 (15,2 %) из всех оперированных больных сохранялась ФП, среди которых у 10 имелись биологические протезы и у 8 – механические.

Третий этап стратегии восстановления СР – катетерная РЧА сердца через 6,53±2,31 месяца после операции на сердце – применялся у пациентов с протезированными биологическими клапанами

сердца. Восстановление СР непосредственно во время процедуры произошло у шести из 10 пациентов, у остальных четырех пациентов через 6 месяцев после катетерной РЧА регистрировался СР. При биологических протезах варфарин отменялся после эхокардиографического подтверждения эффективной систолы предсердий, отсутствия клинической симптоматики ФП, подтвержденной трехсуточным мониторингом ЭКГ. Наличие СР при механических протезах позволило уменьшить суточную дозу варфарина, что способствовало профилактике осложнений АКТ.

Распространенность полиморфных вариантов генов чувствительности к варфарину *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с ПКС в Кемеровской области соответствовала другим популяциям европеоидного происхождения. При оценке соответствия наблюдаемого распределения генотипов, ожидаемого при равновесии Харди – Вайнберга, не было показано отклонения по полиморфным локусам *CYP2C9\*3* и *VKORC1(G – 1639A)* у 216 пациентов с протезами клапанов сердца.

Для оценки эффективности фармакогенетического подхода методом «копи-пара» сформированы две группы больных, не имеющих статистически значимых различий, представленных в таблице 2. Отсутствовали статистически значимые различия клинико-демографических и антропометрических данных. В первой группе (n=32) традиционно назначался варфарин 5 мг/сут с последующим титрованием дозы под контролем МНО. Во второй группе (n=66) индивидуально подбирались начальная и терапевтическая дозы варфарина с помощью программы, размещенной на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org). Через 6 месяцев после выписки из стационара в группах сравнения оценивалось ВТД МНО [8].

Таблица 2

Характеристика обследуемых при оценке эффективности фармакогенетического подхода

Локус	Генотип	Группы сравнения		$\chi^2(p)$
		без ФГТ, n=32 (%)	с ФГТ, n=66 (%)	
<i>CYP2C9*2</i> (rs179953)	CC	24 (75,0)	51 (77,3)	0,52 (0,98)
	CT	8 (25,0)	15 (22,7)	
	TT	–	–	
<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)	AA	27 (84,4)	58 (87,9)	
	AC	5 (15,6)	8 (12,1)	
	CC	–	–	
<i>VKORC1</i> (rs9934438)	GG	11 (34,4)	23 (34,8)	
	AG	16 (50,0)	32 (48,5)	
	AA	5 (15,6)	11 (16,7)	

Применение фармакогенетического подхода позволило в 2 раза уменьшить сроки подбора эффективной и безопасной доз варфарина и, соответственно, уменьшить сроки госпитализации пациентов после операции на сердце. Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе больных, где учитывались данные ФГТ чувствительности к варфарину, регистрировалось ВТД в пределах 87,5 %, что было на 25,2 % выше ( $p=0,0055$ ), чем в группе традиционного назначения варфарина, где ВТД составляло 62,3 %. Определение данного показателя позволило оценить качество контроля АКТ, которое в обоих случаях соответствовало общепринятым стандартам, однако лучшие значения регистрировались при использовании фармакогенетического подхода.

При анализе эффективности обучающей программы основную группу составили 144 пациента с ПКС, участвовавших в обучении, в контрольную группу вошли 50 таких больных без обучения. Группы сравнения не имели статистически значимых различий по клинико-гемодинамическим показателям, объему оперативного вмешательства и типу ПКС. При оценке влияния обучающей программы для пациентов с ПКС на качество контроля проводимой АКТ и частоту возникновения тромботических и геморрагических осложнений выявлено, что в основной группе больных на фоне обучения частота контроля МНО была выше, чем в контрольной группе без обучения. В основной группе ВТД составляло 67,5 % и превышало на 26,8 % ( $p=0,0001$ ) соответствующий показатель в контрольной группе, где ВТД соответствовало 40,7 %.

Для определения частоты возникновения ТЭО и геморрагических осложнений рассчитывались линеаризованные показатели, при этом объем наблюдения в основной группе составил 219,0 и в контрольной – 220,5 пациенто-лет. У пациентов, прошедших обучение, ТЭО составляли 2,73 %/пациенто-лет, у больных контрольной группы – 4,9 %/пациенто-лет. Линеаризованные показатели кровотечений составляли 2,73 и 7,2 %/пациенто-лет в основной и контрольной группах соответственно и имели статистически значимые различия ( $p=0,0000$ ). На фоне обучающей программы выявлено статистически значимое снижение линеаризованных показателей риска тромбоэмболий в 1,8 раза и геморрагических осложнений – в 2,6 раза.

В исследовании проведен анализ эффективности и безопасности комплексного подхода по ведению больных с ПКС. Первую группу составили пациенты ( $n=37$ ), у которых применялась

стратегия последовательного восстановления СР. Во вторую группу ( $n=53$ ) вошли пациенты, которым помимо стратегии восстановления синусового ритма проводилось обучение. Третья группа ( $n=28$ ) включала пациентов, у которых применялся комплексный подход, включавший последовательное восстановление СР, обучение пациентов и ФГТ чувствительности к варфарину. Обследуемые не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, типу протеза клапана сердца, основному диагнозу, ставшему причиной порока сердца и выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Для оценки комплексного подхода проводился анализ качества контроля АКТ, отражением которого являлись показатель ВТД уровня гипокоагуляции в первые 6 месяцев после операции на сердце и частота возникновения кровотечений и ТЭО в течение 12 месяцев наблюдения. Невысокое значение ВТД – 42% в первой группе на фоне последовательного восстановления СР регистрировалось у пациентов с механическими протезами, которые продолжали принимать варфарин в тех же дозах при ФП или меньших терапевтических дозировках антикоагулянта с учетом нижней границы целевого диапазона МНО при восстановлении СР. Во второй группе больных, у которых стратегия восстановления СР сочеталась с обучением, ВТД соответствовало 65 % и было на 23 % ( $p=0,0327$ ) выше, чем в первой группе. Дополнительное применение ФГТ чувствительности к варфарину в третьей группе пациентов способствовало дальнейшему увеличению качества контроля АКТ на 17 % ( $p=0,1132$ ), составляло 82 %. При этом эффективность и безопасность АКТ при комплексном подходе на 40 % ( $p=0,0019$ ) превышали результаты применения одной последовательной стратегии восстановления СР.

### Обсуждение

Выбор эффективной и безопасной стратегии ведения пациентов с протезами клапанов сердца до сих пор является важной проблемой кардиологии и кардиохирургии. Независимо от подхода хирургического вмешательства, основанного на приоритетах хирурга и оснащенности клиники, проведение одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт» является обязательным при условии отсутствия повышенного риска оперативного вмешательства [7], так как направлено на устранение ФП, основного фактора риска ТЭО, снижающего качество и прогноз жизни.

Рецидивирование ФП после операции на сердце обсуждается многими авторами. После

одномоментной коррекции порока сердца и ФП уменьшение в динамике количества пациентов с СР отмечал W. P. Veuckema с соавторами [9]: через год после операции на сердце СР регистрировался у 59 % больных, через 3 и 5 лет – у 54,4 и 53,4 % соответственно. Существуют и другие данные, свидетельствующие, что на момент выписки из кардиохирургического стационара частота СР составляет 61,1 %, с течением времени увеличивается количество пациентов с СР до 84,6 % [10].

В настоящем исследовании с учетом стандартов ведения данной категории больных [7] на консультативном приеме кардиолога через месяц после операции по результатам обследования принималось решение о возможности восстановления СР методом ЭИТ, которая выполнялась через  $1,5 \pm 0,8$  месяца после кардиохирургического лечения. В литературе существуют противоречивые данные, свидетельствующие о целесообразности проведения ЭИТ как перед выпиской из стационара [11], так и через 5–8 месяцев после операции на сердце [2]. Очевидно, проведение ЭИТ через  $1,5 \pm 0,8$  месяца после операции на сердце является оптимальным с точки зрения эффективности восстановления СР в результате стабилизации процессов электрического ремоделирования миокарда левого предсердия, а также возможной отмены варфарина через 3 месяца после протезирования биологических клапанов сердца [7]. Выполнение ЭИТ в более поздние сроки увеличивает длительность назначения АКТ.

Именно отмена АКТ предопределяет преимущество биологических протезов клапанов сердца. Вместе с тем пациентам с механическими протезами проведение процедуры «Лабиринт» оправдано, поскольку уменьшаются клинические проявления сердечной недостаточности, хотя и продолжается пожизненная терапия антикоагулянтами. Кроме того, выполнение процедуры «Лабиринт» у пациентов с механическими клапанами улучшает внутрисердечную гемодинамику и, соответственно, способствует профилактике тромботических осложнений [12]. Это позволяет снизить уровень гипокоагуляции до нижней границы целевого диапазона, уменьшая тем самым риск развития кровотечений.

При оценке эффективности фармакогенетического подхода проведен сравнительный анализ распространенности генотипов гена VKORC1, полиморфных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, при этом не выявлено статистически значимых различий между больными с ПКС г. Кемерово и группами лиц других регионов России, при-

нимающих варфарин [5, 6]. Применение фармакогенетического подхода в назначении АКТ у пациентов с ПКС способствовало сокращению сроков подбора дозы варфарина, соответственно уменьшало количество осложнений [6]. В многочисленных исследованиях доказана зависимость между ВТД и частотой развития как геморрагических, так и тромботических осложнений [13]. Соответственно, в группе больных, где варфарин назначался без учета данных ФГТ чувствительности, регистрировался низкий уровень контроля АКТ, при этом использование фармакогенетического подхода обеспечивало высокий уровень контроля терапии, что подтверждают результаты исследования T. E. Klein [14] и не согласуется с данными J. L. Anderson [15] и Y. Caraco [16], в которых не выявлено преимущество фармакогенетического подхода, поскольку проводилось длительное наблюдение. Однако в исследованиях, где эффективность ФГТ оценивалась в первые недели варфаринотерапии, доказано преимущество данного подхода [17]. С течением времени при стабилизации дозы антикоагулянта прогностический вклад генетических факторов утрачивается, превалирует роль внешних факторов, таких как пищевое и лекарственное взаимодействие, нерегулярный контроль МНО вследствие низкой приверженности к лечению.

При изучении влияния обучающей программы на эффективность и безопасность АКТ у больных с ПКС оценивались частота возникновения осложнений и качество контроля АКТ. Известно, что адекватной АКТ считается при значении ВТД 65–70 % и выше [13]. Следовательно, в основной группе на фоне обучения ВТД соответствовал общепринятым стандартам качества, в контрольной группе без обучения получены неудовлетворительные результаты. Доля времени нахождения МНО в целевом диапазоне по немногочисленным данным отечественных авторов, в частности у пациентов с ФП, не соответствует общепринятым стандартам и составляет 40,6 % [18]. В то же время, по данным зарубежных авторов, в большинстве случаев среднее значение ВТД составляет 63–51 % [19].

По мнению Н. Н. Шихвердиева и соавторов [20], у пациентов с ПКС риск развития кровотечений различается в ближайшие и отдаленные сроки, составляя 10,1 и 0,3 %/пац.-лет соответственно. Не вызывает сомнений, что наиболее высокой является частота геморрагических осложнений в течение первого года, особенно в первые 6 месяцев терапии непрямыми антикоагулянтами. Именно этот временной период охватывает обучающая

программа для пациентов с ПКС, позволяющая корректировать модифицируемые факторы риска развития осложнений АКТ.

В исследовании проведен анализ применения комплексного подхода, включающего стратегию последовательного восстановления СР, обучающую программу и ФГТ чувствительности к варфарину, имеющего более значимый положительный прогноз в профилактике геморрагических и тромботических осложнений.

При подготовке к хирургическому лечению преобладающим является фармакогенетический подход, который в первые дни или недели приема варфарина в 70 % обуславливает изменчивость дозы варфарина и позволяет назначать индивидуально подобранную дозу. Кроме того, ценность фармакогенетического подхода при повышении эффективности и безопасности АКТ состоит в выявлении носителей генотипов с повышенной чувствительностью к варфарину, склонных к несоответствию фактической терапевтической дозы варфарина рекомендованной. Именно данным «проблемным» носителям генотипов целесообразно протезирование биологических клапанов сердца с позиции отмены АКТ.

После операции на сердце лидирует стратегический подход последовательного восстановления СР: первый этап – протезирование МК и процедура «Лабиринт», второй этап – наружная ЭИТ и третий этап у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца – катетерная РЧА. Восстановление СР на этапах стратегии позволяет отменить варфарин у пациентов с биологическими протезами и уменьшить суточную дозу варфарина при механических клапанах.

Информационно-мотивационный подход, а точнее обучение больных с ПКС, становится наиболее актуальным при продолжении приема варфарина, а именно у пациентов с биологическими клапанами сердца при ФП и у пациентов с механическими протезами независимо от того, восстановлен СР или регистрируется ФП. Данной категории больных с целью профилактики осложнений АКТ наиболее актуально повышение приверженности к лечению.

Применение комплексного подхода, включающего последовательное восстановление синусового ритма, информационно-мотивационный и фармакогенетический подходы, способствуя улучшению качества контроля терапии варфарином, повышению информированности, приверженности к лечению, обеспечивает уменьшение геморрагических и тромботических осложнений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / PREFERENCES

1. Бокерия Л. А., Ревизивили А. Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2006; 45: 5–16.
2. Бокерия Л. А., Ревизивили А. Ш. Sovremennyye podkhody k nefarmakologicheskomu lecheniyu fibrillyatsii predserdiy. Vestnik aritmologii. 2006; 45: 5–16. [In Russ].
3. Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Петлин К. А., Беленкова Е. М., Антонченко И. В. Определение концепции повышения эффективности отдаленных результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций. Вестник аритмологии. 2012; 69: 5–11.
4. Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Petlin K. A., Belenkova E. M., Antonchenko I. V. Opredelenie kontseptsii povysheniya effektivnosti otdalennykh rezul'tatov radiochastotnoy fragmentatsii predserdiy po skheme «Labirint» na osnovanii opyta dvukhsot operatsiy. Vestnik aritmologii. 2012; 69: 5–11. [In Russ].
5. Kim J. B., Ju M. H., Yun S. C., Jung S. H., Chung C. Y., Choo S. J. et al. Mitral valve replacement with or without a concomitant Maze procedure in patients with atrial fibrillation. Heart. 2010; 96 (14): 1126–1131.
6. Fukuda Y., Yoshida T., Inage T., Takeuchi T. Long-term results of the Maze procedure on left ventricular function for persistent atrial fibrillation associated with mitral valve disease. Heart Vessels. 2012; 27(1): 53–57.
7. Гиляров М. Ю., Генерозов Э. В., Магомедова М. У., Морозкина С. Ю., Погода Т. В., Костин П. А. и др. Алгоритм подбора дозы варфарина с учетом носительства полиморфизмов генов цитохрома CYP2C9 и субъединицы 1 витамин К эпоксидредуктазы. Вестник аритмологии. 2011; 63: 28–30.
8. Gilyarov M. Yu., Generozov E. V., Magomadova M. U., Moroshkina S. Yu., Pogoda T. V., Kostin P. A. i dr. Algoritm podbora dozy varfarina s uchetom nositel'stva polimorfizmov genov tsitokhroma CYP2C9 i sub"edinitiy 1 vitamin K epoksidreduktazy. Vestnik aritmologii. 2011; 63: 28–30. [In Russ].
9. Сычев Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практики. Качественная клиническая практика. 2011; 1: 3–10.
10. Sychev D. A. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktiki. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2011; 1: 3–10. [In Russ].
11. Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009: 356.
12. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu, diagnostike i lecheniyu klapannykh porokov serdtsa. M.: Izd-vo NTsSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2009: 356 s. [In Russ].
13. Rosendaal F. R., Cannegieter S. C., van der Meer F. J., Briet E. et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb. Haemost. 1993; 39: 236–239.
14. Beukema W. P., Sie H. T., Misier A. R., Delnoy P. P., Wellens H. J., Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 34 (4): 771–775.
15. Шайдаков М. Е. Хирургическое лечение митральных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26. СПб.; 2011; 28.

*Shaydakov M. E.* Khirurgicheskoe lechenie mitral'nykh porokov serdtsa, oslozhnennykh fibrillyatsiey predserdiy. [dissertation] Sankt-Peterburg; 2011. [In Russ].

11. *Петров В. И., Рогова Н. В., Шабашева И. Г., Сердюкова Д. М.* Лечение рецидивирующей пароксизмальной фибрилляции предсердий. Лекарственный вестник. 2010; 5: 3–12.

*Petrov V. I., Rogova N. V., Shabasheva I. G., Serdyukova D. M.* Lechenie retsidiviruyushchey paroksizmal'noy fibrillyatsii predserdiy. Lekarstvennyy vestnik. 2010; 5: 3–12. [In Russ].

12. *Bum K. J., Suk M. J., Yun S. C., Kee K. W., Jung S. H., Jung C. S.* et al. Long-term outcomes of mechanical valve replacement in patients with atrial fibrillation: impact of the maze procedure. *Circulation*. 2012; 125 (17): P. 2071–2080.

13. *Ansell J., Hirsh J., Dalen J., Bussey H., Anderson D., Poller L.* et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001; 119: 22–38.

14. *Klein T. E., Altman R. B., Eriksson N., Gage B. F., Kimmel S. E., Lee M. T.* et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (8): 753–764.

15. *Anderson J. L., Horne B. D., Stevens S. M., Grove A. S., Barton S., Nicholas Z. P.* et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*. 2007; 116 (22): 2563–2570.

16. *Caraco Y., Blotnick S., Muszkat M.* CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety

of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83(3): 460–470.

17. *Ferder N. S., Eby C. S., Deych E., Harris J. K., Ridker P. M., Milligan P. E.* et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8: 95–100.

18. *Сердечная Е. В., Чумак Е. П.* Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: международные и российские рекомендации и их реализация в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2013; 5: 80–84.

*Serdechnaya E. V., Chumak E. P.* Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy: mezhdunarodnye i rossiyskie rekomendatsii i ikh realizatsiya v real'noy klinicheskoy praktike. *Lechashchiy vrach*. 2013; 5: 80–84. [In Russ].

19. *Gallagher A. M., Setakis E., Plumb J. M., Clemens A., van Staa T. P.* et al. Risk of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Tromb. Haemost.* 2011; 106: 968–977.

20. *Шихвердиев Н. Н., Хубулава Г. Г., Марченко С. П.* Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца. СПб.: Фолиант; 2006: 232.

*Shikhverdiev N. N., Khubulava G. G., Marchenko S. P.* Diagnostika i lechenie oslozhneniy u bol'nykh s iskusstvennymi klapanami serdtsa. SPb.: Foliant; 2006: 232 c. [In Russ].

Статья поступила 12.10.2015

Для корреспонденции:

**Горбунова Елена Владимировна**  
Адрес: 650002, г. Кемерово,  
Сосновый бульвар, д. 6  
Тел. 8 (3842) 34-17-26  
E-mail: gev@kemcardio.ru

For correspondence:

**Gorbunova Olga**  
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,  
650002, Russian Federation  
Tel. +7 (3842) 34-17-26  
E-mail: gev@kemcardio.ru