

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ НА АКТИВИРУЕМЫЙ ТРОМБИНОМ ИНГИБИТОР ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Аннотация. Изучено влияние длительной терапии варфарином на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ) и тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) у больных ишемической болезнью сердца и постоянной формой фибрилляции предсердий. Длительная терапия варфарином у больных с фибрилляцией предсердий сопровождается уменьшением внутрисосудистой активации свертывания крови и, в ряде случаев, способствует лизису тромбов в УЛП. Возможность реализации этого эффекта за счет влияния данного препарата на концентрацию АТИФ требует дальнейшего подтверждения в крупных исследованиях.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, гемостаз, варфарин.

Abstract. The authors have studied the influence of long term warfarin therapy on thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) and left atrial appendage (LAA) thrombosis in patients with coronary heart disease (CHD) and permanent form of atrial fibrillation (AF). Long term warfarin therapy results in significant decrease in intravascular activation of blood coagulation and promotes blood clot lysis in LAA in some cases. The possibility of reducing the concentration of TAFI by warfarin therapy requires further confirmation in larger studies.

Key words: atrial fibrillation, thrombin activated fibrinolysis inhibitor, coagulation, warfarin.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречающейся тахикардией в клинической практике [1]. Данное нарушение ритма ассоциируется со значительным повышением риска развития ишемического инсульта, связанного с тромбоэмболией церебральных артерий вследствие тромбоза ушка левого предсердия [2]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями препаратом выбора для профилактики развития ишемического инсульта у больных с ФП является варфарин [2, 3]. Высокая эффективность данного препарата была продемонстрирована в ряде крупных исследований, показавших снижение относительного риска развития ишемического инсульта на 61 % [4]. Данный эффект обусловлен прежде всего снижением скорости образования новых и уменьшением размеров уже существующих тромбов, что можно объяснить воздействием варфарина на витамин К зависимые факторы свертывания крови [5]. Однако в литературе имеются сведения о возможности лизиса уже имеющихся тромбов в ушке левого предсердия (УЛП) на фоне терапии варфарином, что не может быть связано только с вышеуказанным механизмом действия данного препарата [6]. Механизм подобного действия этого препарата окончательно не изучен. Предполагается, что это может быть обусловлено влиянием варфарина на систему фибринолиза, а именно на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (АТИФ). Однако в работах по изучению таких показателей системы фибри-

нолиза, как тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена I типа, вышеуказанная взаимосвязь не была подтверждена [7], а исследований, посвященных изучению воздействия варфарина на АТИФ у больных с фибрилляцией предсердий, не проводилось.

Цель исследования – изучить влияние длительной терапии варфарином на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза и тромбоз УЛП у больных ишемической болезнью сердца с постоянной формой ФП.

Материал и методы исследования

В исследование включено 50 больных ишемической болезнью сердца с постоянной формой ФП, средний возраст составил $60,4 \pm 4,5$ года. В исследование не включались больные с поражениями клапанного аппарата сердца, вторичными формами ФП, циррозом печени, хронической болезнью почек, тяжелой сердечной недостаточностью (ХСН IIБ и III стадий), сахарным диабетом, коагулопатиями, а также больные, принимающие антагонисты витамина К.

После оформления протокола информированного согласия на участие в проспективном исследовании все больные были разделены на две группы: пациентам 1-й группы (25 человек), отказавшихся от приема варфарина, для профилактики развития тромбоэмболических осложнений назначалась ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС, Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия); 2-й группы (25 человек) – варфарин (Nuscomed, Швейцария). Наблюдение за пациентами проводилось в течение 24 недель. Доза варфарина подбиралась под контролем уровня МНО с целевым уровнем от 2 до 3. Ацетилсалициловая кислота назначалась в дозе 100 мг в сутки.

Всем больным проводилась трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, изучались показатели системы гемостаза, включавшие определение уровня фибриногена, концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина, АТИФ.

Вышеуказанные исследования выполняли на этапе включения в работу, а также через 24 недели на фоне приема варфарина или ацетилсалициловой кислоты.

Трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ проводили по стандартным методикам на аппаратах Logic 5,7 (США) и SIEMENS Acuson Cypress (Siemens, Германия). Тромбом считали наличие дополнительного эхосигнала в полости предсердия или его ушка, который обладал некоторой подвижностью и сохранялся при изменении угла сканирования.

Для определения уровня фибриногена использовали фибриноген-тест фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия), а уровня антитромбина – тест-систему STA АТIII (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследование всех вышеперечисленных показателей проводилось на приборе STA-COMPACT (Roche Diagnostics, Швейцария). Содержание в крови РФМК изучали с помощью набора «РФМК-тест» (планшетный вариант) («Технология-Стандарт», Барнаул, Россия). Уровень АТИФ определяли с помощью тест-систем IMUCLONE TAFI ELISA (American Diagnostica inc., США) на иммуноферментном анализаторе «Пикон» (Россия). Нормальным уровнем АТИФ в плазме крови считали от 40 до 250 %.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1. Количественные показатели представля-

лись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (d). Для оценки достоверности различий между зависимыми переменными использовали критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Данное исследование успешно прошло этическую экспертизу на предмет соответствия его международным и российским этическим принципам и нормам.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности ФП, наличию перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, стадии ХСН, а также частоте встречаемости гипертонической болезни.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий ($M \pm d$)

Показатель		1-я группа ($n = 25$)	2-я группа ($n = 25$)	p
Пол мужской/женский		15 (60 %) / 10 (40 %)	14 (56 %) / 11 (44 %)	0,5
Средний возраст		$59,3 \pm 4,5$	$61,5 \pm 5,3$	0,4
Длительность ФП (месяцы)		$6,9 \pm 1,7$	$6,5 \pm 1,1$	0,3
Инфаркт миокарда в анамнезе		10 (40 %)	8 (32 %)	0,2
ХСН	I стадия	12 (48 %)	14 (56 %)	0,1
	IIA стадия	13 (52 %)	11 (44 %)	0,2
Гипертоническая болезнь		23 (92 %)	22 (88 %)	0,4

Тромбоз УЛП был обнаружен у 11 больных (44 %) 1-й группы и 13 больных (52 %) 2-й группы ($p = 0,3$). Среди пациентов обеих групп не было выявлено достоверных различий среди исходных показателей системы гемостаза (табл. 2).

Таблица 2
Показатели системы гемостаза у больных с фибрилляцией предсердий ($M \pm d$)

Показатель	1-я группа ($n = 25$)	2-я группа ($n = 25$)	p
Фибриноген (г/л)	$3,29 \pm 0,49$	$3,85 \pm 1,1$	0,15
РФМК (мг %)	$7,9 \pm 3,2$	$9,5 \pm 4,6$	0,21
АТИФ (%)	$233,5 \pm 43,4$	$222,3 \pm 40,9$	0,8
Антитромбин (%)	$92,1 \pm 14,1$	$105,2 \pm 6,9$	0,1

На фоне длительной терапии ацетилсалициловой кислотой у больных 1-й группы происходило повышение уровня РФМК на 35 % ($p = 0,03$) и фибриногена на 15 % ($p = 0,02$). Кроме этого, наблюдалось также незначительное повышение уровня АТИФ на 5 %, однако данные были статистически недостоверными. Через 24 недели терапии варфарином у больных 2-й группы было выявлено достоверное снижение уровня РФМК на 40 % ($p = 0,02$). Концентрация АТИФ на фоне терапии варфарином уменьшилась на 18 %, однако различия не достигли статистической значимости (табл. 3).

На фоне терапии варфарином через 24 недели у 5 пациентов (20 %), по данным проведенной ЧПЭхоКГ, произошел лизис тромбов в УЛП ($p = 0,04$)

(рис. 1), в то время как на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой у 3 пациентов (12 %) было зарегистрировано появление новых тромбов в УЛП ($p = 0,1$) (рис. 2).

Таблица 3

Динамика показателей системы гемостаза на фоне длительной терапии ацетилсалициловой кислотой и варфарином ($M \pm d$)

Показатель	1-я группа (ацетилсалициловая кислота)			2-я группа (варфарин)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Фибриноген (г/л)	$3,29 \pm 0,49$	$3,8 \pm 0,8$	0,03	$3,85 \pm 1,1$	$3,9 \pm 1,0$	0,9
РФМК (мг %)	$7,9 \pm 3,2$	$10,7 \pm 3,8$	0,03	$9,5 \pm 4,6$	$5,7 \pm 3,7$	0,02
АТИФ (%)	$233,5 \pm 43,4$	$245,2 \pm 41,2$	0,3	$222,3 \pm 40,9$	$182,3 \pm 35,4$	0,1
Антитромбин (%)	$92,1 \pm 14,1$	$97,2 \pm 5,2$	0,5	$105,2 \pm 6,9$	$103 \pm 15,2$	0,7

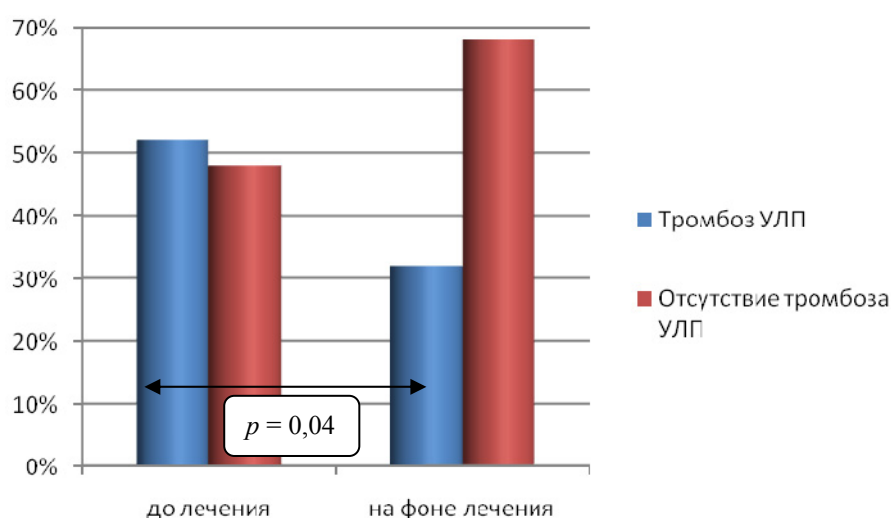


Рис. 1. Динамика тромбоза УЛП на фоне лечения варфарином

Одним из основных факторов, способствующих образованию тромбов в УЛП у больных с фибрилляцией предсердий, является гиперкоагуляция [5]. Варфарин приводит к уменьшению активации каскада коагуляции за счет снижения образования витамин К зависимых факторов свертывания крови путем блокирования фермента VKORC1 [8].

Этим механизмом можно объяснить снижение частоты образования новых тромбов в УЛП на фоне терапии варфарином. В некоторых исследованиях также показана возможность лизиса тромбов в УЛП на фоне терапии варфарином [4]. Данный эффект препарата может быть обусловлен влиянием на систему фибринолиза, однако убедительных доказательств вышеуказанному положению получено не было [7]. Некоторые исследователи предполагали влияние варфарина на АТИФ, осуществляющего ингибирование фибринолиза за счет отщепления С-концевых остатков лизина от фибрина, влияющих на связывание и активацию плазминогена, однако до настоящего времени наличие данного механизма действия этого препарата также не получило подтверждения.

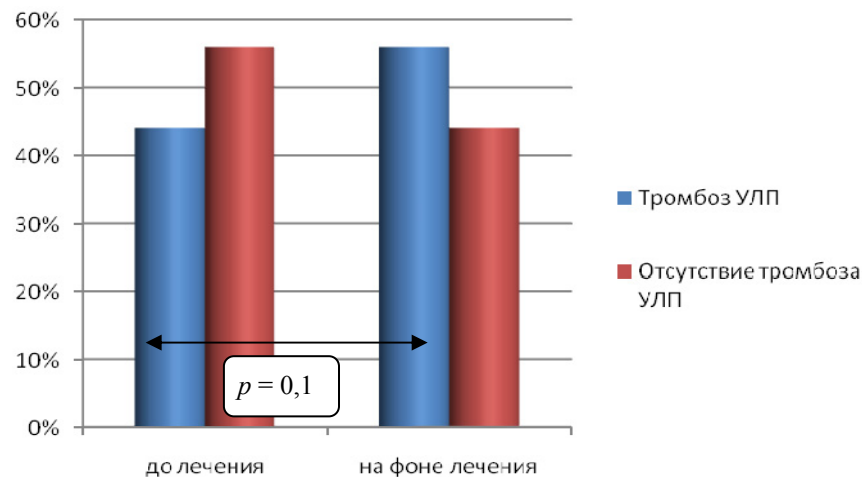


Рис. 2. Динамика тромбоза УЛП на фоне приема ацетилсалициловой кислоты

В нашей работе мы ставили целью оценить возможность воздействия длительной терапии варфарином на АТИФ для объяснения механизма лизиса тромбов в УЛП.

Исходно средний уровень АТИФ находился в пределах нормы в обеих группах пациентов. При 24-недельной терапии варфарином происходило уменьшение концентрации данного показателя, в то время как при лечении ацетилсалициловой кислотой отмечался его небольшой рост. Выявленные различия оказались статистически недостоверными, что можно объяснить небольшим количеством пациентов, включенных в исследование. Поэтому тенденция к снижению уровня АТИФ под влиянием варфарина, полученная нами, должна быть подтверждена большим числом наблюдений. Лечение варфарином, по нашим данным, сопровождалось достоверным уменьшением уровня РФМК, что свидетельствует о снижении активации коагуляции под влиянием данного препарата. В группе больных, получавших ацетилсалициловую кислоту для профилактики развития тромбоэмболических осложнений, происходило достоверное повышение уровня фибриногена и РФМК, что указывает на активацию процессов внутрисосудистого свертывания крови и дальнейшее повышение риска развития тромбоза УЛП. В нашем исследовании именно в этой группе больных происходило появление новых тромбов в УЛП, в то время как на фоне приема варфарина отмечены случаи лизиса уже существующих тромбов. Это подтверждают данные многочисленных исследований о недостаточной эффективности ацетилсалициловой кислоты в профилактике развития тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий [9].

Заключение

Таким образом, длительная терапия варфарином у больных с фибрилляцией предсердий сопровождается уменьшением внутрисосудистой активации свертывания крови и в ряде случаев способствует лизису тромбов в УЛП. Возможность реализации этого эффекта за счет влияния данного препарата на концентрацию АТИФ требует дальнейшего подтверждения в крупных исследованиях. Назначение ацетилсалициловой кислоты для профилактики развития тромбоэмболических осложнений приводит к дальнейшей активации кас-

када коагуляции, что проявляется у части больных новыми случаями тромбоза УЛП.

Список литературы

1. **Lip, G. Y. H.** Antithrombotic treatment in atrial fibrillation / G. Y. H. Lip, C. J. Boss // Heart. – 2006. – V. 92. – P. 155–161.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. – М., 2011. – 64 с.
3. Guidelines for the management of atrial fibrillation // European Heart Journal. – 2010. – V. 31. – P. 2369–2429.
4. **Панченко, Е. П.** Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией / Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 144 с.
5. **Кропачева, Е. С.** Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных мерцательной аритмией без поражения клапанного аппарата сердца. Влияние на частоту системных тромбоэмболий, маркеры активации свертывания крови : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Кропачева Екатерина Станиславовна. – М., 2004. – 111 с.
6. **Saeed, M.** Role of transesophageal echocardiography guided cardioversion in patients with atrial fibrillation, previous left atrial thrombus and effective anticoagulation / M. Saeed et al. // International journal of cardiology. – 2006. – V. 113. – P. 401–405.
7. **Li-Saw-Hee, F. L.** Effects of Fixed Low-Dose Warfarin, Aspirin-Warfarin Combination Therapy, and Dose-Adjusted Warfarin on Thrombogenesis in Chronic Atrial Fibrillation / F. L. Li-Saw-Hee et al. // Stroke. – 2000. – V. 31. – P. 828–833.
8. **Панченко, Е. П.** Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза / Е. П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – Приложение 6.
9. **Sato, H.** Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial / H. Sato et al. // Stroke. – 2006. – V. 37. – P. 447–451.

Рубаненко Анатолий Олегович

аспирант, Самарский государственный медицинский университет

E-mail: neron@samtel.ru

Rubanenko Anatoly Olegovich

Postgraduate student, Samara State Medical University

Щукин Юрий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебно-воспитательной и социальной работе, заведующий кафедрой пропедевтической терапии, Самарский государственный медицинский университет

E-mail: samgmu_pt@mail.ru

Shchukin Yuriy Vladimirovich

Doctor of medical sciences, professor, vice-rector for educational and social development, head of sub-department of propedutic therapy, Samara State Medical University

Германов Андрей Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кардиологическим отделением, Самарский государственный медицинский университет

E-mail: rean1mator2323@rambler.ru

Germanov Andrey Vladimirovich

Candidate of medical sciences, associate professor, head of department of cardiology, Samara State Medical University

УДК 616.12-008.313.2:615.273.53:616-005.1-08

Рубаненко, А. О.

Влияние длительной терапии варфарином на активируемый тромбином ингибитор фибринолиза у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / А. О. Рубаненко, Ю. В. Щукин, А. В. Германов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 1 (21). – С. 78–84.