

УДК 616.151.5-085.273.53:616.12-008.313.2:616.379-008.64

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА ВПЛИВ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА ПРОВЕДЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛІКУВАННЯ

Кузуб М.В., Пленова О.М., Ковбаснюк Ю.В.

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

В статті наведено дані щодо стану гемокоагуляції у хворих з фібриляцією передсердь та супутнім цукровим діабетом 2 типу і показано, що перебіг вказаної коморбідної патології супроводжується збільшенням згортання крові на фоні пригнічення фібринолізу. Наявність супутнього цукрового діабету 2 типу призводить до необхідності призначення більших доз варфарину з метою досягнення оптимальної гіпокоагуляції крові.

Ключові слова: фібриляція передсердь, гемокоагуляція, цукровий діабет 2 типу, варфарин

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших серцевих аритмій, частота виникнення якої в загальній популяції становить 1-2 %. Поширеність ФП зростає з віком, збільшуючись від <0,5% серед осіб 40–50 років до 5–15% в осіб старших за 80 років. Ця аритмія зустрічається частіше у чоловіків, ніж у жінок. Як відомо, ФП асоційована з підвищеним ризиком смерті, інсульту та інших тромбоемболічних подій. ФП збільшує ризик інсульту в 5 разів, а кожен п'ятий інсульт розвивається на тлі цієї аритмії [1,2].

Одним із незалежних факторів ризику розвитку ФП є цукровий діабет (ЦД), який призводить до виникнення діабетичної кардіоміопатії і діабетичної кардіальної автономної нейропатії та збільшує частоту розвитку ФП приблизно в 2 рази. На сьогодні поширеність ЦД у світі становить 8,5 % серед дорослого населення 18 років і старше. За прогнозами ВООЗ, в 2030 році ЦД стане сьомою за значущістю причиною смерті [3].

Враховуючи, що ЦД також вважається станом, потенційно здатним підвищити ризик тромботичних ускладнень, доцільно припустити розвиток суттєвих змін згортуючого потенціалу крові при коморбідному перебігу ФП та ЦД, що може потенційно вплинути на особливості призначення антикоагулянтної терапії, яку традиційно отримують пацієнти із ФП. На теперішній час перелік медикаментозних засобів, що призначаються з метою зменшення тромбоемболічного ризику при ФП, значно розширився. Поряд із непрямыми антикоагулянтами, антагоністами вітаміну К, у клінічну практику увійшли нові пероральні антикоагулянти – прямі інгібітори Ха фактора згортання крові (рivarоксабан, апіксабан) та Па фактора (дабігатран). Проте, їх застосування певною мірою обме-

жується економічними питаннями. Досі найбільш розповсюдженим антикоагулянтом, що призначається з даною метою, залишається варфарин. У метааналізі кількох великих досліджень було встановлено значну ефективність варфарину у зниженні ризику виникнення інсульту на 68% [4, 5].

Однак, залишаються окремі невирішені питання дозування непрямих антикоагулянтів при наявності коморбідної патології, яка може впливати на систему згортання крові.

Мета роботи - виявити особливості впливу супутнього ЦД 2 типу на підбір дози перорального антикоагулянту варфарину у пацієнтів з ФП.

Матеріали та методи. В дослідження, яке проводилось на базі Дорожньої клінічної лікарні №2 – клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, було включено 53 пацієнта з компенсованим ЦД 2 типу. Середній вік обстежуваних складав 64±6 років, чоловіків у дослідженні було 32, жінок – 21. Ступінь компенсації визначали за показниками рівня глікемії натще й глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}): компенсованим вважався ЦД при рівні глікемії натще нижче 7,2 ммоль/л та HbA_{1c} нижче 7%. Пацієнти з некомпенсованим ЦД до дослідження не включались. Відповідно до мети хворі були розподілені на 2 групи: I групу склали пацієнти із ФП та супутнім ЦД (12 осіб); II групу – з ФП без ЦД (41 хворий). Хворі обох груп були співставні за віком та статтю.

Доза варфарину підбиралась під контролем міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ). Перед призначенням препарату всім досліджуваним виконували коагулограму: визначали активований частковий

тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час із розрахунком МНВ, вміст фібриногену, розчинних комплексів мономерів фібрину (РФМК), антитромбіну ІІІ, ХІІа-залежну фібринолітичну активність. Всі дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [6] у бідній на тромбоцити плазмі крові, яку отримували шляхом центрифугування цитратної крові впродовж 20 хвилин при швидкості 3000 об/хв. Забір крові проводився з ліктьової вени натще у пластикові пробірки з цитратом натрію 3,8% у співвідношенні 1:9 (цитрат:кров).

Корекція дози варфарину проводилась залежно від показників коагуляції крові на 1, 3, 7, 14, 21 та 30 день, після чого обстеження виконували раз на місяць.

Статистично обробка даних проводилась з використанням стандартного пакету програм Statistica 12.0 та SPSS 22.0 з порівнянням частот номінальних і порядкових ознак за допомогою χ^2 -тесту Пірсона, Мантел-Хенсела, точного тесту Фішера для порівняння бінарних даних, t-критерій Стюдента, непараметричного кореляційного аналізу Спірмена та лог-ранк тесту. Центральну тенденцію і варіацію показників відображали за допомогою медіани та нижнього-верхнього кuartилів, як Me (Q1-Q4), оскільки розподіл більшості параметричних показників відрізнялись від нормального (величини показників проведено з урахуванням медіани, середнього арифметич-

ного, а також критерію Шапіро-Вілка). Порівняння відносних частот в строках проводили за допомогою z-тесту по методу Бонферрона. При проведенні порівняння в трьох незалежних групах за кількісним показником використовували дисперсійний аналіз по Крускалу-Уоллісу з послідовним попарним співставленням груп.

Результати та обговорення. Дослідження коагулограми показали, що у хворих І групи згортуюча активність крові підвищена (табл. 1). Так, наявність супутнього ЦД супроводжувалась достовірним збільшенням вмісту фібриногену, який в 1,49 рази перевищував значення в референтній групі ($p < 0,01$). Подібні зміни разом із збільшенням вмісту РФМК в 1,33 рази ($p < 0,05$) свідчили про активацію третього етапу згортання крові – фібриноутворення. Певною мірою схильність до гіперкоагуляції підтверджувалось вкороченням АЧТЧ на 16,8%, яке, втім, не набувало статистичної значущості.

Для аналізу активності протизгортуючої ланки гемостазу були обрані показники вмісту антитромбіну ІІІ, як найбільш потужного природного антикоагулянту, та ХІІа-залежну фібринолітичну активність крові. Було виявлено, що у пацієнтів із ЦД та ФП, на відміну від групи без ЦД, на фоні тенденції до послаблення антикоагулянтної активності спостерігається суттєве гальмування лізису тромбу (табл. 2). Так, час лізису фібринового згортку в

Таблиця 1.

Показники системи згортання крові у хворих з ФП

Показник	Група I	Група II	Ступінь вірогідності відмінності показників
АЧТЧ, с	37,74±7,2	39,4±8,8	$p > 0,05$
РФМК, г/л*10 ⁻²	18,0±5,7	13,5±7,3	$p < 0,05$
Фібриноген, г/л	4,8±1,3	3,22±0,31	$p < 0,01$

Таблиця 2.

Показники протизгортувальної ланки системи гемостазу у хворих з ФП

Показник	Група I	Група II	Ступінь вірогідності відмінності показників
Антитромбін ІІІ, %	73,5±9,3	85,5±13,6	$p > 0,05$
Фібринолітична активність, хв.	23,7±6,7	16,4±5,8	$p < 0,01$

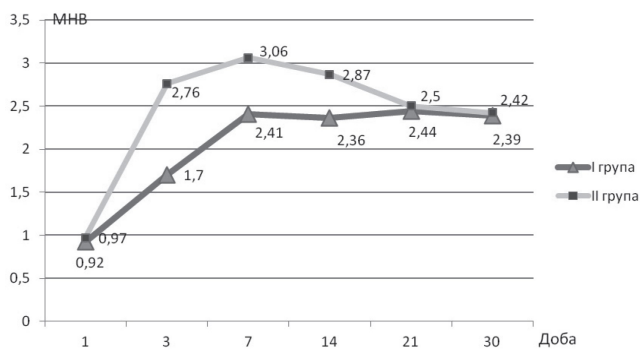


Рисунок 1. Показники МНВ у хворих з ФП в динаміці спостереження

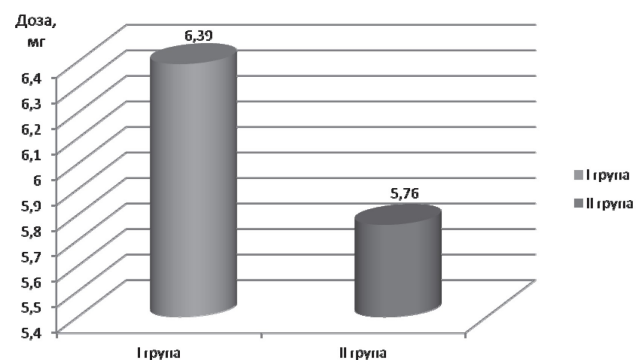


Рисунок 2. Середня доза варфарину (мг), необхідна для досягнення терапевтичних значень МНВ у хворих із ФП

I групі був в 1,45 рази довшим за групу порівняння ($p = 0,01$).

Очевидно, що знайдені зміни гемостазу позначились на особливостях підбору дози варфарину. Виявлено, що наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих з ФП збільшує дозу, необхідну для досягнення цільових значень МНВ (2,0–3,0). Як видно з рис. 1, перші розбіжності в показниках МНВ при титрації дози виникли не на третю добу, коли у II групі рівень МНВ виходив на значення терапевтичного вікна, натомість у групі хворих з ФП та супутнім ЦД таких значень вдавалось досягти не раніше, ніж на сьому добу. В середньому час титрації дози варфарину у групі хворих з ЦД становив $10,3 \pm 1,25$ дні. Це дозволило зробити висновок, що особливості змін гемокоагуляції при наявності ЦД призводять до збільшення періоду титрації даного препарату, що має враховуватись при його призначенні у цієї категорії пацієнтів.

Остаточна доза варфарину, при якій досягався терапевтичний рівень МНВ (2,0–3,0), у групі хворих із ФП та супутнім ЦД 2 типу виявилась на 10,9% вищою за групу хворих без супутнього ЦД та становила 6,39 мг/добу (рис. 2).

Висновки:

1. Наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих з ФП супроводжується посиленням прокоагулянтного потенціалу крові, що проявляється підвищенням вмісту фібриногену та РФМК на фоні виснаження фібринолітичної активності.

2. Зміни активності системи гемостазу у хворих при поєднанні ФП та ЦД 2 типу призводять до необхідності

призначення більших доз варфарину з метою досягнення оптимальної гіпокоагуляції крові. При цьому титрація дози препарату до досягнення оптимальних значень МНВ вимагає більшого часу, ніж у хворих з ФП без ЦД.

Конфлікт інтересів: ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження, немає.

Джерела фінансування: це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sullivan S.D., Orme M. E., Morai E., Mitchell S.A. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis // *Int J Cardiol.*, 2013. – Vol. 165 (2). – P. 229-236.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь // Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – Київ, 2011. – 159 с.
3. Диабет // Информационный бюллетень ВОЗ. – № 312, апрель 2016 г.
4. Kamel H. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Stroke or Transient Ischemic Attack / Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D. et al. // *Stroke*, 2012. – Vol. 43 (3). – P. 881-883.
5. Caroline Medi, Graeme J. Hankey, Saul B. Freedman Stroke Risk and Antithrombotic Strategies in Atrial Fibrillation // *Stroke*, 2010. – Vol. 41. – P. 2705-2713.
6. Момот А.П. Патология нарушений гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат, 2006. – 208 с.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ПРОВЕДЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Кузуб М. В., Пленова О. Н., Ковбаснюк Ю. В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье представлены данные о состоянии гемокоагуляции у больных с фибрилляцией предсердий и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и показано, что течение данной коморбидной патологии сопровождается увеличением свертывания крови на фоне угнетения фибринолиза. Наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа приводит к необходимости назначения больших доз варфарина с целью достижения оптимальной гипокоегуляции крови.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гемокоагуляция, сахарный диабет 2 типа, варфарин.

STATE OF HAEMOCOAGULATION IN PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AND INFLUENCE OF CONCOMITANT 2 TYPE DIABETES MELLITUS ON ANTICOAGULATIVE TREATMENT

M. V. Kuzub, O. N. Plenova, Y. V. Kovbasniuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents data on the state hemocoagulation in patients with atrial fibrillation and concomitant type 2 diabetes and show that the progress indicated comorbid diseases accompanied by increased blood clotting on the background of inhibition of fibrinolysis. The presence of concomitant type 2 diabetes entails the appointment of large doses of warfarin to achieve an optimal hypocoagulation blood.

Key words: atrial fibrillation, hemocoagulation, type 2 diabetes, warfarin.