

Прогностическая значимость индекса $SAMe-TT_2R_2$ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевого уровня антикоагуляции и риска развития тромботических событий у больных, получающих терапию варфарином, (результаты проспективного 10-летнего наблюдения)

Е.С. КРОПАЧЕВА, О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

В соответствии с современными рекомендациями при назначении варфарина не менее 70% значений МНО должны попадать в целевой диапазон. Стабильность значений МНО определяется комплексом различных факторов, в связи с чем идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность недостижения целевой антикоагуляции, достаточно трудно. Единственным валидированным в настоящее время является индекс $SAMe-TT_2R_2$, однако результаты ряда исследований показали отсутствие его влияния на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), несмотря на возможность предсказать некомплаентных пациентов. ФП тесно связана с возрастом пациента, а также с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. В связи с этим актуальным представляется оценка влияния индекса коморбидности Charlson, определяющего соматическую тяжесть больных, на достижение целевой антикоагуляции и развитие прогноз-определяющих негативных событий у больных ФП, получающих терапию варфарином. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 250 больными с ФП, получающими терапию варфарином, выявлено, что число больных, определенных как потенциально некомплаентные в соответствии с индексом $SAMe-TT_2R_2$, было 11,6%. Сравнение индекса $SAMe-TT_2R_2$ и индекса коморбидности Charlson показало сопоставимый профиль прогностической значимости в отношении значения $TTR < 70\%$ ($AUC=0,650$ и $AUC=0,655$ соответственно, $p=0,9209$ для различия). При этом диагностически значимым критерием для индекса $SAMe-TT_2R_2$ было значение 1 балл, а для индекса коморбидности Charlson — 3 балла. Оценка прогностической значимости индекса $SAMe-TT_2R_2$ и индекса коморбидности Charlson в отношении развития всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные инсульты и транзиторную ишемическую атаку) продемонстрировала сопоставимую прогностическую ценность обоих индексов ($AUC=0,616$ и $AUC=0,692$ соответственно, $p=0,2874$ для различия). Индекс коморбидности Charlson показал свое преимущество перед индексом $SAMe-TT_2R_2$ при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти ($AUC=0,835$ и $AUC=0,701$ соответственно, $p=0,0066$ для различия) и суммарной конечной точки, включавшей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения ($AUC=0,769$ и $AUC=0,671$ соответственно, $p=0,0395$ для различия).

Ключевые слова: варфарин, время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, TTR (time in therapeutic range), индекс $SAMe-TT_2R_2$, индекс коморбидности Charlson.

Prognostic value of the $SAMe-TT_2R_2$ index and Charlson Comorbidity Index for the non-target anticoagulation and risk of thrombotic events in warfarin-treated patients (results of 10-years prospective study)

Е.С. KROPACHEVA, О.А. ZEMLYANSKAYA, А.Б. DOBROVOLSKY, Е.П. PANCHENKO

Institute of the Cardiology named after A.L. Myasnikov of National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Warfarin therapy requires that at least 70% INR achieve target range 2.0—3.0. Stability of INR values is determined by many factors. It is difficult to identify the patients, who have a high likelihood of lacking to achieve the target INR. Among 250 patients with atrial fibrillation, receiving warfarin, the number of patients with $SAMe-TT_2R_2 > 2$ was 11.6%. Comparison of the $SAMe-TT_2R_2$ index and Charlson Comorbidity Index showed a comparable prognostic values for $TTR < 70\%$ ($AUC=0.650$ and $AUC=0.655$ respectively, $p=0.9209$ for difference). 1 point for $SAMe-TT_2R_2$ index and 3 points for Charlson Comorbidity Index were diagnostic criteria. Comparison of the $SAMe-TT_2R_2$ index and Charlson Comorbidity Index showed a comparable prognostic values for all ischemic strokes ($AUC=0.616$ and $AUC=0.692$ respectively, $p=0.2874$ for difference). Charlson Comorbidity Index showed the advantage of the $SAMe-TT_2R_2$ index in accessing the frequency of cardio-vascular death ($AUC=0.835$ and $AUC=0.701$ respectively, $p=0.0066$ for difference) and total end point, included all fatal and non-fatal thrombotic events ($AUC=0,769$ and $AUC=0,671$ respectively, $p=0.0395$ for difference).

Keywords: warfarin, target INR, TTR, $SAMe-TT_2R_2$ index, Charlson Comorbidity Index.

Сведения об авторах:

Кропачева Е.С. — к.м.н., н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: katekrab@list.ru; тел.: +7(916)676-0695 (автор, ответственный за переписку)

© Коллектив авторов, 2019

Землянская Оксана Александровна — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Добровольский Анатолий Борисович. — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Панченко Елизавета Павловна — д.м.н., проф., рук. отдела клинических проблем атеротромбоза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Введение

Основой эффективности и безопасности терапии варфарином является создание адекватной антикоагуляции [1–3]. Стабильность антикоагуляции отражает показатель TTR (английская аббревиатура — time in therapeutic range), представляющий собой процент значений МНО внутри терапевтического диапазона у больного на протяжении терапии. В настоящее время требования к значению TTR повысились, и в соответствии с современными представлениями необходимо стремиться к достижению TTR $\geq 70\%$. Именно такие значения МНО способствуют снижению риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, в то время как при среднем значении TTR $< 60\%$ эффективность антагонистов витамина К не отличается от плацебо [4].

Достичь целевых значений МНО удастся не всегда. Так, по данным рандомизированных клинических иссле-

дований, сравнивающих прямые пероральные антикоагулянты с варфарином, число пациентов, находящихся в целевом диапазоне МНО, составляет 58–67% [5–7]. Данные регистров свидетельствуют, что в условиях реальной клинической практики вне целевой антикоагуляции находятся от 40 до 60% пациентов [8–12]. Наблюдение больных в условиях коагуляционных клиник и кабинетов повышает стабильность значений МНО, однако и в таких условиях число пациентов с нецельными значениями TTR достигает 30% [13, 14].

Стабильность значений МНО зависит от многих факторов [15–18], и идентифицировать пациентов, у которых высока вероятность недостижения целевых значений МНО, достаточно трудно. В 2013 г. для оценки предполагаемой некомплаентности пациентов был предложен индекс SAME-TT₂R₂ [15], который был валидирован в последующем на различных популяциях [16–22]. Факторы, входящие в данный индекс, указаны в табл. 1. Проведенный

Таблица 1. Индекс SAME-TT₂R₂

Аббревиатура	Показатель		Баллы
	Sex female	Женский пол	1
A	Age <60	Возраст моложе 60 лет	1
Me	Medical history	Более 2 сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, инфаркт миокарда, АПАНК, ХСН, инсульт в анамнезе, сахарный диабет, заболевания печени/почек)	1
T	Treatment	Взаимодействующие лекарства (амиодарон)	1
T ₂	Tobacco use	Курение	2
R ₂	Race	Раса (не белая)	2

Примечание. АГ — артериальная гипертония; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПАНК — атеросклероз периферических артерий нижних конечностей; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Индекс коморбидности Charlson

Баллы	Заболевание
1	Инфаркт миокарда Хроническая сердечная недостаточность Поражение периферических сосудов (перемежающая хромота, аневризма аорты 6 см и более, гангрена) Преходящее нарушение мозгового кровообращения/инсульт с минимальными остаточными явлениями Деменция Хронические заболевания легких Болезни соединительной ткани Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки Легкое поражение печени (без портальной гипертензии, включая хронический гепатит) Сахарный диабет без осложнений
2	Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией Умеренная или тяжелая хроническая болезнь почек Диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) Злокачественная опухоль без метастазов Острый и хронический лимфолейкоз или миелолейкоз Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Злокачественные опухоли с метастазами Синдром приобретенного иммунодефицита (болезнь, а не только вирус)

метаанализ 2018 г. [22], включивший 16 исследований, подтвердил предсказательную значимость индекса SAME-TT₂R₂ в отношении недостижения адекватной антикоагуляции. В то же время в ряде исследований показано отсутствие влияния индекса SAME-TT₂R₂ на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), несмотря на возможность предсказать некомплаентных пациентов [14, 20, 23].

Иным подходом к оценке прогноза у больных отличаются индексы, оценивающие соматическую тяжесть больных. Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространены шкала ICED и индекс Charlson [24]. Последний представляет собой балльную оценку сопутствующих заболеваний, а также при расчете добавляется один балл на каждые десять лет жизни после 50 лет (табл. 2). Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями факторами оценки являются сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественные новообразования. Индекс коморбидности Charlson был предложен именно для оценки прогноза у больных, и исследования последних лет подтверждают его значимость как предиктора выживаемости после операций на клапанах сердца, онкологической патологии, трансплантации почки и др. [24–28]. Данные французского регистра продемонстрировали достоверную корреляцию высокого балла по шкале коморбидности Charlson с низким значением TTR у больных с ФП, получающих варфарин [29].

Возможность выявления больных, заведомо некомплаентных при терапии варфарином, представляет собой актуальную задачу в связи с возможностью выбрать сразу прямые пероральные антикоагулянты. Однако с практической точки зрения важно, чтобы расчетный индекс не только позволял предположить у конкретного больного вероят-

ность недостижения целевой антикоагуляции, но и имел прогностическое значение в отношении развития у него неблагоприятных событий.

Поэтому целью нашего исследования было на основании 10-летнего наблюдения за больными с ФП, получающими варфарин, сравнить предсказательную значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевых значений TTR и развития тромботических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин.

Материал и методы

Критерии включения

В отделе клинических проблем атеротромбоза НМИЦ кардиологии МЗ РФ (ранее ФГБУ РК НПК МЗ РФ) на протяжении последних 15 лет создана система патронажа и осуществляется проспективное наблюдение за больными, принимающими антагонисты витамина К. В соответствии с поставленными целями настоящее исследование включило в себя фрагмент 10-летнего проспективного наблюдения (медиана наблюдения 6 лет, в среднем 7,2±4,8 года) за 250 пациентами с ФП, получающими терапию варфарином. Всем пациентам варфарин назначали в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировали 1 раз в 4–6 нед. Основой проводимого анализа послужили данные клинико-лабораторного обследования, информация о сопутствующей терапии, а также значения МНО на протяжении всего периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

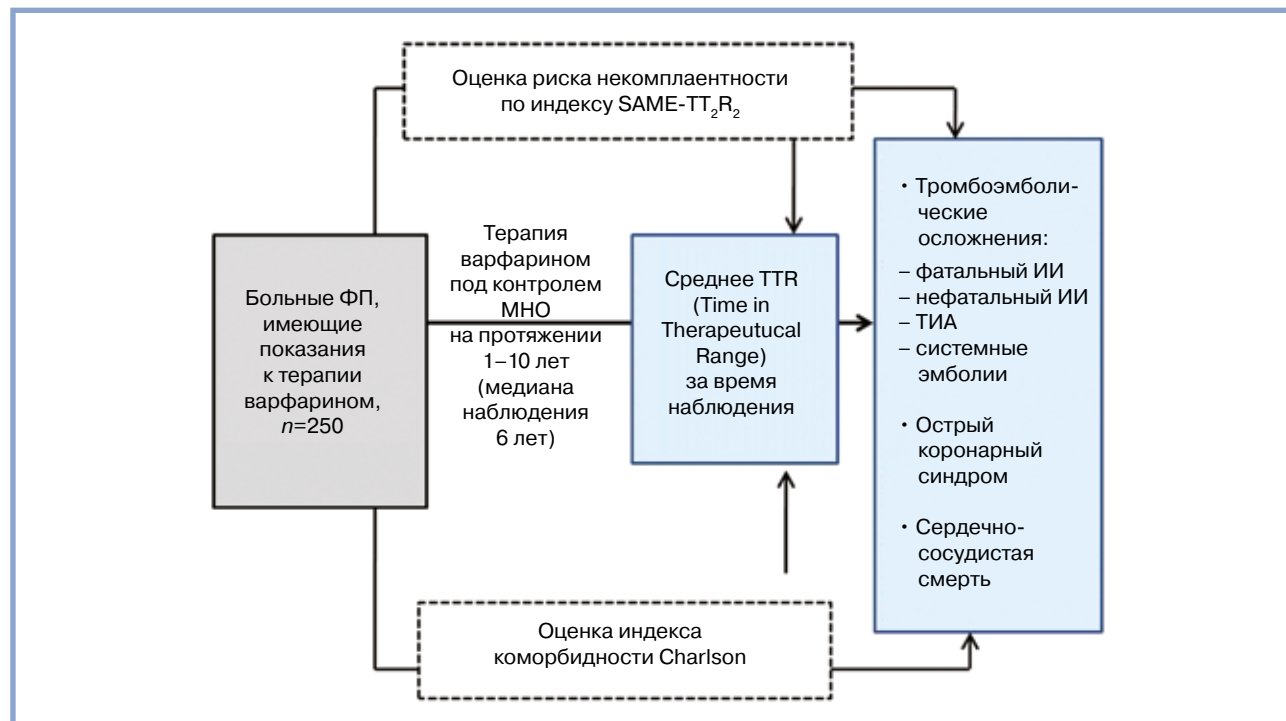


Рис. 1. Дизайн исследования.

ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Методы исследования

Анализ коагулограммы с определением протромбинового времени, процента по Квику и расчет МНО проводили непосредственно после получения образца крови с использованием тромбопластина STA Neoplastin Plus («Diagnostica Stago», Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Значение TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне — рассчитывали традиционным методом как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлен в виде процентов.

Для всех больных были рассчитаны индекс SAMe-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson в соответствии с оригинальным источником [15, 24].

Конечные точки

На протяжении периода наблюдения учитывали все фатальные и нефатальные тромботические осложнения:

1) тромбоэмболические осложнения: фатальный и нефатальный ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака и системные тромбоэмболии, диагноз которых ставили на основании клинической картины и инструментального обследования в соответствии с критериями ВОЗ;

2) острый коронарный синдром, диагностированный в соответствии с диагностическими критериями национальных рекомендаций;

3) сердечно-сосудистая смерть, к которой относили внезапную сердечно-сосудистую смерть (смерть, наступившую в присутствии свидетелей в течение 1 ч от начала сердечного приступа) и смерть от прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ Statistica 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна—Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для определения прогностического порогового значения индекса SAMe-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевых значений TTR и развития тромботических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин был проведен ROC-анализ.

Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 250 больных с ФП (139 мужчин и 111 женщин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст составил 64,9±8,6 года). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 3.

Подробная характеристика пациентов описана нами ранее [30]. Основу когорты составляли больные высокого тромботического риска, имеющие по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥4, таких больных было 46%, а средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3,3±1,79.

Высокий тромботический риск у больных обусловлен высокой частотой встречаемости основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертония (80%), ишемическая болезнь сердца (34%) и хроническая сердечная недостаточность (32,8%). Нарушения углеводного обмена имели 28% больных, исходное снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин отмечено у 21,6% пациентов. Каждый пятый пациент получал сочетание варфарина с одним или двумя антикоагулянтами в связи с операцией реваскуляризации миокарда в анамнезе или после перенесенного острого коронарного синдрома.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=250)

Показатель	Число больных
Возраст, лет, $M \pm SD$	64,9±8,6
Мужчины/женщины, n (%)	139/111 (55,6/44,4)
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, $M \pm SD$ (25%; 75%)	3,3±1,79 (2; 4)
Больные с ФП, имевшие по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥4 баллов, n (%)	115 (46)
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	46 (18,4)
Артериальная гипертония, n (%)	200 (80)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия), n (%)	87 (34,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	82 (32,8)
Сахарный диабет/нарушение гликемии натощак, n (%)	70 (28)
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней, n (%)	24 (9,6)
Клиника перемежающейся хромоты, n (%)	23 (9,2)
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) <60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	54 (21,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	9 (3,6)
Снижение когнитивных функций, n (%)	67 (26,8)
Курение, n (%)	31 (12,4)
Сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами, n (%)	53(21,2)
Терапия амиодароном, n (%)	17 (6,8)
Среднее TTR, %, $M \pm SD$	73,2 ±12,7
Медиана значений TTR на протяжении терапии, % (25%; 75%)	72 (65; 84)
Средний балл по индексу коморбидности Charlson, $M \pm SD$ (25%; 75%)	3,48±1,95 (3; 5,75)
Средний балл по индексу Same-TT ₂ R ₂ , $M \pm SD$ (25%; 75%)	1,4±1,00 (1; 2)

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

1. Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении недостижения целевой антикоагуляции у больных, получающих варфарин

Медиана значений TTR на протяжении 10 лет терапии варфарином у всех пациентов составила 72%. Среднее значение TTR <70% имели 41,2% больных.

Для всех пациентов оценены индекс SAME-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson.

Медиана значения индекса SAME-TT₂R₂ соответствовала 1 баллу (минимально 0, максимально 5 баллов). Больных, соответствующих критериям некомпетентности в соответствии с индексом SAME-TT₂R₂ (т.е. имевших более 2 баллов) в нашем исследовании было 11,6% (рис. 2). Медиана балла по индексу Charlson составила 4 (минимально 1, максимально 12 баллов). Результаты распределения баллов обоих индексов в исследуемой когорте отражает рис. 2.

Для оценки чувствительности и специфичности индексов SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности в отношении недостижения целевых значений TTR был проведен ROC-анализ (рис. 3). Индекс SAME-TT₂R₂ достоверно коррелировал со значением TTR <70% (площадь под кривой составила 0,650, $p < 0,001$). Однако отрезная точка соответствовала 1 баллу, так же как и величина оптимального критерия, в то время как потенциально некомплаентными считаются больные, имеющие более 2 баллов.

Для индекса коморбидности Charlson также была продемонстрирована достоверная диагностическая значимость в отношении предсказания значений TTR <70% (площадь под кривой составила 0,655; $p < 0,001$). При этом отрезной точкой для индекса коморбидности было значение 3 бал-

ла, а оптимальным критерием, повышающим специфичность теста, было значение 4 балла.

Сравнение обоих индексов в отношении средних значений TTR <70% показало сопоставимый профиль прогностической значимости ($p = 0,9209$ для различия). Данные сравнения ROC-анализа и отрезные значения для каждого из индексов представлены на рис. 3.

2. Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении тромботических осложнений и сердечно-сосудистой смерти у больных ФП, получающих варфарин

Частота всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные ишемические инсульты, а также транзиторные ишемические атаки — ТИА) на протяжении 10 лет терапии варфарином составила 2,8 на 100 пациенто-лет. Системных тромбоэмболий за время наблюдения зарегистрировано не было.

Частота сердечно-сосудистой смерти, которая включала в себя фатальный инсульт, фатальный острый коронарный синдром, внезапную сердечно-сосудистую смерть и смерть от прогрессирования хронической сердечной недостаточности, составила 2,7 на 100 пациенто-лет.

В качестве суммарной конечной точки была выбрана сумма фатальных и нефатальных тромботических осложнений, к которым относили все ишемические нарушения мозгового кровообращения (включая ТИА), острый коронарный синдром и смерть от сердечно-сосудистых причин. Частота суммарной конечной точки составила 3,87 на 100 пациенто-лет.

С целью сравнения предсказательной значимости обоих индексов в отношении развития тромботических событий отдельно были проанализированы все ишемические

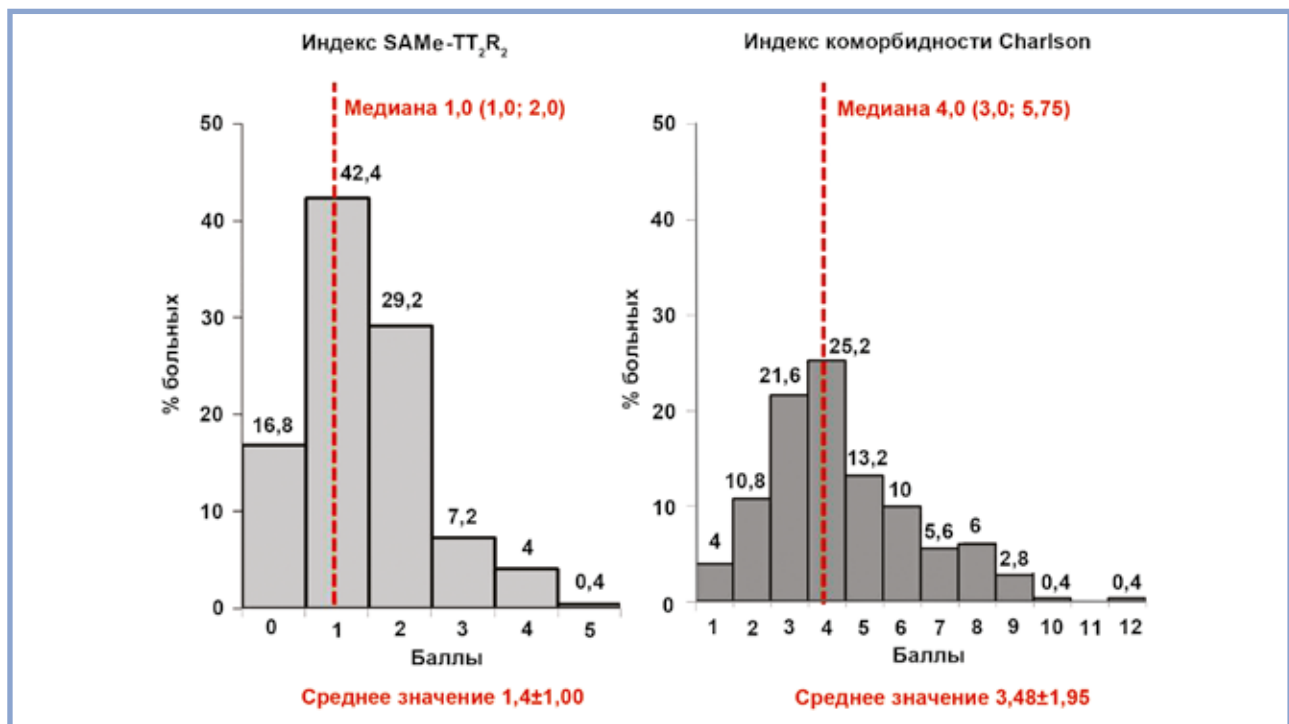


Рис. 2. Индекс SAME-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson у больных ФП, получающих терапию варфарином. В скобках указан межквартильный разброс.

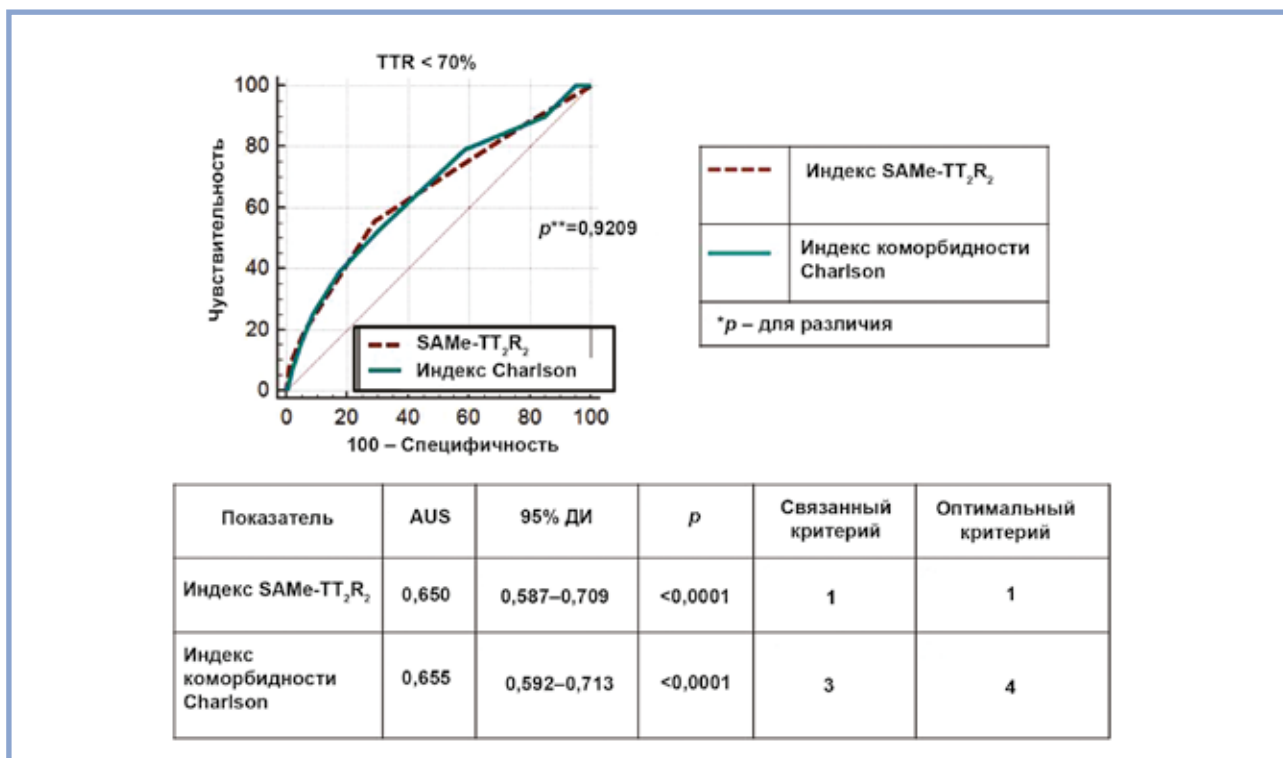


Рис. 3. Сравнение индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении значения среднего TTR <70% (по данным ROC-анализа).

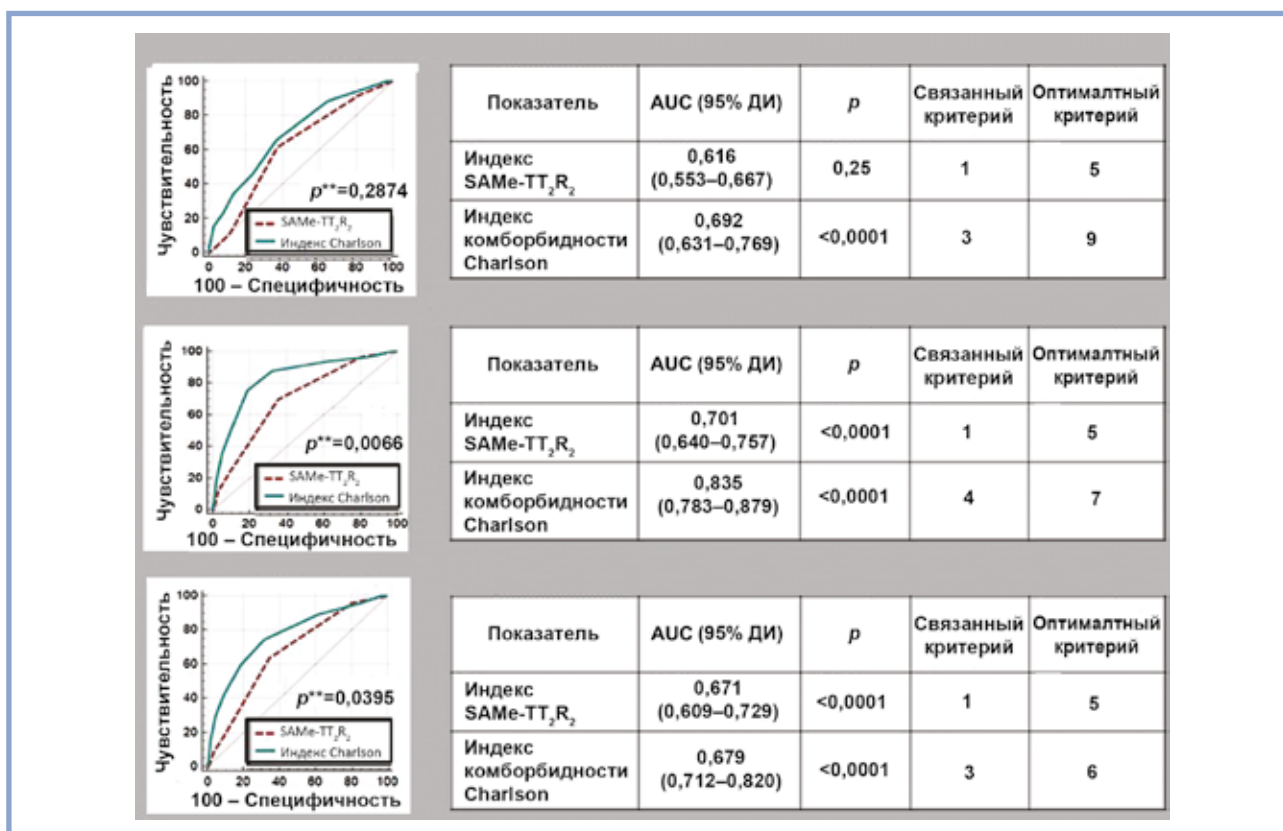


Рис. 4. Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении тромботических осложнений и сердечно-сосудистой смерти у больных ФП, получающих варфарин.

Все фатальные и нефатальные тромботические события: сумма фатальных и нефатальных тромботических осложнений, к которым относили все ишемические нарушения мозгового кровообращения (включая ТИА), острый коронарный синдром и смерть от сердечно-сосудистых причин.

инсульты, сердечно-сосудистая смерть и суммарная конечная точка, включившая в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения, произошедшие за 10 лет наблюдения (результаты представлены на **рис. 4**).

При отдельной оценке всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные инсульты и ТИА) прогностическая ценность обоих индексов была сопоставима (AUC=0,616, $p=0,025$ для индекса SAMe-TT₂R₂ и AUC=0,692 $p<0,00001$ для индекса коморбидности Charlson соответственно, $p=0,2874$ для различия).

При отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти индекс коморбидности Charlson показал свое преимущество перед индексом SAMe-TT₂R₂: AUC=0,835 против AUC=0,701 соответственно, $p=0,0066$ для различия.

Сравнение индекса SAMe-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении развития суммарной конечной точки, включающей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения, показало достоверное преимущество индекса коморбидности Charlson перед индексом SAMe-TT₂R₂ (AUC=0,769 против AUC=0,671 соответственно, $p=0,0395$ для различия).

При этом диагностически значимым критерием для индекса SAMe-TT₂R₂ при оценке каждого из неблагоприятных событий было значение, равное 1 баллу. При оценке индекса коморбидности Charlson отрезной точкой при оценке всех инсультов и суммарной конечной точки было значение 3 балла, а как предиктор сердечно-сосудистой смерти свою значимость показала сумма 4 балла и более.

Обсуждение

Время нахождения значений МНО в пределах целевого диапазона — основной критерий качества лечения антагонистами витамина К. Анализ баз данных исследований SPORTIF III и IV [4] показал, что терапия варфарином с поддержанием TTR $\geq 75\%$ сопровождается наименьшим числом тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений. В соответствии с современными рекомендациями при терапии антагонистами витамина К значение TTR должно составлять не менее 70%.

Несмотря на наличие в арсенале врача прямых пероральных антикоагулянтов, варфарин продолжает оставаться широко назначаемым антикоагулянтом [11, 12, 31–33]. При этом данные исследований (как клинических рандомизированных, так и наблюдательных) свидетельствуют о том, что вне целевого уровня антикоагуляции находится не менее 40% пациентов [5–14]. Наблюдение за больными, получающими варфарин, в условиях созданной в НИИЦ кардиологии патронажной системы свидетельствует о том, что число пациентов со значением TTR $<70\%$ составляет 41,6%. При этом когорта, описываемая в настоящей статье, представляет собой «традиционных» больных с ФП. Так, по данным регистра GARFIELD-AF [8], пациенты с впервые возникшей ФП, включенные в России, будучи достаточно молодыми (половина была моложе 65 лет), отличались высоким тромбоэмболическим риском: более 80% имели 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc, у каждого второго были симптомы хронической сердечной недостаточности.

На сегодняшний день единственной рекомендованной шкалой для оценки предполагаемой некомплаентности является индекс SAMe-TT₂R₂. При анализе всей когорты пациентов было выявлено, что медиана индекса SAMe-TT₂R₂ составила 1 балл (межквартильный разброс 1; 2). Среди наших пациентов число больных, попадающих под катего-

рию потенциально некомплаентных (имеющих более 2 баллов), было всего лишь 11,6%. Данные, полученные в исследованиях, выполненных в Европе и Северной Америке, свидетельствуют о том, что число таких пациентов составляет 10,9–19,6% [16, 17, 20–22]. В настоящее время определено, что доза варфарина является генетически детерминированной, при этом носительство полиморфных аллелей основного гена биотрансформации варфарина CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC₁, обуславливающих нестабильность антикоагуляции, различается у представителей различных этнических групп (максимальная среди азиатов). Известно, что при подсчете баллов индексом SAMe-TT₂R₂ «не белая раса» оценивается в 2 балла, что является причиной межэтнических различий. Действительно, число больных, определенных как потенциально некомплаентные (имеющих более 2 баллов), среди азиатской популяции больше, чем среди европейской, и составляет 69,6–88,5% [17–19, 21, 22].

Результаты нашего исследования подтверждают достоверную корреляцию индекса SAMe-TT₂R₂ со значением TTR $<70\%$ на протяжении терапии, однако отрезной точкой при проведении ROC-анализа показало себя значение в 1 балл, такой же была и величина оптимального значения, отражающего наибольшую специфичность теста. Данные результаты, вероятнее всего, связаны с небольшим числом пациентов, имеющих по шкале SAMe-TT₂R₂ более 2 баллов. Тем не менее, надо отметить, что несмотря на многочисленность работ, показавших достоверную корреляцию индекса SAMe-TT₂R₂ с недостижением адекватной антикоагуляции, в ряде из них в качестве критерия оценки риска было выбрано значение в 2 балла, в то время как оригинальным исследованием отрезная точка определена как 3 балла [16, 19, 20, 32].

Одной из задач нашего исследования было выявление корреляции между недостижением целевых значений TTR и индексом коморбидности Charlson. Медиана балла по индексу Charlson составила 4 (межквартильный разброс 3; 5,75). При проведении ROC-анализа выявлена достоверная корреляция между индексом коморбидности и значением TTR $<70\%$, при этом отрезной точкой было значение 3 балла, а оптимальным критерием, повышающим специфичность теста, было 4 балла. С нашими результатами согласуются данные регистра [29], продемонстрировавшего достоверную корреляцию значений TTR $<70\%$ с суммой баллов по индексу коморбидности Charlson ≥ 3 .

Сравнительный анализ показал сопоставимость обоих индексов как предикторов значения TTR $<70\%$.

Пациенты, включенные в наше исследование, представляли собой категорию больных высокого тромботического риска, поэтому практически важной задачей являлось сравнение прогностического значения указанных индексов в отношении развития тромботических событий. Ранее нами было показано, что высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc не является единственным фактором, определяющим неадекватную антикоагуляцию [34]. По нашим данным, описанным ранее [34], в группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (4 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc) процент достижения значений TTR $\geq 70\%$ не отличался от такового у других больных, имевших менее 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, что способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов.

С целью сравнения предсказательной значимости обоих индексов в отношении развития тромботических собы-

тий отдельно были проанализированы все ишемические инсульты, сердечно-сосудистая смерть и суммарная конечная точка, включившая в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения, произошедшие за 10 лет наблюдения.

Обе исследуемые шкалы показали свою сопоставимость в отношении прогнозирования всех ишемических инсультов.

В нашем исследовании обращает на себя внимание тот факт, что при проведении ROC-анализа как для значения TTR <70%, так и для развития всех тромботических осложнений диагностически значимым критерием для индекса SAME-TT₂R₂ оказалось значение 1 балл, в связи с чем использовать данную шкалу для оценки предполагаемой неадекватной антикоагуляции и прогноза невозможно. С нашими данными совпадают результаты исследований [14, 20, 24, 34, 35], продемонстрировавших отсутствие корреляции между индексом SAME-TT₂R₂ и определяющими прогноз негативными исходами у больных с ФП. Причиной этого, вероятнее всего, является небольшое число пациентов, имевших более 2 баллов, однако их число было сопоставимо с данными международных исследований, выполненных среди представителей европеоидной расы [16, 17, 20–22].

В многочисленных исследованиях [10, 33, 36, 37] показано влияние на стабильность антикоагулянтной терапии таких клинических факторов, как мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Все эти заболевания учитываются индексом коморбидности, который представляет собой комплексную оценку, включающую в себя как сердечно-сосудистую патологию, так и ряд значимых соматических заболеваний, позволяющих оценить функцию печени и почек, потенциальные источники кровотечений. Также очевидна связь коморбидности с полипрагмазией, что, несомненно, важно при терапии варфарином. С данными нашего исследования о достоверной ассоциации индекса коморбидности Charlson с развитием тромботических событий согласуются результаты других работ [35, 38–40], показавших ассоциации полиморбидности больных с ФП, получающих терапию варфарином, с развитием определяющих прогноз неблагоприятных событий.

В нашей работе при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти и суммарной частоты всех тромботических событий индекс коморбидности Charlson показал свое достоверное преимущество в качестве предиктивной шкалы перед индексом SAME-TT₂R₂. Отрезной точкой при оценке всех инсультов и суммарной конечной точки было значение 3 балла, а как предиктор сердечно-сосудистой смерти свою значимость показала сумма 4 балла. Высокая сумма баллов по шкале коморбидности отражает общую тяжесть пациента, что и способствует недостижению адекватной антикоагуляции и негативно сказывается на прогнозе жизни.

Выводы

1. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 250 пациентами с ФП, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота больных, определенных как потенциально некомплаентные в соответствии с индексом SAME-TT₂R₂ (т.е. имевших более 2 баллов), составила 11,6%.

2. Сравнение индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении средних значений TTR

<70% показало сопоставимый профиль прогностической значимости (AUC=0,650 и AUC=0,655 соответственно, $p=0,9209$ для различия).

3. Прогностическая значимость индекса SAME-TT₂R₂ и индекса коморбидности Charlson в отношении развития всех нарушений мозгового кровообращения (включая фатальные и нефатальные инсульты и ТИА) была сопоставима. (AUC=0,616 и AUC=0,692 соответственно, $p=0,2874$ для различия).

4. Индекс коморбидности Charlson показал свое преимущество перед индексом SAME-TT₂R₂ при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти (AUC=0,835 и AUC=0,701 соответственно, $p=0,0066$ для различия) и суммарной конечной точки, включающей в себя все фатальные и нефатальные тромботические осложнения (AUC=0,769 и AUC=0,671 соответственно, $p=0,0395$ для различия).

5. При оценке прогностической значимости индекса SAME-TT₂R₂ в отношении значения TTR <70% и всех тромботических осложнений, диагностически значимым критерием было значение 1 балл, что говорит о невозможности использовать данную шкалу для прогноза недостижения целевого уровня антикоагуляции и развития тромботических событий у больных с ФП, принимающих варфарин.

Заключение

Варфарин продолжает оставаться самым доступным пероральным антикоагулянтом для широкого круга больных, в том числе и по социальным причинам. Основной критерий качества лечения варфарином — показатель TTR (время нахождения значений МНО в целевом диапазоне), который должен быть 70% и более, как обеспечивающий адекватный профиль эффективности и безопасности лечения. Идентифицировать пациентов, у которых высокая вероятность недостижения целевых значений МНО, достаточно трудно. В 2013 г. был предложен индекс SAME-TT₂R₂, однако в ряде исследований показано отсутствие его влияния на прогноз у больных с ФП, несмотря на возможность предсказать некомплаентность. Иным подходом к оценке прогноза отличается индекс коморбидности Charlson, при расчете которого учитывается не только сердечно-сосудистая патология, но и ряд значимых соматических заболеваний, что чрезвычайно важно при антикоагулянтной терапии.

По данным проспективного 10-летнего наблюдения за 250 больными, получающими терапию варфарином, индекс SAME-TT₂R₂ и индекс коморбидности Charlson имели сопоставимый профиль предсказательной значимости в отношении недостижения адекватной антикоагуляции и развития ишемических инсультов. Однако проведенный ROC-анализ показал, что диагностически значимым критерием для индекса SAME-TT₂R₂ является 1 балл, что говорит о невозможности использовать данную шкалу для оценки предполагаемой неадекватной антикоагуляции и прогноза. Индекс коморбидности Charlson показал свое достоверное преимущество в качестве предиктивной шкалы перед индексом SAME-TT₂R₂ при отдельной оценке частоты сердечно-сосудистой смерти и суммарной частоты всех тромботических событий. Высокий балл индекса коморбидности Charlson, отражая соматическую тяжесть пациента, свидетельствует о высокой вероятности недостижения адекватной антикоагуляции и определяет прогноз жизни больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА и ACCX, 2012 г. [2012 Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Pacing, Russian Cardiology Society and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia Guidelines for the management of atrial fibrillation. (In Russ.)].
2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2016. First published online: 27 August 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
3. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):637-68. PMID:22315274. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2306>
4. White HD, Gruber M, Feyz J, et al Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-245.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf, et al and *the RE-LY Steering Committee and Investigators «Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation». *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa090556123>
6. Manesh RP, Mahaffey KW, Jyotsna Garg, et al and the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. «Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation». *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
7. Goto S, Zhu J, Liu L, et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*. 2014;168(3):303-309. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.005>
8. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2882-2889.
9. Tajer C, Ceresetto J, Bottaro FJ. TERRA Trial investigators. Assessment of the Quality of Chronic Anticoagulation Control With Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Treated With Vitamin K Antagonists by Hemostasis Specialists: The TERRA Registry. *Thromb Hemost*. 2017;23(5):445-453. <https://doi.org/10.1177/1076029615623378>
10. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, et al Quality of oral anticoagulation with vitamin K antagonists in «real-world» patients with atrial fibrillation: a report from the prospective multicentre FANTASIA registry. *Europace*. 2018;20(9):1435-1441. <https://doi.org/10.1093/europace/eux314>
11. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635.
12. Schwammenthal Y, Bornstein N, et al Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):411-416. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.050>
13. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L, et al Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations, and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med*. 2017;12(8):1109-1119. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1678-9>
14. Pivatto Junior F, Scheffel RS, Ries L. SAME-TT2R2 Score in the Outpatient Anticoagulation Clinic to Predict Time in Therapeutic Range and Adverse Events. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):290-296. <https://doi.org/10.5935/abc.20170052>
15. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013;144:1555-1563.
16. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, et al. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of non-valvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695-701. Epub 2015 Jun 9. <https://doi.org/10.1160/TH15-02-0169>
17. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, et al. The Sex, Age, Medical History, Treatment, Tobacco Use, Race Risk (SAME TT2R2) Score Predicts Warfarin Control in a Singaporean Population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(1):64-69. Epub 2016 Sep 23. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.030>
18. Liu J, Wang N, Qin L, et al Integrating genotypes in the SAME-TT2R2 score for the prediction of anticoagulation control in Chinese patients with atrial fibrillation on warfarin. *Int J Cardiol*. 2017;241:358-363. Epub 2017 Apr 29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.092>
19. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, et al. Use of the SAME-TT2R2 Score to Predict Good Anticoagulation Control with Warfarin in Chinese Patients with Atrial Fibrillation: Relationship to Ischemic Stroke Incidence. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150674. eCollection 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150674>
20. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443-447.
21. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, et al. The SAME-TT2R2 score and decision-making between a vitamin K antagonist or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(2):177-187. Epub 2015 Dec 9. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1116941>
22. Zulkify H, Lip GYH, Lane DA. Use of the SAME-TT2R2 score to predict anticoagulation control in atrial fibrillation and venous thromboembolism patients receiving vitamin K antagonists. *A review Heart Rhythm*. 2018;15(4):615-623. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.026>
23. Lin KJ, Singer DE, Glynn R, et al. Prediction Score for Anticoagulation Control Quality Among Older Adults. *J Am Heart Assoc*. 2017;5:6-10. pii: e006814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006814>
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
25. Kearney L, Ord M, Buxton B, et al. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol*. 2012;110(5):695-701. Epub 2012 May 25. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.054>
26. Saji M, Katz MR, Ailawadi G, et al. Predictive Value of Age-Adjusted Charlson Co-Morbidity Index for 1-, 3-, and 5-Year Mortality in Patients Requiring Transcatheter Mitral Valve Repair. *Am J Cardiol*. 2017;120(2):309-314. Epub 2017 Apr 27. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.022>
27. Cho H, Kim MH, Kim HJ, et al. Development and Validation of the Modified Charlson Comorbidity Index in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A National Population-Based Approach. *Perit Dial Int*. 2017;1-2:37(1):94-102. Epub 2016 Sep 7. <https://doi.org/10.3747/pdi.2015.00201>
28. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, et al Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;189:61-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.017>
29. Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, et al Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: a French national cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119043>
30. Крочачева Е.С., Панченко Е.П. Безопасность длительной терапии варфарином: алгоритмы лечения и факторы, определяющие стабильность антикоагуляции. *Клиницист*. 2007;4:48-55. [Kropacheva ES, Panchenko EP. Safety of long-term warfarin therapy: algorithms of treatment and determinants of anticoagulation stability. *Klinitsist*. 2007;4:48-55. (In Russ.)].
31. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116:777-1002.
32. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*. 2016;11(5):565-574. <https://doi.org/10.1177/1747493016632239>
33. Başaran Ö, Dogan V, Biteker M, et al Guideline-adherent therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in different health care settings: Results from RAMSES study. *Eur J Intern Med*. 2017;40:50-55. Epub 2017 Feb 24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.02.011>
34. Крочачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*. 2017;2:115-130. [Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The efficacy of long-term warfarin therapy: the impact on the incidence of ischemic cerebrovascular disorders and clinical predictors of developing such disorders (results of a prospective 10-year follow-up study). *Atherotrombosis*. 2017;2:115-130. (In Russ.)].
35. Pastori D, Pignatelli P, Saliola M, et al Inadequate anticoagulation by Vitamin K Antagonists is associated with Major Adverse Cardiovascular Events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;201:513-516. Epub 2015 Aug 5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.054>

36. Панченко Е., Кропачева Е.С. Факторы, определяющие безопасность терапии антагонистами витамина К. *Врач.* 2006;3:53-58. [Panchenko EP, Kropacheva ES. Factors influencing safety of vitamin K antagonist therapy. *Vrach.* 2006;3:53-58. (In Russ.)].
37. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2182-2191. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03996.x>
38. Currie CJ, McEwan P, Emmas C, et al Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(12):1905-1913.
39. Witt DM, Delate T, Clark NP, et al Warped Consortium. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):744-749. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03756.x>
40. Williams BA, Evans MA, Honushefsky AM, Berger PB. Clinical Prediction Model for Time in Therapeutic Range While on Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):pii: e006669. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006669>

Поступила 28.09.2018