

«СОГЛАСОВАНО»

Директор ФГБУ НИИ КПССЗ
СО РАМН, профессор
О.Л. Барбараш



«УТВЕРЖДАЮ»

начальник ДОЗН
Кемеровской области
В.И. Цой



20 г.

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА**

Методические рекомендации

Кемерово 2012

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ
ПРОБЛЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СО РАМН

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА**

Методические рекомендации

Кемерово 2012

Методические рекомендации разработали:

Горбунова Е.В., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

Салахов Р.Р., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии.

Буркова Т.В., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии.

Груздева О.В., кандидат медицинских наук, заведующая лабораторий гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

Рутковская Н.В., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования.

Одаренко Ю.Н., кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией кардиоваскулярного биопротезирования.

Журавлева И.Ю., доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ЗАО "НеоКор", главный научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической кардиологии.

Барбараш О.Л., доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Рецензенты:

Бернс С.А., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейро-сосудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Гончарова И.А., кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, кардиохирургов и могут быть использованы для обучения врачей сертификационных циклов по специальностям внутренние болезни, кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.

Оглавление

Введение.....	4
1. Кардиохирургические аспекты антикоагулянтной терапии.....	5
1.1. Сравнительная характеристика протезированных клапанов.....	5
1.2. Факторы, определяющие выбор стратегии гипокоагуляции.....	7
1.3. Протезированные клапаны и фибрилляция предсердий.....	10
2. Диагностические аспекты антикоагулянтной терапии.....	11
2.1. Лабораторный контроль варфаринотерапии.....	11
2.2. Фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика.....	14
2.3. Фармакогенетическое тестирование.....	18
3. Терапевтические аспекты антикоагулянтной терапии.....	19
3.1. Обязательное и дополнительное обследование перед назначением варфарина.....	19
3.2. Особенности дозирования варфарина.....	21
3.3. Пищевые и лекарственные взаимодействия.....	25
4. Осложнения варфаринотерапии у пациентов с протезированными клапанами сердца: тромбоз и кровотечение.....	30
Список литературы.....	34
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	37
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	39
Список сокращений.....	41

Введение

Протезирование клапанов сердца является эффективным способом лечения пороков, позволяющим улучшить качество и прогноз жизни пациентов после кардиохирургических вмешательств. Пациенты с протезированными клапанами нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии, за исключением больных, имеющих биологические протезы, которым отменяются антикоагулянты через 3 месяца после операции при отсутствии факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

«Золотым стандартом» антикоагулянтной терапии для данной категории больных является варфарин, эффективность которого доказана многочисленными исследованиями. Разработаны методы самоконтроля и коррекции дозы для поддержания необходимого уровня антикоагуляции. Вместе с тем, для варфарина характерны межиндивидуальные различия в лекарственном ответе, обусловленные целым рядом факторов: внешних (диета, лекарственные взаимодействия), внутренних (соматическое состояние пациента, возраст), генетически обусловленных.

В настоящее время фармакогенетический метод определения чувствительности к варфарину входит в практическую медицину, что позволяет прогнозировать оптимальную дозу варфарина и уменьшает возможность развития геморрагических осложнений [1]. Внедряются в практику обучающие программы для пациентов, направленные на повышение приверженности к лечению и информированности их в вопросах назначения антикоагулянтной терапии, профилактики тромботических и геморрагических осложнений [2, 3].

Очевидно, что наиболее авторитетным источником информации для пациентов являются медицинские работники. Данное методическое руководство разработано для практикующих врачей, включает кардиохирургические, диагностические и терапевтические аспекты проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца.

1. Кардиохирургические аспекты антикоагулянтной терапии

1.1. Сравнительная характеристика протезированных клапанов

Основная функция любого клапанного протеза – обеспечить однонаправленный ток крови. Искусственный клапан сердца состоит из корпуса и запирающего механизма. Клапанные протезы делятся на: механические с жестким запирающим механизмом и биологические с гибкими створками из тканей животных (свиной аортальный клапан или бычий перикард).

В настоящее время используются механические протезы: дисковые одно- и двустворчатые (рис.1, 2).



Рис.1. Одностворчатый клапан «Medtronic Hall»



Рис. 2. Двустворчатый клапан «МедИнж»

Различают биологические протезы: каркасные и бескаркасные.



Рис. 3. Биологические бескаркасные протезы «АВ-Композит-Нео»

Биологические клапаны производства ЗАО «Неокор», г. Кемерово известны в России и за рубежом. Ксеноаортальный биопротез «АБ-Композит-Нео» представляет собой сборную (из трех некоронарных створок аортального комплекса свиного сердца) модель (рис.3).

Каркасные биопротезы: «КемКор» (рис.4) представляет собой аортальный ксеноклапан, подшитый к каркасу из полипропилена, в настоящее время снят с производства. «ПериКор» производится с 2002 г., имеет каркас из ксеноперикарда (рис.5).



Рис.4. Клапан «КемКор»

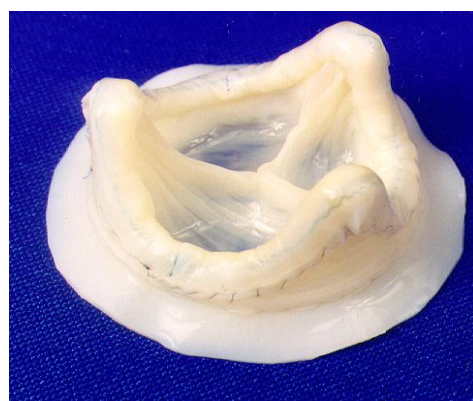


Рис.5. Клапан «ПериКор»

В настоящее время успешно применяется биологический ксеноперикардиальный протез «ЮниЛайн» (рис.6), характеризуется отсутствием синтетических материалов, дополнительной обработкой, придающей клапану собственную антибактериальную активность или высокую резистентность к кальцификации.



Рис.6. Клапан «ЮниЛайн»

В сравнении с механическими биологические протезы имеют ряд преимуществ, обусловленных наличием естественного трехстворчатого запирающего элемента биологической природы. Для них характерны близкие к естественным гемодинамические свойства, небольшие размеры и вес, низкое сопротивление потоку крови, соответственно меньшая нагрузка на миокард, минимальная травматизация форменных элементов крови. Основным преимуществом является отсутствие необходимости в постоянном приеме антикоагулянтов.

Пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений и невозможности контроля уровня коагуляции, при сопутствующей патологии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертоническая болезнь IIБ стадии, мочекаменная болезнь, метроррагии), а также у женщин, желающих иметь детей, и лиц пожилого возраста предпочтительнее использовать биологические протезы клапанов сердца.

Практикующие врачи должны владеть информацией об отличительных характеристиках протезированных клапанов сердца, поскольку имеются особенности назначения антикоагулянтной терапии.

1. 2. Факторы, определяющие выбор стратегии гипокоагуляции

На настоящий момент отсутствуют национальные рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца. В своей работе врачи кардиохирургических клиник используют рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) (Приложение 1), придерживаются алгоритмов назначения антикоагулянтной терапии в соответствии с другими российскими кардиохирургическими клиниками.

При назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать какой именно имплантирован клапан (механический или биологический), его

месторасположение (аортальная, митральная, трикуспидальная позиция). Известно, что наибольшей тромбогенностью обладает трикуспидальная позиция, при которой используются только биологические протезы. Наименьшей тромбогенностью характеризуется аортальная позиция, промежуточной – митральная. При определении рекомендуемого значения МНО (Международное Нормализованное Отношение) необходимо учитывать факторы риска ТЭО, к которым относятся: фибрилляция предсердий (ФП), предшествующие тромбоэмболии в анамнезе, дисфункция левого желудочка (ФВ<30-35%), состояние гиперкоагуляции.

Наличие факторов риска ТЭО диктует необходимость достижения более высоких значений МНО. Напротив, отсутствие факторов риска допускает возможность более низких значений МНО при механических (табл. 1) и биологических протезах клапанов сердца (табл. 2).

Таблица 1

Рекомендуемое значение МНО при механических клапанах сердца

Позиция клапана сердца	Факторы риска ТЭО	
	отсутствуют	присутствуют
Аортальная	2,0-3,0	2,5-3,5
Митральная	2,5-3,5	3,0-4,0

Таблица 2

Рекомендуемое значение МНО при биологических клапанах сердца

Позиция клапана сердца	Факторы риска ТЭО	
	отсутствуют	присутствуют
Аортальная	2,0-2,5	2,5-3,0
Митральная	2,5-3,0	3,0-3,5
Трикуспидальная	2,5-3,0	3,0-3,5

Наличие факторов риска ТЭО обуславливает более высокое значение МНО при большей суточной дозе варфарина, однако если имеются противопоказания для увеличения суточной дозы варфарина, можно дополнительно назначить аспирин 75-100 мг/сут.

При имплантации биологического клапана сердца через 3 месяца после операции отменяется варфарин в случае отсутствия факторов риска ТЭО и назначается аспирин в дозе 75-100 мг/сут. При наличии факторов риска ТЭО продолжается терапия варфарином.

В случае возникновения тромбозных событий при адекватной антикоагулянтной терапии необходимо увеличить суточную дозу варфарина или дополнительно назначить аспирин в дозе 75-100 мг/сут (табл. 3).

Таблица 3

Увеличение суточной дозы варфарина при ТЭО

Значения МНО	
до ТЭО	после ТЭО
2,0-3,0	2,5-3,5
2,5-3,5	3,5-4,5

При недостаточности трикуспидального или митрального клапана с сохранением клапанных структур проводится аннулопластика биологическим или механическим опорным кольцом, позволяющая восстановить внутрисердечную гемодинамику без имплантации искусственного клапана сердца. В данной ситуации также назначается варфарин или аспирин (табл. 4).

Антитромботическая терапия при аннулопластике

Опорное кольцо	Позиция опорного кольца	
	Трикуспидальная	Митральная
Биологическое	Аспирин – 3 месяца	Варфарин – 3 месяца
Механическое	Варфарин – 3 месяца	Варфарин – 6 месяцев

При наличии биологического опорного кольца рекомендуемое значение МНО 2,0-2,5, при механическом – 2,5-3,0. Назначается аспирин в суточной дозе 75-325 мг в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска ТЭО. По истечении указанного срока (табл.4) антитромботическая терапия при аннулопластике отменяется.

Таким образом, выбор стратегии гипокоагуляции при хирургической коррекции пороков сердца определяется характерологическими особенностями имплантата и наличием факторов риска ТЭО.

1.3. Протезированные клапаны и фибрилляция предсердий

ФП является одним из наиболее распространенных видов аритмий, встречается приблизительно у 79% пациентов с пороками митрального клапана (МК), приводит к увеличению числа ТЭО и прогрессированию сердечной недостаточности. Риск ТЭО у больных с ревматическим пороками клапанов и ФП выше в 17 раз по сравнению с в общей популяцией [4].

Для профилактики ФП при поражении МК существенное значение имеет раннее проведение хирургической коррекции порока. Но и после операции ФП развивается в 35-80% случаев, осложняя течение послеоперационного периода. В настоящее время для коррекции митрального порока в сочетании с ФП проводится одномоментно протезирование клапана и радиочастотная изоляция легочных вен (процедура «Лабиринт»), что создает условия для эффективного

восстановления и удержания синусового ритма с последующей отменой варфарина при наличии биологических протезов клапанов сердца [5].

При отсутствии дилатации левого предсердия для восстановления синусового ритма после операции проводится плановая электроимпульсная терапия. Наличие синусового ритма при механическом клапане сердца позволяет придерживаться меньшего значения МНО, а при биологическом клапане сердца возможна отмена варфарина, что является одним из важных преимуществ биологического протезирования.

При рецидиве ФП после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт» у пациентов с биологическим клапаном сердца в настоящее время выполняются, в том числе и в нашей клинике, катетерные радиочастотные абляции ФП. Применение биологических протезов в митральной позиции позволит производить катетерную радиочастотную абляцию, не опасаясь дисфункции протеза, и отменять антикоагулянтную терапию при восстановлении сократительной способности левого предсердия.

Устранение ФП у пациентов с протезированными клапанами сердца способствует улучшению клинических результатов, качества и прогноза жизни.

2. Диагностические аспекты антикоагулянтной терапии

2.1.Лабораторный контроль варфаринотерапии

Под влиянием варфарина происходит снижение уровня прокоагулянтов - факторов II, VII, IX, X. Наиболее чувствительным тестом, отражающим этот эффект, является протромбиновое время (ПВ). При выполнении протромбинового теста определяется время, необходимое для образования сгустка фибрина после добавления в декальцинированную плазму тканевого тромбопластина и кальция. Тромбопластин, используемый для реакции, представляет собой водный экстракт липопротеинов, полученных из тканей мозга, легких или плаценты различных млекопитающих. Он содержит

тканевой фактор и фосфолипиды, необходимые для активации фактора X фактором VII. При очевидной простоте выполнения самого теста, оценка его результатов представляет собой серьезную проблему, т.к. показатели ПВ, определенные в одном и том же образце крови в разных лабораториях, могут существенно различаться. Причинами этих различий могут быть: реактивы, особенно тип применяемого тромбопластина, метод определения, техника выполнения, а так же интерпретация полученных результатов. В настоящее время на мировом рынке одновременно существует несколько десятков коммерческих тромбопластин, различных по своим свойствам [6].

Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) для контроля за терапией варфарином был предложен стандарт определения протромбинового теста. Необходимость стандартизации была обусловлена тем, что множественные коммерческие тромбопластины от разных фирм-производителей с различной чувствительностью реагировали на снижение в плазме факторов свертывания. В связи с этим, результаты анализов, полученных у пациентов, принимающих варфарин, могут существенно отличаться друг от друга.

Согласно рекомендациям ВОЗ все производители тромбопластин обязаны определять относительную чувствительность каждой серии выпускаемых реагентов, сравнивая ее с Референтным Стандартом Тромбопластина. Чувствительность последнего принята за единицу. Данный показатель получил название Международного Индекса Чувствительности – МИЧ (в английской аббревиатуре ISI-International Sensitivity Index). Он обязательно должен быть указан при маркировке производимого тромбопластина.

Результаты протромбинового теста предложено оценивать с помощью показателя МНО (Международное Нормализованное Отношение). В английской аббревиатуре он звучит как INR - International Normalized Ratio.

МНО представляет собой результат математической коррекции, позволяющей стандартизировать результаты ПВ, полученные с помощью

тромбопластинов, имеющих различную чувствительность. Для этого определяют протромбиновое отношение, когда показатель ПВ пациента, в секундах, делят на показатель ПВ контрольной нормальной плазмы, а затем полученный результат возводят в степень, равную МИЧ (ISI) используемого тромбопластина.

Определение МНО в цитратной плазме имеет свои правила, которые необходимо точно соблюдать для получения достоверных значений МНО. Кровь берут из локтевой вены в пластмассовую или силиконированную пробирку, содержащую 1/10 объема раствора цитрата натрия 0,11 М. Компрессия вены не должна превышать одну минуту, а первые капли крови для анализов лучше не использовать. Сразу после окончания забора крови ее необходимо аккуратно перемешать с цитратом натрия. Активация свертывания во время забора или обработки крови может привести к получению неправильной информации. Перед центрифугированием необходимо внимательно проверить пробирку на наличие сгустков. Исследование должно быть выполнено в течение четырех часов после момента забора крови. Если в лаборатории используются оборудование и реактивы разных фирм, то может потребоваться адаптация методики определения к конкретному прибору [7].

Широкое применение варфарина привело к необходимости создания портативных аппаратов (Coagu Chek, INRatio) для самостоятельного контроля МНО.

Пациент самостоятельно осуществляет забор крови путем прокалывания подушечки пальца, наносит каплю крови на тест-полоску, которую помещает в аппарат, через 30-60 секунд регистрируется значение МНО на экране устройства. Появление аппаратов для самостоятельного определения уровня коагуляции способствует повышению приверженности к лечению пациентов, улучшению их качества и прогноза жизни.

2.2. Фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики варфарина необходимо знать практикующему врачу для понимания механизма действия непрямого антикоагулянта, для которого характерен широкий диапазон лекарственного ответа в результате взаимодействия со внешними и внутренними факторами, среди которых центральное место занимает генетически детерминированная индивидуальная чувствительность к варфаринотерапии.

Фармакокинетику не следует путать с фармакодинамикой. Фармакокинетика – это наука о химических превращениях лекарственного препарата в организме, а фармакодинамика – это наука о механизме действия лекарственного препарата на организм человека. В последнее время в практической медицине всё чаще встречается информация о фармакогенетике.

Фармакогенетика – это раздел фармакологии и генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства [8]. Фармакогенетика принимает активное участие в фармакокинетических и фармакодинамических процессах. Полиморфизмы генов ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств могут влиять на фармакокинетику, в то время как полиморфизмы генов белков-мишеней лекарственных средств и белков, участвующих в патогенетических путях заболеваний, могут влиять на фармакодинамику.

Генетический полиморфизм лежит в основе многих заболеваний и может отражаться на эффективности лекарственной терапии как за счет модификации метаболизма, всасывания, экскреции лекарственных средств, так и за счет изменения структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют лекарственные вещества.

Информация о генетическом статусе пациента, позволяет врачу индивидуально подходить к выбору как самих лекарственных средств, так и

их доз для каждого конкретного больного, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [9].

В настоящее время найдено более 30 генов, которые кодируют белки, оказывающие влияние на действие варфарина. Обнаружено около тысячи полиморфных сайтов в пределах нуклеотидных последовательностей этих генов. Наибольший вклад в вариабельность чувствительности к варфарину вносят полиморфные варианты гена цитохрома P450 CYP2C9 (CYP2C9) и гена субъединицы 1 витамин-К-эпоксидредуктазы (VKORC1) [10], полиморфизм остальных генов вносит меньший вклад.

После приёма внутрь варфарин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Несмотря на то, что скорость всасывания может колебаться в зависимости от приёма пищи, из-за непрямого механизма действия и длительного периода полувыведения препарат можно принимать независимо от приёма пищи. Максимальные концентрации препарата в плазме крови у здоровых людей обнаруживаются через 2-8 часов после приёма. В крови варфарин находится в связанном с белками плазмы состоянии [11]. Свободный варфарин накапливается в печени, где метаболизируется в микросомах до неактивных или малоактивных соединений, которые реабсорбируются из желчи и выводятся почками.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь, содержащую примерно равные количества двух оптически активных изомеров - R- и S-формы. S-варфарин в 4-5 раз активнее его R-изомера; лекарственные препараты, вступающие во взаимодействие с варфарином, по-разному реагируют с каждым из его изомеров.

Изомеры варфарина метаболизируются при участии различных изоферментов P-450. Биопревращения R-варфарина происходят при участии изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, а биопревращения S-варфарина – при участии изофермента CYP2C9 [11, 12]. Идентифицированы аллельные варианты гена CYP2C9, а именно CYP2C9*2 и CYP2C9*3, при

которых отмечается снижение клиренса варфарина с клиническим проявлением чрезмерной гипокоагуляции, развитием кровотечений [1].

В российской популяции полиморфные варианты гена CYP2C9, ассоциированные с чувствительностью к варфаринотерапии, выявлен у 32% больных, получавших варфарин. Необходимая ежедневная доза варфарина у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 существенно ниже, а терапевтический эффект достигается значительно быстрее, по сравнению с пациентами, не несущих данных аллельных вариантов. Определено, что для проведения эффективной и безопасной терапии варфарином у больных с генотипом CYP2C9*1 начальная суточная доза варфарина должна составлять 5,0 мг, с генотипом CYP2C9*2 – 3,75 мг, у больных с генотипом CYP2C9*3 – 2,5 мг.

Варфарин оказывает антикоагулянтный эффект посредством вмешательства в циклическое преобразование витамина К и его эпоксида. Витамин К участвует в гамма-карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в составе факторов свертывания II, VII, IX и X, благодаря чему они, ускоряя коагуляцию, приобретают способность связывать Ca^{2+} и прикрепляться к фосфолипидам тромбоцитов [13-15].

Витамин К-эпоксиредуктаза (VKOR) – фермент, переводящий витамин К из неактивной (2,3-эпоксид витамин К) в активную форму (витамин К гидрохинолон). Активная форма фермента влияет на выработку К-витамин-зависимых факторов свертывания крови, регулирует процесс тромбообразования.

Варфарин блокирует фермент витамин К-эпоксиредуктазу, связываясь с субъединицей 1 комплекса (VKORC1), тем самым влияя на синтез факторов свертывания, что приводит к замедлению процессов коагуляции крови. Определенные мутации в гене VKORC1 ассоциируются с дефицитом фермента и могут повлечь за собой неадекватность терапии варфарином.

В настоящее время известны около 10 полиморфных вариантов гена VKORC1, влияющих на развитие антикоагулянтного эффекта. Полиморфные

варианты гена *VKORC1* объединены в две гаплогруппы – А и В. Для носителей вариантов, относящихся к гаплогруппе В, для достижения клинического эффекта требуется более высокая дозировка варфарина. Доза варфарина для генотипов: А/А – 2.7 ± 0.2 мг/сутки; А/В – 4.9 ± 0.2 мг/сутки; В/В – 6.2 ± 0.3 мг/сутки.

Встречается сочетание полиморфных вариантов генов чувствительности к варфарину: генотипа А/А гена *VKORC1* и аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* гена *CYP2C9*, что также определяет повышенную чувствительность к варфарину и требует применения меньших доз препарата для предупреждения чрезмерной гипокоагуляции и развития кровотечений.

При генотипе В/В гена *VKORC1* необходимо применять более высокие дозы варфарина для достижения терапевтических значений МНО, поскольку в данном случае наблюдается резистентность к лекарственному препарату. Следует отметить, что истинная резистентность к варфарину не превышает 1% и регистрируется в тех случаях, когда суточная доза варфарина более 20 мг не приводит к достижению терапевтического уровня МНО, при этом регистрируется высокая концентрация варфарина в плазме крови. В большинстве случаев высокие дозы варфарина для достижения рекомендуемого значения МНО обусловлены влиянием внешних и внутренних факторов, при коррекции которых достигаются должные значения МНО при стандартной среднетерапевтической дозе варфарина [16].

Таким образом, на эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов могут в значительной степени влиять генетические факторы в виде полиморфных вариантов генов белков биотрансформации (*CYP2C9*) и генов, кодирующих молекулы-мишени (*VKORC1*). Применение методов фармакогенетического тестирования для персонализированного выбора режима дозирования варфарина позволяет прогнозировать оптимальную дозу варфарина еще до его приема, улучшить прогноз лечения, предупредить развитие осложнений.

2.3. Фармакогенетическое тестирование

В настоящее время снижение риска осложнений при использовании персонализированного подхода к дозированию непрямых антикоагулянтов на основе фармакогенетического тестирования является доказанным, проведены международные исследования, свидетельствующие о снижении риска кровотечений в группе пациентов, где применялось фармакогенетическое тестирование для подбора дозы варфарина (S. Sanderson, 2005). Проведен анализ экономической эффективности фармакогенетического подхода в дозировании варфарина по сравнению традиционным методом назначения варфарина (P.W. Sullivan, 2006). Выявлено снижение затрат на одного пациента в среднем на 2100 долларов США в год при использовании фармакогенетического подхода [1].

Для проведения фармакогенетического тестирования у пациента проводится взятие клинического материала (венозная кровь). Из лейкоцитов крови проводится выделение геномной ДНК с последующим генотипированием с помощью ПДРФ-анализа или ПЦР полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения полиморфных вариантов генов CYP2C9 и VKORC1.

С помощью разработанных алгоритмов рассчитывается доза варфарина на основе полученных данные о полиморфизме генов чувствительности к варфарину и таких показателей как пол, возраст, рост и вес пациента, наличие заболеваний почек, печени, прием статинов и некоторых групп фармацевтических препаратов (приложение 2).

По результатам фармакогенетического тестирования можно рассчитать начальную дозу варфарина с помощью программы, размещенной на сайте www.warfarindosing.org.

Повышение качества терапии варфарином становится приоритетной задачей. С этих позиций фармакогенетическое тестирование как основа персонализационной медицины является наиболее перспективным методом обследования как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Применение алгоритмов дозирования варфарина позволит практикующему врачу в реальных клинических условиях, интерпретируя результаты фармакогенетического тестирования, рекомендовать пациенту эффективную и безопасную дозу варфарина.

3.Терапевтические аспекты антикоагулянтной терапии

3.1. Обязательное и дополнительное обследование перед назначением варфарина

Наличие механического протезированного клапана сердца требует постоянной антикоагулянтной терапии, при биологических клапанах сердца в случае отсутствия ФП и других факторов риска ТЭО возможна отмена варфарина через 3 месяца после кардиохирургического лечения.

Перед назначением антикоагулянтной терапии проводится обследование:

- общий анализ крови (признаки анемии);
- биохимический анализ крови (гепатоспецифические ферменты, общий белок, билирубин, креатинин);
- коагулограмма (МНО и протромбин);
- анализ кала на скрытую кровь;
- общий анализ мочи/анализ мочи по Нечипоренко;
- УЗИ почек;
- осмотр гинеколога.

Дополнительное обследование при наличии показаний:

- фиброгастродуоденоскопия (при наличии анамнеза язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, положительного результата анализа кала на скрытую кровь, болевом синдроме в животе);
- осмотр окулиста (для больных с высокой артериальной гипертензией для исключения кровоизлияний на глазном дне);

- компьютерная и/или МРТ головного мозга у больных перенесших инсульт (для исключения геморрагического характера инсульта и оценки постинсультных изменений).

Противопоказаниями для назначения непрямых антикоагулянтов являются клинические ситуации, при которых опасность развития серьезных кровотечений превышает потенциальную пользу от лечения. К таковым относятся:

- аллергические реакции на варфарин или другие компоненты, входящие в состав препарата;
- беременность (угроза развития фатальных кровотечений и уродств плода);
- наличие заболеваний и состояний, потенциально опасных развитием кровотечений (недавние или планируемые операции, травмы, нарушения в системе гемостаза, геморрагические осложнения в анамнезе, внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации, расслаивающая аневризма аорты, инфекционный эндокардит, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, портальная гипертензия, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования и др.);
- деменция, алкоголизм, психозы, тяжелые нарушения центральной нервной системы, социальная дезадаптация;
- высокий риск травм (паркинсонизм, эпилепсия и другие судорожные расстройства);
- отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции (МНО).

Однако следует помнить, что для пациентов с имплантацией одного или нескольких механических клапанов сердца и пациентов с биопротезами клапанов, имеющих факторы риска эмбологенных осложнений отказ от использования варфарина **недопустим** в виду высокого риска развития

тромбозов протеза и других жизнеугрожающих осложнений. В настоящее время оценка противопоказаний к пожизненному приему варфарина и возможных осложнений терапии прямыми антикоагулянтами проводится в дооперационном периоде и является одним из ключевых факторов [17].

3.2. Особенности дозирования варфарина

Пациенты в послеоперационном периоде по мере восстановления перистальтики кишечника переводятся с гепарина на варфарин. Без использования метода фармакогенетического тестирования начало терапии варфарином предусматривает назначение насыщающей дозы 5 мг в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы, ориентируясь на достигнутый уровень МНО (табл. 5).

Таблица 5

Подбор дозировок варфарина (на примере таблеток по 2,5 мг)

Первые 2 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3 день	Утром определить МНО	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 1,5 – 2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 2,0 – 3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 3,0 – 4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 табл. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить один прием, далее уменьшить суточную дозу на 1/2 табл. Определить МНО через 1-2 дня
4 – 5 день	Утром определить МНО. Дальнейшие действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность определения МНО 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

Меньшие стартовые дозы варфарина (2,5 мг) рекомендуются больным старше 70 лет, имеющим низкую массу тела, хроническую сердечную или почечную недостаточность, а также при исходном нарушении функции печени, совместном приеме амиодарона. Назначение сразу высоких стартовых доз варфарина (10 мг и более) не рекомендуется, так как в начале терапии происходит снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С, что может привести к развитию венозного тромбоза.

Во время подбора дозы варфарина контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. После получения результатов МНО в пределах целевого диапазона дважды доза варфарина считается подобранной, далее контроль МНО осуществляется 1 раз в месяц.

В случаи повышения МНО до 5,0 необходимо снизить суточную дозу варфарина или пропустить 1-2 дозы варфарина при значении МНО от 5,0 до 9,0. Однако если пациент сомневается, как ему поступить при повышении или, напротив понижении МНО, рекомендуется обратиться к врачу.

Варфарин принимается один раз в день в фиксированное время, независимо от приема пищи, обычно в 17.00, так как забор крови для определения МНО проводится в утренние часы, и значение будет наиболее достоверным.

Если пациент забыл принять таблетку варфарина в обычное время, необходимо принять её как только вспомнит, но не принимать двойную суточную дозу варфарина! Если пациент не принимал варфарин на протяжении нескольких дней, требуется немедленное определение МНО и возобновление приема варфарина.

Терапия варфарином должна отвечать двум требованиям:

- 1) эффективная и безопасная доза должна быть подобрана в течение первого месяца терапии;
- 2) поддерживающая доза должна подбираться в соответствии с возможными изменениями веса, диеты, соматического статуса и с учетом совместного назначения других лекарственных средств [18].

Значения МНО от измерения к измерению, у одного и того же больного могут меняться внутри терапевтического диапазона. Колебания МНО, незначительно выходящие за пределы терапевтического диапазона не являются основанием для изменения дозы препарата. Для больных, длительно принимающих варфарин и имеющих значительные колебания МНО, которые нельзя объяснить стандартными причинами, рекомендовано использование ежедневно небольших доз витамина К (100–200 мкг), что может способствовать стабилизации уровня МНО [19].

В первые 3-6 месяцев после перенесенной кардиохирургической операции нередко наблюдаются колебания МНО без изменения дозировок варфарина, диеты и сопутствующей фармакотерапии. Одной из возможных причин этого факта является восстановление функции печени после операционного вмешательства на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Достаточно часто повышение МНО не сопровождается кровотечением и требует контроля МНО и коррекции дозы варфарина. При повышении МНО необходимо уточнить у больного возможные причины, а также контролировать состояние потенциальных источников кровотечений.

Риск кровотечений возрастает при проведении любых инвазивных вмешательств (стоматологические, офтальмологические, урологические процедуры, фиброскопия с проведением биопсии, любые операции, ангиография, внутримышечные инъекции).

Перед инвазивными вмешательствами за 48 часов следует:

- при низком риске тромбоза снизить суточную дозу варфарина до значения МНО 1,5 и возобновить прием варфарина в течение 24 ч после процедуры;
- при высоком риске тромбоза (механический клапан с фактором риска) снизить суточную дозу варфарина до значения МНО 2,0 и возобновить прием варфарина в течение 24 ч. после процедуры.

Больным перед предстоящими стоматологическими операциями можно продолжать прием варфарина в случае использования гемостатической губки и обеспечении адекватного местного гемостаза.

При полостных оперативных вмешательствах необходима отмена непрямых антикоагулянтов с переходом на терапию гепарином. Гепаринотерапию начинают при снижении МНО до уровня менее 2,0, дозы контролируют по уровню АЧТВ, добиваясь его удлинения в 1,5-2,0 раза. Длительность перерыва в приеме непрямых антикоагулянтов определяется конкретной клинической ситуацией: при отсутствии признаков послеоперационного кровотечения (6-12 часов) вновь следует назначить непрямые антикоагулянты и отменить гепарин при достижении МНО 2,0 и более [20].

Наш опыт назначения варфарина при нестабильном значении МНО свидетельствует, что эффективным может быть назначение варфарина с расчетом его недельной дозы. В зависимости от выявленной динамики роста или снижения значений МНО можно уменьшить или увеличить суточную дозу варфарина. Правильно подобрать суточную дозу варфарина поможет анализ регистрации данных в дневнике приема варфарина, который должны вести все пациенты.

Не следует забывать, что колебание значений МНО может быть обусловлено такими факторами как: лабораторная погрешность, отсутствие приверженности к лечению варфарином, изменение потребления витамина К с пищей, влияние изменений соматического статуса, приема лекарственных препаратов и веществ растительного происхождения на метаболизм варфарина.

4.3. Пищевые и лекарственные взаимодействия

При назначении варфарина следует придерживаться диеты. Следует ограничивать в пище продукты с большим содержанием витамина К, прежде всего – фрукты и овощи зеленого цвета: зеленый чай, шпинат, салат, капуста, зелень лук, петрушка, горох, соевые бобы, огуречная кожура, плоды киви.

Снижают эффективность варфарина продукты питания, содержащие повышенное количество витамин К (табл. 6). Суточная потребность в витамине К составляет 0,03 – 1,5 мкг/кг/сут (до 105 мкг/сутки).

Таблица 6

Содержание витамина К в некоторых пищевых продуктах

Продукты	Содержание витамина К мкг/100 г
Говяжья печень	93
Сливочное масло	30
Сыр	35
Яйцо	11
Молоко	1
Брокколи	175
Капуста	125
Салат	129
Шпинат	415
Цветная капуста	80
Фасоль	45
Огурцы, цуккини	30
Картофель	16
Кофе	38
Зеленый чай	712

Существует мнение, что необходимо придерживаться одинакового рациона питания в зимний и летний периоды времени года. Так, например, в зимний период времени ограничено количество зелени, и соответственно суточная доза варфарина будет меньше, напротив, в летний период возможно употребление в рационе питания равного количества зелени каждый день при большей дозе варфарина, чем в зимний период времени [14].

Для того, чтобы избежать значительных колебаний поступления витамина К с пищей, пациентам не следует исключать из рациона привычные

продукты, а рекомендуется употреблять их, по возможности, в одном и том же количестве.

Продукты и растения, богатые витамином К, могут вызывать определенную резистентность к проводимой терапии варфарином. Много витамина К в травах: пастушья сумка, люцерна, крапива, кукурузные рыльца, подорожник и водяной перец. Уменьшают эффект варфарина: женьшень, зверобой. При этом усиление действия варфарина при одновременном приеме со зверобоем может сохраняться в течение еще 2 недель после отмены. Контроль МНО в этих случаях должен быть тщательным, т.к. его значение может повыситься ещё больше при отмене зверобоя. Тормозит гипокоагулянтную активность варфарина коэнзим Q10 [21].

Некоторые пищевые продукты, такие как клюквенный и грейпфрутовый соки, могут потенцировать антикоагулянтное действие варфарина за счет взаимодействия с системой цитохрома P 450. На фоне совместного длительного приема варфарина и некоторых растений, таких как корень имбиря, папайя, чеснок, женьшень, шалфей, гинкго билоба, ананас, куркума, красный стручковый перец и некоторые другие, возможно появление кровоточивости за счет их влияния на различные механизмы гемостаза. Прямое кумариноподобное действие оказывают конский каштан, ясменник душистый, подмаренник душистый, донник белый, клевер луговой.

Алкоголь способен усиливать противотромботическое действие варфарина, снижая в печени синтез факторов свертывания. При отсутствии сопутствующих заболеваний печени потребление небольшого количества алкоголя не оказывает существенного влияния на активность непрямого антикоагулянта. При заболеваниях печени, тяжелой застойной сердечной недостаточности возрастает чувствительность к варфарину вследствие сниженного синтеза факторов свертывания крови, при лихорадочных состояниях и гипертиреозе – вследствие их ускоренного метаболизма. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. Любое заболевание,

сопровожающееся диареей, может привести к дефициту витамина К и усилить кроворазжижающий эффект. Поскольку все витамин-К зависимые факторы синтезируются в печени, любое нарушение функции этого органа может привести к увеличению значения МНО.

Наиболее частой причиной неустойчивого антикоагулянтного ответа на прием варфарина является его взаимодействие с другими лекарственными препаратами, т.к. многие медикаменты также метаболизируются системой цитохрома Р 450. Так, сочетание варфарина с аллопуринолом, амиодароном, метронидазолом приводит к его замедленному метаболизму и появлению в высоких концентрациях в крови при приеме в обычных дозах, что является причиной кровоточивости. И наоборот, следствием сочетания варфарина с барбитуратами, холестирамином, оральными контрацептивами, рифампицином, карбамазепином является его слишком быстрый метаболизм в печени и отсутствие эффекта при приеме в обычных дозах. К аналогичному результату приводит взаимодействие варфарина с препаратами гормональной заместительной терапии при лечении заболеваний щитовидной железы [22].

Риск развития тяжелых кровотечений повышается при одновременном приеме варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, большинство нестероидных противовоспалительных средств, антибиотики группы пенициллина в больших дозах.

Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на изоферменты системы цитохрома Р450 (циметидин, хлорамфеникол), при приеме которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например, ранитидином или фамотидином.

Необходимо учитывать усиление эффекта непрямых антикоагулянтов при применении одних лекарственных препаратов и следует помнить об ослаблении их действия при одновременном назначении других (табл. 7).

Препараты, влияющие на эффективность варфарина

Увеличивают эффективность	Уменьшают эффективность
Антибиотики:	Седативные и противосудорожные:
Пенициллин	Барбитураты (Фенобарбитал)
Цефалоспорины 2-3-го поколения:	Карбамазепин
Монолактамы	Цитостатики:
Эритромицин	Азатиоприн
Тетрациклин	Циклоспорин
Кардиологические препараты:	Гастроэнтерологические препараты:
Амиодарон	Антациды
Пропафенон	Сердечные гликозиды:
Хинидин	Дигоксин
Дизопирамид	
Нестероидные противовоспалительные средства:	
Ацетисалициловая кислота	Диуретики:
Парацетамол	Верошпирон
Анаболические стероиды	Фуросемид
H ₂ -блокаторы и ингибиторы протоновой помпы:	
Ранитидин	
Омепразол	
Метронидазол	
Витамин А, Е	Витамин С
Симвастатин	
Аллопуринол	
Амитриптилин	
Тиреоидные гормоны	

В случае сочетанного применения варфарина с другими препаратами, указанными в приведенном выше списке, необходимо проводить контроль МНО в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели от начала терапии.

Применение диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов. Не рекомендуется принимать поливитаминный препарат «витрум», так как в нем содержится 25 мкг витамина К.

Многие пациенты в домашней аптечке имеют валокордин или корвалол, в состав которых входит фенобарбитал, снижающий эффективность варфарина. Варфарин может усиливать действие препаратов, которые назначаются при сахарном диабете, что может вызвать головокружение, слабость. В таких случаях следует съесть кусочек сахара. Усиливать действие варфарина может хинин, содержащийся в тонизирующих напитках.

При стабильном соматическом состоянии, постоянной лекарственной терапии и подобранной дозе варфарина проводится контроль МНО один раз в месяц. При назначении нового лекарственного препарата или погрешности в диете (злоупотребление зеленью) необходимо проконтролировать МНО и скорректировать дозу варфарина.

Анализ вышеперечисленных факторов необходим для подбора эффективной и безопасной дозы варфарина, позволяющей профилактировать развитие осложнений.

4. Осложнения варфаринотерапии у пациентов с протезированными клапанами сердца: тромбоз и кровотечение

Основную опасность для жизни больных с искусственными клапанами сердца составляют ТЭО, источником которых являются тромбы, образующиеся на поверхности протеза клапана. Риск тромбоза искусственного клапана – жизнеугрожающего осложнения в отсутствие терапии АВК достигает 8–22% в год [23]. Назначение варфарина позволяет снизить риск тромбозов на 75% [24], поэтому при установке механических протезов клапанов сердца антагонисты витамина К (АВК) обязательны и не могут быть заменены аспирином. Исключение составляют больные с биопротезами без факторов риска ТЭО, длительность терапии АВК у которых составляет 3 месяца. Во всех остальных случаях лечение должно быть пожизненным.

Неадекватная коагуляция является основной причиной тромбоза протезированных клапанов. В ходе 20-летнего исследования N. Durrleman и его коллеги (Монреальский Кардиологический Институт, Квебек, Канада) наблюдали за частотой, факторами риска и стратегией лечения этого достаточно редкого, но опасного осложнения у 4924 человек с 5403 протезированными клапанами. В целом, тромбоз протезированных клапанов развился у 39 пациентов (в 75% случаев – тромбоз МК). Средний возраст этих больных составил 58 лет, среди них преобладали женщины (82%). В 95% случаев имел место тромбоз механических протезов. Среднее время от имплантации первого клапана до развития тромбоза достигло 39 месяцев. Наиболее частым клиническим проявлением тромбоза (44%) была застойная сердечная недостаточность.

Неадекватная антикоагуляция и плохая приверженность терапии обусловили по 26% случаев тромбоза. У 54% больных с тромбозом клапана МНО было менее 2,5 [25].

Известно, что непрямые антикоагулянты не оказывают действия на уже сформировавшийся тромб. Цель их применения состоит в предотвращении

возникновения тромбов и дальнейшего увеличения их размеров, а так же в предотвращении возникновения вторичных ТЭО, которые могут заканчиваться серьезными и даже фатальными последствиями. Однако существует мнение, что на фоне приема варфарина в течение трех и более месяцев с достижением МНО около 3,0 происходит индукция активаторов фибринолиза в эндотелиальных клетках, благодаря чему вероятность растворения тромба значительно увеличивается (Панченко Е.П., 2011 г.).

При назначении антикоагулянтной терапии наряду с тромбозами и тромбоемболиями следует опасаться геморрагических осложнений.

Все геморрагические осложнения при антикоагулянтной терапии подразделяются на: **минимальные** - микрогематурия, появление петехий или синяков грубой одеждой, мочалкой при гигиеническом мытье, манжеткой при измерении АД; **малые** - видимая на глаз гематурия (моча розовая или цвета «мясных помоев»), спонтанные носовые кровотечения, наличие синяков; **большие** - желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости (плевра, перикард, брюшину), ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия, сопровождающаяся отхождением сгустков крови и почечными коликами.

По данным обширных рандомизированных и ретроспективных исследований, обобщенных в материалах Американского консенсуса по антитромботической терапии, при правильно налаженном лабораторном контроле МНО за антикоагулянтным действием варфарина, частота малых геморрагии не превышает 1-2%, а больших – составляет до 0,1% среди всех пациентов, получающих варфарин.

Основными факторами риска геморрагических осложнений являются степень гипокоагуляции, пожилой возраст, взаимодействия с другими лекарственными препаратами и инвазивными вмешательствами, а также начало терапии [19, 26-28].

Возникновение большого кровотечения (т.е. приведшего к смерти, нарушениям сердечной/дыхательной деятельности, другим необратимым

последствиям, потребовавшего хирургического лечения или переливания крови) всегда требует срочной госпитализации больного для поиска причины кровотечения и его остановки. Возобновление терапии варфарином после большого кровотечения возможно лишь в том случае, если причина кровотечения найдена и устранена. Целевой диапазон МНО при этом должен быть снижен до 2,0–2,5.

Возникновение малых геморрагических осложнений (любого внутреннего или наружного кровотечения, не потребовавшего госпитализации, дополнительного обследования и лечения) требует временной отмены варфарина вплоть до остановки кровотечения, поиска возможной причины кровотечения и коррекции дозы варфарина. Возобновить терапию варфарином после остановки малого кровотечения можно при $MNO < 3,5$.

Чрезмерная антикоагуляция является предиктором развития кровотечений, поэтому внимания требует любое, даже бессимптомное увеличение уровня МНО выше терапевтического диапазона.

Тактика врача при бессимптомном повышении МНО и развитии кровотечений определяется степенью гипокоагуляции, наличием потенциальных источников кровотечений и необходимостью инвазивных вмешательств в ближайшее время, и в соответствии с последними рекомендациями 2008 года [19] предусматривает отмену антикоагулянтов, пероральное назначение фитоменадиона (витамина К1), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VII фактора, свежезамороженной плазмы.

К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену варфарина и введение свежезамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса и пероральная форма витамина К1 (в дозе 1–2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в России и отсутствуют на

отечественном фармацевтическом рынке. Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1 [18].

Применение варфарина требует правильного систематического контроля за дозировкой, что необходимо для подбора и поддержания оптимальной дозы препарата во избежание развития кровотечений либо, наоборот, получения тромбоза и ТЭО.

Применение фармакогенетического метода определения чувствительности к варфарину позволит прогнозировать возможность развития осложнений антикоагулянтной терапии. Применение алгоритмов расчета начальной дозы варфарина с учетом полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 обеспечит эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Кроме того, повышение приверженности к лечению и информированности в вопросах назначения варфарина, пищевого и лекарственного взаимодействия способствует профилактике осложнений антикоагулянтной терапии.

ЗАДАЧА ВРАЧА – ДОНЕСТИ ДО ПАЦИЕНТА СВОИ ЗНАНИЯ!

Список литературы

1. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., Гасанов Н.А., Кукес В.Г. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. №.2 – С.59-66.
2. Горбунова Е.В., Горшкова Т.В., Макаров С.А. и др. Первые результаты внедрения обучающей программы для пациентов с протезированными клапанами сердца // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С. 35-39.
3. Воробьева Н.А., Рогозина А.С., Лепехина Ю.А., Зайцева С.А. Опыт работы первой школы антикоагулянтной терапии для пациентов // Главная медицинская сестра. – 2011. - № 12. – С. 25-32.
4. Ивлева О.В. Оценка процессов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с синусовым ритмом и постоянной формой фибрилляции предсердий до и после протезирования митрального клапана Автореф. дис....к.м.н. – Москва, 2009. – с.25
5. Лаблюк Н.Ф. Влияние фибрилляции предсердий на результаты протезирования митрального клапана и качество жизни больных. Автореф. дис....к.м.н. – Курск, 2003. – с.24
6. Терещенко С.Н., Буланова Н.А. Антитромботическое лечение фибрилляции предсердий. Методические рекомендации. – М.: РКИ Соверо пресс, 2004. – 24с.
7. Лечение оральными антикоагулянтами: Методические рекомендации. М.: ГОУ ВПО «МГМСУ РОСЗДРАВА», М.ГОУВПО «ММА им. И.М. Сеченова», 2009. – 48с.
8. Weber W.W. Pharmacogenetics // Oxford: Oxford University Press, 1997. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press, 2005. – 224 p.
9. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике // М.: МИА, 2004. – 303 с.

10. Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol.7. – P. 99-111
11. Чарная М.А., Морозова Ю.А. Тромбозы в клинической практике. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 224с.
12. Brunton L.L., Goodman L.S., Blumenthal D., Buxton I. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics McGraw-Hill Professional, 2007. – 1219 p.
13. Затейщикова Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н., Сидоренко Б.А. Тромбозы и анти тромботическая терапия при аритмиях. – М., «Практика», 2011. – 296с.
14. Бокарева И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 512с.
15. Padrini R., Ferrari M., Carnes M. Et al/ Pharmacogenetics. *N.Engl. J. Med.* – 2003. – Vol.348. – P.2041-2043.
16. Wadelius M., pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin current status and future challenges. *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol.7. – P.99-111.
17. Журавлева И.Ю., Рутковская Н.В., Одаренко Ю.Н., Горбунова Е.В. Основные принципы ведения пациентов с искусственными клапанами сердца: методические рекомендации. – Кемерово, 2011. – 101 с.
18. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей // *Русский медицинский журнал.* – 2009. – № 8. – С.507-513.
19. Ansell J, Hirsh, Hylek E.M. et al “Pharmacology and Management of the vitamin K antagonists: American college of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)” *Chest* 2008;133;160–198
20. Дземешкевич С.Л, Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца // *Русский медицинский журнал.* – 2001. – № 10. – С.427-430.

21. Warfarin food interactions. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter 2005. Vol.21(5). – P.210-507.
22. Demirkan K, Stephens MA, Newman KP. et al. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States.// South Med J. – 2000. – 93(5). – P.448–455.
23. Krauth D, Holden A, Knapic N, et al. Safety and efficacy of long-term oral anticoagulation in cancer patients. // Cancer. – 1987. Vol.59. – P.983-985.
24. Levine M, Raskob G, Landefeld CS, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.// Chest. – 1998. – Vol. 114. – P.511-523.
25. N. Durrleman. Effective anticoagulation prevents prosthetic valve thrombosis // J. Thorac. Cardio. Surg. – 2004. – 127. – P 1388-1392.
26. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 118(7). – P. 511–520.
27. Copland M., Walker I.D., Campbell R.. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation // Arch Inter Med. – 2001. – Vol. 161. – P.17- 24.
28. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S., Kearon C. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment // Chest.–2001. – Vol.1. – P.108S–121S.

Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца
(2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)

Класс I **

1. После имплантации в аортальную позицию двустворчатого механического клапана или протеза Medtronic Hall пациентам без факторов риска* показана терапия варфарином до достижения МНО 2,0-3,0, при наличии факторов риска – до достижения МНО 2,5-3,5. *(уровень доказательности B)****
2. После имплантации в позицию аортального клапана протеза Starr-Edwards или механического дискового клапана (кроме Medtronic Hall) пациентам без факторов риска* показан прием варфарина до достижения МНО 2,5-3,5. *(уровень доказательности B)*
3. После протезирования митрального клапана любым механическим протезом показан прием варфарина для достижения МНО 2,5-3,5. *(уровень доказательности C)*
4. После протезирования митрального или аортального клапана биопротезами в отсутствие факторов риска* показан прием аспирина в дозе 75-100мг/сут. *(уровень доказательности C)*
5. После протезирования МК или АК биопротезами при наличии факторов риска* показан прием варфарина до достижения МНО 2,0-3,0. *(уровень доказательности C)*
6. Пациентам, которые не могут принимать варфарин после протезирования митрального или аортального клапана показан прием аспирина в дозе 75-325 мг/сут. *(уровень доказательности B)*
7. Добавление к терапии варфарином аспирина в дозе 75-100 мг/сут рекомендовано пациентам с механическими клапанами сердца и

пациентам с биопротезами при наличии факторов риска*. (уровень доказательности В)

Класс IIa

1. В течение первых трех месяцев после имплантации в аортальную позицию механического клапана целесообразно назначать варфарин до достижения МНО 2,5-3,5. (уровень доказательности С)
2. В течение первых 3-х месяцев после имплантации в аортальную или митральную позицию биологического клапана пациентам без факторов риска* целесообразно назначать варфарин до достижения МНО 2,5-3,5. (уровень доказательности С)

Класс IIb

3. У пациентов с протезированными клапанами и факторами риска ТЭО*** осложнений при невозможности использования аспирина показано увеличение доз варфарина до достижения МНО 3,5-4,5 или дополнительное назначение клопидогреля в дозе 75 мг/сут. (уровень доказательности С).

Примечание: *Факторы риска ТЭО: ФП, дисфункция левого желудочка, предыдущая тромбоземболия, гиперкоагуляционные состояния (по всей видимости, к факторам риска можно также отнести атриомегалию и, предшествующую тромбэктомии из предсердий).

Классы рекомендаций**

Класс I	Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры/лечения, или они основываются на общем мнении экспертов
Класс II	Неоднозначные доказательства и/или расхождение мнений экспертов по поводу пользы и эффективности процедуры/лечения
Класс IIa	Больше данных в пользу эффективности
Класс IIb	Польза/эффективность менее убедительны

*** Уровень доказательности В основывается на результатах одного рандомизированного клинического исследования или нерандомизированных исследований; уровень доказательности С свидетельствует, о наличии единого мнения экспертов и/или результатов небольших исследований

Алгоритмы дозирования варфарина по результатам фармакогенетического тестирования

1. Формула Sconce EA и соавт.:

$$\text{Начальная доза варфарина (мг/сутки)} = [0.628 - 0.0135 \times \text{возраст (годы)} - 0.24 \times \text{CYP2C9}^*2 - 0.37 \times \text{CYP2C9}^*3 - \text{VKORC1} + 0.0162 \times \text{рост (см)}]^2$$

где: CYP2C9 в зависимости от генотипа равен 1 при гетерозиготном носительстве аллельных вариантов (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3), а при гомозиготном носительстве (генотипы CYP2C9*2/*2 или CYP2C9*3/*3) равен 2, а показатель VKORC1 (1639 G>A) для ВВ -1, АВ - 2, и АА - 3.

2. Формула Takahashi H. и соавт.:

$$\text{Начальная доза варфарина (мг/сутки)} = 6.6 - 0.035 \times \text{возраст (годы)} + 0.031 \times \text{вес (кг)}$$

Если больной является носителем аллельного варианта CYP2C9*2 (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*2/*2), от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг; если является носителем аллельного варианта CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3) от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг.

3. Формула Gadge и соавт.:

$$\text{Начальная доза варфарина (мг/сутки)} = \exp^{(0.385 - 0.0083 \times \text{возраст (кг)} + 0.498 \times \text{ППТ} - 0.208 \times \text{CYP2C9}^*2 - 0.350 \times \text{CYP2C9}^*3 - 0.341 \times (\text{амиодарон}) + 0.378 \times \text{целевое МНО} - 0.125 \times (\text{статины}) - 0.113 \times (\text{раса}) - 0.075 \times (\text{женский пол})}$$

Площадь поверхности тела (ППТ) вычисляют по специальным номограммам или формуле, исходя из веса и роста пациента: $\text{ППТ} = \text{вес (кг)}^{0.425} \times \text{рост (см)}^{0.725} \times 0.007184$. Если пациент принимает амиодарон или статины (флувастатин или симвастатин) в формулу подставляют 1, если нет - 0. В случае, если больной относится к европеоидной расе, в формулу необходимо подставить 1, для представителей других рас - 0; если расчет дозы варфарина выполняют для женщины, необходимо подставить 1, для мужчины - 0.

4. Формула Anderson J. L. и соавт.:

Начальная доза варфарина (мг/неделя) = 1.64 + exp[3.984 + CYP2C9*1*1 x (0) + CYP2C9*1*2 x (-0.197) + CYP2C9*1*3 x (-0.360) + CYP2C9*2*3 x (-0.947) + CYP2C9*2*2 x (-0.265) + CYP2C9*3*3 x (-1.892) + VKORC1(CT) x (-0.304) + VKORC1(TT) x (-0.569) + VKORC1(CC) x (0) + возраст x (-0.009) + мужской пол x (0.094) + женский пол x (0) + вес (кг.) x (0.003)],

где: CYP2C9 и VKORC1 равен 1, умноженный на коэффициент соответствующий генотипу; если расчет дозы варфарина выполняют для женщины, необходимо подставить 0, для мужчины – 0,094. Для получения расчетной суточной дозы варфарина полученное значение было разделено на количество дней в неделе.

Список сокращений

АВК – антагонисты витамина К

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

МИЧ – Международный Индекс Чувствительности

МК – митральный клапан

МНО – Международное Нормализованное Отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПВ – протромбиновое время

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФП – фибрилляция предсердий