

ЭХО АТЕРОШКОЛ

О.О. Шахматова, Е.П. Панченко

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Вопрос. *Что нового известно о применении варфарина у больных фибрилляцией предсердий, переживших инфаркт миокарда?*

Ответ. Согласно действующим рекомендациям есть три варианта антитромботической терапии у пациентов с ФП и перенесенным ИМ:

- при низком риске тромбоэмболических осложнений и высоком риске неблагоприятного исхода ОКС пациент может получать двойную антитромбоцитарную терапию без варфарина;
- в случае выбора консервативной стратегии лечения пациент может получать монотерапию варфарином с МНО 2,5–3,5 или комбинацию варфарина (МНО 2,0–2,5) и аспирина 75–100 мг/сут;

- в случае выполнения ЧКВ тройная терапия варфарин + аспирин + клопидогрел должна быть назначена как минимум на 1–6 мес. в зависимости от типа стента, дальнейшее применение тройной терапии зависит от риска кровотечения; далее до 12 мес. необходимо принимать варфарин и антиагрегантный препарат (клопидогрел 75 мг или аспирин 75–100 мг). У пациентов с низким риском неблагоприятного исхода ОКС по прошествии периода 1–6 мес. может быть назначена монотерапия варфарином.

До последнего момента эффективность варфарина у пациентов с ОКС и ФП оценивалась лишь в небольших обсервационных исследованиях. Однако результаты наблюдения за десятками тысяч пациентов в рамках реальной клинической практики (Датский регистр, Шведский регистр SWEDENHEART) продемонстриро-

вали, что варфарин эффективно предотвращает тромботические осложнения у таких пациентов.

Дополнительный анализ данных Датского регистра, а также результаты исследования WOEST показали, что тройная антитромботическая терапия может быть заменена на комбинацию варфарин + клопидогрел у пациентов после ОКС и/или ЧКВ, что приводит к значительному снижению риска кровотечений без увеличения частоты тромботических осложнений.

Вопрос. *Всем ли больным, получающим тройную антитромботическую терапию (аспирин + клопидогрел + пероральный антикоагулянт), нужно назначать «защиту желудка»? Какова ее длительность? Как часто нужно повторять ЭГДС?*

Ответ. Прием тройной антитромботической терапии ассоциируется со значительным повышением риска кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных, поэтому всем больным, получающим такое лечение, показано профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы. Препараты следует назначать на весь срок приема тройной антитромботической терапии; обычно достаточно однократного приема препарата ИПП на ночь.

Есть ряд нюансов медикаментозной профилактики ЖКК, о которых следует помнить:

- Ингибиторы протонной помпы эффективнее H₂-гистаминовых блокаторов в профилактике и лечении аспириин-индуцированных гастроэнтеропатий.

- Хотя четких доказательств снижения эффективности клопидогрела на фоне сопутствующего приема ингибиторов протонной помпы нет, предпочтительно использовать пантопразол как препарат с наименьшим фармакокинетическим взаимодействием с клопидогрелом.
 - У «острых» пациентов целесообразно использование парентеральных форм ИППП или фамотидина.
 - Применение кишечнорастворимых и буферных форм аспирина не снижает риск ЖКК.
 - Длительная терапия ИППП может приводить к гипомагниемии (особенно на фоне сопутствующего приема петлевых или тиазидных диуретиков).
 - Сочетанное применение варфарина и ИППП увеличивает риск развития остеопороза и, соответственно, переломов костей. Пациенты с факторами риска остеопороза должны получать адекватную терапию витамином Д и препаратами кальция.
- Четких указаний об оптимальной кратности проведения ЭГДС в литературе нет. Мы рекомендуем проводить ЭГДС:
- перед плановыми эндоваскулярными вмешательствами;
 - через месяц после начала тройной антитромботической терапии, поскольку эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ, как правило, возникает в ранние сроки терапии аспирином и клопидогрелом и часто склонно к спонтанной ремиссии (т.н. феномен «адаптации слизистой»);
 - далее 1 раз в 6 мес. (в периоды сезонных обострений эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ – весной и осенью);
 - при появлении симптомов диспепсии.

Вопрос. Как часто в РФ встречаются пациенты, имеющие повышенную чувствительность к варфарину, и чем она обусловлена?

Ответ. Крайне выраженная вариабельность антикоагулянтного ответа на прием одной и той же дозы варфарина обусловлена особенностями механизма действия и фармакокинетики этого препарата.

Варфарин ингибирует 1-ю субъединицу фермента витамин-К-эпоксидредуктазы (VKORC1), участвующего в карбоксилировании четырех витамин-К-зависимых факторов системы свертывания крови (II, VII, IX и X), а также протеина С и протеина S. При терапии варфарин образующиеся в печени факторы свертывания содержат сниженное количество остатков аминокислоты g-карбоксиглутамина. Такие факторы хуже активируются в кальций-зависимых реакциях системы свертывания, что и приводит к развитию состояния гипокоагуляции.

После всасывания в тощей кишке часть варфарина связывается с плазменным альбумином, экскретируясь с мочой (не более 1% препарата). Молекулы свободного варфарина метаболизируются в печени путем гидроксилирования при участии ряда изоферментов цитохрома Р-450 с образованием неактивных метаболитов. Варфарин представляет собой рацемическую смесь S- и R-энантиомеров, которые метаболизируются различными изоферментами цитохрома Р-450 и существенно отличаются по антикоагулянтной активности (S-варфарин в 5 раз активнее R-варфарина). S-энантиомер метаболизируется в основном изоферментом CYP2C9, R-энантиомер – CYP1A1, CYP2C19, CYP1A2. Таким образом, любые состояния организма, влияющие на всасывание, метаболизацию, выведение варфарина, а также на исходную активность молекулы-мишени (VKORC1), концентрацию витамина К и другие процессы синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания, могут влиять на эффект варфарина.

Согласно произведенным расчетам различные клинические факторы на 17% определяют дозу варфарина. Среди них наибольшее значение имеют такие параметры, как:

- пол, возраст (у пациентов старше 70 лет чувствительность к варфарину выше);
- заболевания печени, в т.ч. ее поражение на фоне ХСН (нарушение синтетической функции печени приводит к повышению степени гипокоагуляции за счет снижения исходной концентрации факторов свертывания);

- почечная дисфункция (нарушение экскреции варфарина, его накопление и, соответственно, усиление гипокоагуляции);
- заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания витамина К (исходный дефицит витамина К определяет снижение концентрации полноценных факторов свертывания);
- снижение массы тела менее 60 кг, снижение уровня белка в плазме (повышение концентрации варфарина у таких больных);
- ранний послеоперационный период (кровопотеря);
- различные лекарственные и пищевые взаимодействия (ряд лекарственных препаратов конкурентно ингибирует цитохромы, приводя к накоплению варфарина в крови; такой же эффект вызывает прием алкоголя); наибольшее значение имеет сопутствующий прием амиодарона, статинов и т. н. азолов. Усиливает действие варфарина одновременный прием в пищу (в т. ч. в виде БАДов) чеснока, шалфея, папайи, гинкго, а также тонизирующих напитков, содержащих хинин.

Однако в наибольшей степени доза варфарина определяется генетическими особенностями пациента (суммация известных на сегодняшний день клинических и генетических факторов на 56% детерминирует дозу варфарина).

Самым значимым генетическим фактором на сегодняшний день считается полиморфизм промоторной зоны гена, кодирующего витамин-К-эпоксидредуктазу (VKORC-1) – молекулу-мишень варфарина. В промоторной зоне этого гена было выявлено около 10 полиморфизмов, разделенных на 5 основных гаплотипов. (Промотор – регуляторная, не кодирующая область гена, которая участвует в регуляции экспрессии гена, т. е. от промотора зависит, сколько в конечном итоге образуется соответствующего белкового продукта.) К группе А относятся гаплотипы, которые ассоциированы с повышенной чувствительностью к варфарину. Промотор такого гена обуславливает меньшую активность экспрессии гена и, соответственно, меньшее количество фермента. Следовательно, и полно-

ценных факторов свертывания образуется меньше. Группа В объединяет гаплотипы «низкой чувствительности к варфарину», нуклеотидная последовательность промоторной зоны которых обуславливает синтез большего количества фермента. По результатам проведенных исследований поддерживающая доза варфарина у гомозиготных носителей этих гаплотипов (AA и BB) различается более чем вдвое.

Однако в последнее время было показано, что наибольшую клиническую значимость имеет носительство полиморфного аллеля гена VKORC1, в котором в промоторной области в позиции 1639 нуклеотид G заменен на А. По результатам российского многоцентрового исследования ВАРФАГЕН в европейской части РФ частота генотипа AA составляет 15,9%, GA – 44,9% (всего полиморфный аллель встречается у 60,9% пациентов, получающих варфарин).

Еще одним значимым генетическим фактором, определяющим дозу варфарина, является носительство того или иного полиморфного аллеля гена CYP2C9. Носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 приводит к синтезу фермента со сниженной функциональной активностью (причем у носителей аллеля CYP2C9*3 функция страдает наиболее сильно). Следовательно, носители аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 являются «медленными метаболиторами» варфарина, препарат накапливается в организме и развивается более выраженная гипокоагуляция. По данным исследования ВАРФАГЕН, 31,8% пациентов, получающих варфарин, являются носителями хотя бы одного аллеля медленного метаболизма варфарина.

Безусловно, один и тот же человек может быть носителем полиморфизмов обоих описанных генов. Так, в исследовании ВАРФАГЕН частота комбинаций генотипов с наибольшей чувствительностью к варфарину (AA VKORC1 + CYP2C9*2/*2 + CYP2C9*3/*3 + CYP2C9*2/*3) составила 19,4%.

Цитохром CYP4F2, по-видимому, функционирует как оксидаза витамина К, что опосредо-

ванно влияет на синтез факторов свертывания. Носительство дикого генотипа по полиморфизму CYP4F2 V433M (rs2108622 C>T) ассоциируется с большей чувствительностью к варфарину. Данные о распространенности этого полиморфизма в РФ нет; среди европейской и азиатской популяций аллель T встречается у 30% людей (соответственно «дикий тип» у 70%).

Напомним, что одним из ключевых процессов активации ряда факторов свертывания является карбоксилирование остатков гамма-глутаминовой кислоты в полипептидных цепях этих белков. Эту функцию выполняет гамма-глутамил карбоксилаза (GGCX), мембранный белок эндоплазматического ретикула и аппарата Гольджи, а VKORC лишь обеспечивает этот процесс восстановленной формой кофактора. Полиморфизм в гене GGCX rs11676382 C>G ассоциируется с повышением чувствительности к варфарину. В популяции, на 78% состоящей из европейцев, его распространенность составила 14%; распространенность этого полиморфизма у жителей РФ не оценивалась.

Вопрос. *Какую пользу пациенту приносит подбор терапевтической дозы варфарина на основе исследования его фармакогенетики? Кому из пациентов рекомендуется это исследование?*

Ответ. Подбор терапевтической дозы варфарина на основе фармакогенетического исследования позволяет:

- снизить время до достижения целевого значения МНО;
- снизить время до достижения устойчивого значения МНО в пределах целевого диапазона (соответственно, если подбор дозы проводится в стационаре, уменьшить длительность госпитализации);
- уменьшить количество коррекций дозы варфарина;
- увеличить время пребывания пациента в терапевтическом диапазоне МНО в течение первых 6–8 нед. лечения (в дальнейшем эти показатели выравниваются независимо от способа подбора дозы варфарина);

– снизить вероятность избыточной гипокоагуляции (в первую очередь бессимптомного повышения МНО более 4). Известно, что геморагические осложнения на фоне терапии варфарином чаще всего происходят в начале лечения, когда больше всего вероятность передозировать варфарин. В некоторых исследованиях было показано, что использование фармакогенетического подхода позволяет снизить частоту развития кровотечений, в т.ч. больших.

Выявление носительства аллелей, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину, должно приводить не только к снижению стартовой дозы варфарина, но и к более осторожному наращиванию дозы в процессе ее титрации.

Важно, что в большей степени перечисленные преимущества проявляются не в общей популяции, а у пациентов-носителей генотипов, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину. Именно эти больные получают наибольшие преимущества при использовании фармакогенетического метода подбора дозы варфарина.

Данных о снижении частоты тромбэмболических осложнений при использовании фармакогенетического подхода до настоящего момента не получено.

Известно, что носительство полиморфизмов «повышенной чувствительности к варфарину» приводит не только к снижению терапевтической дозы варфарина, но и к значительным колебаниям МНО за пределы целевого диапазона. Возможно, у таких больных в ряде ситуаций стоит предпочесть использование т.н. новых антикоагулянтов, фармакодинамика и фармакокинетика которых не имеет такой зависимости от генетических факторов.

Рутинное проведение генотипирования перед началом приема варфарина у пациентов, которые его ранее не получали («наивных»), пока не рекомендовано кардиологическими ассоциациями (хотя такая ситуация может измениться в связи с публикациями результатов ряда рандомизированных исследований при срав-

нении стандартного и фармакогенетического подходов к подбору дозы варфарина в конце 2013 г.). Однако безусловная значимость носительства полиморфных аллелей генов CYP2C9 и VKORC1 заставила FDA рекомендовать производителям внести в инструкцию комментарий о том, что результаты фармакогенетического исследования может быть полезно при подборе дозы варфарина.

Поскольку основные преимущества фармакогенетического подхода проявляются на начальном этапе терапии варфарином, его использование целесообразно в том случае, если результаты могут быть получены в течение первых нескольких дней от начала лечения. Теоретически, наибольшую пользу от скорейшего достижения целевых значений МНО должны получать пациенты с максимальным риском геморрагических и/или тромбоемболических осложнений, однако это предположение пока не доказано в рандомизированных исследованиях.

Вопрос. Можно ли использовать шкалу HAS-BLED для оценки риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом?

Ответ. Шкала HAS-BLED была разработана для пациентов, принимающих антикоагулянты по поводу фибрилляции предсердий. В общем случае у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST рекомендуют использовать шкалу CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org).

Однако шкала HAS-BLED может быть использована в случае необходимости длительного приема тройной или двойной антитромботической терапии, одним из компонентов которой является варфарин. Эта ситуация возможна у пациентов с ФП, перенесших ОКС или плановое стентирование коронарных артерий. Это допущение основано как на мнении экспертов, так и на результатах нескольких обсервационных исследований, продемонстрировавших высокую предсказательную ценность индекса HAS-BLED в отношении развития больших кровотечений у пациентов с ФП и ОКС, получающих тройную антитромботическую терапию.

Таблица 1
Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Артериальная гипертония (САД > 160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции печени (хроническое заболевание – например, цирроз; или признаки серьезного нарушения функции печени в виде двукратного повышения билирубина в сочетании с трехкратным повышением трансаминаз/ЩФ) или почек (диализ, трансплантация почек или креатинин более 200 мкмоль/л)	По 1 баллу (максимум 2)
S	Инсульт (особенно лакунарный)	1
B	Кровотечение (или предрасположенность к кровотечению – анемия, геморрагический диатез)	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое МНО либо время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% времени)	1
E	Возраст старше 65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств (антитромбоцитарных препаратов, НПВС) или злоупотребление алкоголем (8 и более стандартных порций спиртного в неделю)	По 1 баллу (максимум 2)
		Максимум 9 баллов

Примечание. Риск геморрагических осложнений считается высоким при сумме баллов ≥ 3 .

Оценив риск кровотечений по шкале HAS-BLED, в ряде ситуаций можно выбрать оптимальную тактику в отношении эндоваскулярного вмешательства вообще и сопутствующей антитромботической терапии в частности.

- У пациентов с высоким риском кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) и показаниями к длительной антикоагулянтной терапии в случае выполнения стентирования оптимальной стратегией является выбор голометаллического стента, что позволяет сократить срок приема тройной антитромботической терапии до 1 мес. Если все же был имплантирован стент с лекарственным покрытием, тройную терапию следует использовать в течение ≥ 3 мес., если стент покрыт сиролимусом, эверолимусом или

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

Калькулятор CHA2DS2-VASc On-line

Калькулятор HAS-BLED On-line

Калькулятор расчёта дозы Варфарина On-line

Вопросы-ответы специалиста

Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию

Анонсы Антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика переходящих ишемических атак и инсультов; профилактика послепериферических тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговым кровоизлиянием. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желателно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной почечной недостаточности, мутации гена кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического протеина С или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: зоонофиллия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.
Варфарин Никомед, рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: апрель 2014.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

реклама

такролимусом, либо ≥ 6 мес., если стент покрыт паклитакселом.

- Если ЧКВ выполнена пациенту с ФП, ОКС и низким риском неблагоприятного исхода (сумма баллов по шкале GRACE менее 118 баллов), в дальнейшем пациент может быть переведен на монотерапию варфарином.
- При многососудистом поражении коронарного русла предпочтительнее выполнять АКШ, дабы избежать длительной тройной терапии.
- У пациентов со стабильной стенокардией и высоким риском кровотечений следует оценить целесообразность проведения процедуры и, возможно, предпочесть консервативное лечение.

Вопрос. Можно ли использовать «новые» пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у пациентов с фибрилляцией предсердий вместе с двойной антитромбоцитарной терапией у больных, переживших ОКС и ЧКВ с установкой стента?

Ответ. На настоящий момент единственным антикоагулянтом, для которого существует доказательная база о возможности комбинированного назначения с аспирином и клопидогрелом при ФП, является варфарин.

Результаты проведенных клинических испытаний «новых антикоагулянтов» свидетельствуют о том, что:

- у пациентов с ФП на фоне приема варфарина риск ИМ снижается, дабигатрана – с тенденцией к увеличению по сравнению с варфарином, апиксабана и ривароксабана – не меняется;
- прием «новых» антикоагулянтов в адекватных ФП дозах (дабигатрана 110 мг 2 раза в день и 150 мг 2 раза в день в исследовании RE-DEEM, апиксабана 5 мг 2 раза в день в исследовании APPRAISE-2) у пациентов с ОКС в составе тройной терапии приводил к недопустимому в клинической практике повышению риска кровотечений без значимого уменьшения частоты тромботических осложнений; в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51, продемонстрировавшем

снижение общей смертности при добавлении к терапии аспирином и клопидогрелом ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с ОКС используемая доза ривароксабана была значительно ниже той, которая исследовалась у пациентов с ФП (15 или 20 мг).

В рекомендациях АНН/АСС/НРС 2014 г. по лечению ФП указано, что у пациентов с ОКС и ФП следует использовать варфарин. В европейских рекомендациях 2012 г. возможность комбинированного применения НОАК и двойной антитромбоцитарной терапии имеет класс рекомендаций IIb.

Назначение тройной терапии *аспирин + клопидогрел + варфарин* оправданно у пациентов с ОКС или у больных со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ, только в случае наличия показаний к длительной терапии пероральными антикоагулянтами:

- при фибрилляции предсердий и высоком риске тромбоэмболических осложнений (CHA2DS2-VASc ≥ 2),
 - при ТЭЛА/тромбозе глубоких вен,
 - при тромбозе полости ЛЖ,
 - при наличии искусственных клапанов сердца.
- Принимая во внимание существенное повышение риска кровотечений на фоне такого лечения, следует соблюдать следующие условия:
- в случае проведения ЧКВ на фоне варфарина использовать лучевой доступ;
 - применять тройную терапию максимально короткое время (длительность терапии определяется типом имплантированного стента и риском кровотечений);
 - использовать минимальные эффективные дозы аспирина (75–80 мг/сут);
 - поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона (2,0–2,5), чаще контролировать МНО;
 - назначать гастропротекторы.

Важно помнить, что празугрел и тикагрелор не изучены в комбинации ни с варфарином, ни с «новыми» антикоагулянтами. Этих комбинаций разумнее избегать.

