

Баланс между тромбозом и кровотечением– краеугольный камень анти тромботической терапии

к.м.н. Кропачева Е.С.

*Институт кардиологии им.А.Л.Мясникова
ФГУ РКНПК Росмедтехнологий*

2011

Москва

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (с точки зрения медицины доказательств)

“Неотложная терапия”

- Острый коронарный синдром с \uparrow ST и без \uparrow ST
- ТГВ/ТЭЛА
- Кардиоверсия у больных МА
- Профилактика ВТЭ у хирургических и терапевтических больных высокого риска

НФГ, НМГ, фондапаринукс

“Плановая терапия”

- Мерцательная аритмия
- Профилактика рецидивов ТГВ/ТЭЛА
- Искусственные клапаны сердца
- Профилактика ССЗ (при непереносимости антиагрегантов и в особых случаях)

Варфарин, дабигатран*

* профилактика ВТЭ при ортопедических операциях

Особенности лечения больных с ТГВ/ТЭЛА и профилактики ВТЭ в российской популяции

- низкое назначение антитромботической терапии для профилактики ВТЭ
- высокая частота хирургических методов лечения и имплантации кава-фильтра
- отсутствие преемственности лечения больных с ТГВ/ТЭЛА
- в хирургическом стационаре в большинстве случаев только начинают терапию варфарином, подбирать его дозу и наблюдать пациента в дальнейшем - задача врачу амбулаторного этапа
- в амбулаторных условиях больные после ТГВ/ТЭЛА наблюдаются у хирургов, терапевтов, редко у кардиологов (в том случае если есть сопутствующая сердечно - сосудистая патология)
- крайне низкая частота назначения варфарина больным, перенесшим ТГВ/ТЭЛА
- отсутствие патронажа больных
- отсутствие у пациентов приверженности лечению

Частота ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных больных без профилактики (по данным объективных методов обследования)

<i>Хирургическая патология</i>	ТГВ голени/ проксимальный ТГВ	ТЭЛА
<u>Высокий - очень высокий риск:</u> Крупная операция у больных >40 лет с предшествующей ВТЭ, раком или тромбофилией Артропластика тазобедренного или коленного суставов, операция по поводу перелома бедра; Некрупная операция у больных >60 лет или с дополнительными ФР*; крупная операция у больных >40 лет или с дополн. ФР*	20 - 50%, 4 - 20%	2- 10%
<u>Умеренный риск :</u> Небольшая операция, есть дополнительные ФР *; не крупная операция у больных 40-60 лет и нет дополнительных ФР *; крупная операция у больных <40 лет без дополн. ФР*	10 - 20%, 2 - 4%	1-2
Крупные гинекологические/урологические операции	15 - 40%	
Крупная травма	40 - 80%	10%
Повреждение спинного мозга	60 - 80%	
<i>Терапевтическая патология</i>		
ХСН (NYHA III-IV)	20 - 40%	>10%
Инсульт	20 -50%	>10%
Иммобилизация (ДН, инфекция, возраст)	20 -40%	5-8%

РИСК ТГВ /ТЭЛА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

зависит от
соматического
статуса пациента

зависит от факторов, связанных с операцией :

- область вмешательства,
- травматичность операции
- длительность операции
- тип анестезии
- наличие инфекции
- последующая иммобилизация

ПРОФИЛАКТИКА

- совершенствование техники операций
- использование эпидуральной анестезии
- ранняя активизация больного
- эластическая компрессия

- НФГ
- НМГ
- фондапаринукс
- дабигатран, ривароксабан

ФАКТОРЫ РИСКА ТГВ /ТЭЛА У ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- пожилой возраст
- длительный постельный режим
- инсульт или паралич
- предшествующие эпизоды венозных тромбозов
- рак и его лечение
- ожирение
- варикозные вены нижних конечностей
- ХСН
- тяжелое заболевание легких (с острой или хронической дыхательной недостаточностью)
- постоянный катетер в центральной вене
- воспалительное заболевание толстого кишечника
- нефротический синдром
- беременность или использование эстрогенов
- острое инфекционное заболевание.

Большинство терапевтических больных имеют хотя бы один их факторов или их сочетание

Профилактика ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных

(АССР 2008)

- Тяжелая ХСН или тяжелая дыхательная недостаточность
- Постельный режим + 1 дополнительный фактор риска (активный рак, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспаление кишечника)

Должны получать профилактику с помощью НФГ или НМГ или фондапаринукса

Препарат	Способ введения и дозы
НФГ, низкая доза	п/к 5000 МЕ 2-3 р/сутки
Дальтепарин (Фрагмин)	п/к 5000 МЕ 1 р/сутки
Надропарин (Фраксипарин)	п/к 0,4 мл при массе тела ≤ 70 кг п/к 0,6 мл при массе тела > 70 кг
Эноксапарин (Клексан)	п/к 40 мг 1р/сутки
Фондапаринукс (Арикстра)	п/к 2,5 мг 1р/сутки

По данным международного регистра ENDORSE профилактика ТГВ/ТЭЛА в России, соответствующая рекомендациям АССР, осуществлялась у 23,8% больных , в том числе у хирургических больных в 25,9% и у 19,6% больных терапевтического профиля *.

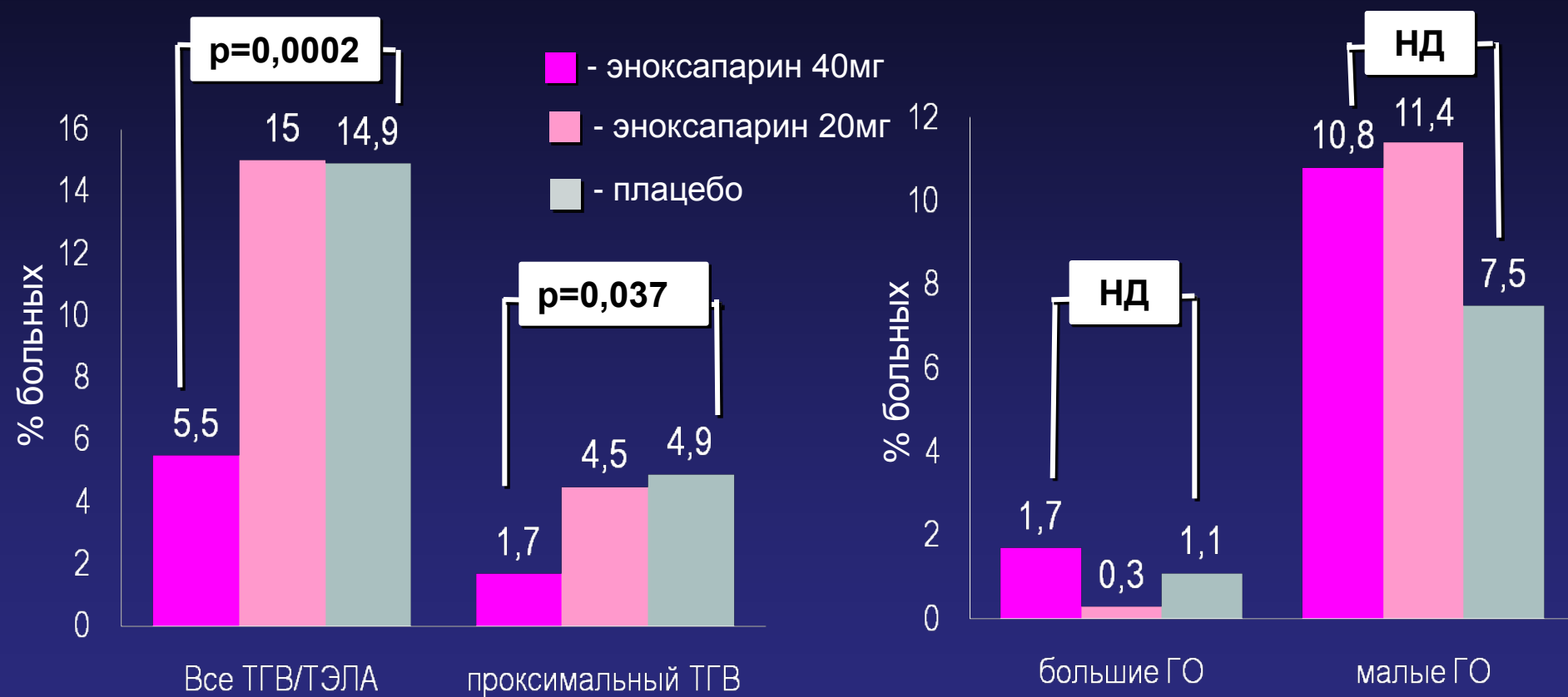
* В.А. Сулимов , С.М. Головина, Н.П. Дубровная с соавт Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи

	Достоинства	Недостатки/сложности
НФГ	<p>Длительный опыт использования</p> <p>Быстрое устранение эффекта после отмены</p> <p>Есть антидот</p> <p>Биотрансформация в печени, элиминация почками, большей частью в виде метаболитов</p>	<p>Низкая биодоступность при п/к введении</p> <p>Непредсказуемый ответ на введение стандартной дозы препарата</p> <p>Требуется контроль АЧТВ</p> <p>Риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении</p>
НМГ	<p>Высокая биодоступность при п/к введении</p> <p>Предсказуемый антикоагулянтный эффект</p> <p>Не требует рутинного лабораторного контроля</p> <p>Реже возникает тромбоцитопения</p> <p>Дозированные шприцы удобны для амбулаторного использования</p>	<p>Изменение биодоступности при нарушении функции почек</p> <p>Перед операциями должен быть отменен за 24 часа</p>
Фонда-паринукс	<p>Однократное п/к введение</p> <p>Нет гепарин-индуцированной тромбоцитопении</p>	<p>Выведение уменьшается при нарушении функции почек</p> <p>При неотложной инвазивной стратегии у больных ОКС у больных высокого риска сосудистых осложнений начинать с назначения Ф не рекомендуется</p>

Врачи опасаются кровотечений или переоценивают их риск?

Частота тромбоэмболических и геморрагических осложнений в исследовании MEDENOX

В исследование было включено 1102 больных с терапевтическими заболеваниями, потребовавшими госпитализации и постельного режима (ХСН, ДН с факторами риска ВТ)

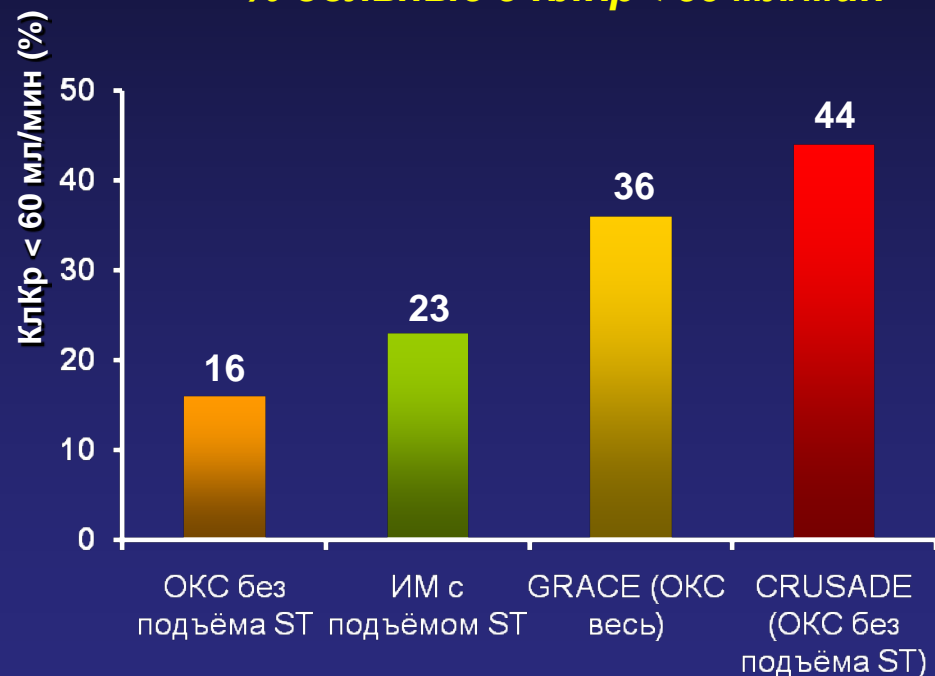


Назначение эноксапарина в дозе 40 мг в сутки с целью профилактики ВТЭ у терапевтических больных было высоко эффективно и не сопровождалось значимым увеличением частоты кровотечений

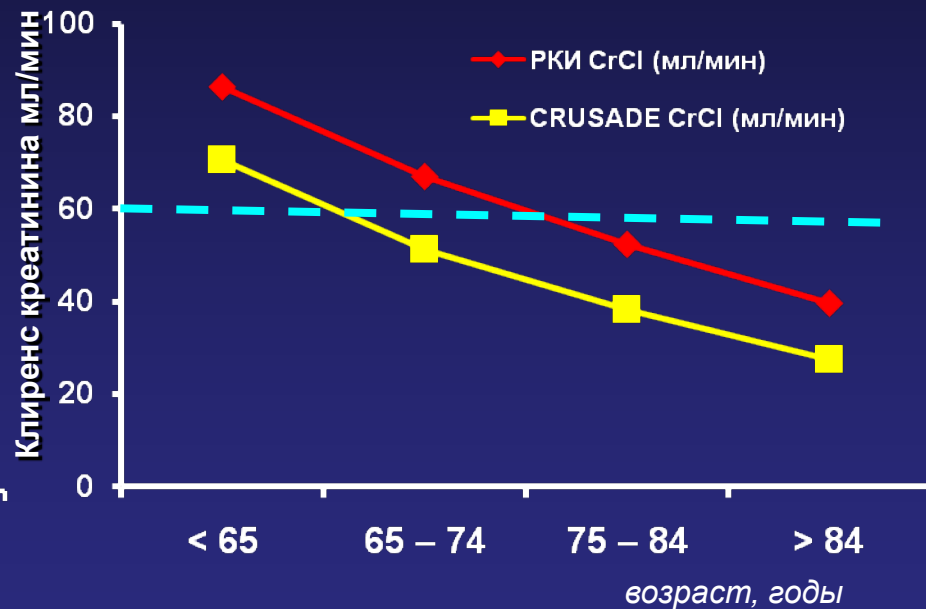
ВАЖНО ЛИ ЗНАТЬ УРОВЕНЬ КРЕАТИНИНА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НМГ ?

Почечная недостаточность у больных ОКС

% больные с КлКр < 60 мл/мин



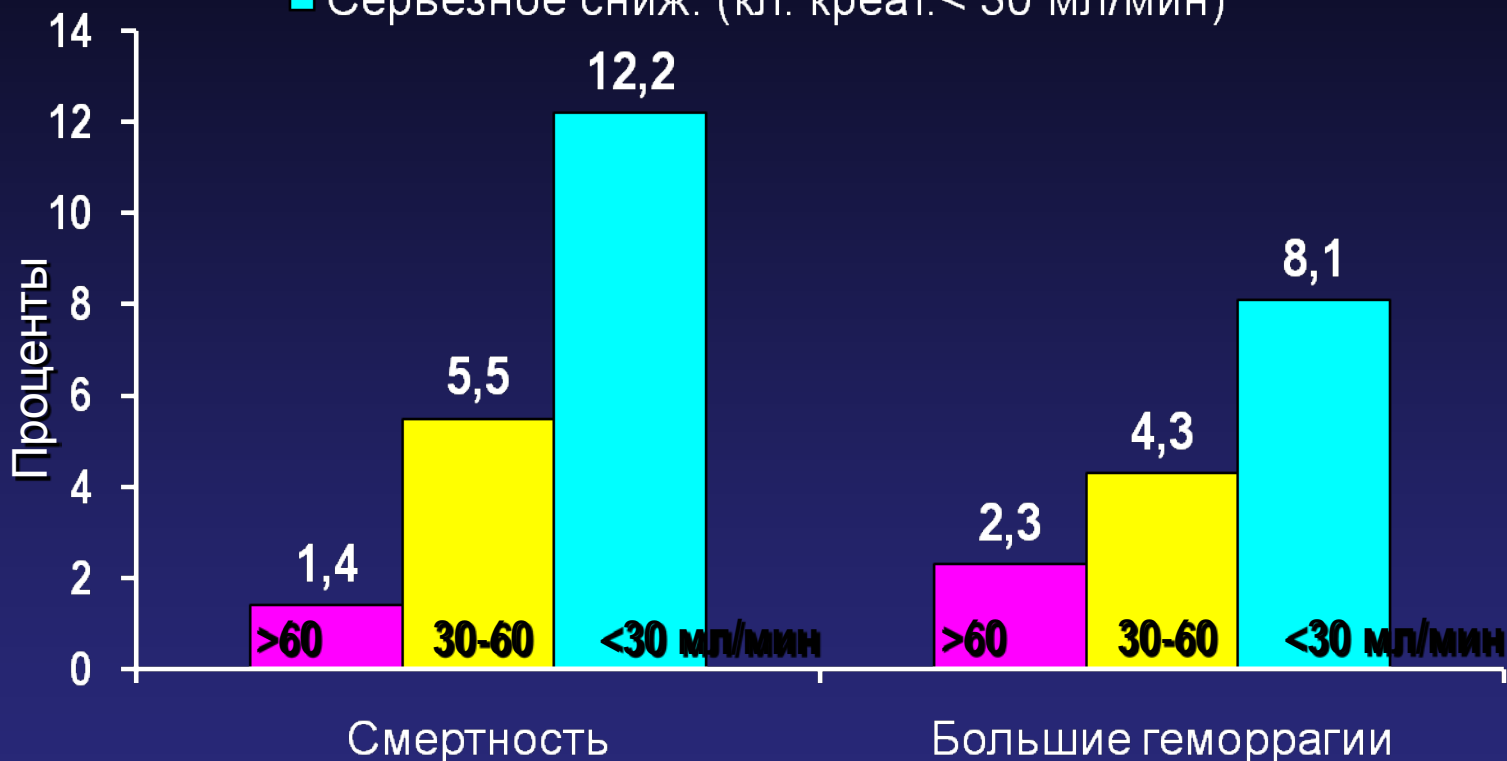
клиренс креатинина и возраст



КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА И ИСХОДЫ ОКС

Регистр GRACE (n = 11,774)

- Нормальный (кл. креат. > 60 мл/мин)
- Умер. снижение (кл. креат. 30 – 60 мл/мин)
- Серьезное сниж. (кл. креат. < 30 мл/мин)

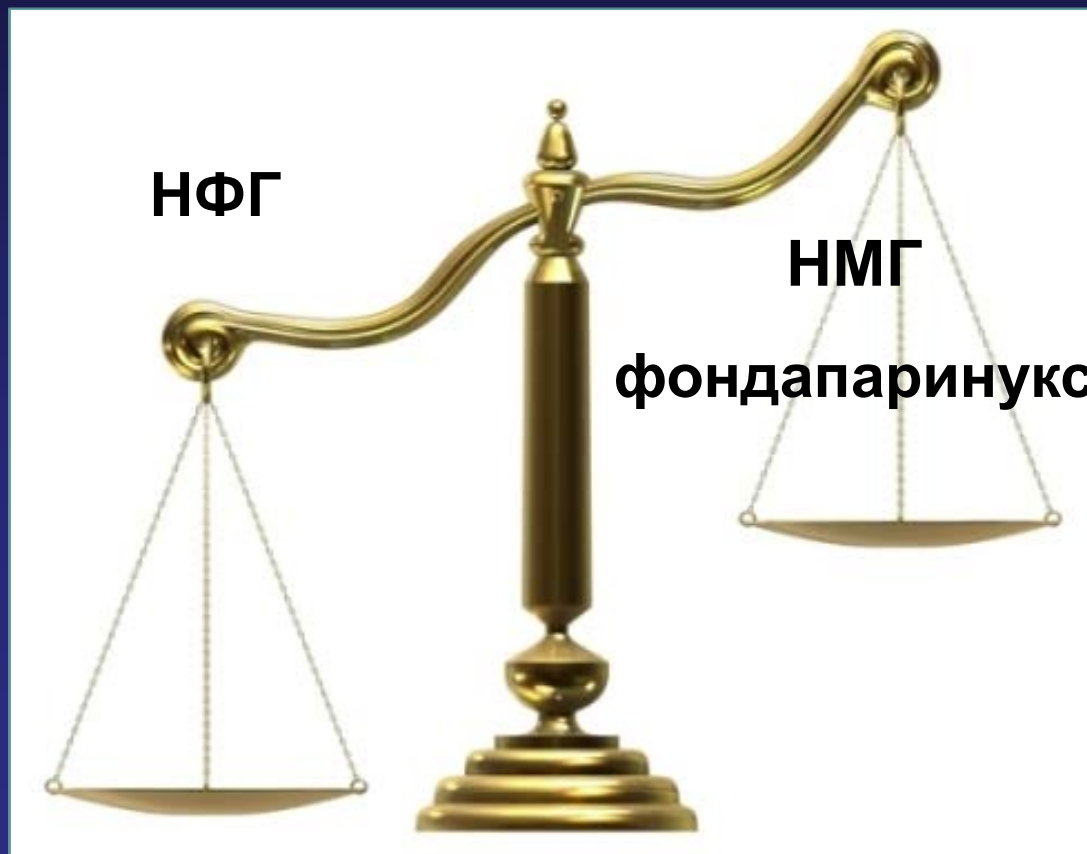


Факторы риска больших ГО у больных с ОКС без ↑ST	ОР	95% ДИ	р
Возраст (↑ на 10 лет)	1,22	1,10-1,35	0,0002
Женский пол	1,36	1,07-1,75	0,0116
ХПН в анамнезе	1,53	1,13-2,08	0,0062
Кровотечения в анамнезе	2,18	1,14-4,08	0,014

БОЛЬНЫЕ ХТН

1. Клиренс креатинина /СКФ должен быть определён у каждого больного (I-B). У пожилых, женщин и имеющих ↓ массу тела внимания требуют пограничные значения креатинина, т.к. они часто ассоциируются со значимыми снижениями клиренса. (I-B).
2. Больные с хроническими заболеваниями почек, при отсутствии противопоказаний, должны лечиться аналогично остальным (I-B)
3. Дозировка антикоагулянтов должна тщательно контролироваться. У больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/ или СКФ < 30 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ рекомендован тщательный подбор дозы вплоть до назначения.(I-C)
4. У больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин/ или СКФ < 30 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ рекомендована инфузия НФГ под контролем АЧТВ. (I-C)

- Тяжелая ХПН со снижением клиренса креатинина < 30 мл/мин является ограничением при использовании НМГ. В таком случае предпочтительно введение НФГ.
- Учитывая возможность быстрого устранения эффекта после отмены и наличие антидота применение НФГ может иметь преимущества у больных с высоким риском кровотечений и в периоперационном периоде.



ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

(с точки зрения медицины доказательств)

“Неотложная терапия”

- Острый коронарный синдром с \uparrow ST и без \uparrow ST
- ТГВ/ТЭЛА
- Кардиоверсия у больных МА
- Профилактика ВТЭ у хирургических и терапевтических больных высокого риска

НФГ, НМГ, фондапаринукс

ВАРФАРИН

- Мерцательная аритмия
- Профилактика рецидивов ТГВ/ТЭЛА
- Искусственные клапаны сердца
- Профилактика ССЗ (при непереносимости антиагрегантов и в особых случаях)

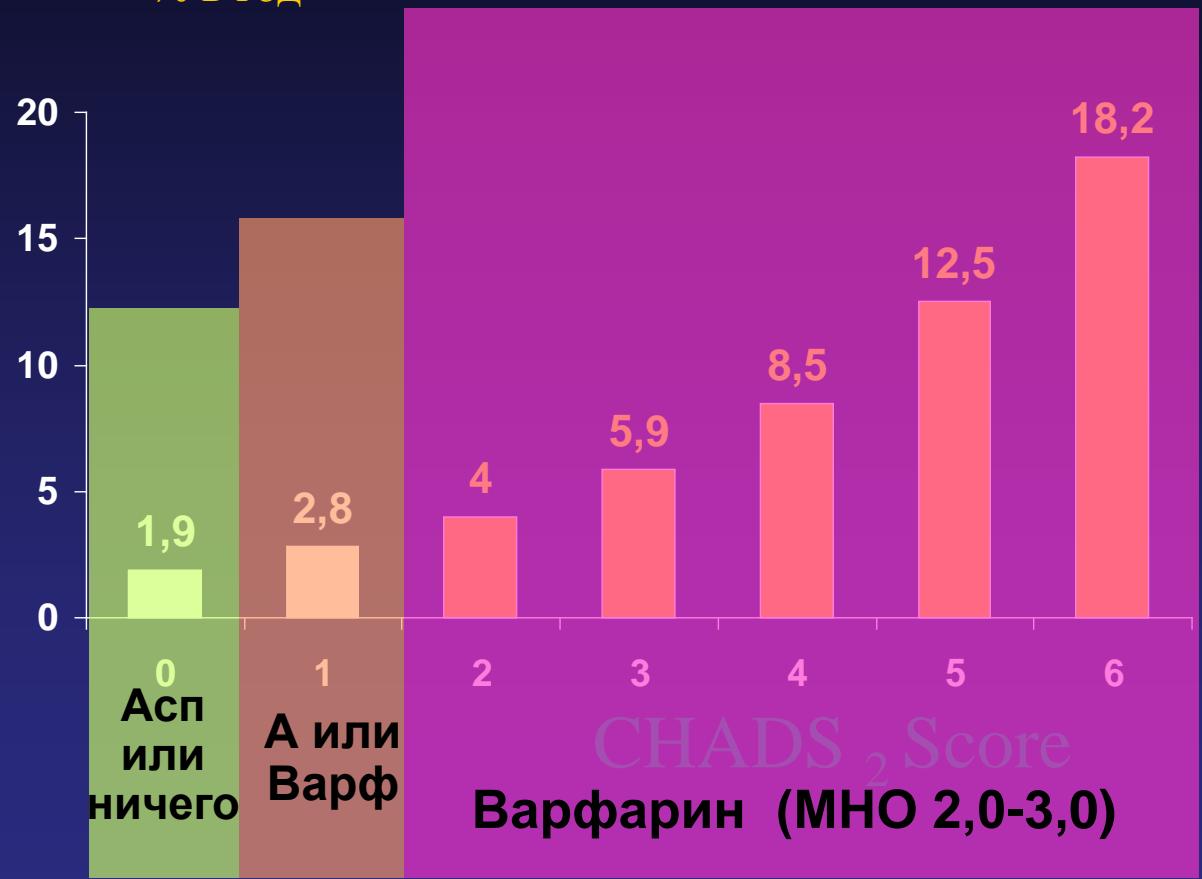
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА У БОЛЬНЫХ МА

(ACC/AHA/ESC Practice Guidelines, 2006, 2008, 2010)

ШКАЛА CHADS₂

	баллы
НК	1
АГ	1
возраст > 75 лет	1
СД	1
Инсульт/ ПНМК/СЭ в анамнезе	2

Риск ИИ
% в год



✓ Не вызывает сомнений назначение АВК у больных, перенесших тромбоэмболические осложнения.

✓ В отношении группы среднего риска рекомендации оставляют врачу выбор в назначении одного из препаратов (или варфарин или аспирин). Однако, высокая частота инвалидизации и смерти, связанная с развитием ишемического инсульта обуславливает высокую значимость именно первичной профилактики.

✓ Действительно ли рассчитанный “низкий риск” отражает реально низкий риск? И не служит ли трактовка формулировки «или варфарин или аспирин» в отношении больных среднего риска в реальной клинике поводом не назначения варфарина в группе пациентов среднего риска?

Модификация шкалы CHADS₂ у больных МА

CHA₂DS₂-VASc *	Фактор риска	балл
<u>C</u> ongestive heart failure/LV dysfunction	ХСН/дисфункция левого желудочка	1
<u>H</u> ypertension	Артериальная гипертензия	1
<u>A</u> ge ≥ 75y	Возраст ≥ 75 лет	2
<u>D</u> iabetes mellitus	Сахарный диабет	1
<u>S</u> troke/TIA/TE	Инсульт/ТИА/ системные эмболии	2
<u>V</u> ascular disease (prior MI, peripheral artery disease or aortic plaque)	Сосудистые заболевания (предшествующий ИМ, атеросклероз периферических артерий или атеросклероз аорты)	1
<u>A</u> ge 65-74y	Возраст 65- 74 лет	1
<u>S</u> ex category (ie female gender)	Женский пол	1
Максимум 9 баллов		

ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА ПО ШКАЛЕ CHA₂DS₂ VASc

“БОЛЬШИЕ” ФР

-Предшествующие

ИИ/ТИА/системные эмболии

-Возраст ≥ 75 лет

“КЛИНИЧЕСКИ-СВЯЗАННЫЕ НЕБОЛЬШИЕ ” ФР

- ХСН / бессимптомное \downarrow ФВ ЛЖ $\leq 40\%$

- Артериальная гипертония

- Сахарный диабет

- Возраст 65-74

- Женский пол

- Сосудистые заболевания (ИМ, атеросклероз

периферических артерий, атеросклероз аорты)

Рекомендации ESC по профилактике тромбоэмболических осложнений у больных МА (2010)

Антитромботическая терапия рекомендована всем больным МА, кроме больных низкого риска (идиопатическая МА, возраст < 65л) или при наличии противопоказаний)	I	A
Выбор антитромботической терапии должен основываться на соотношении риска тромбоэмболических осложнений и риска кровотечений	I	A
<u>Шкала CHADS₂ рекомендована для начального определения риска ТЭ у больных МА</u>	I	A
• Больным, имеющим по шкале CHADS ₂ ≥2 баллов, показана длительная терапия АВК под контролем МНО 2,0-3,0 если нет противопоказаний	I	A
<u>Для более детального и обстоятельного расчета риска (у больных, имеющих 0-1 балл по CHADS₂), рекомендовано оценить наличие “больших” и “клинически-связанных небольших” факторов риска</u>	I	A
• Больные, имеющих 1 “большой” или ≥2 “клинически-связанных небольших” ФР имеют высокий риск ТЭ и им рекомендована терапия АВК в случае отсутствия противопоказаний	I	A
• Больные, имеющих 1 “клинически-связанный небольшой” ФР имеют средний риск ТЭ и им рекомендована терапия или АВК (IA) или аспирин 75-325мг в сутки (IB)	I	A/B
• Больным, не имеющим ФР или имеющим низкий риск (пациенты < 65 лет с идиопатической формой МА) возможно назначение аспирина 75-325мг или не назначение никакой антитромботической терапии	I	B

Рекомендации ESC по профилактике тромбэмболических осложнений у больных МА (2010)

Комбинация аспирина 75-100мг и клопидогреля 75 мг в сутки может быть назначена больным, которые имеют низкий риск кровотечений, отказавшимся принимать АВК или имеющим очевидные противопоказания к их приему (невозможность контроля МНО)	IIa	B
Необходимо оценивать риск кровотечений у всех больных перед назначением антитромботической терапии, принимая во внимание <u>сопоставимый риск аспирина и АВК, особенно у пожилых больных.</u>	IIa	A
Шкала HAS-BLED позволяет рассчитать риск кровотечения у больного. При наличии высокого риска (≥ 3 баллов) требуется регулярное наблюдение на фоне терапии АВК или аспирином	IIa	B
В случае выполнения хирургического или диагностического инвазивного вмешательства у больного, имеющего высокий риск ТЭ или искусственные клапаны сердца, на время отмены АВК необходимо назначение ГНМВ или НФГ	IIa	C
В случае выполнения хирургического или диагностического инвазивного вмешательства у больного, не имеющего высокого риска ТЭ или искусственных клапанов сердца, возможна временная отмена АВК (до 48 часов), не требующая назначения ГНМВ или НФГ	IIa	C

РАСЧЕТ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ АВК

HEMORRHAGES	балл
болезни печени	1
СКФ < 30 мл/мин	1
прием алкоголя	1
онкологическое заболевание	1
возраст > 75 лет	1
количество тромбоцитов менее 75.000/1мкл	1
↓ функции тромбоцитов	1
кровотечение в анамнезе	2
неконтролируемая АГ	1
анемия (Hb < 10г/дл, Ht < 30%)	1
полиморфизм CYP2C9	1
высокий риск падения	1
инсульт в анамнезе	1
0 баллов	Риск ГО 1,9% в год
2 балла	Риск ГО 5,3% в год
4 балла	Риск ГО 8,4% в год

Outpatient Bleeding Risk Index	балл
возраст > 65 лет	1
ишемический инсульт в анамнезе	1
желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	1
анемия (Ht < 30%)	1
креатинин крови > 15 мг/л	1
сахарный диабет	1
0 баллов	Низкий риск ГО
1-2 балла	Средний риск ГО
3-4 балла	Высокий риск ГО

РАСЧЕТ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МА

HAS-BLED *	Фактор риска	балл
H ypertension	Артериальная гипертензия ($АД \geq 160$ мм рт ст)	1
A bnormal renal and liver function (1 point each)	Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени или уровень БИЛ >2 ВГН, уровень АСТ/АЛТ > 3 ВГН) Нарушение функции почек (креатинин крови ≥ 200 ммоль/л)	1
S troke	Инсульт	1
B leeding	Кровотечение в анамнезе, анемия	1
L abile INRs	Нестабильное МНО, \uparrow МНО или время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне $< 60\%$	1
E lderly (age ≥ 65 years)	Возраст старше 65 лет	1
D rugs or alcohol (1 point each)	Лекарственные взаимодействия (антитромбоцитарные препараты, ГКС) Алкоголь	1
Максимум 9 баллов		
Высокий риск кровотечений при наличии ≥ 3 баллов		

* Lip G.Y. H.MD, Nieuwlaat R, PhD, Pistors R, MD et al CHEST 2010; 137:263-272.

ПОЧЕМУ ВРАЧИ ИЗБЕГАЮТ НАЗНАЧАТЬ АВК?

Объективные причины

1. Риск кровотечений
2. Узкое терапевтическое окно
3. Вариабельность ответа на одну дозу
4. Зависимость от приёма других лекарств и диеты
5. Необходимость лабораторного контроля и проблемы с его стандартизацией
6. Необходимость постоянного контакта с пациентом

Субъективные причины

1. Недостаточная информация об эффективности
2. Отсутствие алгоритмов поведения при насыщении и возможных осложнениях
3. Отсутствие ответственности врача при возникновении у больного тромботических осложнений, связанных с не назначением АВК

ОСНОВА БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ АВК:

- выявление абсолютных противопоказаний
- выявление заболеваний-потенциальных источников кровотечений
- начало терапии с использованием стандартной схемы насыщения
- использование меньшей дозы для отдельных категорий пациентов
- регулярный лабораторный контроль МНО
- патронаж больных

Уменьшение риска кровотечений – основное требование безопасности терапии

Кровотечение в начале терапии	Использование высоких стартовых доз и быстрого темпа наращивания дозы
	Не были учтены все сопутствующие факторы: <ul style="list-style-type: none">-почечная недостаточность-гипопротеинемия-печеночная недостаточность-возраст-вес-потенциальные источники кровотечений-ранний послеоперационный период
	Маркер новообразования
	Генетическая повышенная чувствительность к АВК
Кровотечение на фоне подобранной дозы АВК	Целевое МНО (2,0-3,0) МНО 1,8-2,5 для пожилых больных и после кровотечений
	Контроль соматического статуса пациента
	Лекарственные взаимодействия
	Инвазивные вмешательства

- Наибольшая частота кровотечений регистрируется в самом начале терапии АВК , во время подбора индивидуальной поддерживающей дозы варфарина. Как повысить безопасность терапии?

- ✓ выявлять противопоказания и потенциальные источники кровотечений (существует алгоритм обследования больного перед назначением АВК)

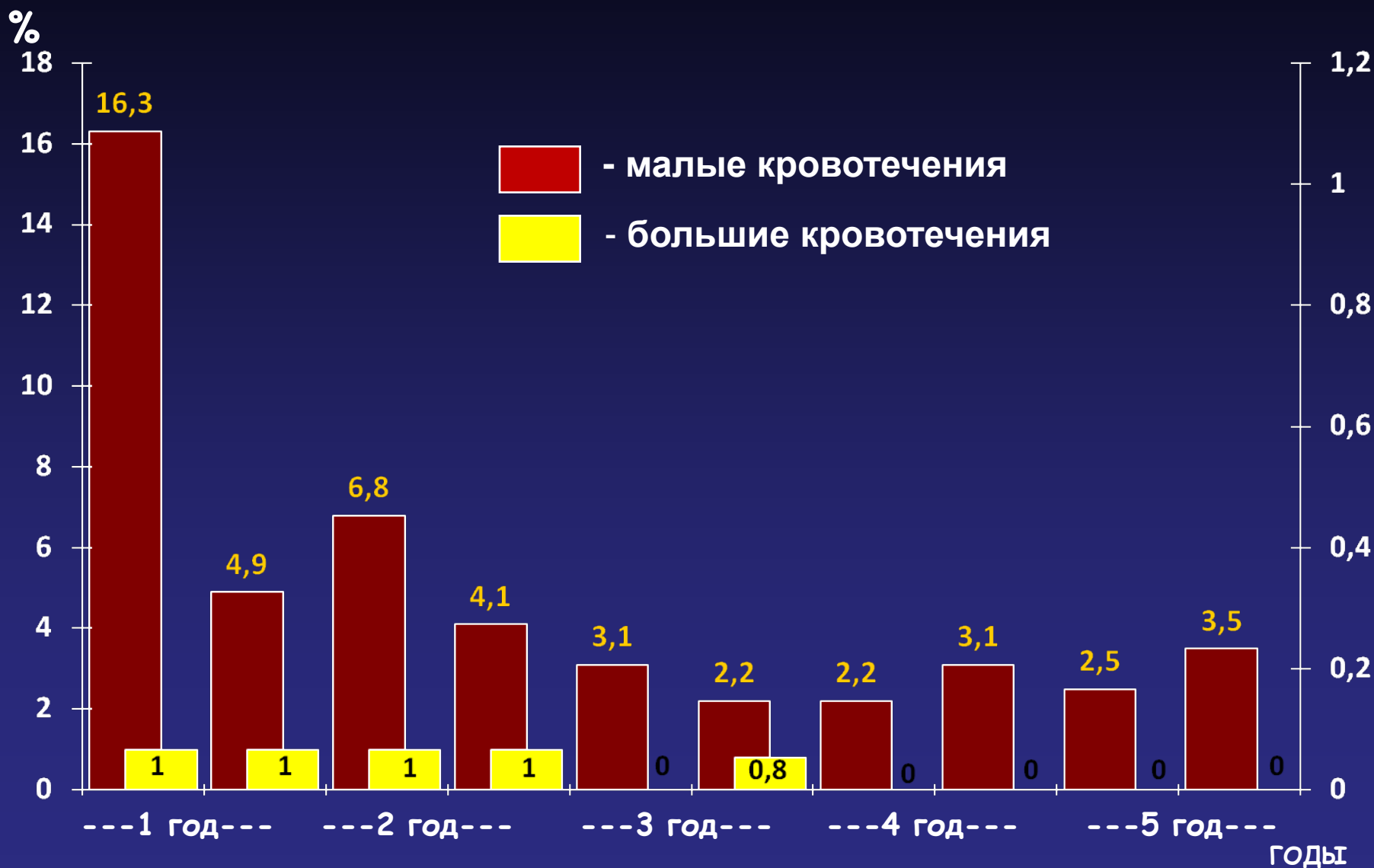
- ✓ учитывать сопутствующую патологию (ХСН, ХПН, печеночная недостаточность, послеоперационный период) и сопутствующую терапию (амиодарон, НПВС, антибиотики, БАД)

- ✓ *существует генетически повышенная чувствительность к варфарину (генетическое исследование полиморфизмов, ответственных за метаболизм АВК)*

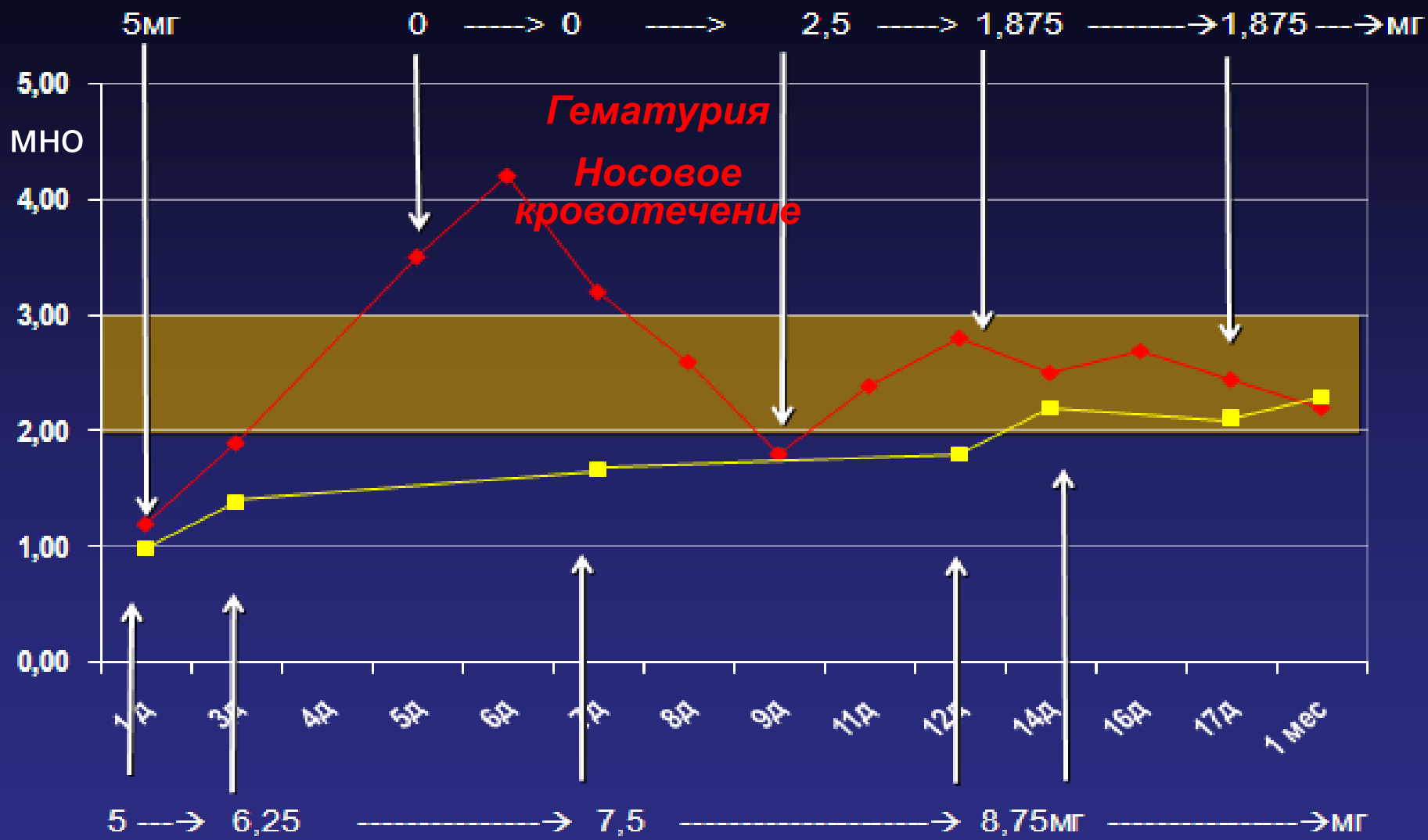
- При этом риск кровотечений сохраняется и на протяжении терапии. Даже при отработанной системе патронажа невозможно избежать развития геморрагических осложнений. Частота больших кровотечений составляет 1-2%, малых \approx 7-15% в год.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ АВК

(по данным пятилетнего наблюдения за 145 пациентами, принимающими АВК)

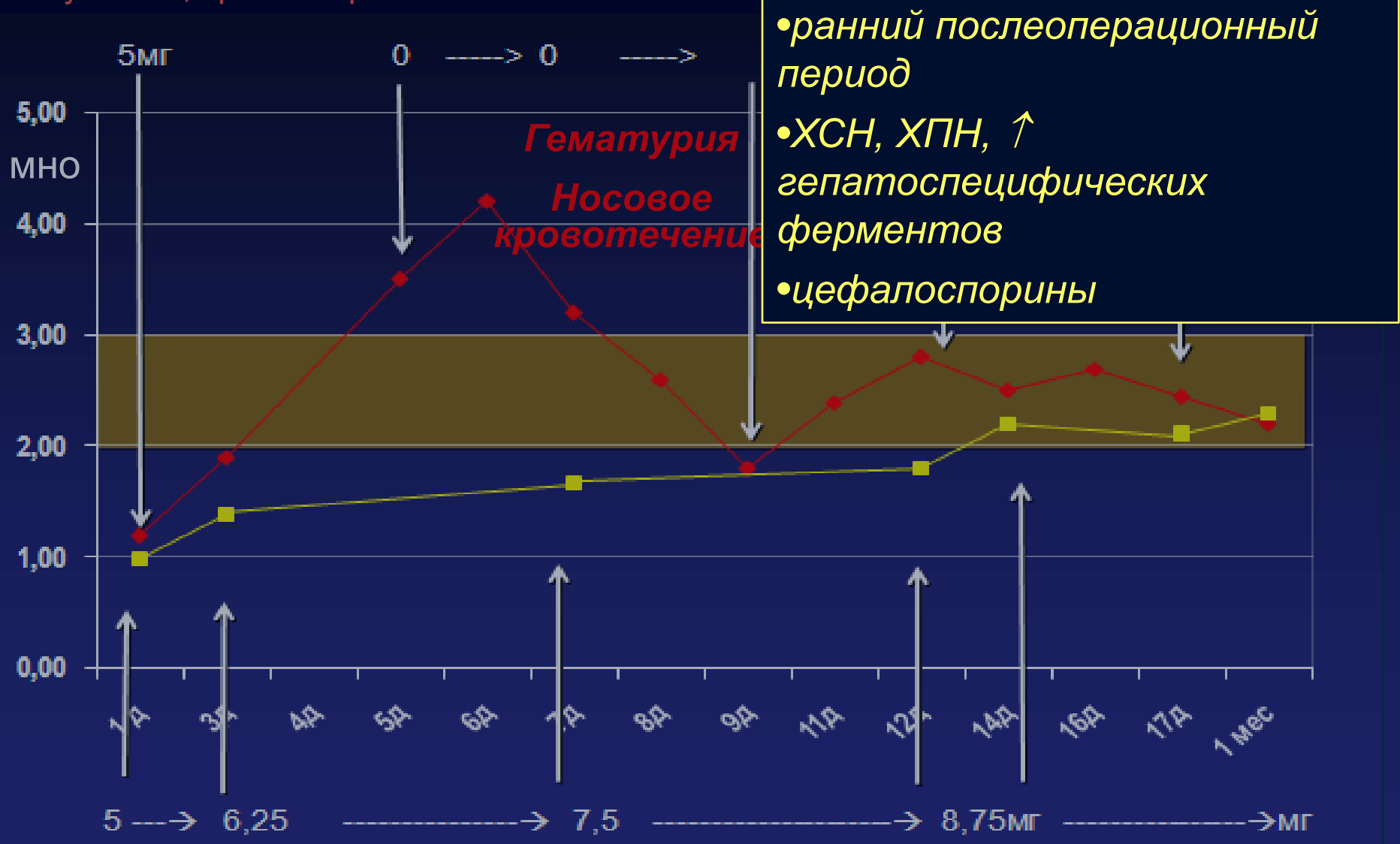


Больной Х., 73 лет операция протезирования митрального клапана сердца, ХСН (NYHA III), ХПН (креатинин 130ммоль/л), повышение гепатоспецифических ферментов. Получает цефалоспорины III поколения. Потенциальных источников ГО нет.



Больная К., 63 лет, пароксизмальная форма МА + АГ. Получает терапию конкором, аллапинином, ренитеком. ХСН, ХПН нет.

Больной Х., 73 лет операция протезирования митрального клапана сердца, ХСН (NYHA III), ХПН (креатинин 130ммоль/л), повышение гепатоспецифических ферментов. Получает цефалоспорины III поколения. Потенциальных источников ГО нет



Больная К., 63 лет, пароксизмальная форма МА + АГ. Получает терапию конкором, аллапонином, ренитеком. ХСН, ХПН нет.

- Наибольшая частота кровотечений регистрируется в самом начале терапии АВК , во время подбора индивидуальной поддерживающей дозы варфарина. Как повысить безопасность терапии?

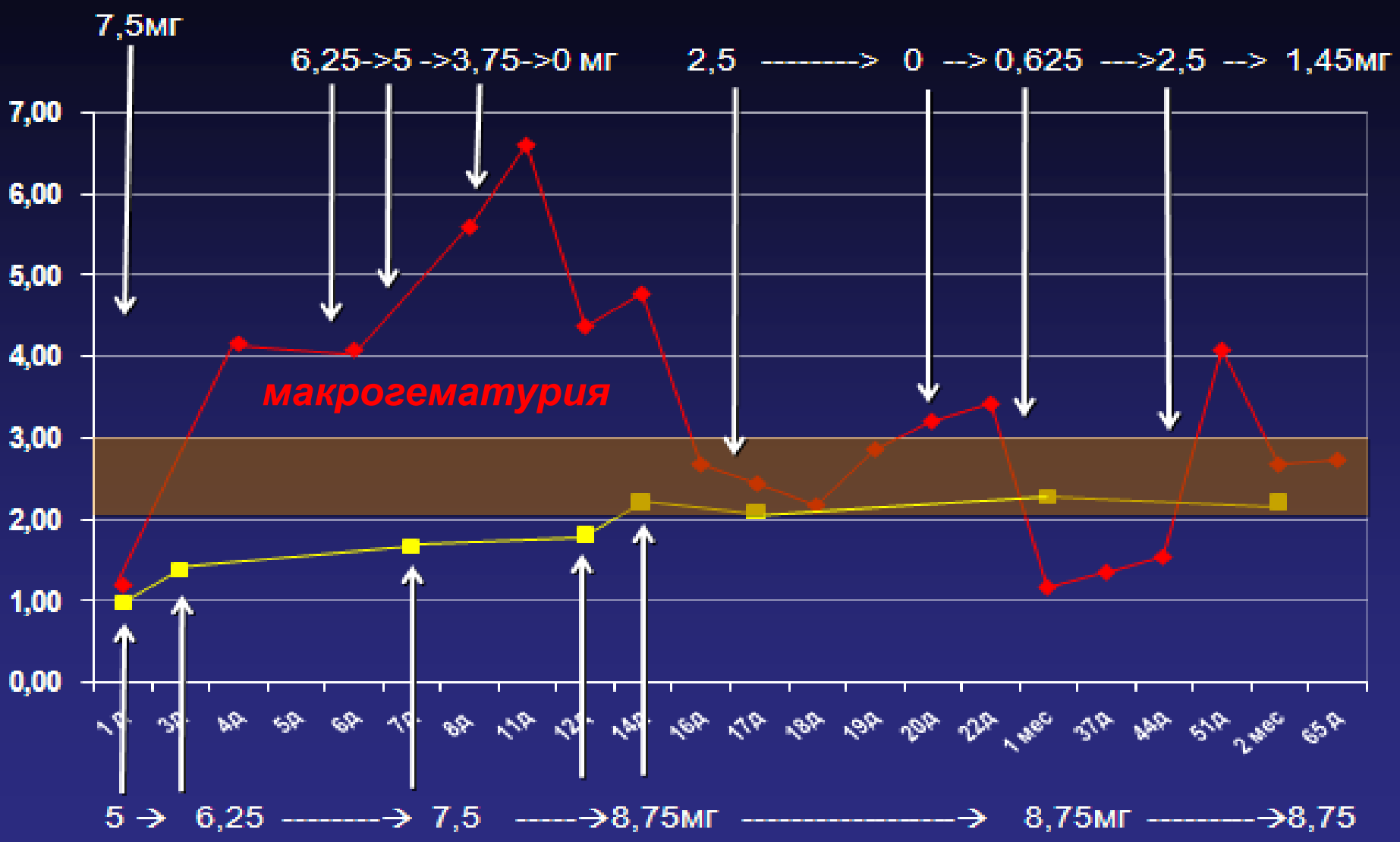
- ✓ выявлять противопоказания и потенциальные источники кровотечений (существует алгоритм обследования больного перед назначением АВК)

- ✓ учитывать сопутствующую патологию (ХСН, ХПН, печеночная недостаточность, послеоперационный период) и сопутствующую терапию (амиодарон, НПВС, антибиотики, БАД)

- ✓ *существует генетически повышенная чувствительность к варфарину (генетическое исследование полиморфизмов, ответственных за метаболизм АВК)*

- При этом риск кровотечений сохраняется и на протяжении терапии. Даже при отработанной системе патронажа невозможно избежать развития геморрагических осложнений. Частота больших кровотечений составляет 1-2%, малых \approx 7-15% в год.

Больной Л, 63 лет постоянная форма МА +АГ+ повторные ОНМК. Получает терапию конкором, ренитеком, амлодипином. ХСН, ХПН нет. Потенциальных источников ГО нет.



Больная К., 63 лет, пароксизмальная форма МА +АГ. Получает терапию конкором, аллапинином, ренитеком. ХСН, ХПН нет.

Генотип *CYP2C9* и *VKORC1* и скорость биотрансформации варфарина

«Дикий» тип
Генотип *CYP2C9**1/*1

→ Биотрансформация
варфарина не нарушена

Носители «медленных» аллельных
вариантов:

Генотип *CYP2C9**1/*2

Генотип *CYP2C9**2/*2

Генотип *CYP2C9**1/*3

Генотип *CYP2C9**3/*3

Генотип *CYP2C9**2/*3

→ Биотрансформация
варфарина замедлена

→ Биотрансформация
варфарина значительно
замедлена

CYP2C9

Генотип GG

→ Нормальная
чувствительность

Носители «медленных» аллельных
вариантов:

GA

AA

→ «Высокая»
чувствительность

→ «Очень высокая»
чувствительность

VKORC1

насыщающая доза 3,3 мг/д,
поддерживающая доза 1,5 мг/д

Required Patient Information

Age: 63 Sex: Male Ethnicity: Non-Hispanic

Race: White, Caucasian, or Middle Eastern

Weight: 172 lbs or 78 kgs BSA 1.91

Height: (5 feet and 8 inches) or (172 cms)

Smokes: No Liver Disease: No

Indication: Atrial fibrillation

Baseline INR: 1.0 Target INR: 2.5 Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:
Atorvastatin/Lipitor®/Caduet®

Any azole (eg. Fluconazole): No

Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: AA (warfarin sensitive)

CYP4F2 V433M: Not available/pending

GGCX rs11676382: Not available/pending

CYP2C9*2: CC (wildtype)

CYP2C9*3: CC (homozygous mutant)

CYP2C9*5: Not available/pending

CYP2C9*6: Not available/pending

Accept Terms of Use

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

Estimate of Warfarin Dose

Estimated mini-loading dose: 3.3 mg for initial warfarin dose.*
Estimated therapeutic dose: 1.5 mg/day
*To have the INR rise quickly, prescribe 50% more than the mini-loading dose (e.g., 4.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

[Click here](#) to get an IWPC estimate.

Today's prescribed dose: mg. mg.

(Slide the Pointer to the dose you would like to prescribe today.)

Patient Code (e.g. TestABC or 007) :

Email address to save patient under :

When would you like an email to remind you to check the INR: In hours.

All information entered into this site is kept confidential. Your e-mail address will not be shared, sold, or rented. It is required to save and to access this record.

Recommendations

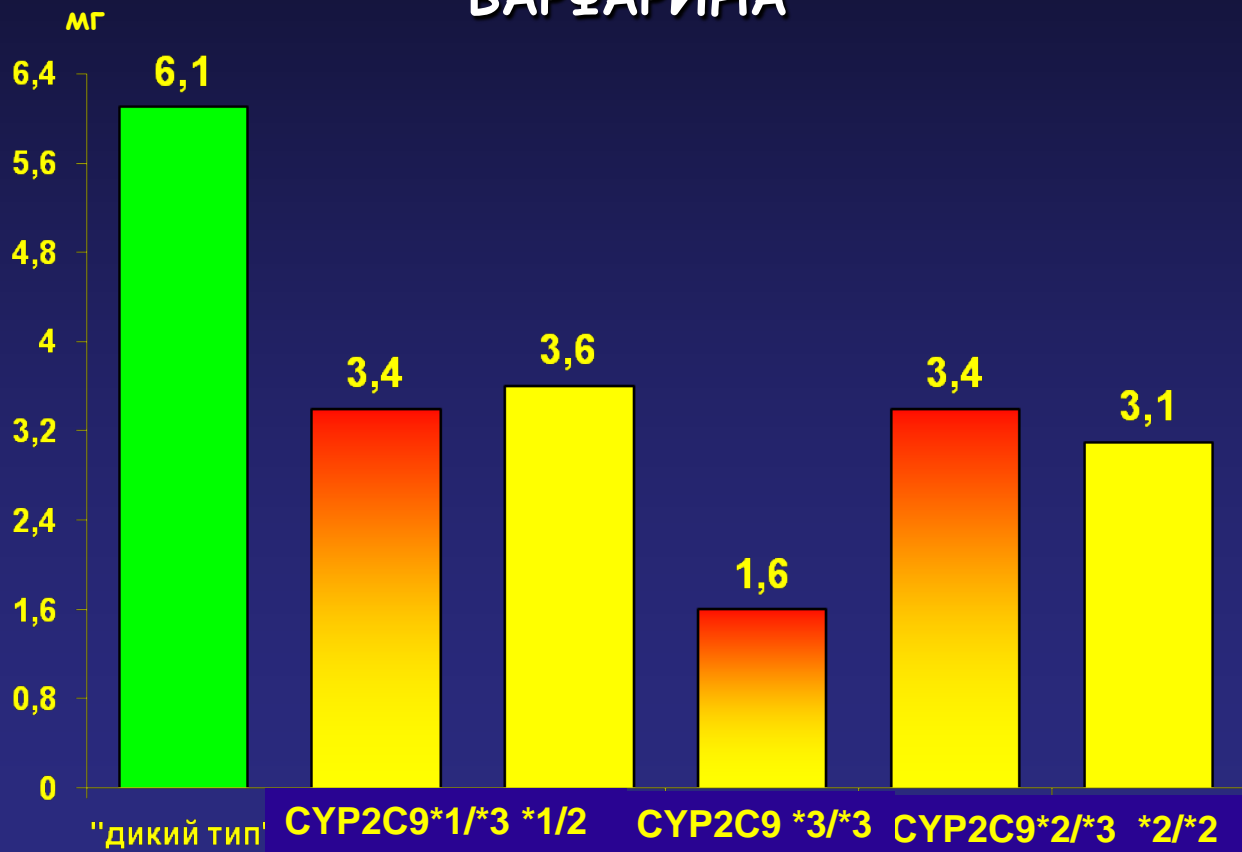
*We developed this initial dose algorithm from 1015 patients and prospectively validated in 292 additional patients starting warfarin where the R² was 53%-54% and the median absolute error was 1.0 mg/day ([Clin Pharmacol Ther](#) 2008).

You should not decrease the frequency of INR monitoring based on the above estimate.
To get a better estimate, save this record and return to this site after 3 warfarin doses to enter the INR on the 4th morning.

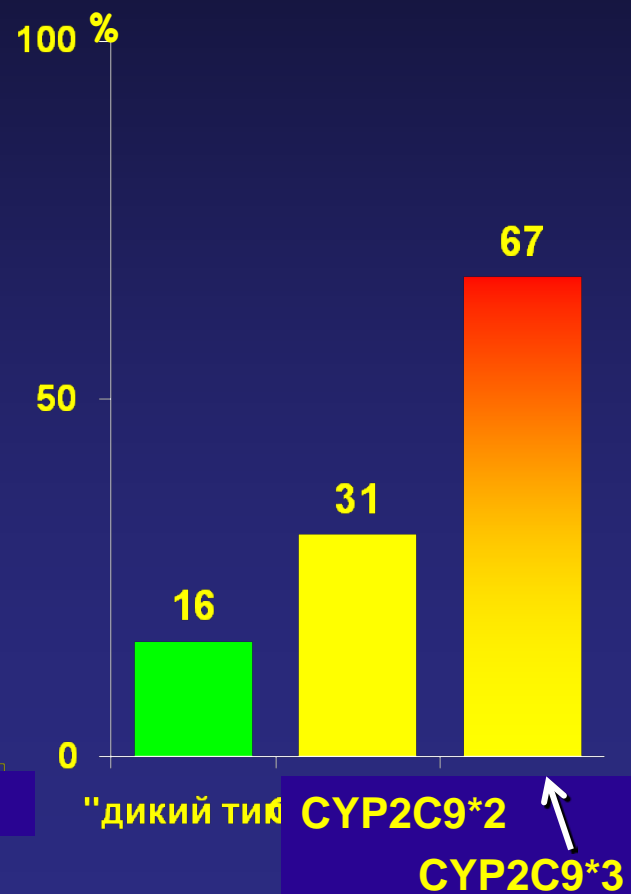
Стартовая доза 7,5 мг оказалась в 5 раз больше реально подобранной дозы 1,5 мг в сутки, и назначение ее привело к развитию чрезмерной антикоагуляции и макрогематурии. Для достижения целевых значений МНО потребовалось два месяца.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА, ЧАСТОТА ГЕМОРРАГИЙ И ПОЛИМОРФИЗМ CYP2C9

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



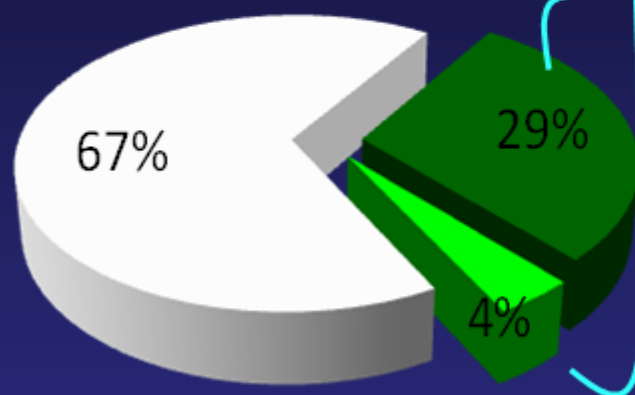
ГЕМОРРАГИИ В 1-Й МЕСЯЦ ТЕРАПИИ



ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ CYP2C9 и VKORC1

Кропачева Е.С., Михеева Ю.А., Сычев Д.А., Панченко Е.П.

Генотип CYP2C9

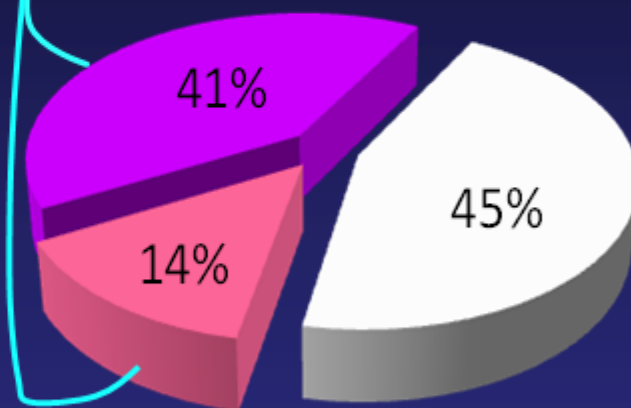


- дикий генотип
- гетерозиготный полиморфизм
- гомозиготный полиморфизм

18 %

*имели сочетание
полиморфизмов
CYP2C9 и
VKORC1*

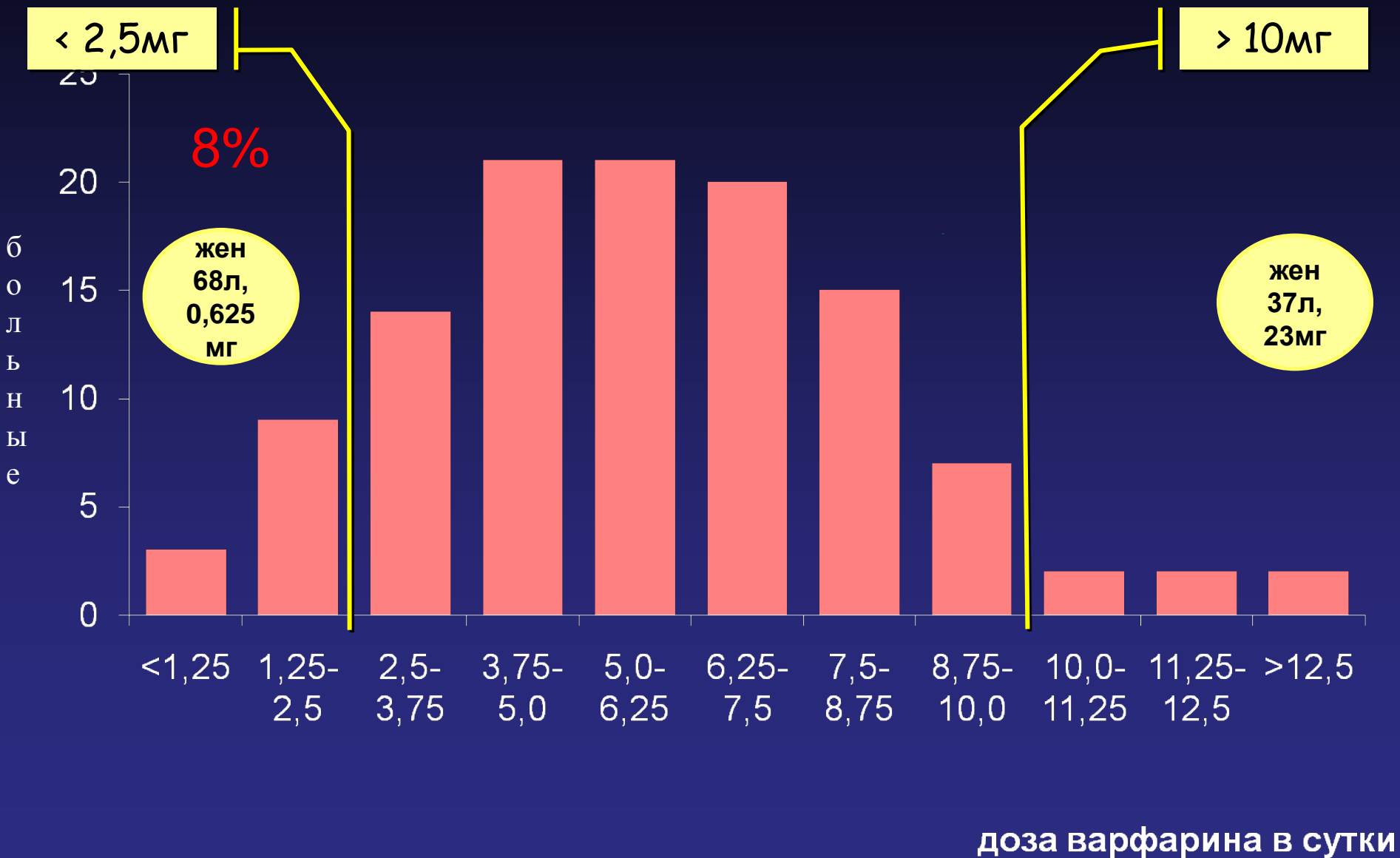
Генотип VKORC1



- дикий генотип G/G
- гомозиготный полиморфизм A/A
- гетерозиготный полиморфизм G/A

ЕСТЬ ЛИ МИНИМАЛЬНАЯ И МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА?

150 больных, нуждающихся в терапии АВК



- В августе 2007 года FDA внесла дополнения в листовку к варфарину о том, что исследование полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*, может снизить риск кровотечений у носителей.

- Разработаны алгоритмы расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина с учетом генотипирования

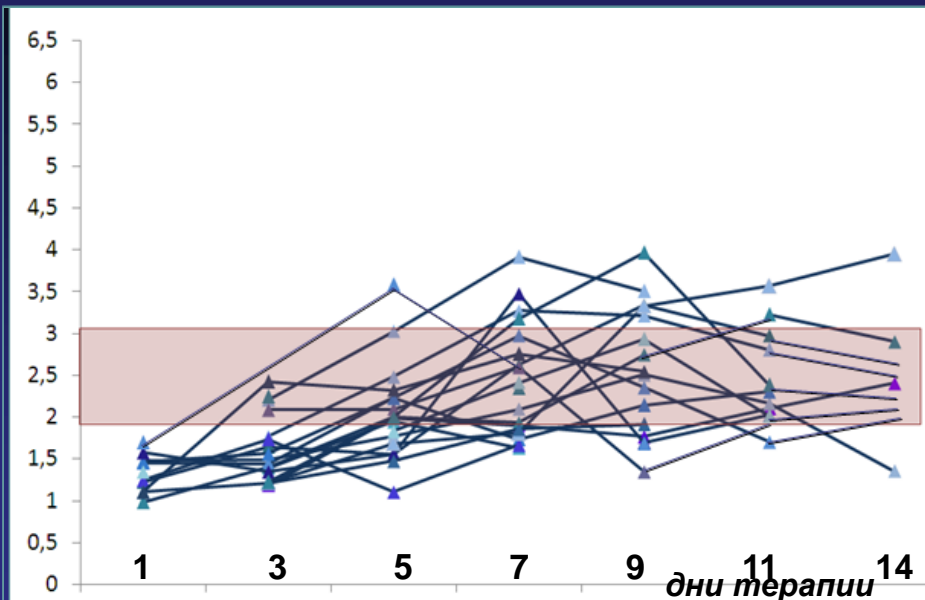
www.warfarindosing.org

«Сравнение фармакогенетического и стандартного эмпирического подходов к подбору дозы варфарина у больных, нуждающихся в длительной терапии антагонистами витамина К»

Период подбора дозы варфарина (14 дней) у 43 пациентов, средний возраст 65,7 лет, нуждающиеся в АВК в связи с МА или ТГВ/ТЭЛА, рандомизированных 1:1 в группы фармакогенетического и стандартного подбора дозы варфарина

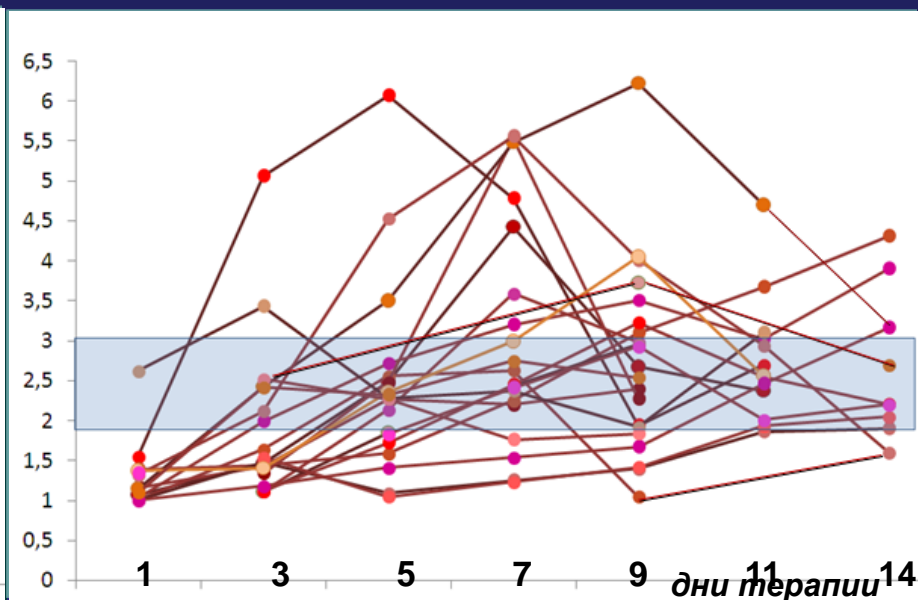
Фармакогенетический подбор

(расчет на основании формулы Gage)



Стандартный подбор

(стартовая доза варфарина 5 мг/д)



РЕЗЮМЕ

Необходима ответственность врача при оценке риска и пользы назначения антитромботической терапии.

Существует стратификация риска кровотечений. Однако, большинство пациентов имеют факторы риска геморрагических осложнений. Расчет риска должен способствовать персонифицированному подходу к существующим алгоритмам, но не отмены и отказа от лечения.

В настоящее время существует возможность определения генетической чувствительности к варфарину.

Тщательное обследование больного, направленное на выяснение потенциальных источников кровотечения, регулярный лабораторный контроль, позволяют сделать антикоагулянтную терапию более безопасной.

Необходима система патронажа больных, принимающих варфарин.