

Школа Национального общества по атеротромбозу
«Современные антикоагулянты в практике врача»

Место антагонистов витамина К среди антитромботических препаратов с точки зрения медицины доказательств

(механизмы действия, сложные вопросы и проблемы при назначении)

проф. Панченко Е.П.

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова

ФГБУ РКНПК Росмедтехнологий

2012 год

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Фондапаринукс + АТIII

НМГ + АТIII

- Эноксапарин
- Дальтепарин
- Надропарин

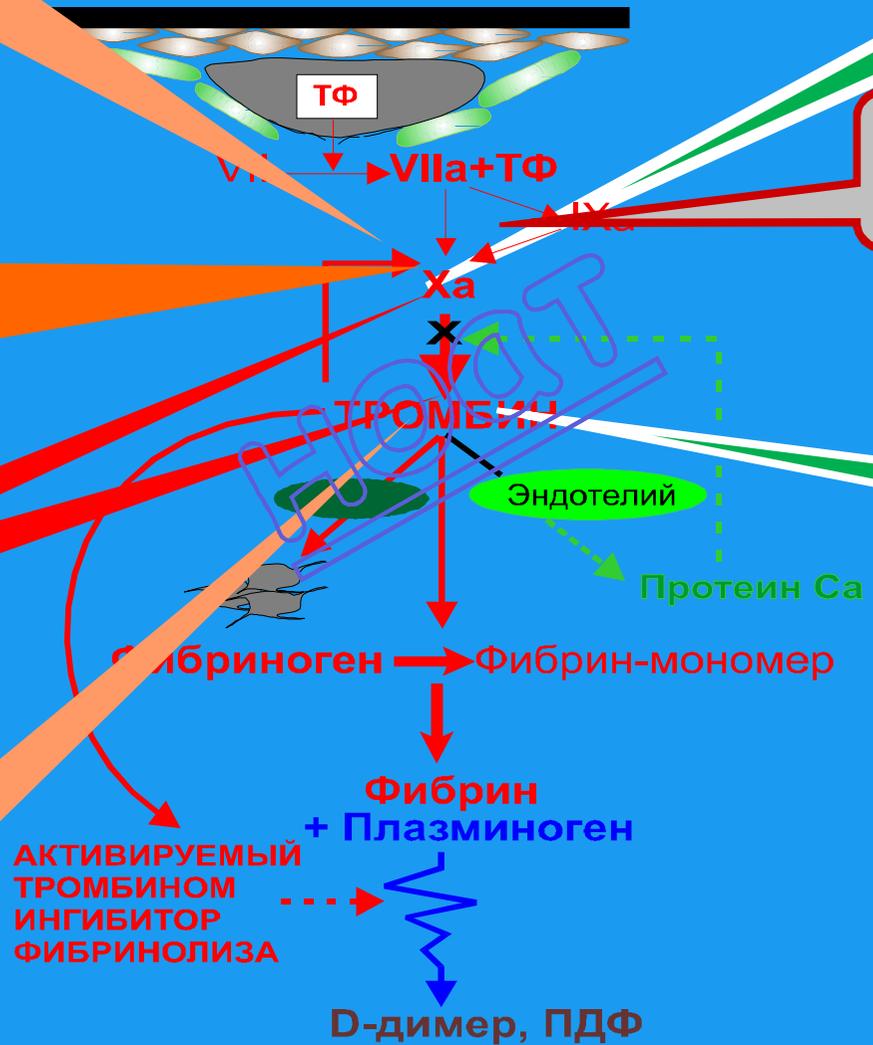
НФГ + АТIII

Бивалирудин

Ривароксабан,
Апиксабан

Антагонисты vit K
↓ VII, IX, X, II ф

Дабигатран



Показания к назначению антикоагулянтов

(с точки зрения медицины доказательств)

НФГ, НМГ, Фонда.

- Острый коронарный синдром без \uparrow ST
- Острый коронарный синдром с \uparrow ST
- ТГВ/ТЭЛА
- Кардиоверсия у больных мерцательной аритмией

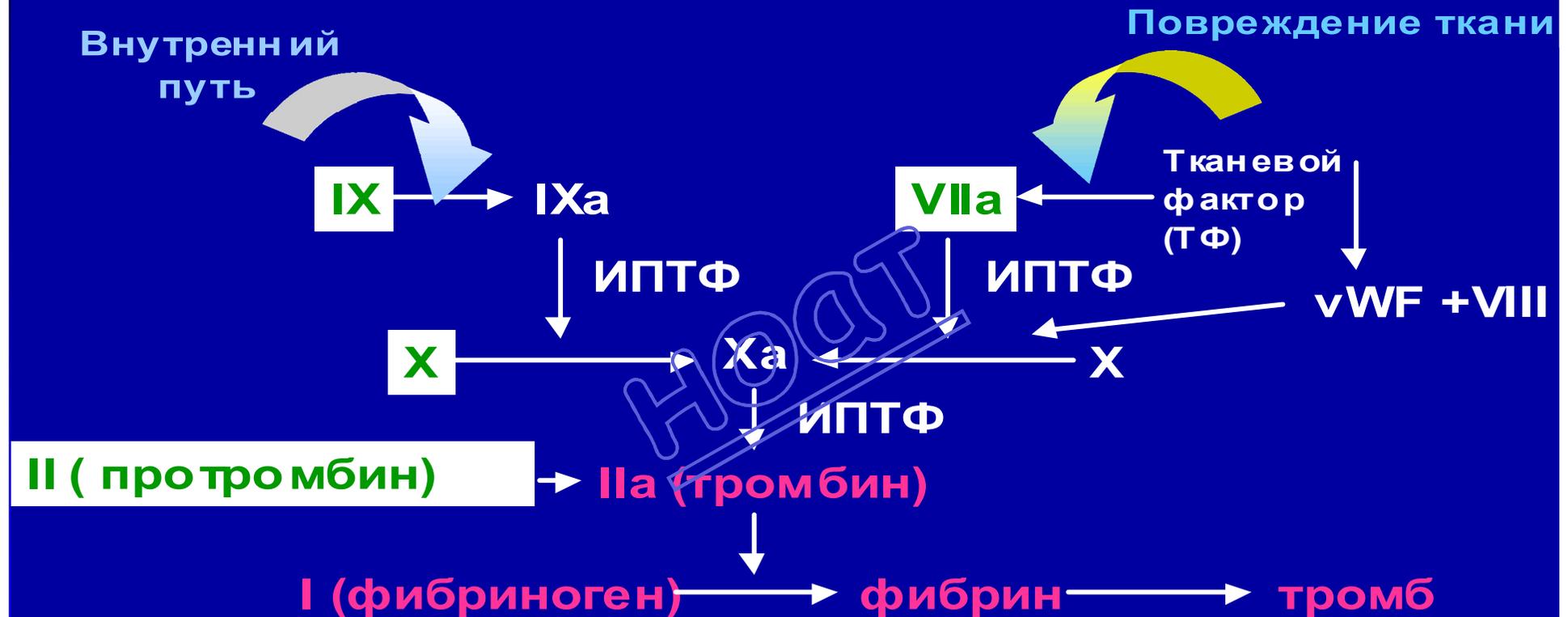
Варфарин

- Мерцательная аритмия
- Венозные тромбозы
- Искусственные клапаны сердца
- Профилактика ССЗ (при непереносимости антиагрегантов и в особых случаях)



Кушелевский Борис Павлович

Непрямые антикоагулянты = антагонисты vit K = оральные антикоагулянты



Производные кумарина
(варфарин, аценокумарол)
- лучше фармакокинетика
и более предсказуемый эффект

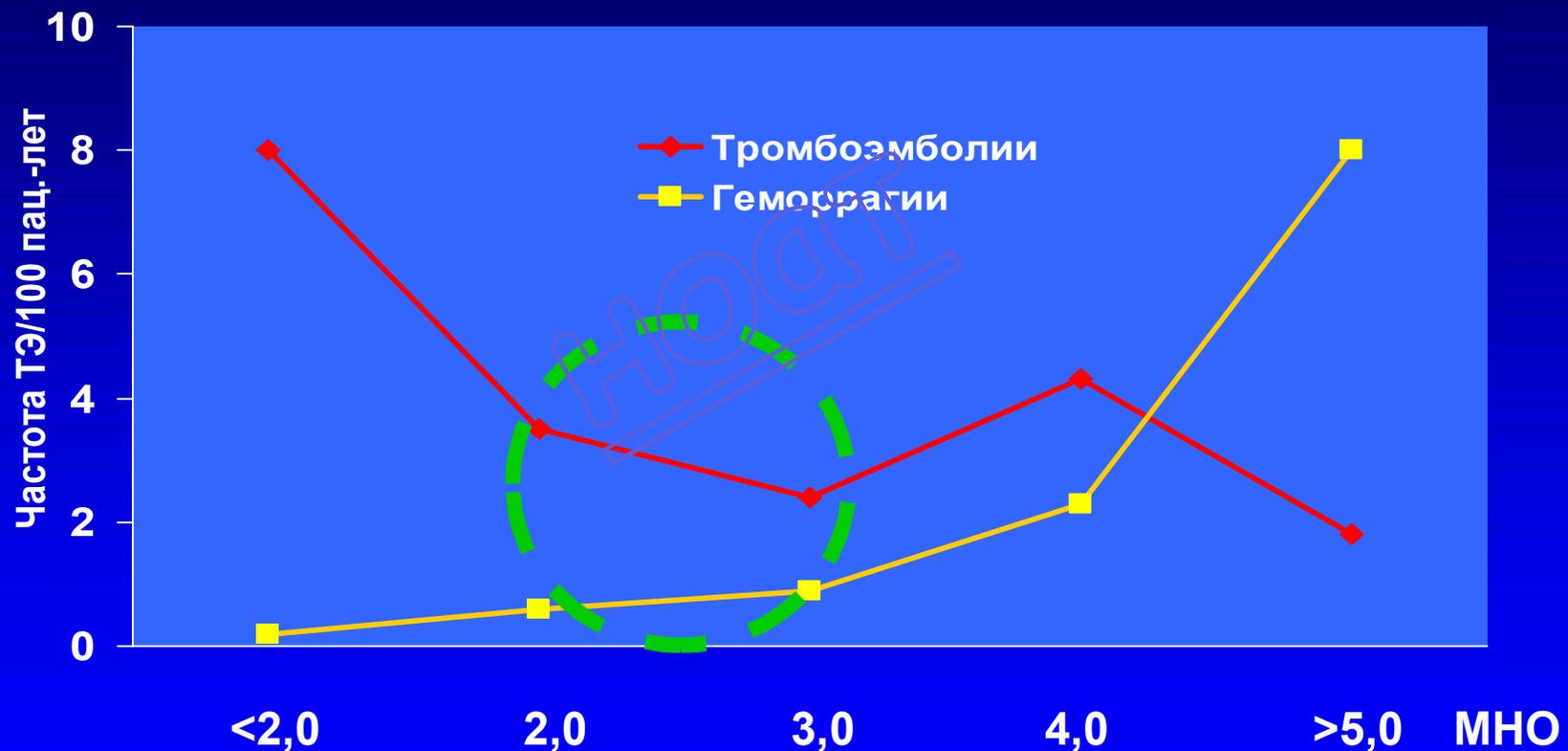
Производные индандиона
(фенилин) - хуже
фармакокинетика

• Почему лучше назначать производные кумарина?

- Лучше фармакокинетика
- При узком терапевтическом окне - более предсказуемый ответ
- Стабильнее антикоагуляция
- Приём удобнее (1 раз в день)
- В основе доказательной базы - исследования с варфарином

МНО - ЕДИНСТВЕННЫЙ СПОСОБ КОНТРОЛЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АВК

Azar et al, JACC 1996;27:1349-55.



МНО= 2,0-3,0 – терапевтический уровень (оптимальное соотношение эффективности и риска кровотечений)

ПОЧЕМУ НЕОБХОДИМО РАССЧИТАТЬ МНО?

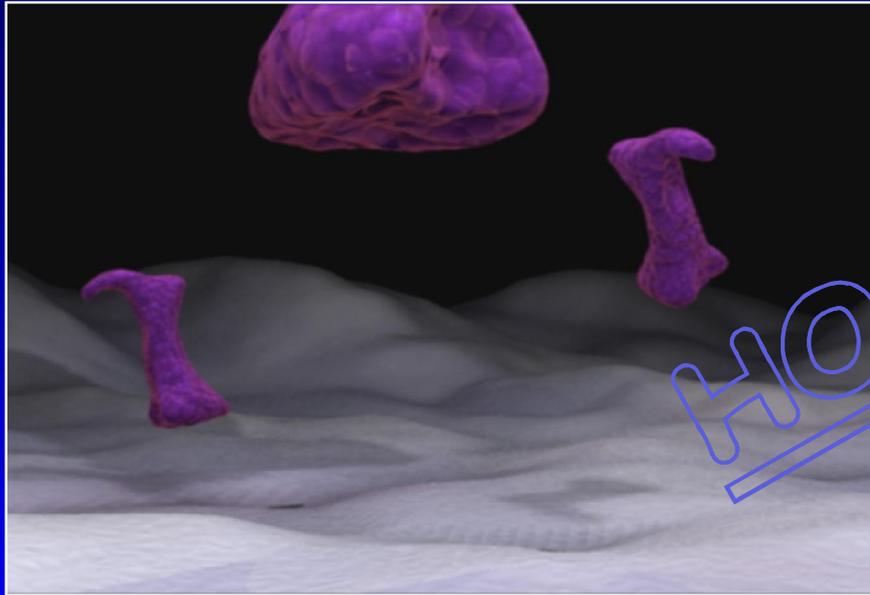
Показания	МНО	Особенности тромбопластинов		
		МИЧ=1	МИЧ=1,8	МИЧ=2,8
ТГВ	2,0-3,0	33-50%	56-67%	67-77%

Протромбиновый индекс

$$\text{МНО} = \left[\frac{\text{Время свёртывания плазмы больного}}{\text{Время свёртывания N плазмы}} \right] \text{МИЧ}$$

**ЭТО ПОВЫШАЕТ БЕЗОПАСНОСТЬ
ТЕРАПИИ !**

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К



$T_{1/2}$ ВИТАМИН К ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

- Фактор VII - 4- 6 часов
- Фактор IX - 24 часа
- Фактор X - 48 - 72 часов
- Фактор II - 60 часов
- Протеин C - 8 часов
- Протеин S - 30 часов

- Антагонисты витамина К мешают факторам прикрепиться к фосфолипидной мембране
- Не влияют на продолжительность жизни факторов
- Начало действия определяется периодом полу-жизни факторов

Почему у больных с высоким риском тромботических осложнений АВК лучше назначить одновременно с гепарином ?

1. Антитромботический эффект АВК наступает не скоро
2. АВК угнетают образование в печени компонентов ТСС (протеины С и S) быстрее, чем витамин К - зависимых факторов свёртывания → возможность тромботических осложнений
3. До момента снижения витамин К - зависимых факторов свёртывания гепарин создаст необходимую антикоагуляцию

АЛГОРИТМ НАСЫЩЕНИЯ ВАРФАРИНОМ (таблетки по 2,5 мг)

1 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина*	
2 день	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина	
3 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко.	
	< 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. МНО через 2 дня
	1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. МНО через 2 дня
	2,0-3,0**	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. МНО через 2 дня
	>4,0	Пропустить 1 приём, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. МНО через 2 дня
5 день	<p>Утром МНО и анализ мочи по Нечипоренко.</p> <p>Действия соответствуют алгоритму 3-го дня.</p> <p>Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.</p>	

*- насыщающая доза может быть ↓, если 1) возраст > 70 лет, 2) о. белок < 60 г/л, 3) вес < 60 кг

** - при двух последовательных значений МНО в диапазоне 2,0 - 3,0, следующее измерение через 1 неделю, при значении МНО 2,0-3,0 доза подобрана и в дальнейшем МНО 1 раз в месяц.

Для больных после операции имплантации клапанов сердца целевое МНО 2,5-3,5 при этом алгоритм насыщения такой же.

• Важно не только назначить варфарин, но назначить его в адекватной дозе (МНО 2,0-3,0)

НОСМ

• АВК (МНО $\geq 2,0$) снижают не только частоту ИИ, но и его тяжесть, а также риск смерти от ИИ у больных мерцательной аритмией

- 13550 больных МА без поражения клапанного аппарата сердца
- 596 ишемических инсультов: 32%-ВАР, 27%- АСП, 42%-БЕЗ ТЕР
- Тяжесть ИИ: тяж./СМ, большой, малый, с полн. восстановлением

Предикторы тяжести инсульта

Фактор риска	СР (95%ДИ)	р
Без лечения	2,2 (1,3-3,8)	0,004
АСП	1,3 (0,7-2,3)	0,40
ВАР(МНО<2,0)	1,9 (1,1-3,4)	0,03
ВАР(МНО>2,0)	1,0	-

Независимые ФР смертности у больных ИИ (за 30 дней)

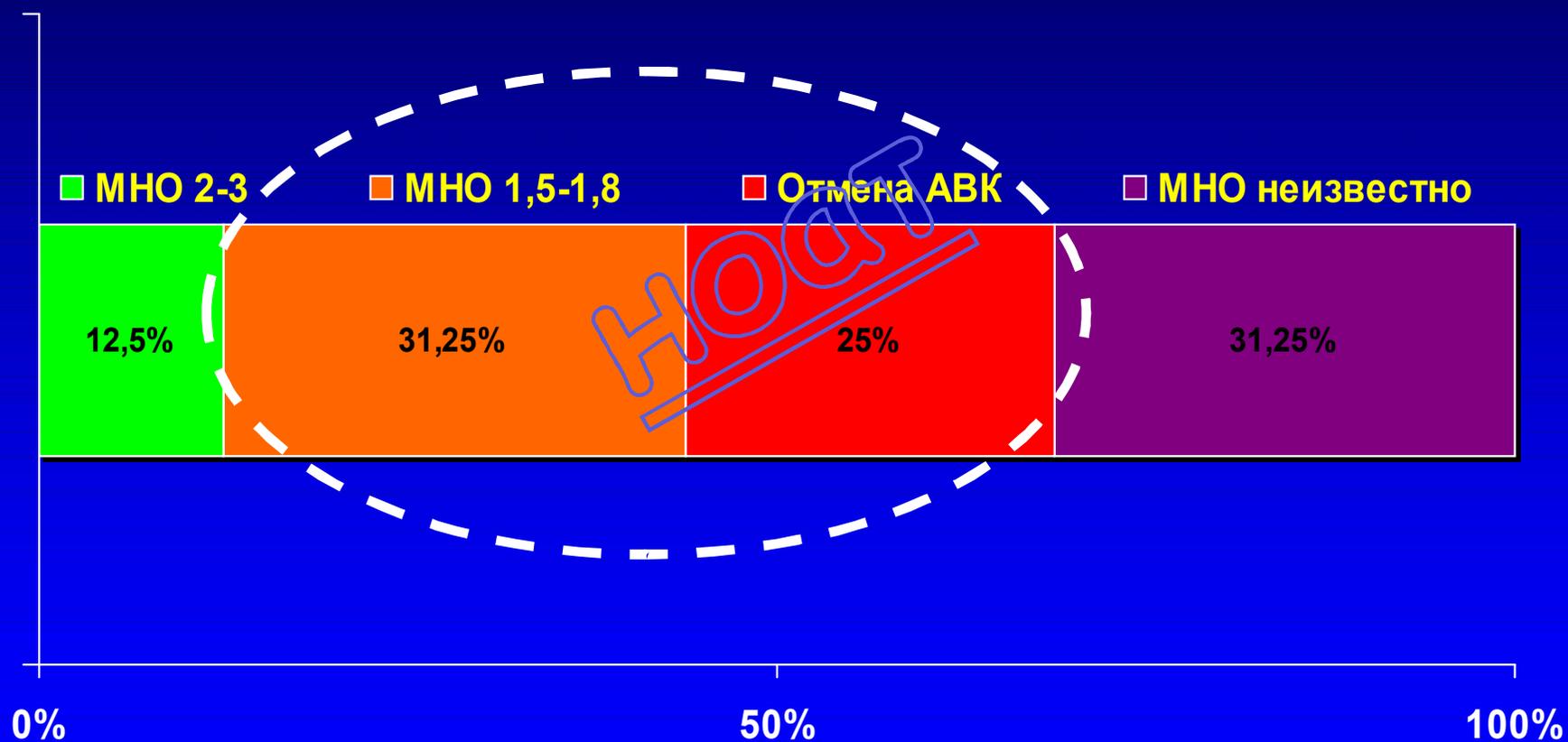
Фактор риска	СР (95%ДИ)	р
Без лечения	4,9 (1,8-13,7)	0,003
АСП	2,5 (0,9-7,4)	0,09
ВАР(МНО<2,0)	3,4 (1,1-10,1)	0,03
ВАР(МНО>2,0)	1,0	-

• Не было достоверного увеличения Бол.геморрагий при МНО <4,0

(EM Hylek et al., N Engl J Med 2003;349:1019-1026)

•126 больных МА

- за 5 лет терапии АВК частота ИИ -2,6% в год
- более 50% ИИ произошло во время отмены АВК или при субтерапевтическом уровне антикоагуляции



■ МНО перед развитием ИИ/ТНМК

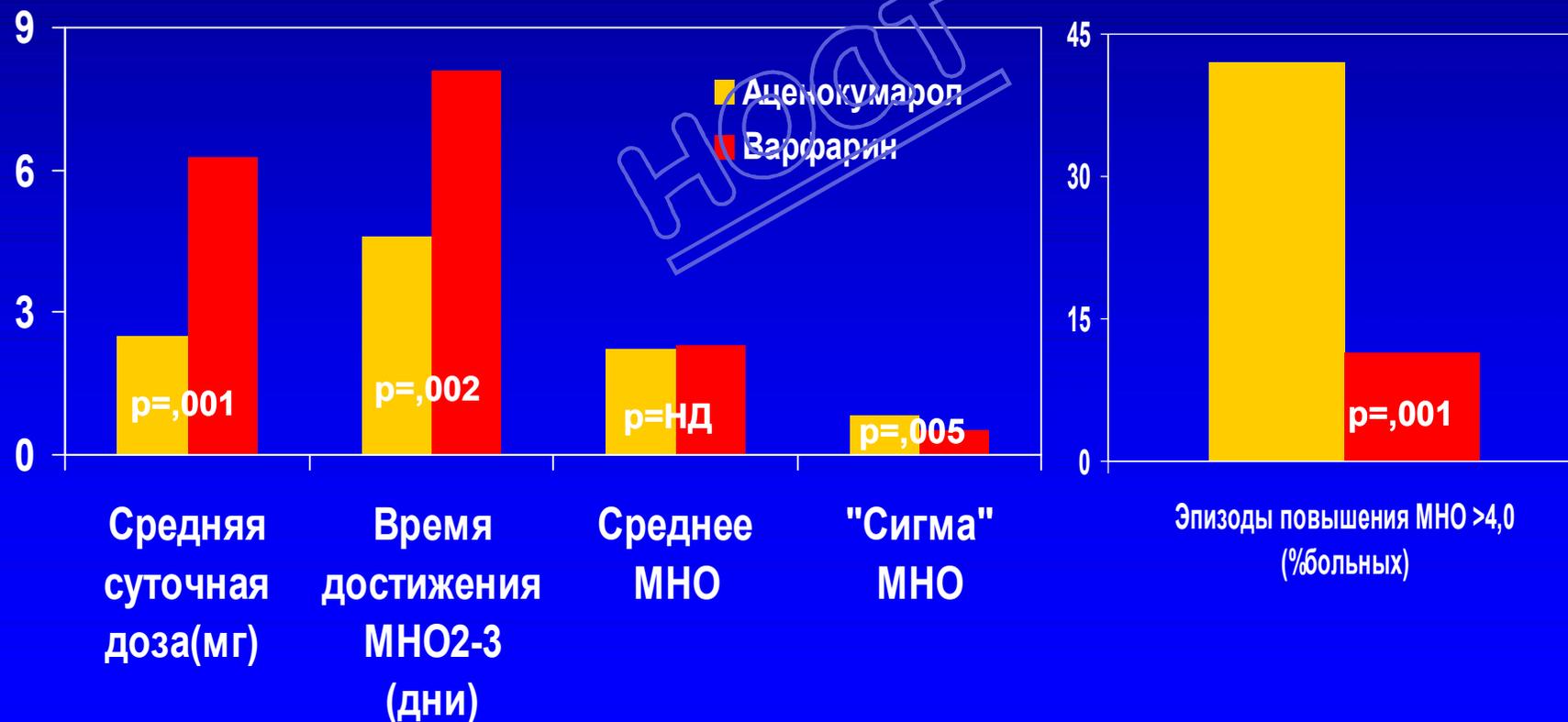
ВАРФАРИН НИКОМЕД ИЛИ АЦЕНОКУМАРОЛ?

АЦЕНОКУМАРОЛ (n=100)

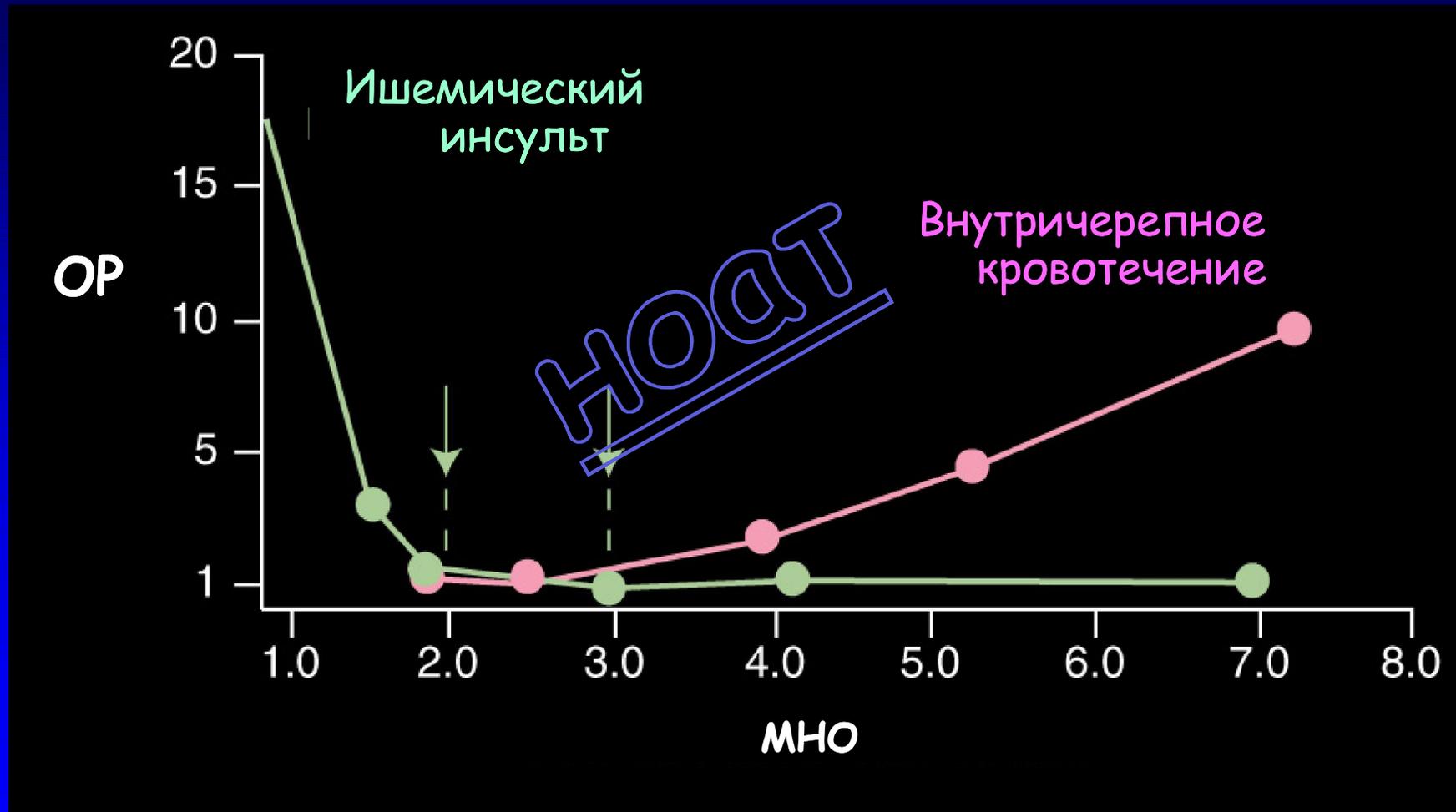
- меньше суточная доза
- быстрее достигается МНО=2-3

ВАРФАРИН-Никомед (n=35)

- меньше разброс значений МНО
- меньше эпизодов \uparrow МНО>4,0
- стабильнее уровень антикоагуляции



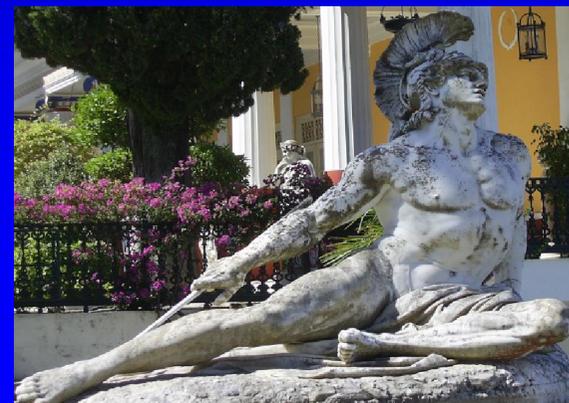
Узкое терапевтическое окно варфарина

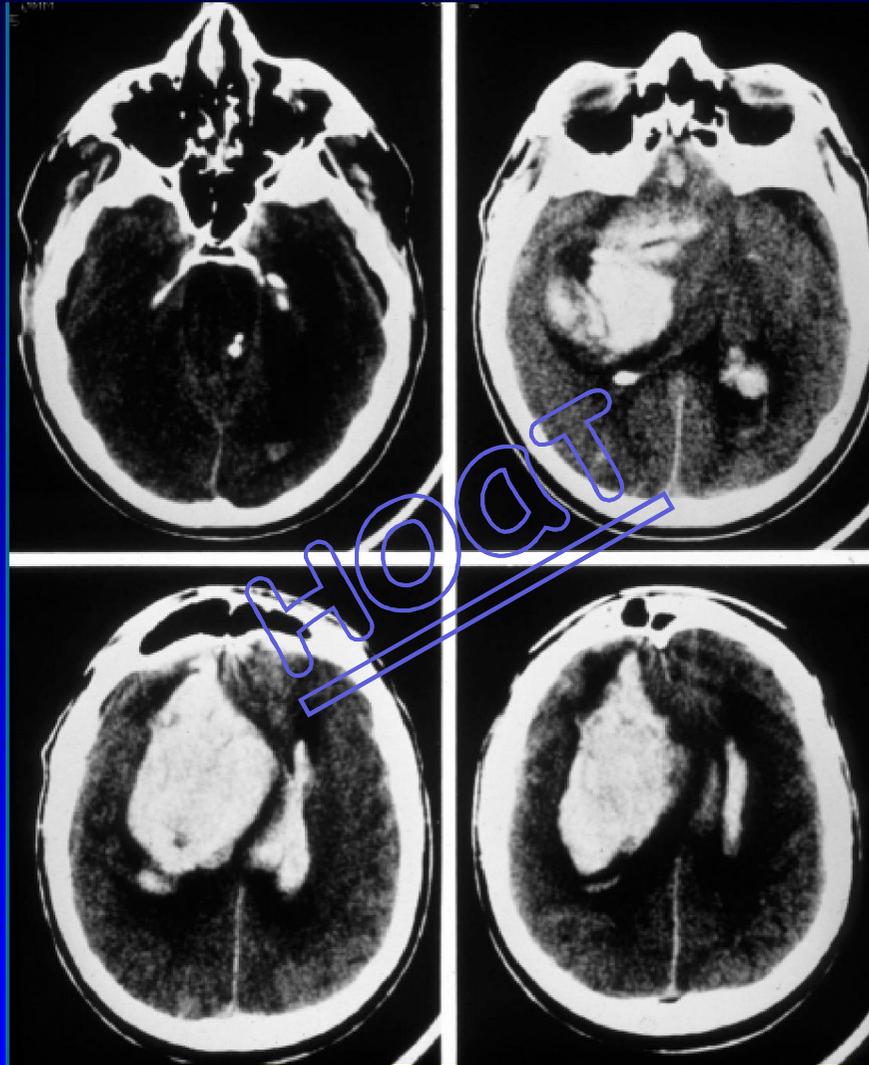


Fuster V, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1231-1265.



Геморрагические
осложнения –
краеугольный камень
антикоагулянтной
терапии





КАК УМЕНЬШИТЬ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ?

Оценить потенциальные
источники кровотечений
(активный поиск при наличии
малейших подозрений)

ПЛАН ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА

- Общий анализ крови (НВ, тромбоциты)
- Биохимический анализ крови (гепатоспецифичные 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

ПЛАН ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА (при наличии показаний)

1. ЭГДС для больных

- с анамнезом язвенной болезни
- с (+) результатом анализа кала на скрытую кровь
- с болевым синдромом в животе

2. Осмотр окулиста

- для больных с высокой АГ для исключения кровоизлияний на глазном дне

3. КТ и/или МРТ головы у больных, перенесших инсульт для исключения геморрагического инсульта

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ВАРФАРИНА

1. Непереносимость или аллергия на препарат
2. Наличие заболеваний и состояний, потенциально опасных развитием кровотечений:
 - ✓ *внутричерепные аневризмы и сосудистые мальформации*
 - ✓ *геморрагический инсульт в анамнезе*
 - ✓ *активное кровотечение любой локализации*
 - ✓ *недавняя травма или операция*
 - ✓ *язвенная болезнь желудка или 12 п. к. в стадии обострения*
 - ✓ *гиповитаминоз витамина К*
 - ✓ *злоупотребление алкоголем*
 - ✓ *портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода,*
 - ✓ *нарушение функции почек (креатинина крови > 200 мкмоль/л)*
 - ✓ *нарушение функции печени с более чем 3-х кратным повышением уровня гепатоспецифичных ферментов*
 - ✓ *высокая АД, устойчивая к медикаментозному лечению (уровень АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.)*
 - ✓ *тромбоцитопения*
 - ✓ *необходимость постоянного приема НТВС*
 - ✓ *злокачественные новообразования*
 - ✓ *тяжелые нарушения ЦНС в анамнезе*
 - ✓ *деменция*
 - ✓ *отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции*

Риск кровотечений возрастает при проведении инвазивных вмешательств:

- стоматологические
- офтальмологические
- урологические
- фиброскопия + биопсия
- любые операции
- ангиография
- внутримышечные инъекции

СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА К В ПРОДУКТАХ

1. как правило, не упоминается на этикетках
2. широко варьирует
3. меняется после кулинарной обработки

Продукт

Витамин К мкг/100г продукта

Яйцо варёное	0,3
Яйцо жареное	7
Яблоко с кожей	4
Яблоко без кожи	0,7
Киви без кожи	25
Слива красная	8
Слива зелёная	15
Фасоль зелёная сырая	50
Фасоль зелёная замороженная	30
Фасоль зелёная замороженная отварная	16

НОАТ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ

- Не менять диету
- Не увеличивать ежедневное потребление свежих овощей (вит К >250 мкг)
- Помнить, что поливитамины содержат 100 мкг витамина К
- Ежедневное потребление с пищей 100 мкг вит К улучшает стабильность МНО
- Ежедневно 25 грамм алкоголя (в пересчёте на спирт) безопасно для стабильности МНО

Что оказывает влияние на метаболизм АВК?

	Усиливают действие АВК	Ослабляют действие АВК
Лекарства	<ul style="list-style-type: none"> ■ Пенициллины ■ Цефалоспорины (2 и 3-го поколения) ■ Монолактамы ■ Эритромицин ■ Тетрациклины ■ Метронидазол ■ Амiodарон ■ Пропафенон ■ Хинидин ■ Дизопирамид ■ Аспирин ■ НПВС ■ Анаболические стероиды ■ H2-блокаторы ■ Ингибиторы протонной помпы ■ Циметидин ■ Омепразол ■ Изоннозид ■ Ловастатин ■ Аллопуринол 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Барбитураты ■ Карбамазепин ■ Азатиоприн ■ Циклоспорин ■ Сукральфат ■ Антациды ■ Рифампицин
Пищевые продукты	<ul style="list-style-type: none"> ■ инго-билоба, чеснок, дягиль, БАД (шалфей краснокорневищный, дьяволов коготь), болюсы Хуато 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Продукты, содержащие большое количество витамина К (салат, шпинат, бобы, авокадо, женьшень)
Состояния	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1-кратное употребление алкоголя ■ печёночная недостаточность ■ усиленная потеря белка ■ плохая усвояемость белка ■ гипертиреоз ■ лихорадка ■ почечная недостаточность* 	<ul style="list-style-type: none"> ■ почечная недостаточность** ■ хроническое употребление алкоголя

* - снижение уровня альбумина плазмы приводит к тому, что большее число молекул кумарина находится в свободном состоянии, что повышает чувствительность к НАКГ

** - за счет снижения скорости связывания кумаринов с альбумином из-за качественных изменений в последнем

ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТЕРАПИИ АВК

- Высокие целевые значения МНО
- Плохой лабораторный контроль
- Плохой контакт с больным
- Взаимодействие с другими препаратами
- Взаимодействие с другими вмешательствами
- Одновременное назначение нескольких препаратов
- Начало терапии АВК

Что делать при высоких значениях МНО?(1)

МНО	Кровотечение	Тактика
<5,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ очередную дозу или пропустить ▪ дополнительно МНО ▪ при небольшом ↑ МНО, особенно при наличии причины, ничего не менять, дополнительно МНО
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ▪ пропустить 1-2 приёма ▪ участить МНО ▪ продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (1С)
>5,0 но <9,0	Нет большого	<p>Если высокий риск кровотечения</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ пропустить очередной приём ▪ витамин К₁ (1-2,5 мг per os) ▪ участить МНО ▪ продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе (2А)
>5,0 но <9,0	Нет большого	<p>Если нужно о. быстро ↓ МНО (экстр.хирург.вмеш.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ витамин К₁ до 5 мг per os ▪ МНО должно нормализовать в течение 24 часов ▪ если МНО не снизилось то 1-2мг витамина К₁ per os (2С)

Что делать при высоких значениях МНО?(2)

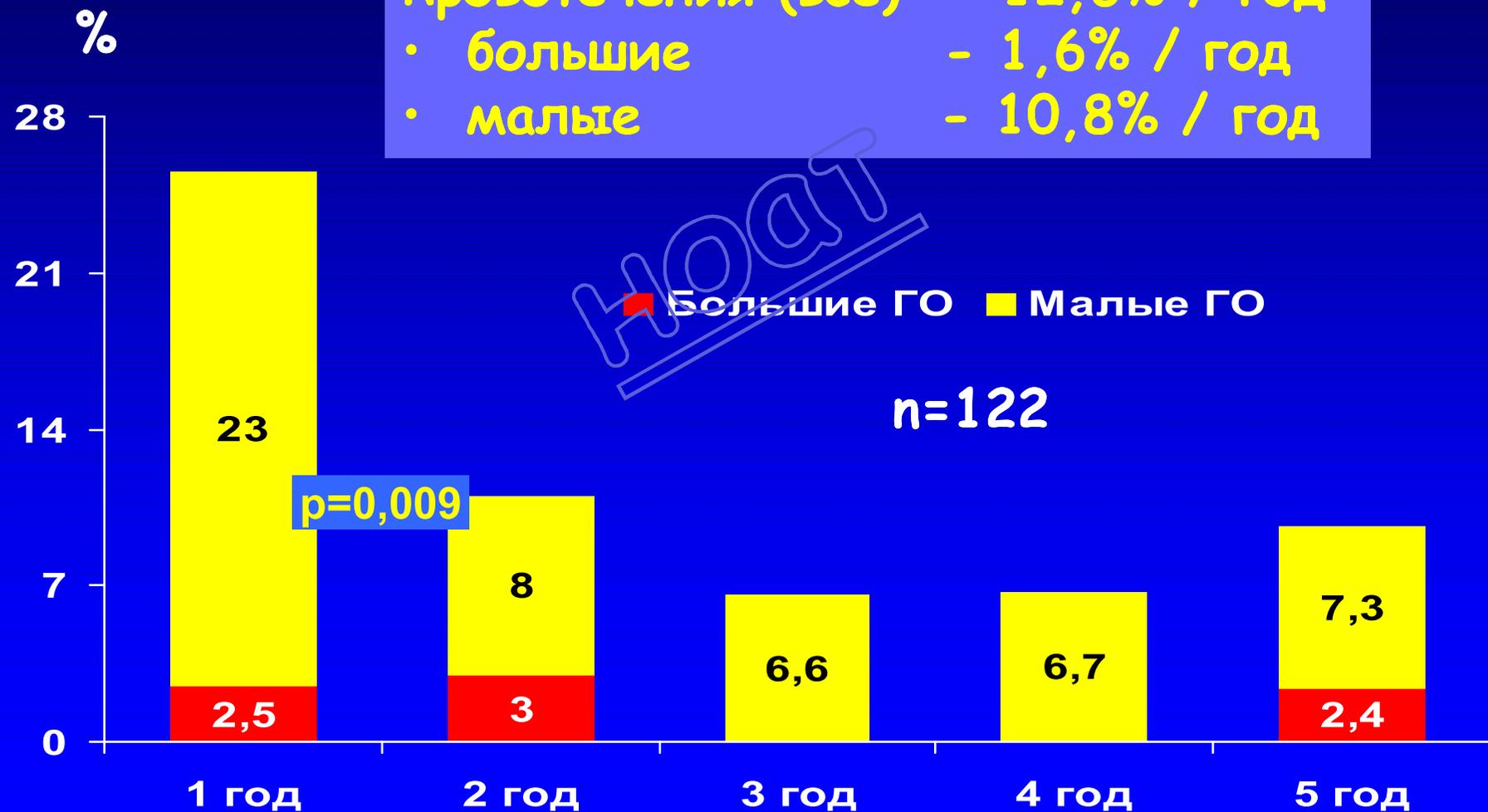
МНО	Кровотечение	Тактика
>9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ■ приостановить терапию варфарином ■ витамин К₁ (2,5 -5,0 мг per os) ■ МНО должно снизиться в течение 24-48 часов (1B) ■ участить МНО, при необх. Вит.К₁, возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО
>5,0	Да большое	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прервать лечение варфарином ■ витамин К₁ 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП, концентрат ПК, рекомб. фVIIa. Повторить вит. К₁ каждые 12 часов для стабильности МНО (1C)
> терапевтического уровня	Да жизнеугрожающее	<ul style="list-style-type: none"> ■ Прервать лечение варфарином ■ витамин К₁ 10 мг в/в медленно+ СЗП, концентрат ПК, рекомб. фVIIa, в зависимости от экстренности ситуации. Повторять при необходимости (1C)
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> ■ Если принято решение дать витамин К₁, то лучше per os чем п/к (1A)

Особенности нашей страны

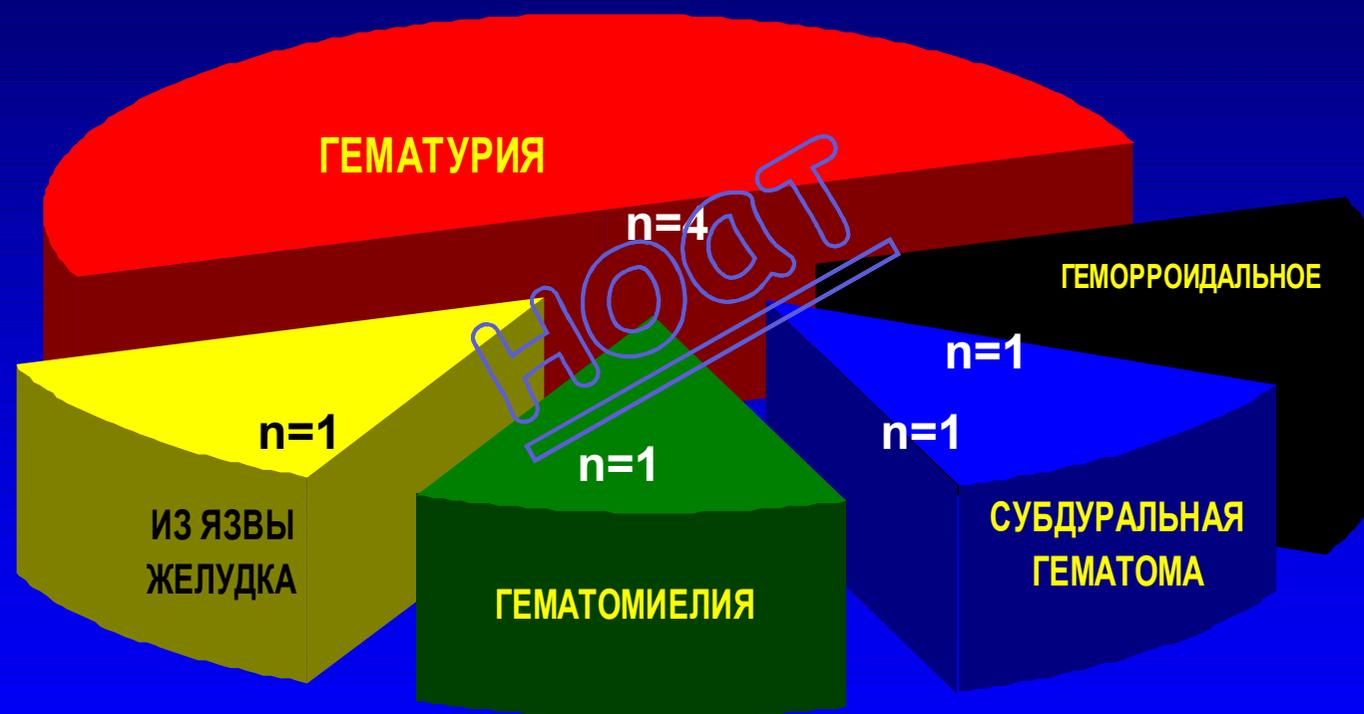
- ❑ Пероральная форма витамина К1 (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, **не зарегистрированы в России и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.**
- ❑ Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1.
- ❑ **Викасол** способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания de novo за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приёма наступает медленно и он **бесполезен для быстрого восстановления витамин К зависимых факторов свертывания.**
- ❑ Имеющийся в распоряжении врачей отечественный вит. препарат фитоменадион в капсулах по 0,1г, содержащий 10% раствор в масле витамина К1, не может использоваться с целью снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10мг, вызывает резистентность к действию АВК в течение 7-10 дней.
- ❑ **Что делать?**
- ❑ **отменить АВК**
- ❑ **Протромплекс-600** - концентрат протромбинового комплекса
- ❑ **свежезамороженная плазма**

ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ ЗА ПЯТЬ ЛЕТ ТЕРАПИИ АВК

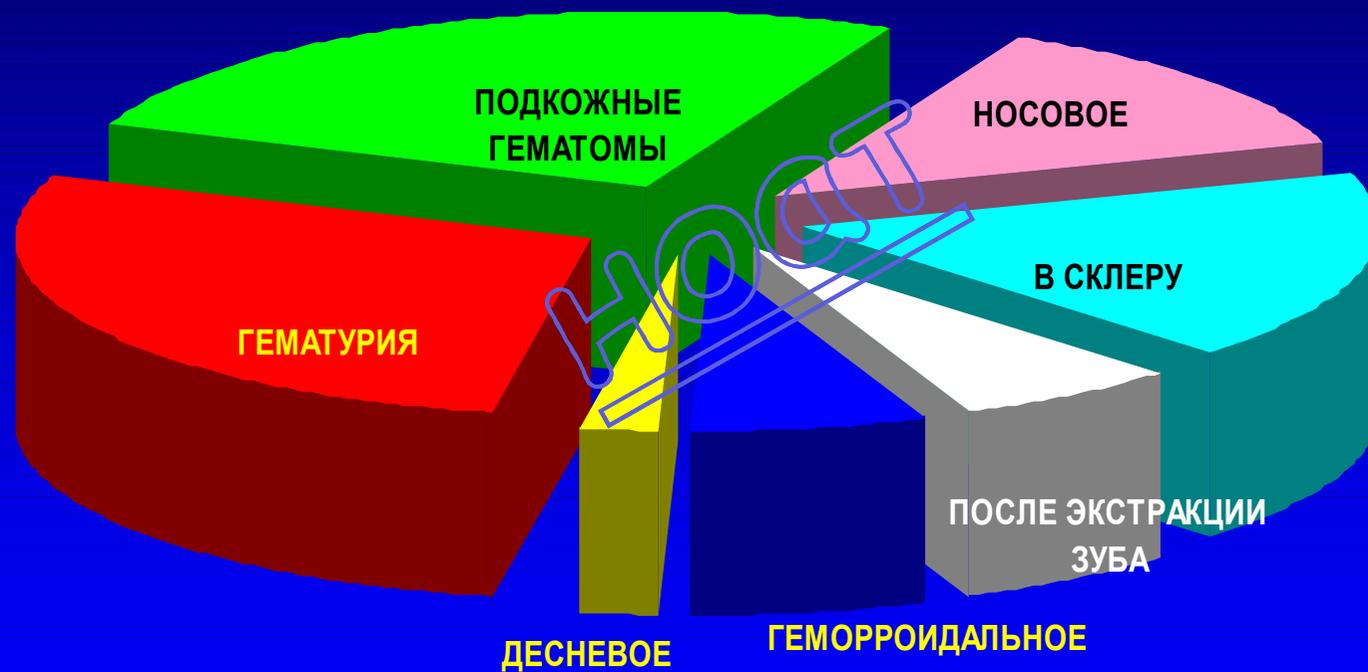
Кровотечения (все) - 12,6% / год
• большие - 1,6% / год
• малые - 10,8% / год



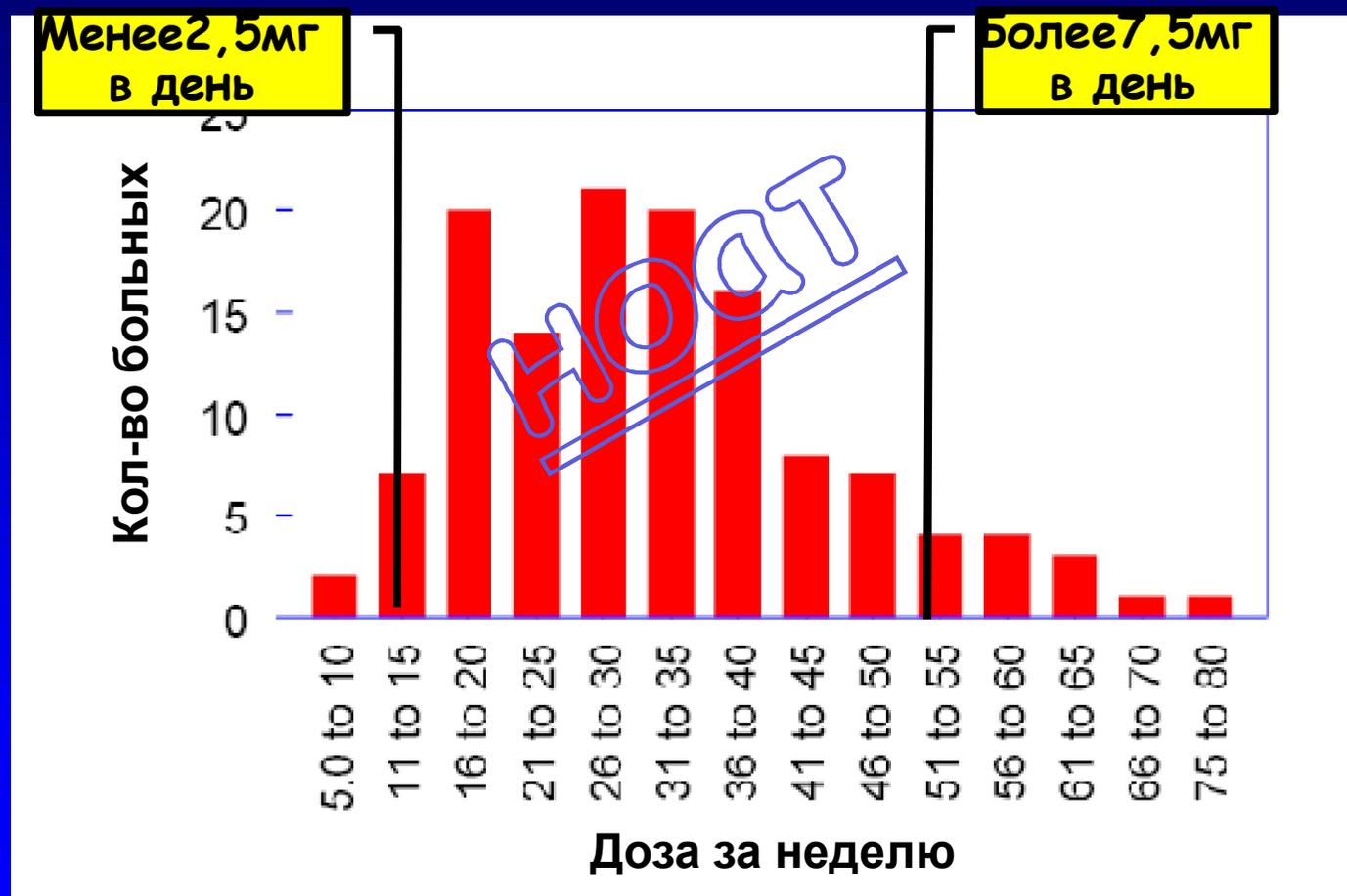
СТРУКТУРА БОЛЬШИХ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗА 5 ЛЕТ ТЕРАПИИ АВК



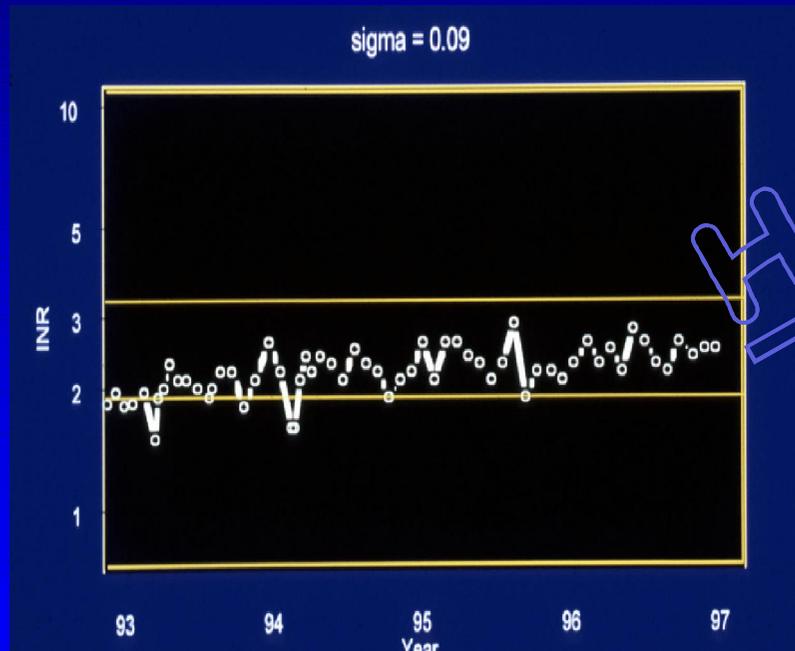
СТРУКТУРА МАЛЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЗА 5 ЛЕТ ТЕРАПИИ АВК



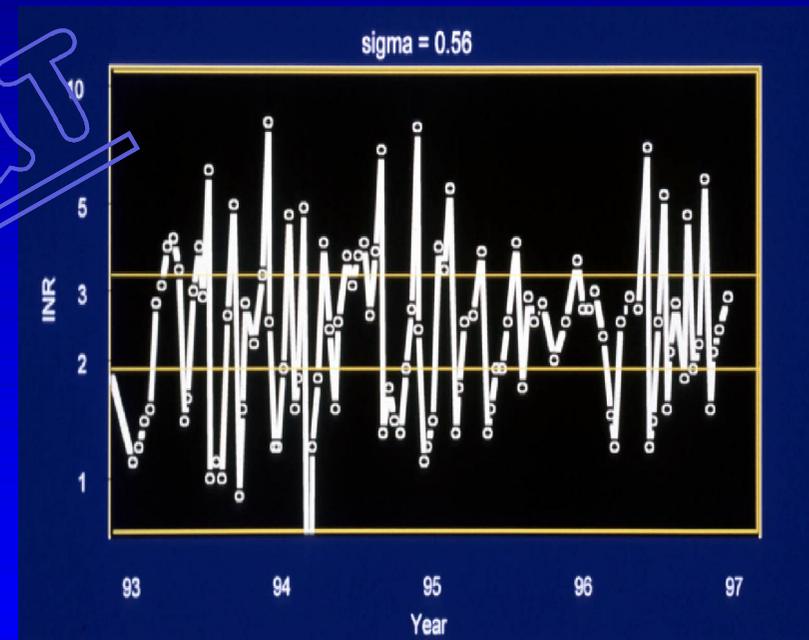
Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы варфарина



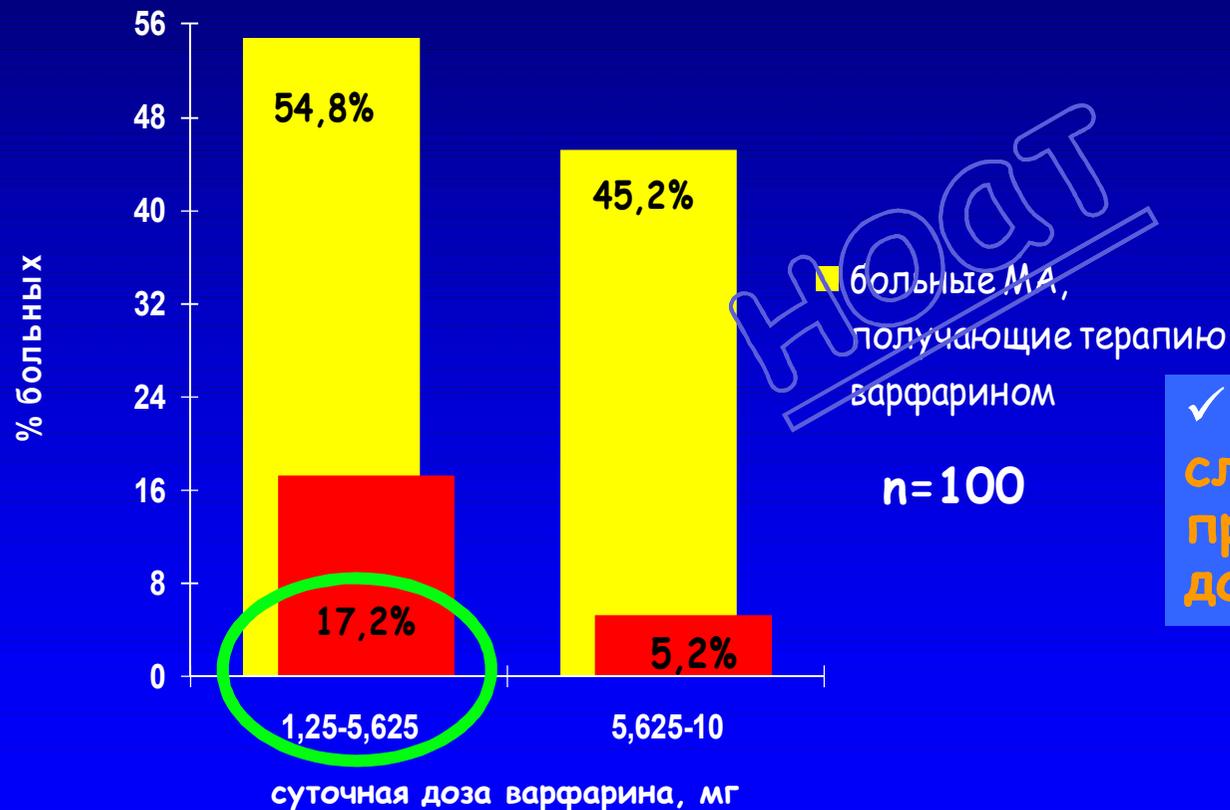
Больной с низкой вариабельностью МНО



Больной с высокой вариабельностью МНО



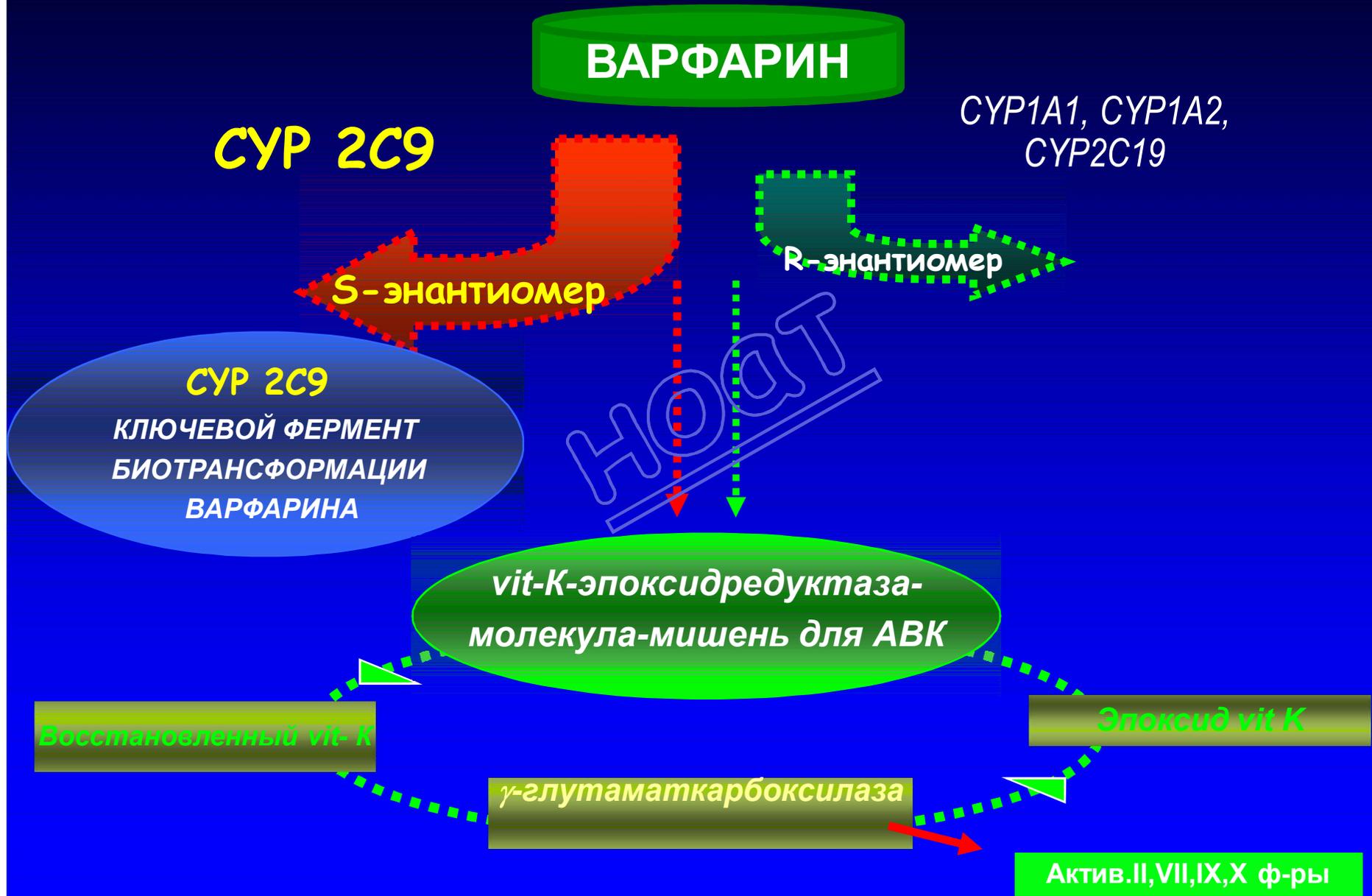
ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



✓ Кровотечения чаще случались у больных, принимавших малую дозу варфарина

Е.С.Кропачёва, и соав.2009

Полученные результаты
свидетельствуют о том, что существуют
индивидуальные (генетические)
особенности, определяющие
чувствительность пациента к варфарину



Фармакокинетика

Цитохром P4502C9 (CYP2C9)

- Метаболизм варфарина

Носительство полиморфизмов CYP2C9 снижает метаболизм варфарина

- *1/*1 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ выше средней)
- *1/*2 - быстрый метаболизм (доза ВАРФ средняя)
- *1/*3 - сниженный метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*2 - плохой метаболизм (доза ВАРФ ниже средней)
- *2/*3 - очень плохой метаболизм (доза ВАРФ намного ниже средней)

Фармакодинамика

Витамин К эпоксид редуктаза (VKORC1)

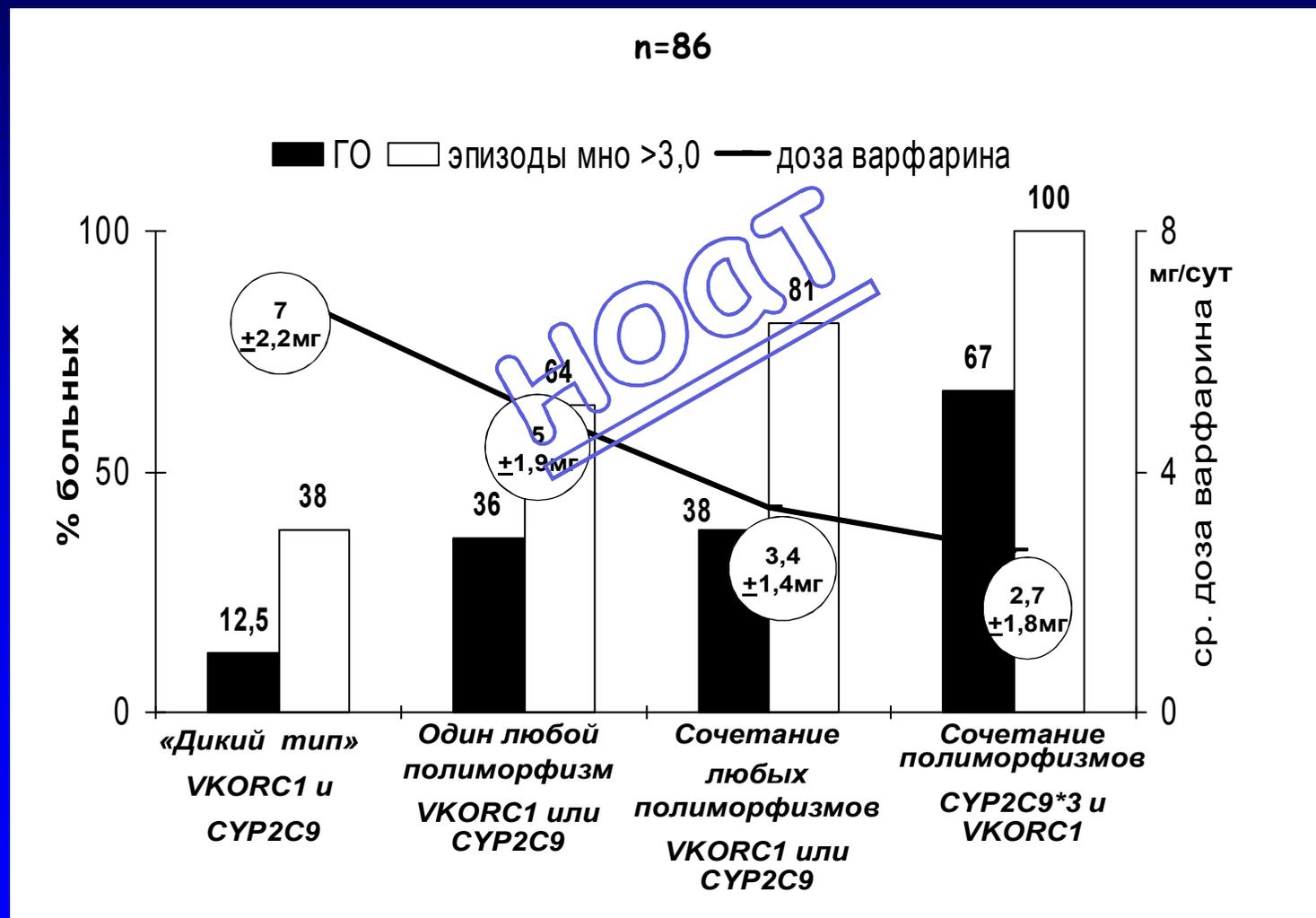
- Молекула-мишень
- Кодирует регенерацию вит. К

Носительство полиморфизмов генов промоторной зоны снижает синтез витамин К эпоксид редуктазы

VKORC1

- GG - больше белка (доза ВАРФ выше средней)
- GA - меньше белка (доза ВАРФ средняя)
- AA - ещё меньше белка (доза ВАРФ ниже средней)

ЧЕМ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НОСИТЕЛЬСТВО ПОЛИМОРФИЗМОВ *VKORC1* И *CYP2C9*



Полиморфизмы генов, ассоциированные с повышением чувствительности пациента к варфарину

Аллели	Европейцы (США) n=838*	Афроамериканцы* n=153	Московская популяция (пациенты ФП и ВТЭО), n=183**
Полиморфизмы CYP2C9, ассоциированные с нарушением метаболизма S-изомера варфарина			
CYP2C9*2 C>T	13,1%	5,2%	8%
CYP2C9*3 A>C	6%	1%	13%
Полиморфизмы 1-й субъед. vit-Кэпоксидредуктазы – молекулы мишени варфарина (VKORC1)			
VKORC1 861 C>A	36%	8,8%	
VKORC1 3673 G>A	36,6%	9,5%	51%
VKORC1 5808 T>G	25,1%	4,6%	
VKORC1 6853 G>C	37%	24,3%	
VKORC1 9041G>A	39,4%	51,3%	
F2Thr165 Met	13,3%	1,3%	

*Gage, Eby et al. Clin pharm Therap. 2008.

**Ю.А.Михеева, Н.М.Воробьева и соав. 2006; 2010

Brian Gage из Вашингтонского университета предложил алгоритм подбора дозы варфарина с учётом результатов фармакогенетического тестирования, возраста, расы, сопутствующей терапии.

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Required Patient Information

Age: 69 Sex: Female Ethnicity: Non-Hispanic

Race: White, Caucasian, or Middle Eastern

Weight: 185 lbs or 84 kgs BSA 1.92

Height: (5 feet and 5 inches) or (166 cms)

Smokes: No Liver Disease: No

Indication: Atrial fibrillation

Baseline INR: 1.1 Target INR: 2.5 Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone@ Dose: 0 mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: No statin

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: CT (heterozygous)

CYP2C9*3: AC (heterozygous)

CYP2C9*5: Not available/pending

CYP2C9*6: Not available/pending

Accept Terms of Use

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

VKORC1
генотип AA

2 аллельных
варианта
CYP2C9*2,*3

3
полимор-
физма
генов,
опреде-
ляющих
чувстви-
тельность

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

> [Warfarin Dosing](#)

> [Outcomes](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:

Patient: 0

[Version 17.4](#)

Build : June 29, 2009

Estimate of Warfarin Dose

Estimated [mini-loading dose](#): 3.2 mg for in
Estimated therapeutic dose: 1.7 mg/day.
*To have the INR rise quickly, prescribe ~5
(e.g., 4.5 mg) for the initial 1 or 2 days.

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

Today's prescribed dose:



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

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

0

Email address to save patient under :

When would you like an email to remind you to check the INR: In 70 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.

Нагрузочная доза - 3,2 мг

Поддерживающая доза - 1,7 мг

Recommendations

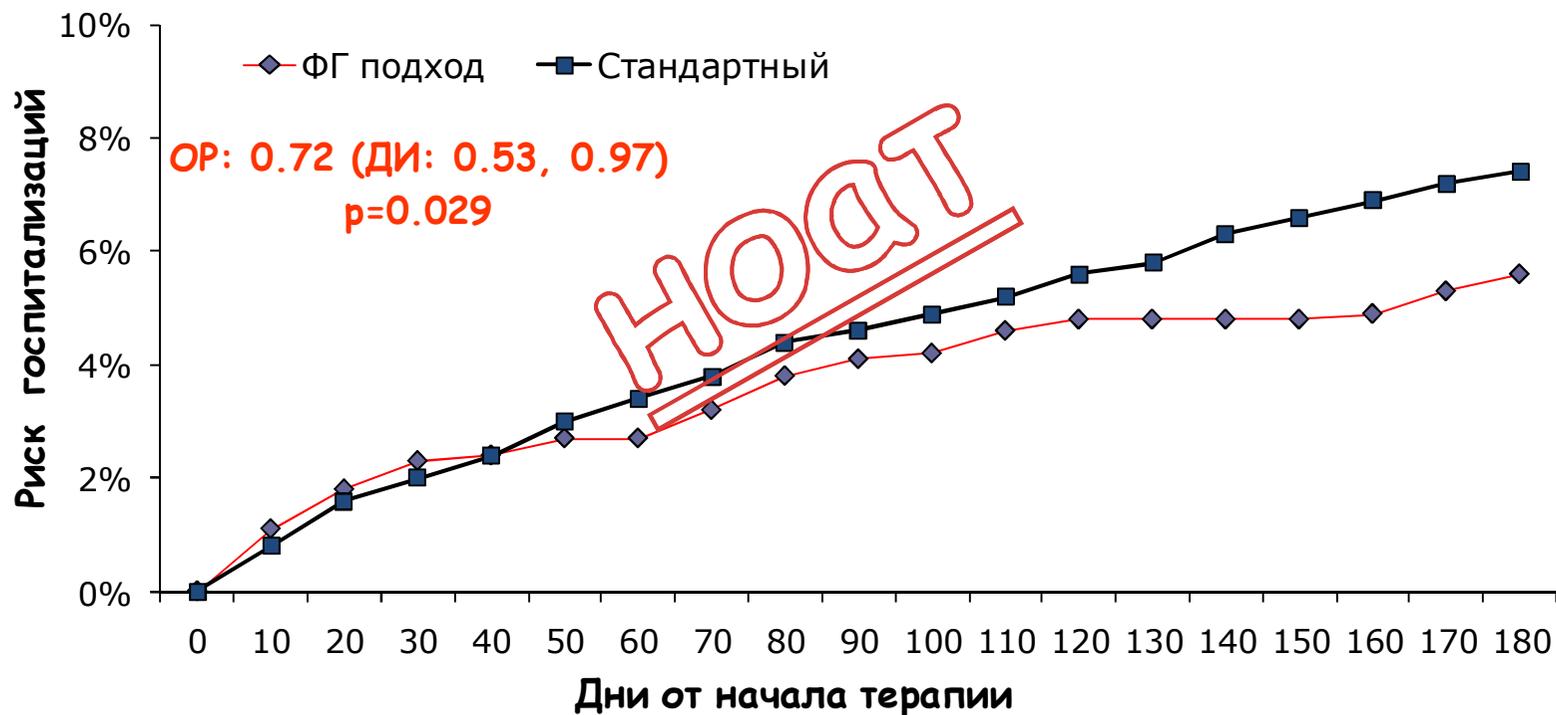
Проспективное наблюдательное когортное исследование

- Цель – поможет ли генотипирование по *CYP2C9* и *VKORC1* в первые 6 месяцев лечения варфарином снизить риск госпитализаций
- Включали : «наивных» с наличием показаний к варфарину, возраст 45-75 лет, всего 3584 больных

Госпитализации в связи с кровотечением или тромбозами

Все получившие лечение*

Кровотечения или тромбозы



*Стандартизованы по возрасту, сопутствующим болезням, лекарствам, показаниям, ЖКТ кровотечениям, ВТЭО, госпитализациям в анамнезе

R. Epstein et al, ACC, 2010, Atlanta

1) Генотипирование чувствительности к варфарину

у пациентов, нуждающихся в его приёме, на 30% снижает

потребность во всех госпитализациях и госпитализациях

в связи с кровотечениями и тромбозами

2) Большинство врачей (75%) учитывали результаты

генотипирования при дозировании варфарина



*Стандартизованы по возрасту, сопутствующим болезням, лекарствам, показаниям, ЖКТ кровотечениям, ВТЭО, госпитализациям в анамнезе



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном проекте, организованном Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК) и Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) и посвящённом оптимизации терапии варфарином путём сравнения фармакогенетического и стандартного подходов к его дозированию.

Как известно, варфарин является единственным таблетированным препаратом, предназначенным для профилактики тромбозомболических осложнений у больных с мерцательной аритмией, искусственными клапанами и пороками сердца и длительного лечения пациентов с венозными тромбозами. Основными причинами, ограничивающими назначение варфарина, являются возможный риск геморрагических осложнений, а также сложности, возникающие при подборе индивидуальной поддерживающей дозы препарата.

Более 25 лет для контроля терапии варфарином используется Международное Нормализованное Отношение (МНО), расчёт которого позволяет избежать ошибок, связанных с использованием разных тромбопластинов. Тем не менее, не смотря на введение показателя МНО и использование алгоритмов медленного насыщения, созданных эмпирическим путём, у ряда пациентов бывают геморрагические осложнения, связанные с передозировкой варфарина. Хорошо известно, что самый высокий риск геморрагических осложнений бывает в начале лечения варфарином при подборе индивидуальной дозы препарата.

Хорошо известно, что величина индивидуальной дозы варфарина, поддерживающей терапевтический диапазон МНО, не бывает одинаковой. Многолетний опыт использования варфарина указывает на то, что наряду с большими, принимающими средние поддерживающие дозы, составляющие 6-7 мг в сутки, довольно часто встречаются больные, которым достаточно и 1,5 мг варфарина для поддержания терапевтических значений МНО. Исследованиями последних лет было показано, что это связано с генетическими особенностями пациентов. Оказалось, что у 25-30% европейского населения встречаются полиморфизмы генов, контролирурующих основной фермент биотрансформации варфарина в печени - *CYP2C9* и молекулу-мишень *VKORC1*.

Носительство полиморфных аллелей повышает чувствительность к варфарину. У таких больных крайне высок риск развития кровотечений при использовании стандартной схемы насыщения варфарином. Исследование фармакогенетики варфарина позволяет рассчитать индивидуальную стартовую и поддерживающую дозы препарата и надеяться на снижение риска геморрагических осложнений.

Частота носительства полиморфных аллелей, повышающих чувствительность пациента к варфарину, различается у представителей различных народов, в связи с этим представляется целесообразным организовать Российское национальное исследование по сравнению фармакогенетического и стандартного эмпирического подходов в отношении безопасности и скорости достижения адекватной антикоагуляции при лечении варфарином. Результаты данного проекта позволят ответить на вопрос о целесообразности проведения рутинного фармакогенетического тестирования у больных в Российской Федерации, нуждающихся в приёме варфарина и снизить частоту геморрагических осложнений.

Президент ВНОК, Академик РАМН

Р.Г.Оганов

Президент НОАТ, член-корреспондент РАМН

Ю.Б.Белюсов

warfagen@mail.ru

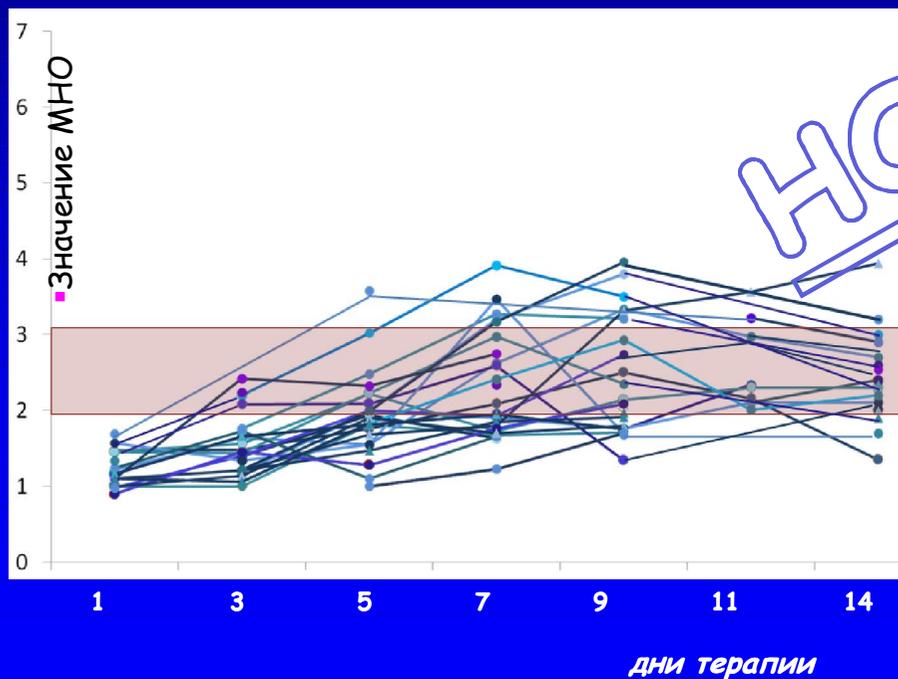
Начато в марте 2011 года

К ноябрю 2011 года
включено около 100
больных

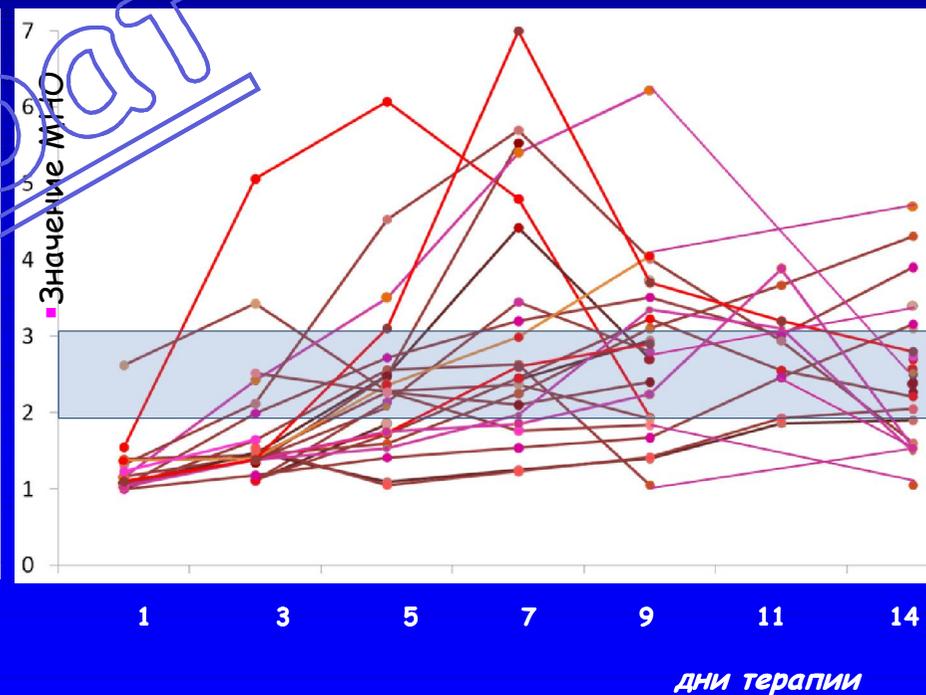
Стабильность МНО в период подбора дозы варфарина

■ n=63

Фармакогенетический подход
(расчет на основании формулы Gage)

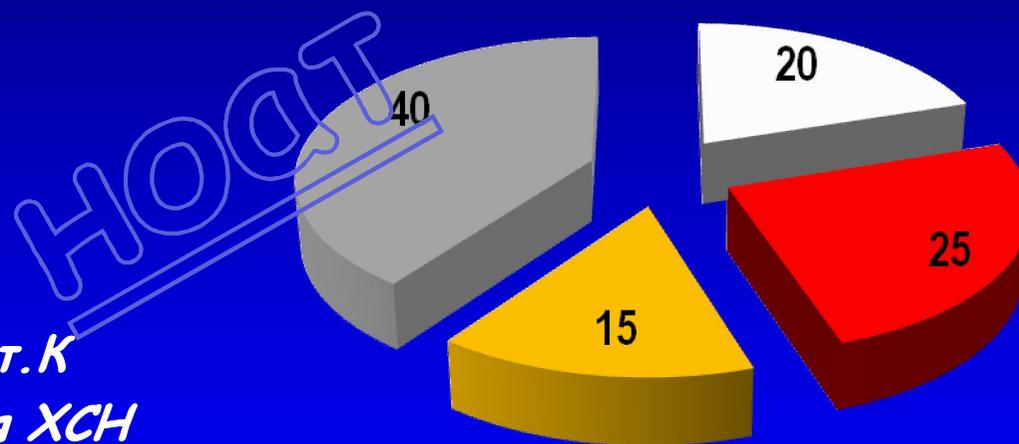


Стандартный подбор
(стартовая доза варфарина 5 мг/д)



Доза варфарина определяется КОМПЛЕКСОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

- *Возраст*
- *Вес*
- *Амиодарон*
- *Др. лекарства*
- *Целевое МНО*
- *Раса*
- *Пол*
- *Содержание вит. К*
- *Декомпенсация ХСН*
- *Активный рак*
- *Генетические особенности*



■ Возраст, пол, вес

■ VKORC1

■ CYP2C9

■ Другие

Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К)

1. **Стартовая и поддерживающая дозы**
 - стартовая доза 5-10 мг на 1-2 дня, далее в зависимости от МНО (1B)
 - до окончания результатов РКИ фармакогенетическое исследование перед началом терапии варфарином не рекомендуется (2C)
2. **Стартовая доза у пожилых и особых случаях**
 - у пожилых, ослабленных, при ХСН, печёночной недостаточности, недавно оперированных или принимающих препараты ↑ чувствительность к варфарину (амиодарон) стартовая доза варфарина ≤5мг, далее в зависимости от МНО (12C)

Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К)

3. Частота мониторингов МНО

- при старте МНО исследовать после приёма 2-3-х доз АВК (2С)
- при регулярном приёме стабильной дозе один раз в 4 недели (2С)

Рекомендации FDA по дозам варфарина в США, февраль 2010

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
-1639						
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

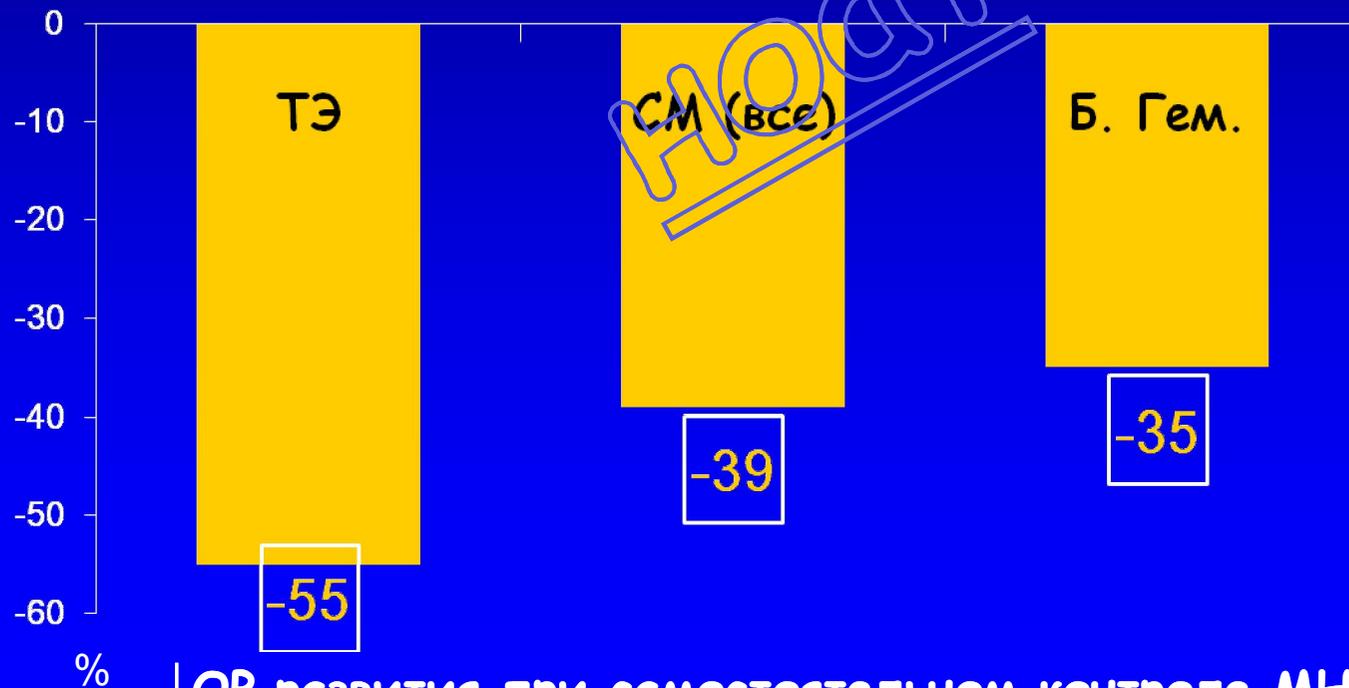
✓ Кроме этого, необходимо учитывать возраст, пол и сопутствующую терапию

Резистентность к варфарину

- Недостаточно обычных доз для достижения терапевтических значений МНО
- Когда для достижения стабильных значений МНО < 4,0 требуется более 20 мг варфарина
- По данным специализированных клиник таких больных не более 1%

САМОКОНТРОЛЬ МНО УЛУЧШАЕТ ИСХОДЫ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ НАКГ

- Мета-анализ 14 исследований
- 3049 больных, получающих НАКГ
- Сравнение самостоятельного и амбулаторного контроля МНО



↓OP развития при самостоятельном контроле МНО

Heneghan et al, Lancet 2006;367:404-11

Процент измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон среди больных с ФТ в США

Коагуляционные клиники

- Samsa, 2000 (n = 43)
- Menzin, 2005 (n = 600)
- Hylek, 2007 (n = 306)
- Nichol, 2008 (n = 351)

В целом

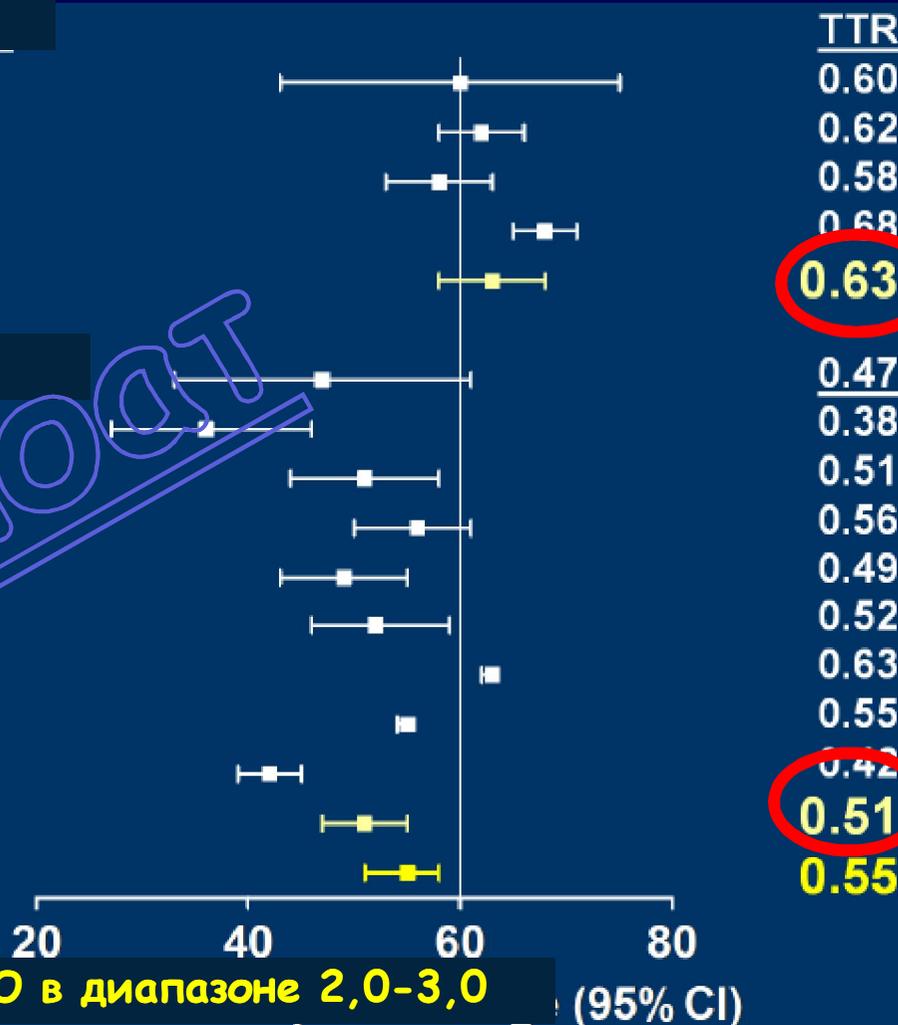
Общая практика

- Samsa, 2000 (n = 61)
- Samsa, 2000 (n = 125)
- McCormick, 2001 (n = 174)
- Matchar, 2003 (n = 317)
- Matchar, 2003 (n = 317)
- Go, 2003 (n = 7445)
- Shen, 2007 (n = 11016)
- Nichol, 2008 (n = 756)

В целом

Все

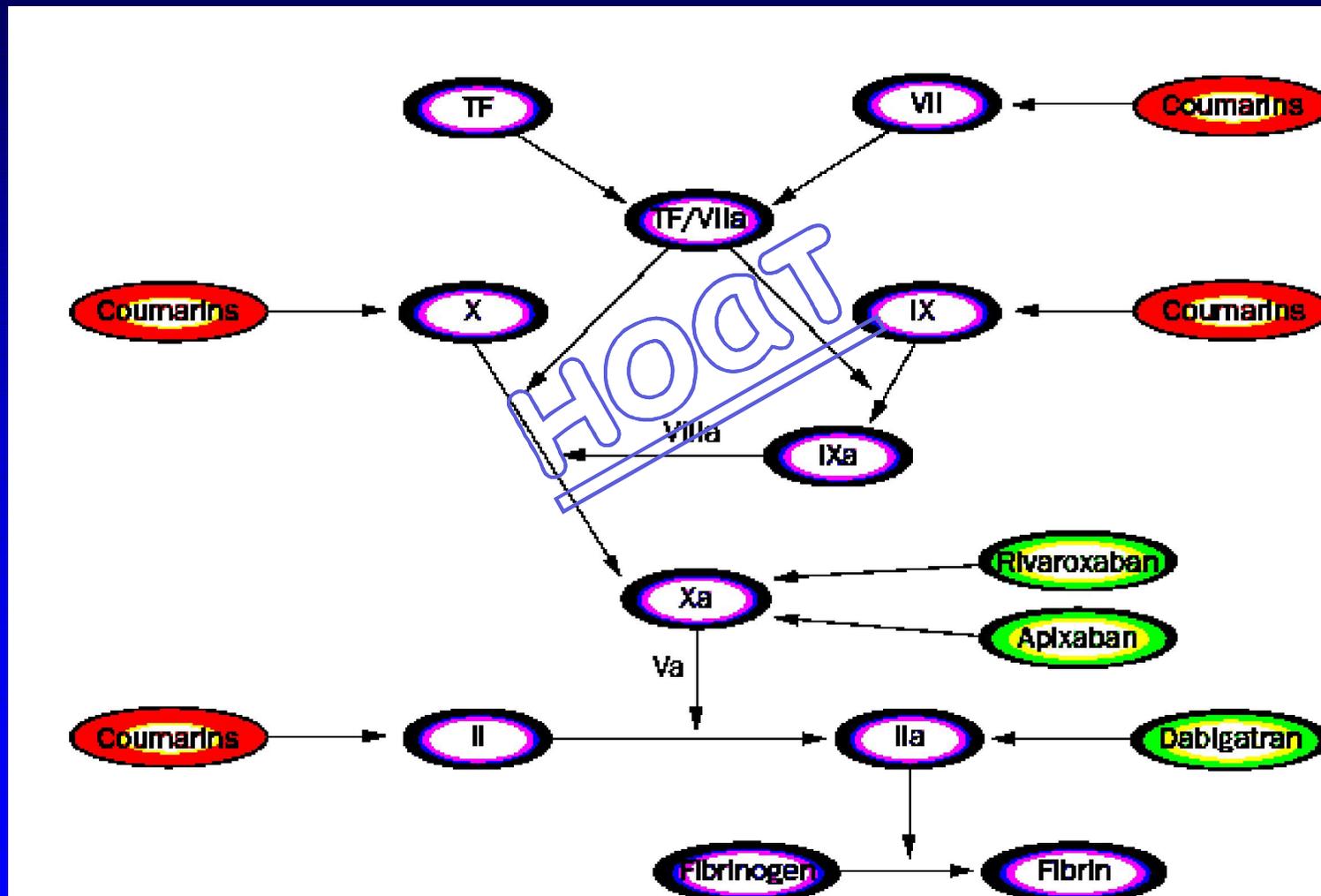
J Manag Care Pharm.
2009;15(3):244-52



ОГРАНИЧЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

Ограничение	Значение для клиники
Медленное начало и прекращение действия	Необходимость терапии «моста» с помощью быстродействующих антикоагулянтов
Межиндивидуальная вариабельность антикоагулянтного ответа	Индивидуальный подбор дозы
Узкое терапевтическое окно	Необходимость рутинного лабораторного контроля
Взаимодействие с пищевыми продуктами и лекарствами	Необходимость соблюдать диету и проводить рутинный лабораторный контроль
Снижение синтеза всех витамин К-зависимых белков	Риск развития некрозов кожи у больных с дефицитами протеинов С и S, возможность остеопороза

Старые и новые пероральные антикоагулянты. Действие на каскад коагуляции



■ ФАРМАКОЛОГИЯ ВАРФАРИНА И НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Кратность приёма	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день
Мишень	II, VII, IX, X (vit . K зависимые)	IIa	Xa	Xa	
Макс. эффект	3-5 дней	1 час	2,5-4 часа	3 часа	1-2 часа
Доза	индивидуальная	150 мг x2 р в день 110 мг x2 р в день	20 мг x1 р в день 15мг x1 р в день при ХПН	5 мг x2 р в день 2,5мг x1 р в день для ВР	30 мг x1 р в день 60мг x1 р в день (станд.)
T1/2	40 часов	12-14 часов	7-11 часов	12 часов	9-11 часов
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищ. продуктами	Инг. P- гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Инг. СУР3А4 и P- гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг. СУР3А4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг. СУР3А4 и транспортёров простагландинов
Выведение почками (%)	0	80	35	25	40
Необходимость лабор. контроля	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витмин К (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет	Нет

Новые пероральные антикоагулянты в сравнении с варфарином: преимущества

	Варфарин	Новые пероральные
Начало действия	медленное	быстрое
Доза	индивидуальная	фиксированная
Взаимодействие с пищей	имеется	отсутствует
Взаимодействие с лекарствами	много	мало
Мониторирование эффекта	необходимо (МНО)	рутинно не требуется
Прекращение эффекта	медленное	более быстрое

Новые пероральные антикоагулянты в сравнении с варфарином: НЕДОСТАТКИ

	Варфарин	Новые пероральные
Кратность приема	1 раз в сутки	1-2 раза в сутки*
Способ мониторинга эффекта	хорошо установлен	менее очевиден
Клиренс	не почечный	почки
Антидот	Витамин K ₁ , свежзамороженная плазма, концентрат протромбинового комплекса	отсутствует
Опыт применения	обширный	ограниченный

■* зависит от препарата и показаний

«Недостатки» новых АКГ

RELY

- Варфарин давали открыто
- Диспепсия на Даби -12% (6% на Варфф)
- Непонятное увеличение ИМ на Даби
- Увеличение ЖКТ-кровотечений
- Наибольшие преимущества Даби в группе неадекватного контроля МНО

ROCKET-AF

- Всего одна публикация, детали неизвестны
- Средний % МНО в терапевтическом диапазоне - 57,8%
- 20% МНО менее 2,0

Проблемы новых АКГ

1. Проблемы приверженности к лечению: пропуск дозы для новых АВК более опасен, чем для Варф
2. Нет теста для оценки антикоагуляции, в каких случаях это важно:
 - если на фоне приёма нового АКГ произошёл инсульт?
 - если на фоне приёма нового АКГ необходима срочная операция?
 - на фоне приёма нового АКГ случилось кровотечение?
3. Даби выводится почками, как быть при ХТН?
4. Нет антидота
5. Взаимодействие с лекарствами (P-гликопротеин, СУРЗА4) изучено мало
6. Цена (Варфарин ~50\$ в год, Новые АКГ~3000\$ в год

Стоимость лечения варфарином

Коагучек стоит - 29900 рублей

24 полоски - 5500 рублей

Расчёт на 5 лет жизни

1 день - 16,4 руб.(коагучек)+7,6 руб. (полоска)=24 рубля на день

ИТОГО: 24+5рублей варфарин= 29 рублей в день

В месяц - 900 рублей при использовании коагучека

Месячная стоимость лечения дабигатраном
больного с фибрилляцией предсердий
будет составлять 2900 рублей...

Открытые вопросы для новых АКГ

1. Не все показания к АВК изучены для новых АКГ (пороки сердца?, искусственные клапаны?, беременность?)
2. Кто идеально подходит для новых АКГ?
 - нестабильное МНО?
 - невозможность контроля МНО?
3. Переводить ли на новые АКГ больных с хорошо контролируемым МНО?

ISSN 1728-8800



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу



Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу*

«Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)

Приложение 6

Москва 2009

noat.ru