

ЧЕМ ОПАСНА ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ?
КАК ПРАВИЛЬНО ВЫБРАТЬ ОПТИМАЛЬНЫЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ
ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА?

проф. Е.П.Танченко

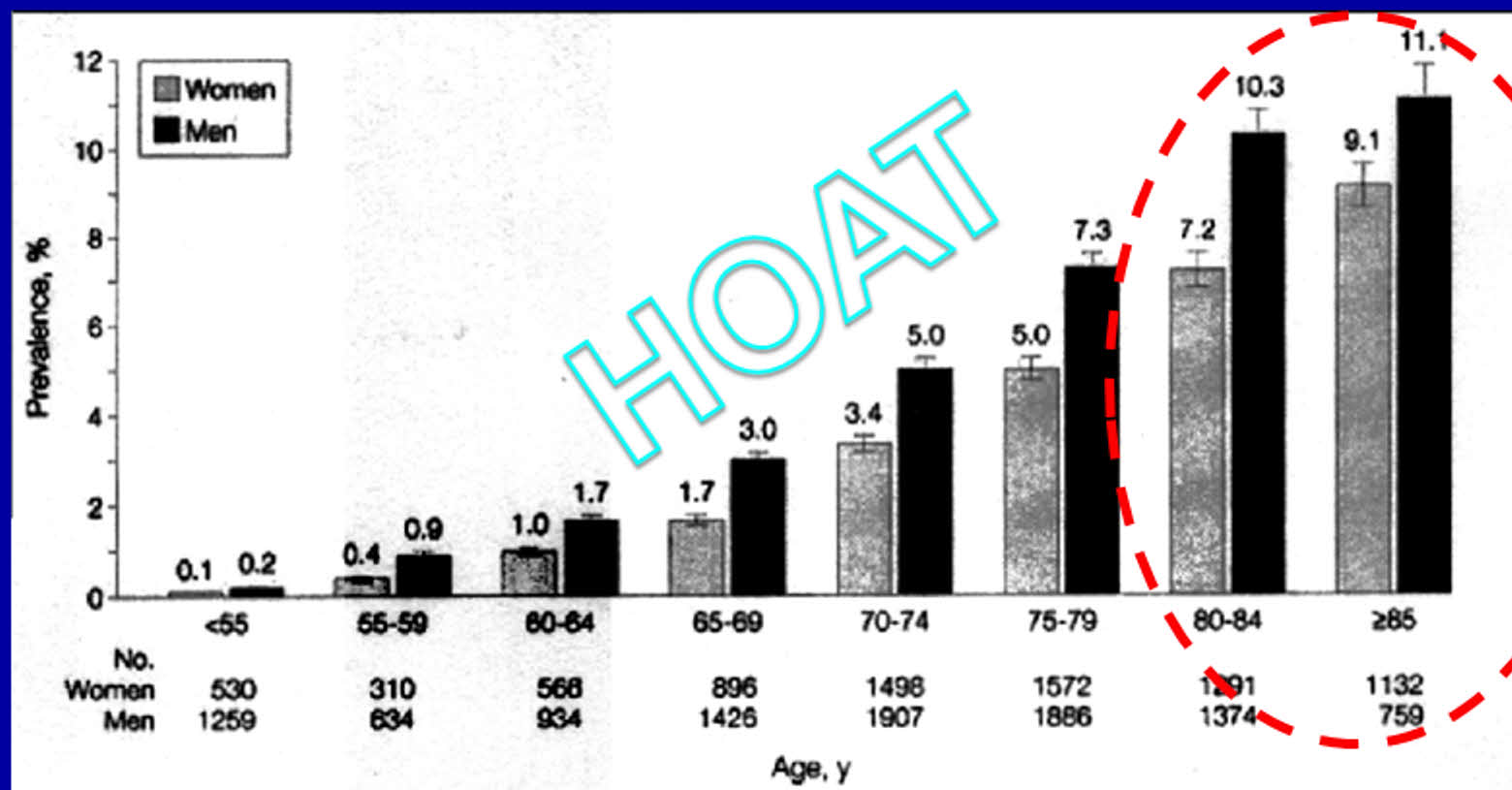
Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ и СР РФ

25 апреля 2012г.
Москва

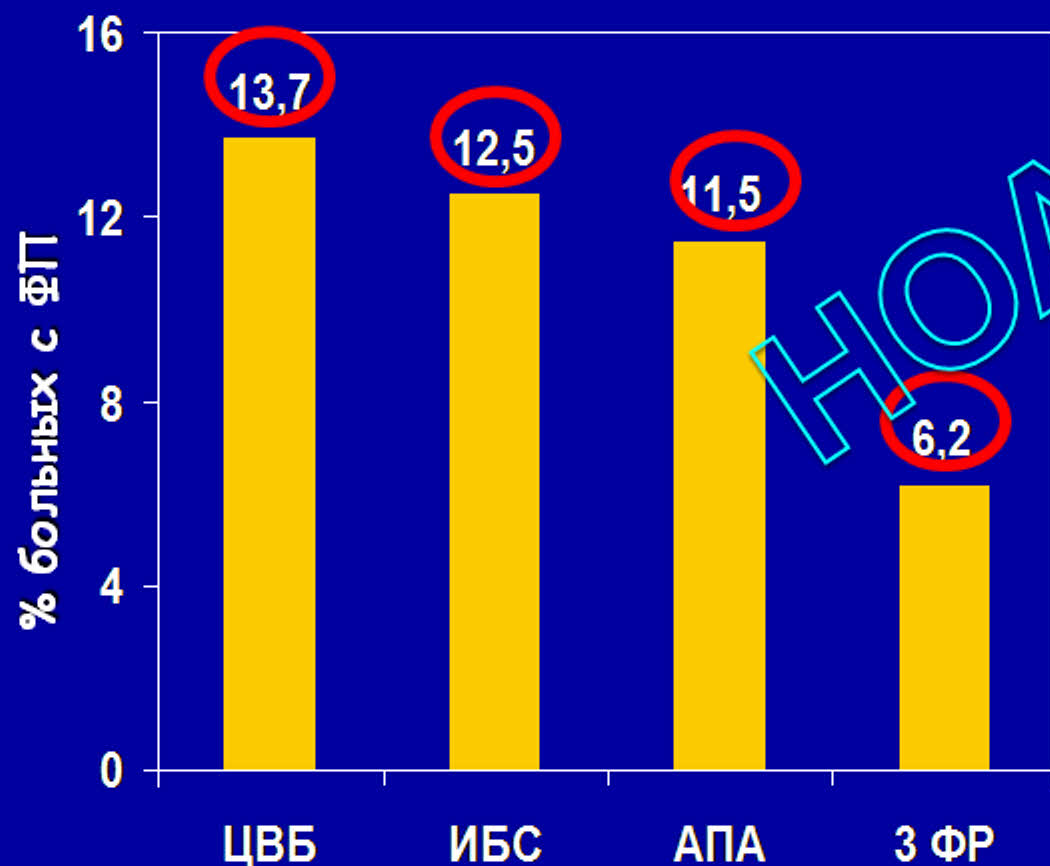
ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ – САМОЕ ЧАСТОЕ НАРУШЕНИЕ РИТМА СЕРДЦА

- Частота ФТТ в популяции – 1–2% (*Stewart et al, 2001; Go et al, 2001*).
- У 5% больных с острым инсультом по данным ХМ выявляется ФТТ
- 33% госпитализаций больных по поводу аритмий приходится на ФТТ
- Смертность больных с ФТТ увеличивается вдвое, вне зависимости от других ФР (*Kirchhof et al, 2007; Stewart et al, 2002;*).

Вероятность развития МА увеличивается с возрастом



ЧАСТОТА ФТП У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА



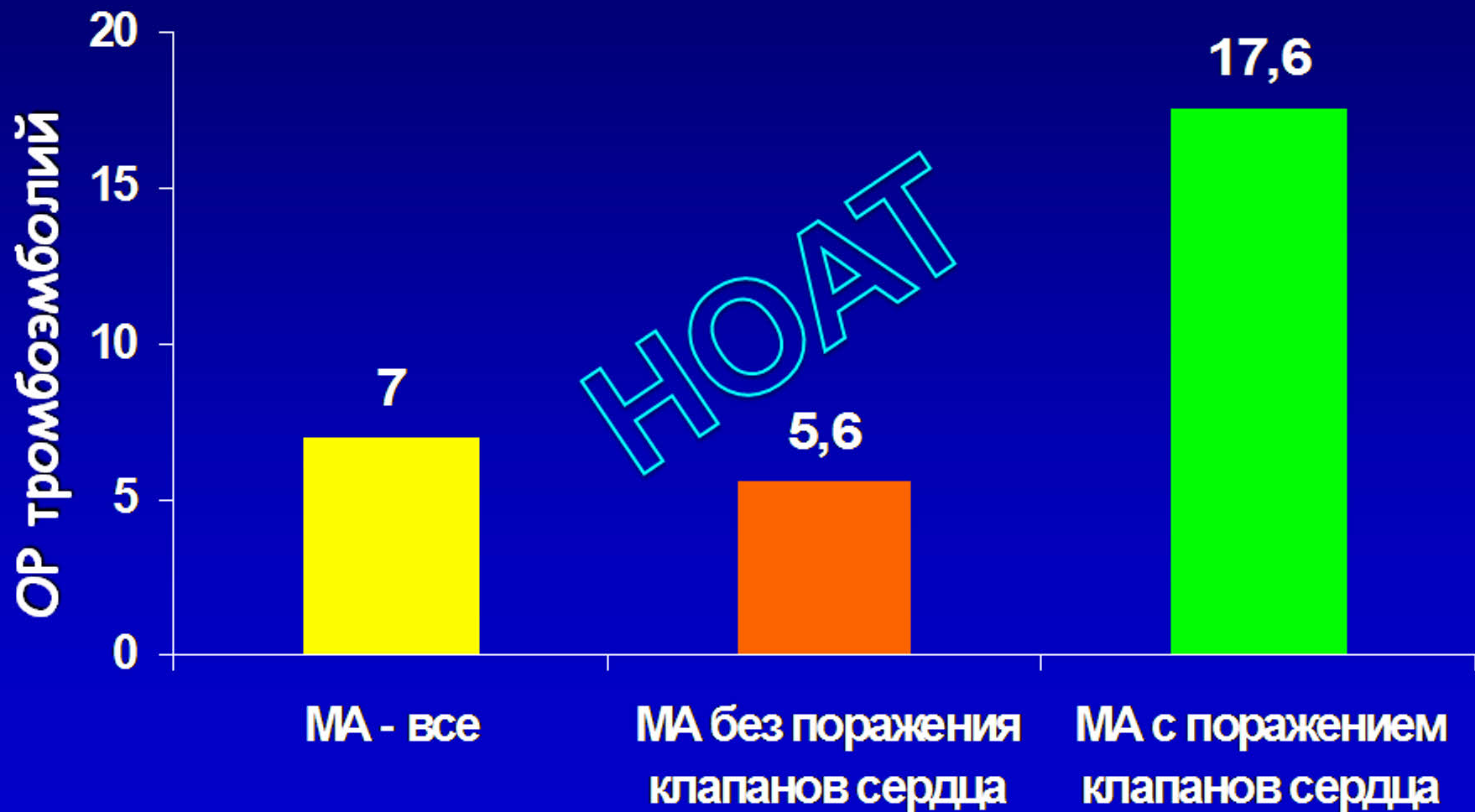
□ 63 589 больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (регистр REACH)

□ частота ФТП - 10,7% (6814) больных

□ Частота ИМ/ИИ/ССС среди больных МА - 6,7% в год

Тромбоэмболии – наиболее грозные осложнения у больных МА

(по данным Фрамингемского исследования, 1978)



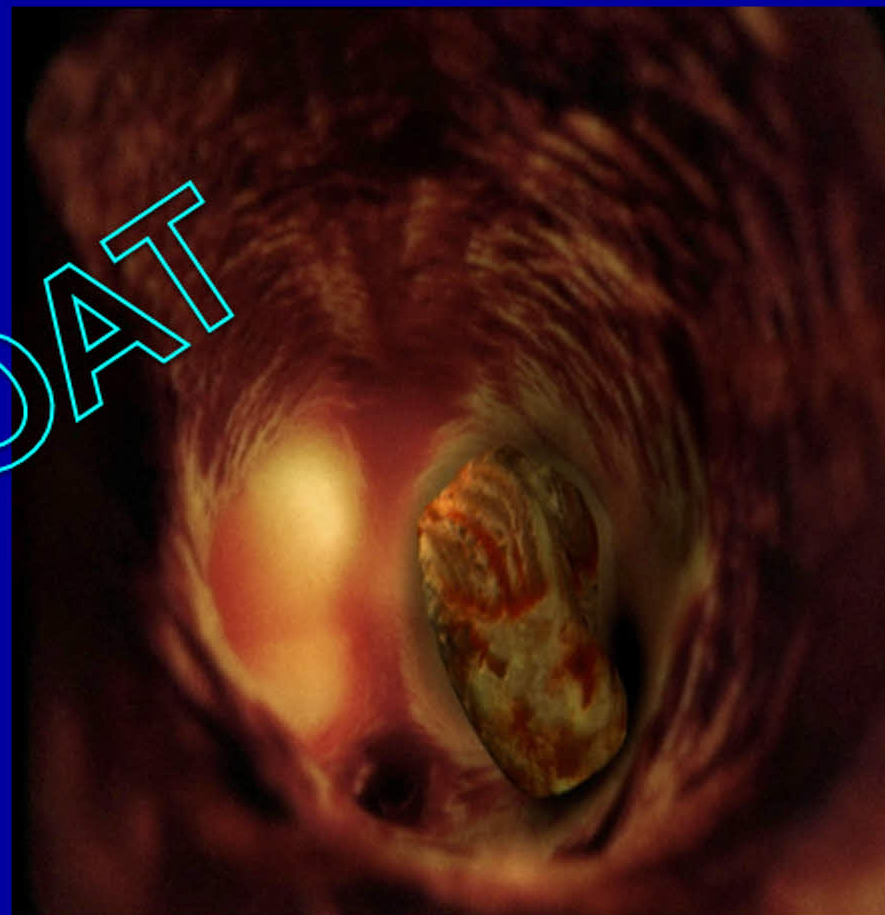
СТРУКТУРА ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

(по результатам контролируемых исследований)



ОСОБЕННОСТИ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

- часто обширный инфаркт мозга
- выраженный клинический дефицит
- часто бассейн СМА
- редко лакунарные инсульты
- чаще смерть в первые 6 месяцев наблюдения



Патогенез тромбоза ушка ЛПТ при МА



- **Триада Вирхова:**
 - 1) стаз крови
 - 2) дисфункция эндотелия
 - 3) гиперкоагуляция
- **Анатомические особенности ушка ЛПТ:**
 - узкая конусовидная форма,
 - неровность внутренней поверхности (гребенчатые мышцы и мышечные трабекулы)

ЧТЭХО-КГ - МЕТОД ВЫБОРА ДИАГНОСТИКИ ТРОМБОВ В УШКЕ ЛПТ

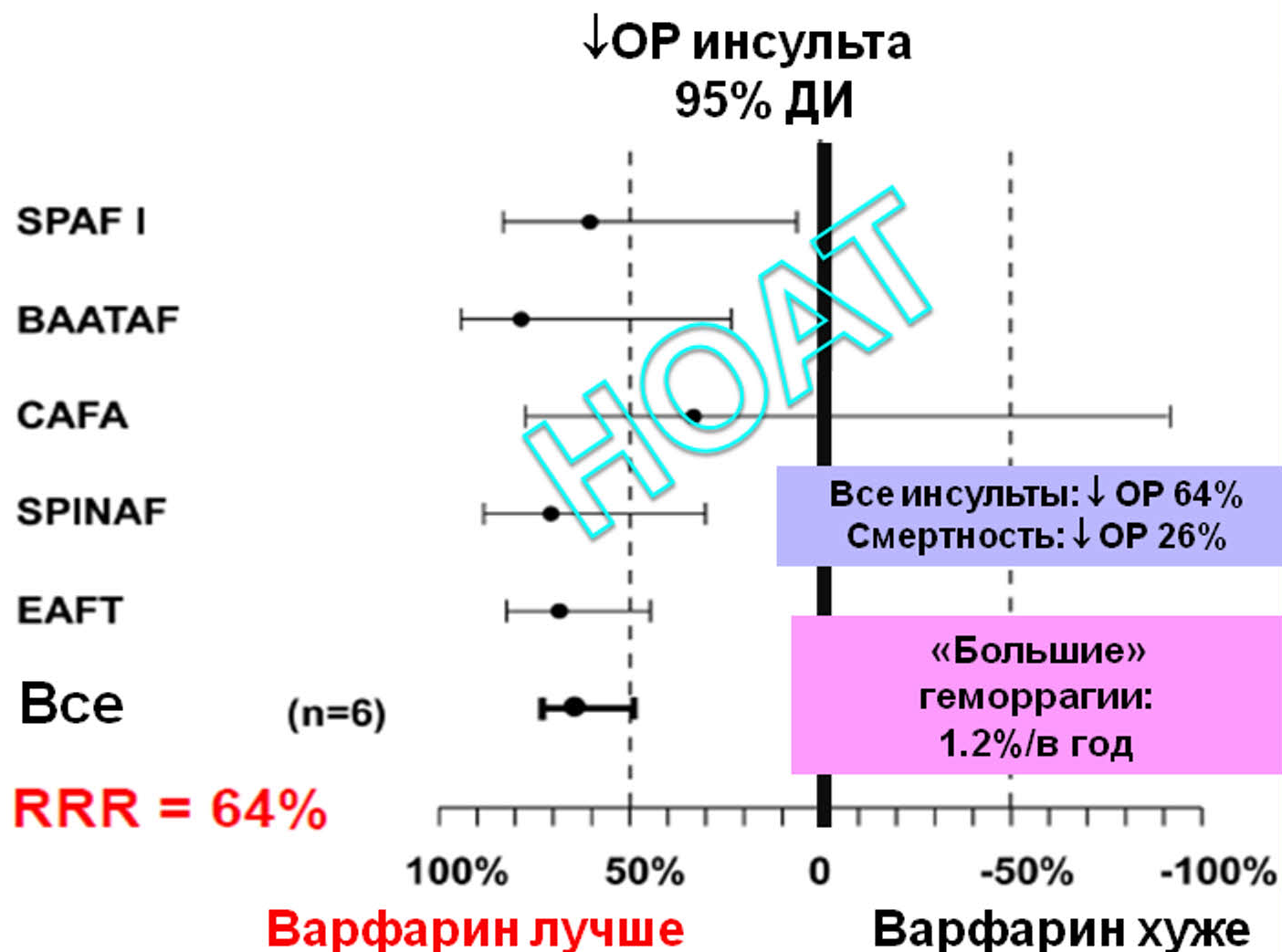
- Причина ИИ при МА - тромбоз ЛП, и ушка ЛП



- чувствительность - 92%
- специфичность - 98%
- визуализация тромба
- размеры тромба
- выявление флотирующих участков тромба
- оценка степени СЭ
- оценка гемодинамики ушка ЛПТ (ПСК и ФВ ушка ЛПТ)

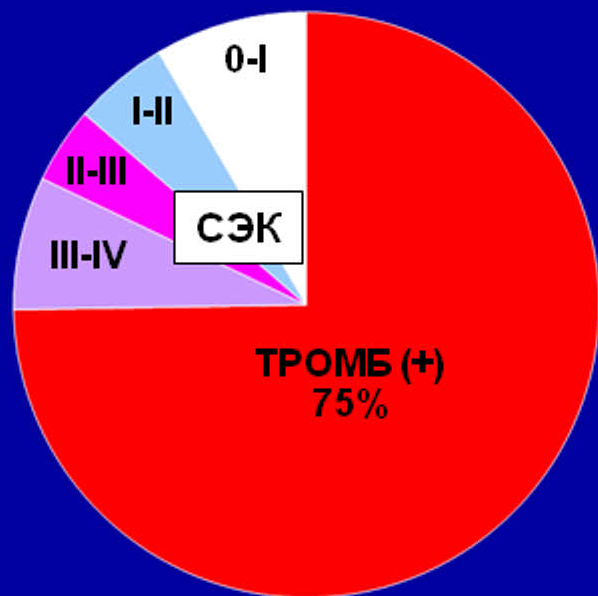
Профилактика инсульта/тромбоэмболий у больных ФП

Варфарин vs плацебо/контроль

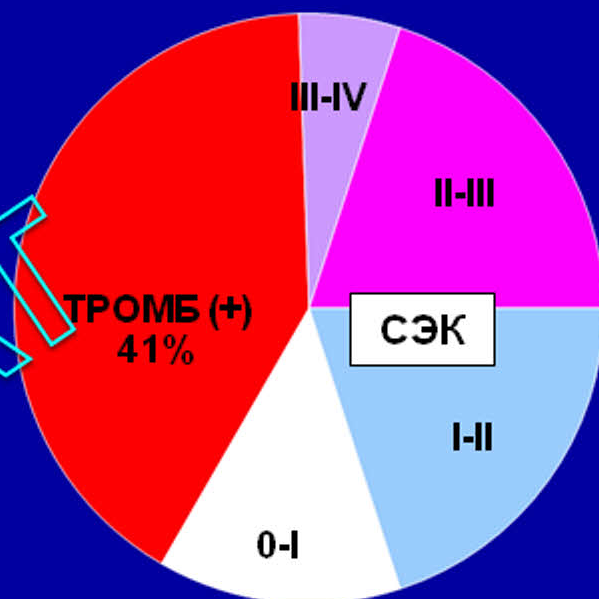


□ Через 1 год терапии АВК почти у половины больных ФТТ исчезает тромб из ушка ЛПТ

Е.С. Кропачёва, и соав. 2004



НОАТ

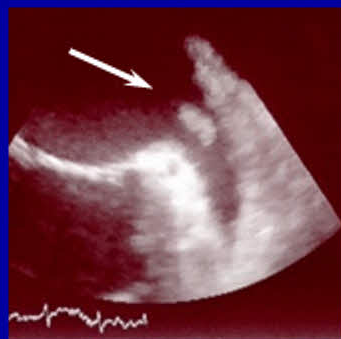


**Больные ФТТ
(высокий риск ТЭ)**

n=100

ИИ/СЭ - 1% в год

Б.гемор. - 2% в год



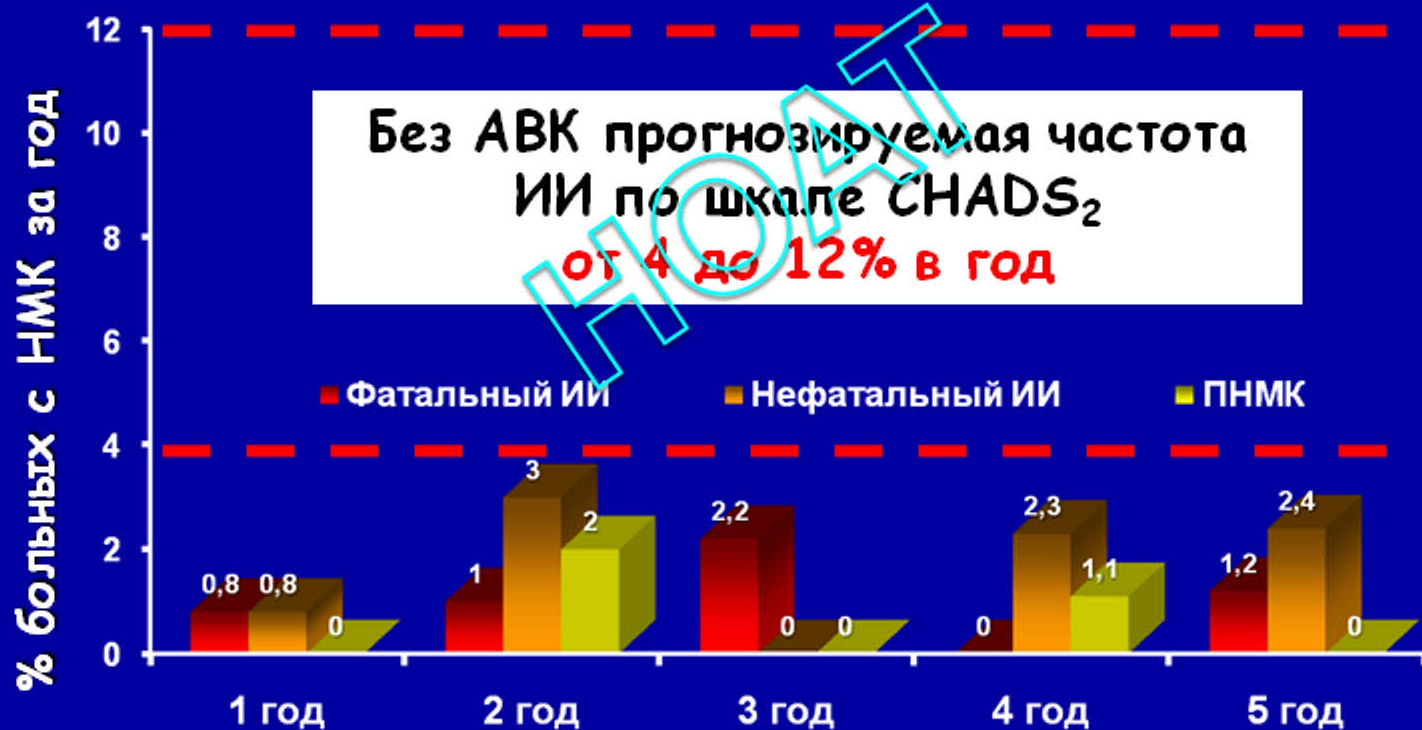
Исходно



Через 12 месяцев АВК

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АВК У БОЛЬНЫХ ФТП

- 126 больных с ФТП, CHADS₂=1,7±1,3
- 5 лет терапии АВК
- Всего:16 НМК (5 фатальных, 8 не фат., 3 ТИА)
- В среднем ИИ- 2,6%/год, Первичн.-1,2%/год, Повторн.-2%/год



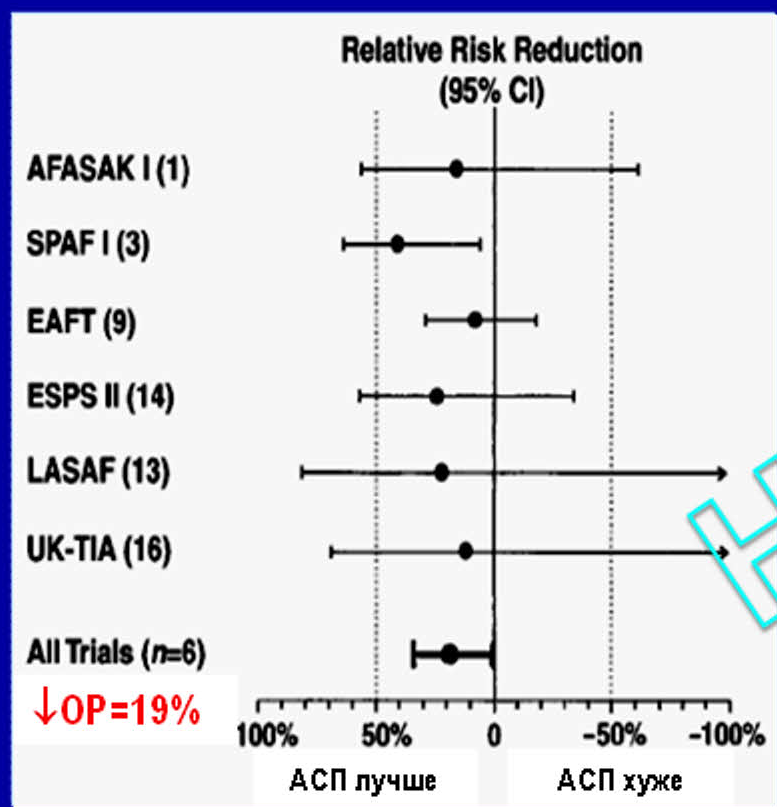
ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ



Adapted from Caplan LR. Stroke. Ciba-Geigy Clinical Symposia 1988;40(4):6.

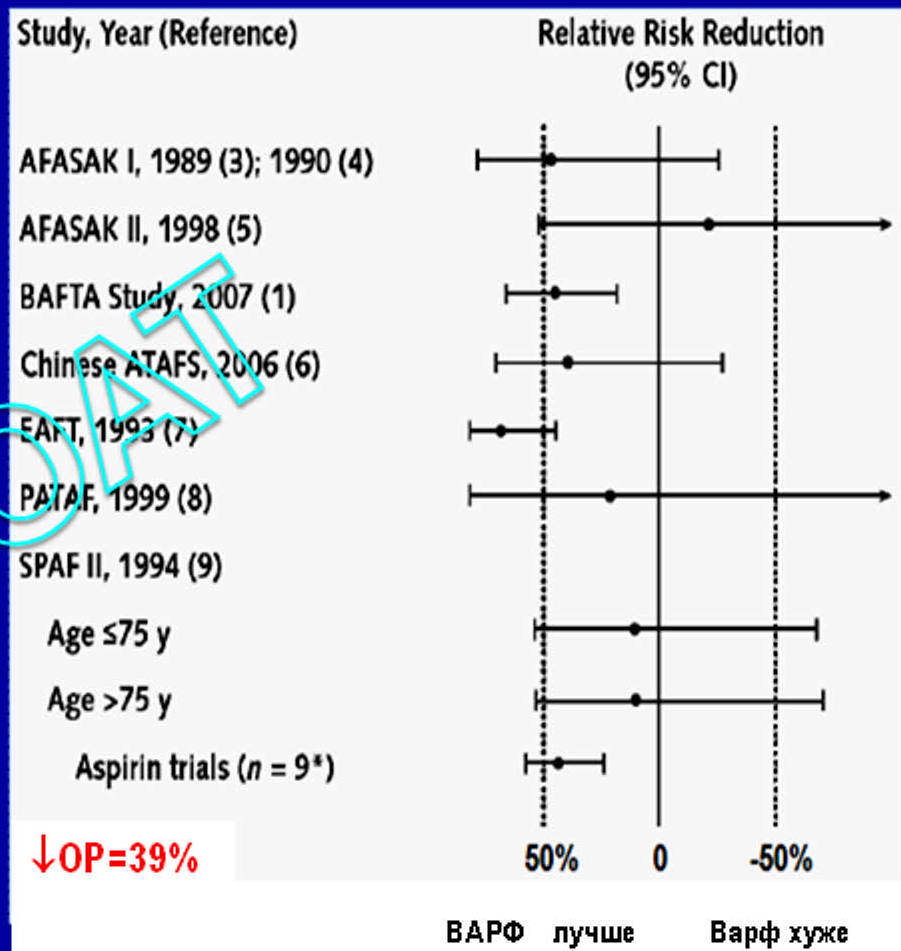
- чаще кардиоэмболическое происхождение
- тем не менее, 25% ИИ при МА имеют атеротромботическую природу: атеросклероз сосудов головного мозга, атероматоз аорты (*Bogousslavsky J, et al, 1990; Miller VT et al, 1993*)
- примерно 50% пожилых больных МА страдают АГ
- 12 % пожилых больных МА имеют атеросклероз сонных артерий

АСТИРИН VS ПЛАЦЕБО



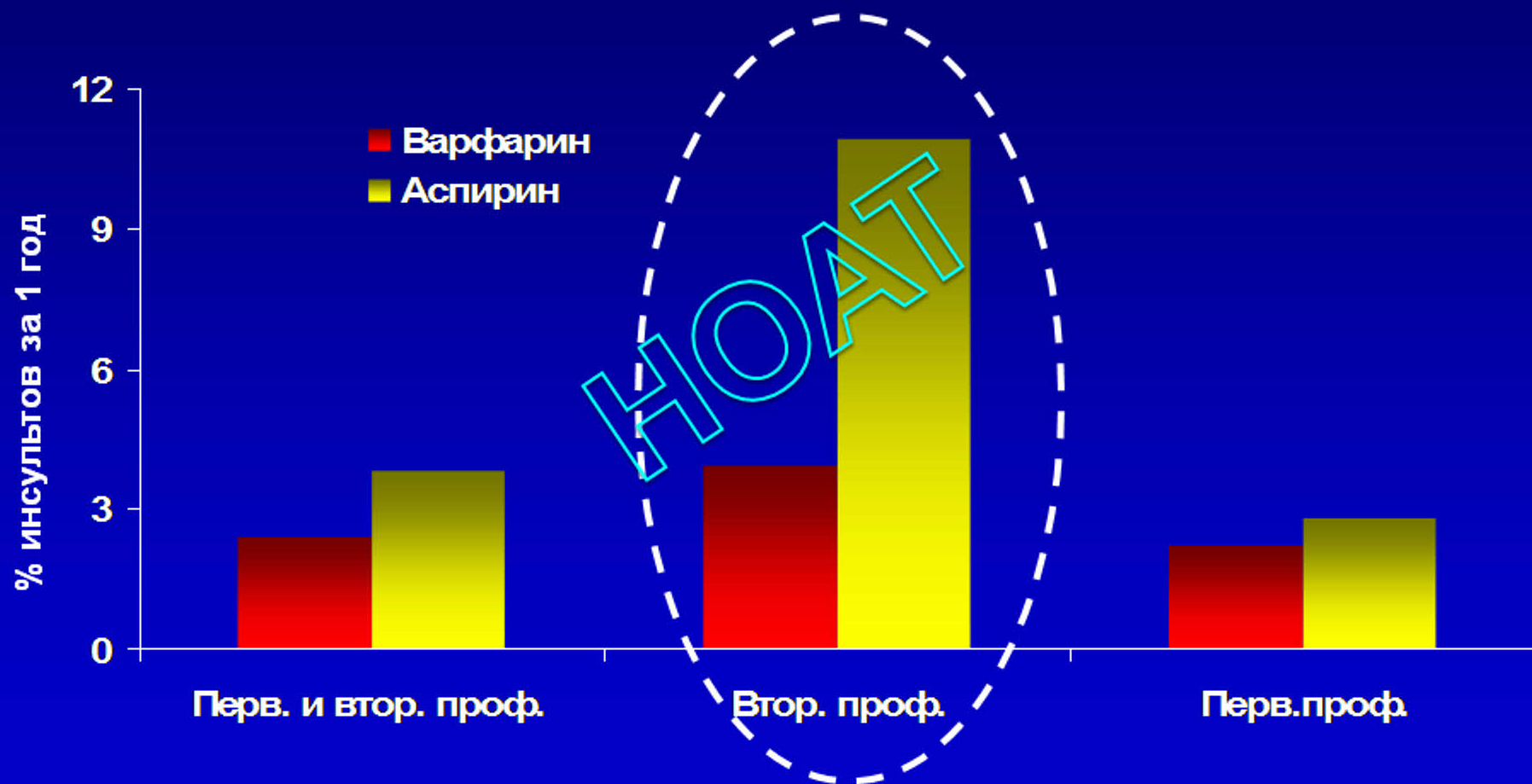
Hart RG et al. Ann Int Med. 1999;131:492-501

ВАРФАРИН (РКИ) VS АСТИРИН



Hart RG et al. Ann Int Med. 2007;147:590-592.

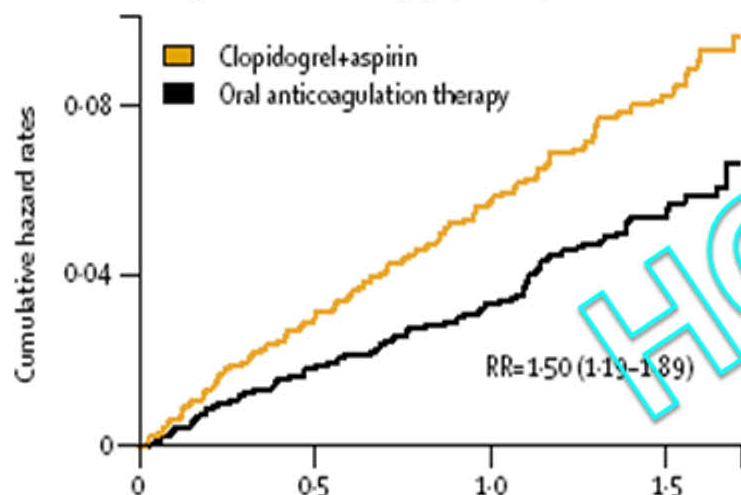
Профилактика инсульта у больных МА. Варфарин или аспирин?



❖ Исследование ACTIVE W продемонстрировало, что преимущества варфарина перед комбинацией двух антиагрегантов у больных мерцательной аритмией начинают сказываться спустя 6-8 мес. от начала терапии

Первичная конечная точка: Σ : ИИ + СТЭ + ИМ + ССС

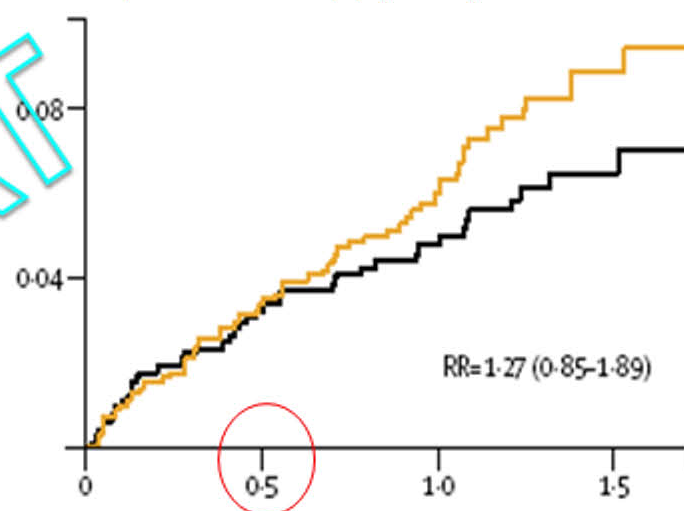
Принимавшие варфарин перед включением



Number at risk

Clopidogrel + aspirin	2526	2397	1825	720
Oral anticoagulation therapy	2627	2527	1938	749

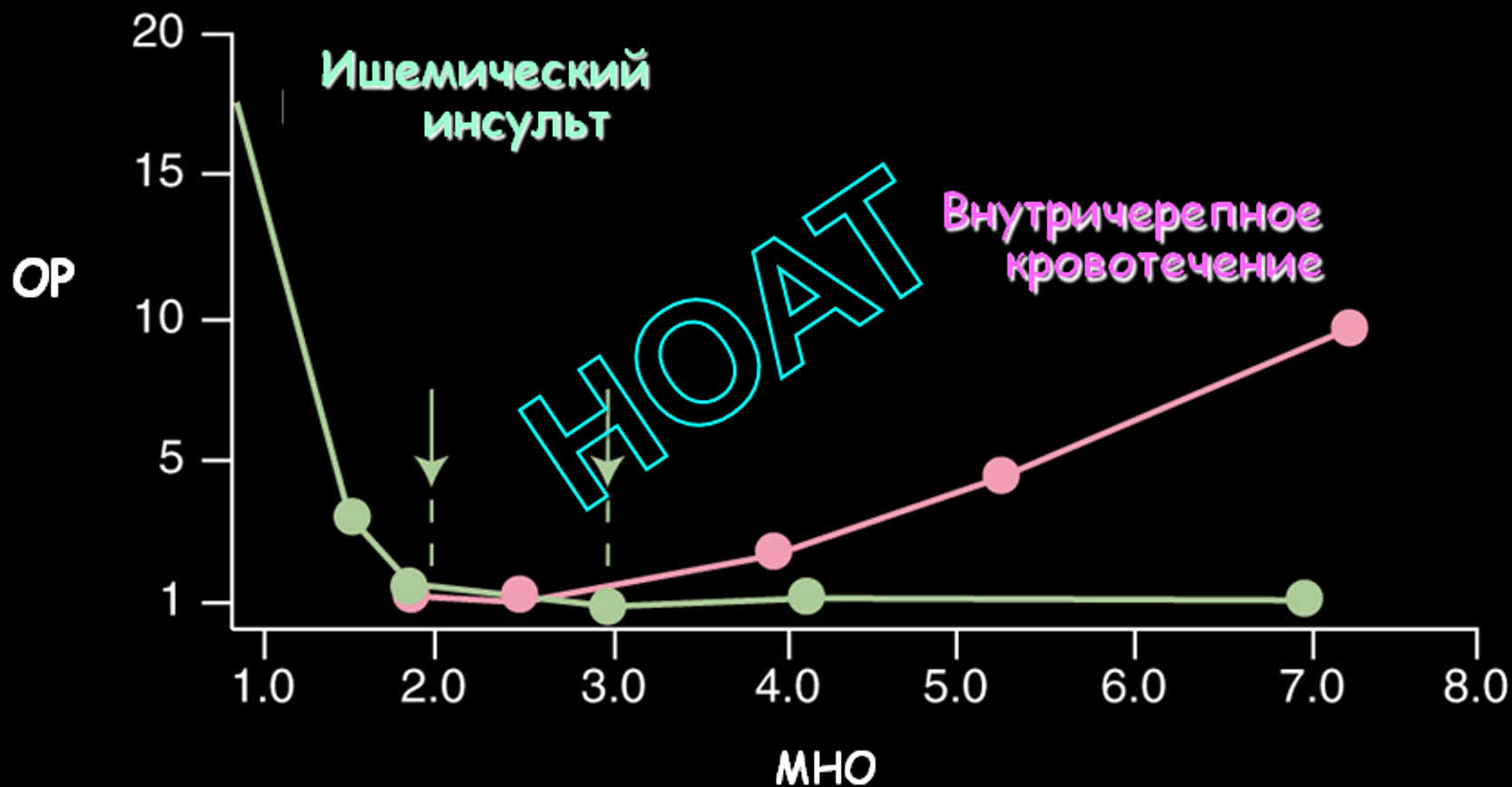
Не принимавшие варфарин перед включением



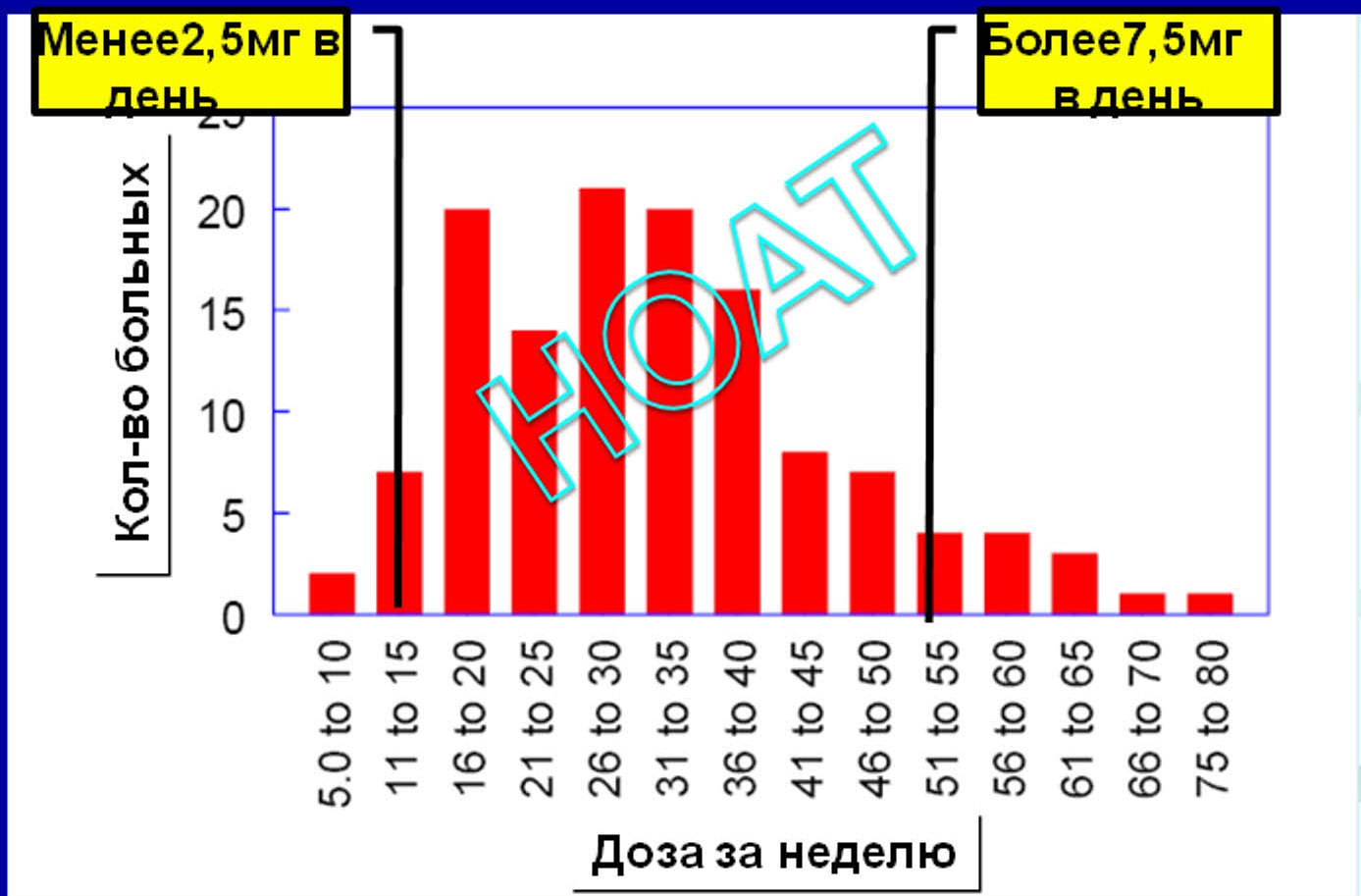
Number at risk

Clopidogrel + aspirin	809	756	564	207
Oral anticoagulation therapy	744	695	520	175

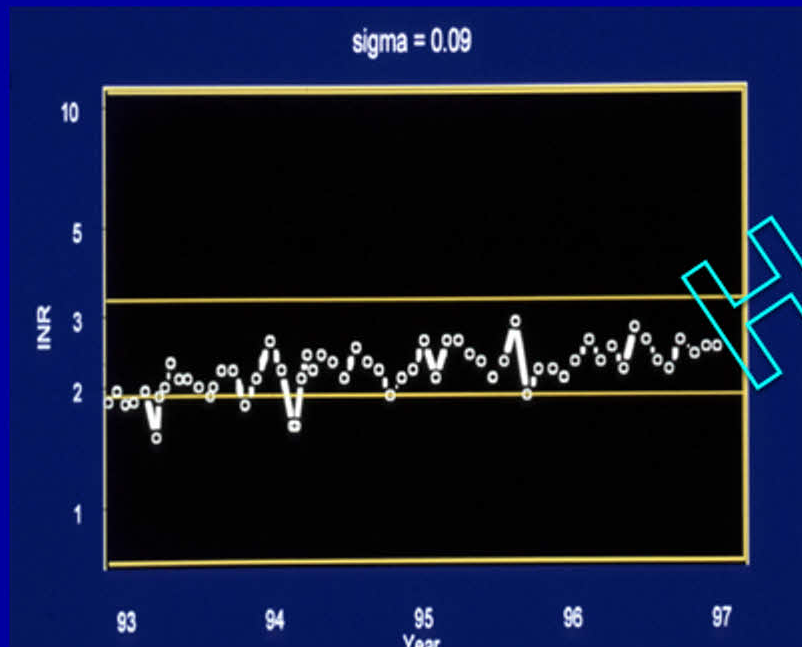
Узкое терапевтическое окно варфарина



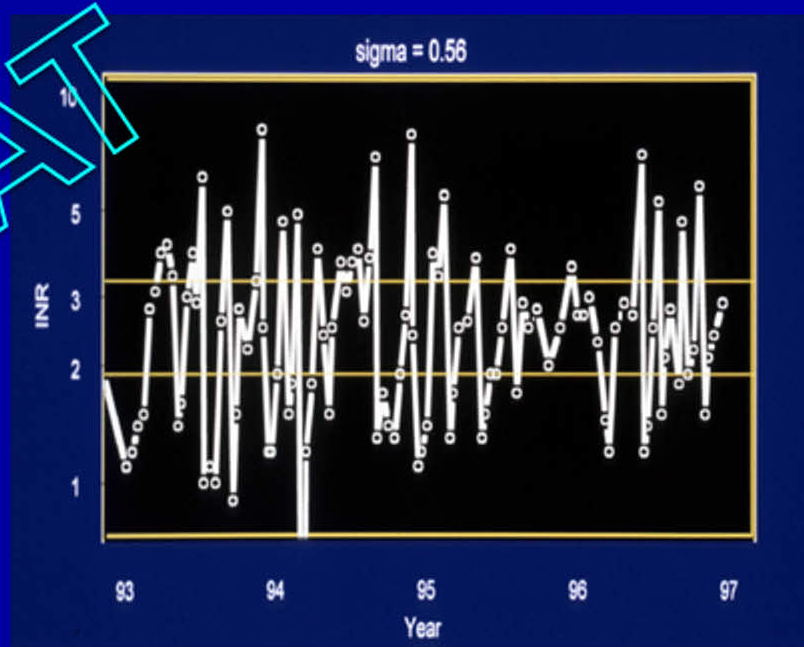
Пациенты различаются по величине поддерживающей дозы варфарина



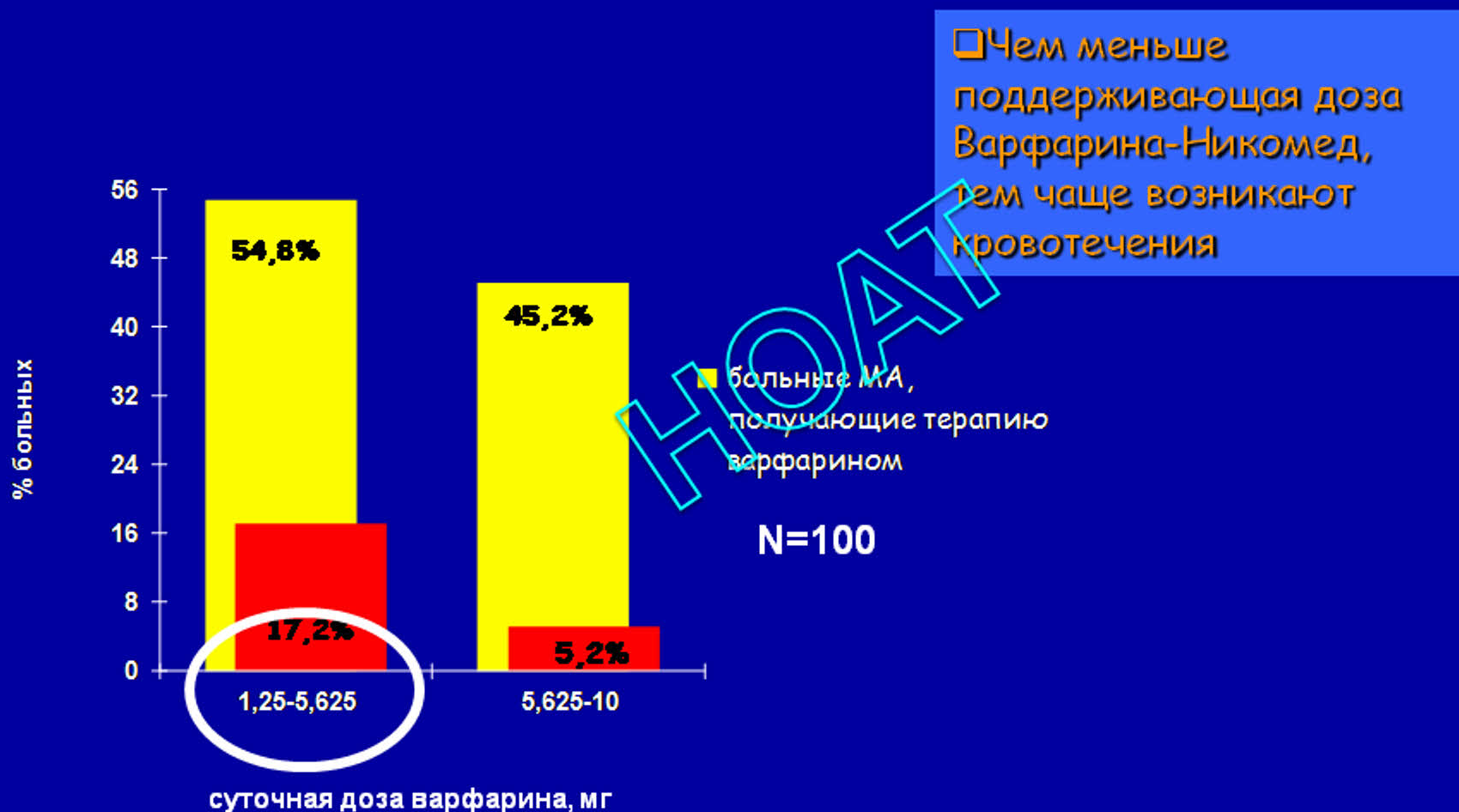
Больной с низкой вариабельностью МНО



Больной с высокой вариабельностью МНО



ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА-НИКОМЕД



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)

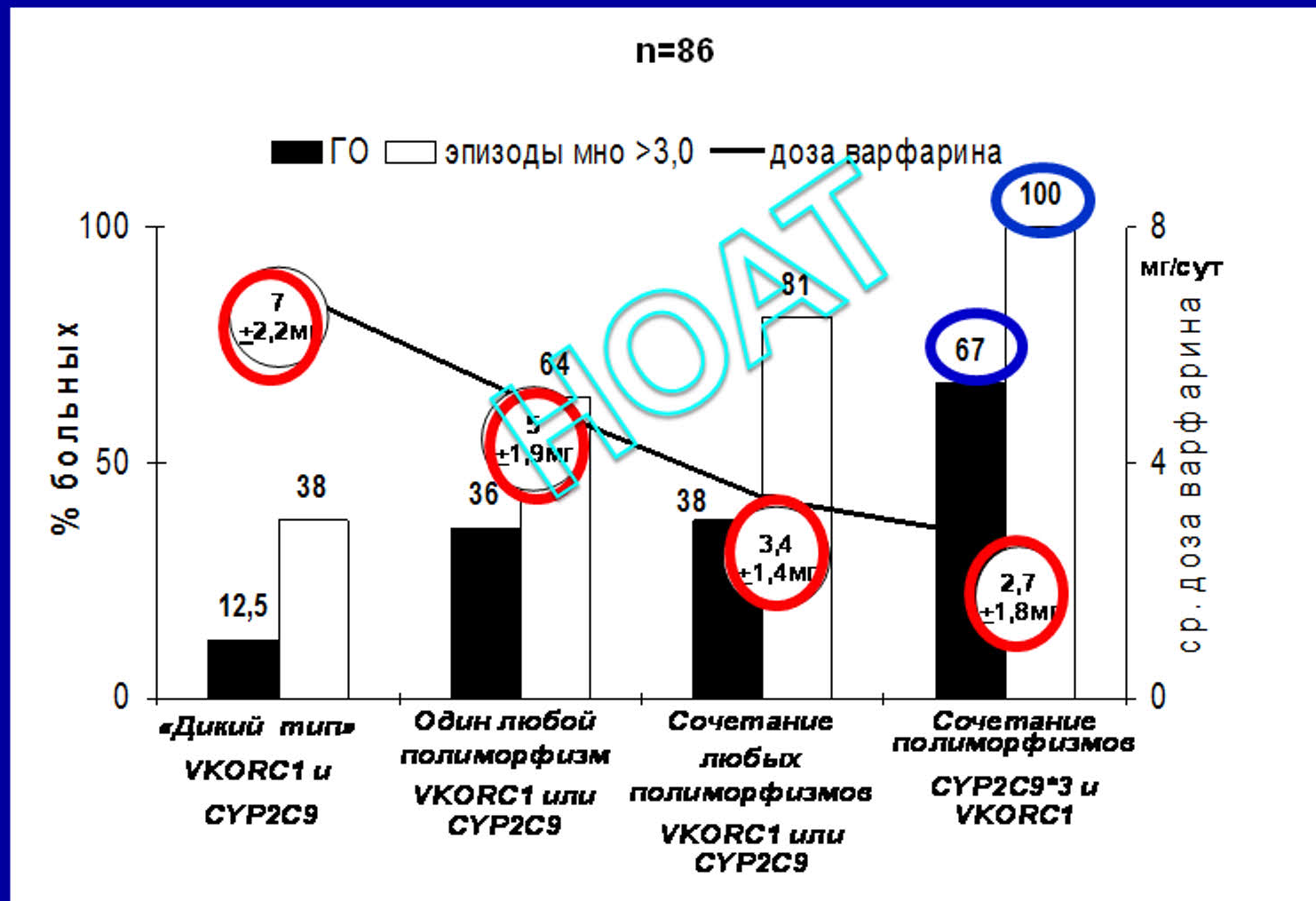
Полиморфизмы генов, ассоциированные с повышением чувствительности пациента к варфарину

Аллели	Европейцы (США) n=838*	Афроамериканцы* n=153	Московская популяция (пациенты МА и ВТ), 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-Кэпокси-редуктазы – 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.Мухеева, Н.М.Воробьева и соав. 2006; 2010

□ Носительство полиморфизмов VKORC1 и CYP2C9 ассоциируется с минимальной поддерживающей дозой варфарина –Никомед, большей нестабильностью МНО и более частыми кровотечениями в период подбора дозы

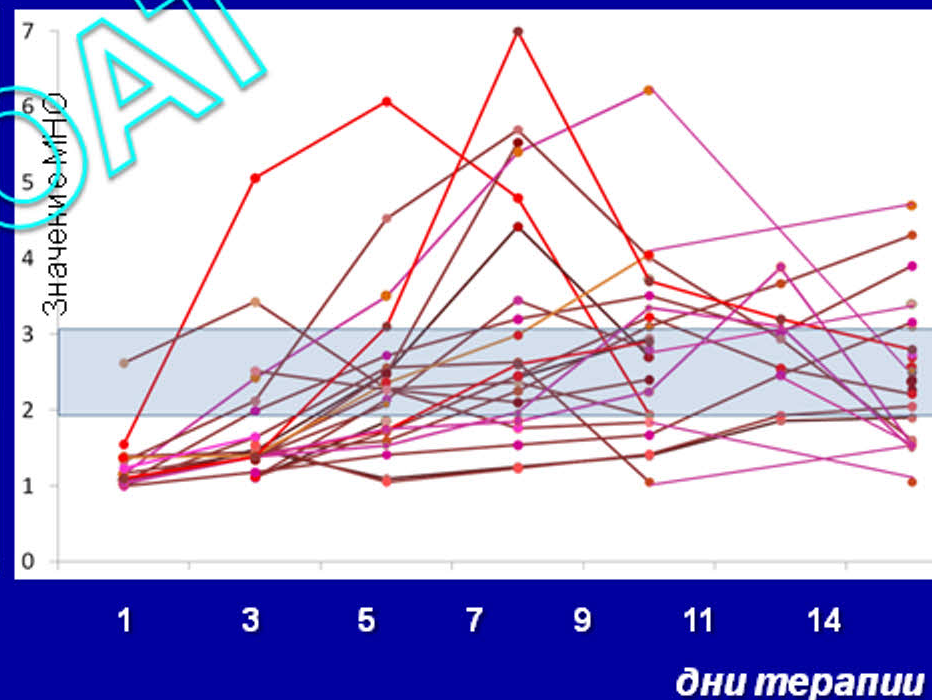
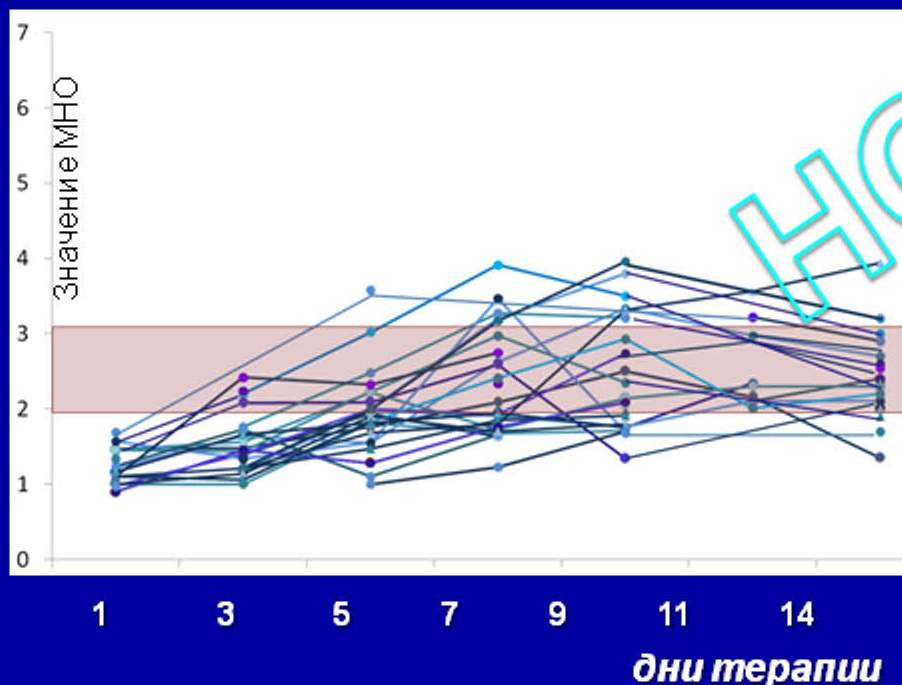


Стабильность МНО в период подбора дозы Варфарина-Никомед у пациентов в РФ

n=63

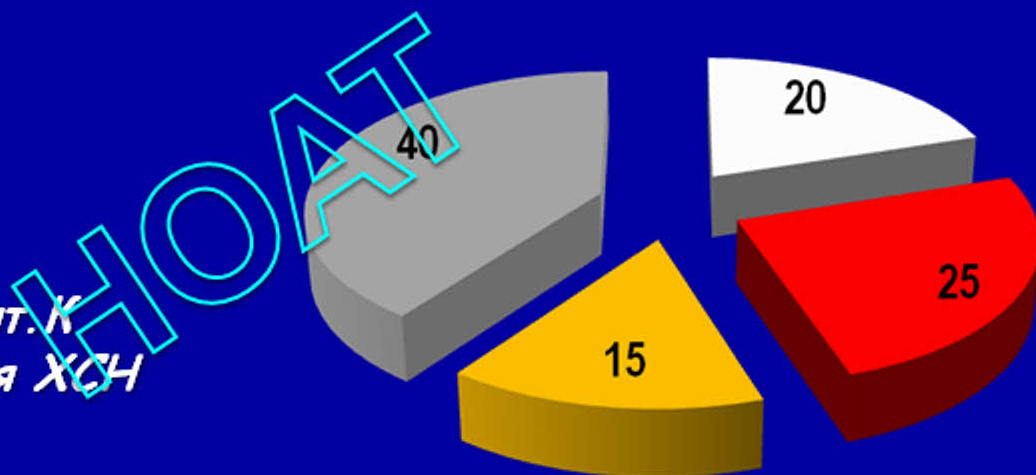
**Фармакогенетический подход
(расчет на основании формулы Gage)**

**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

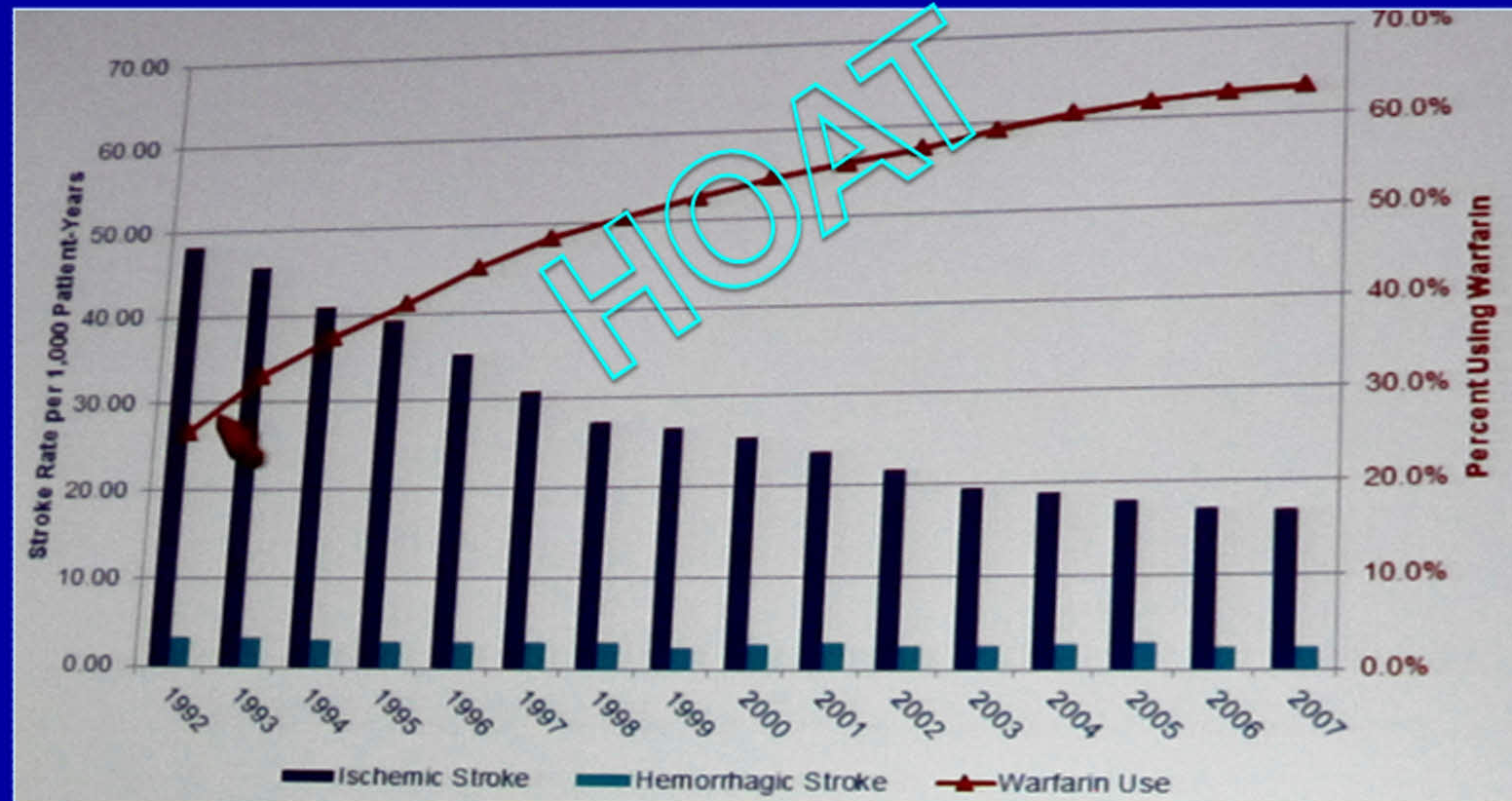
■ CYP2C9

■ Другие

Назначение варфарина терапевтами и частота инсульта у больных ФП в США

(Результаты 15-летнего наблюдения 1992 – 2007 гг.)

- Назначение варфарина ↑ с 28 до 64%
- Частота ИИ ↓ с 48/1000чел-лет до 18/1000чел-лет
- Частота геморрагического инсульта не изменилась



Частота ишемического инсульта в зависимости от приёма варфарина (Результаты 15-летнего наблюдения 1992 – 2007 гг.)

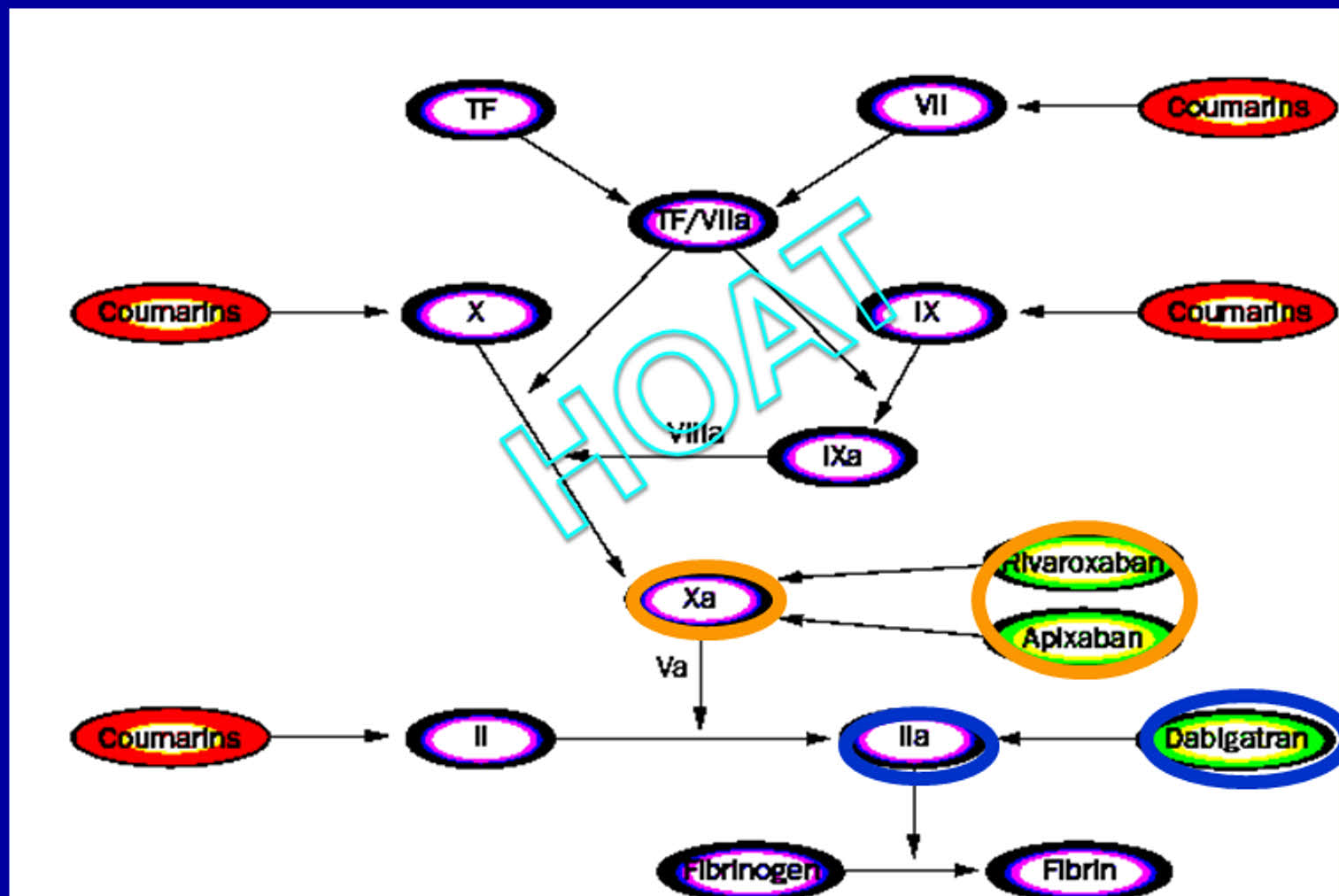


АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (≥ 2 баллов по шкале CHADS₂)

Российские данные регистра RecordAF, 2011, n=487



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	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 15 мг x1 р в день при ХТН	5 мг x2 р в день 2,5 мг x1 р в день для ВР	30 мг x1 р в день 60 мг 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. CYP3A4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг. CYP3A4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Инг. CYP3A4 и транспортеров 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

Характеристика больных ФП, включённых в исследования с новыми антикоагулянтами

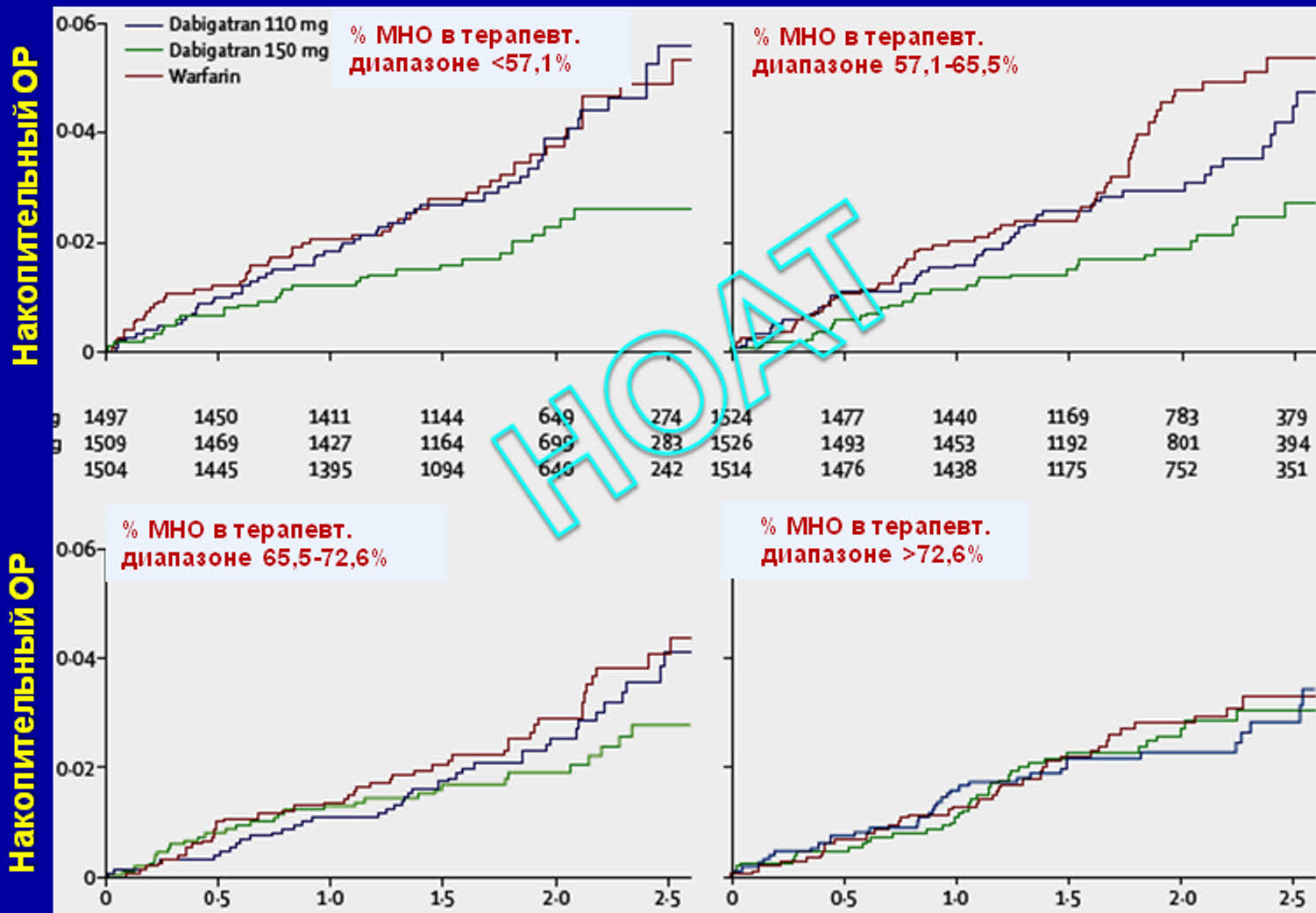
	RELY дабигатран	ARISTOTLE апиксабан	ROCKET-AF ривароксабан
n	18 113	18 201	14264
Возраст, лет	71	70	73
Мужчины, %	63,6	65	60
CHADS2	2,1	2,1	3,5
Опыт АВК,%	50,1	57%	62,4
ИИ/ТИА/ТЭ в анамнезе,%	19,9	19	55
Длительность наблюдения	730 дней	657 дней	840
Пароксизм. Форма ФП, %	32,2	15,:	17,7
Включение после И	Через 14 дн.	Через 7 дн.	
МНО в терапевт. диапазоне в группе варфарина			55%

ДАБИГАТРАН-150 ИЛИ АПИКСАБАН?

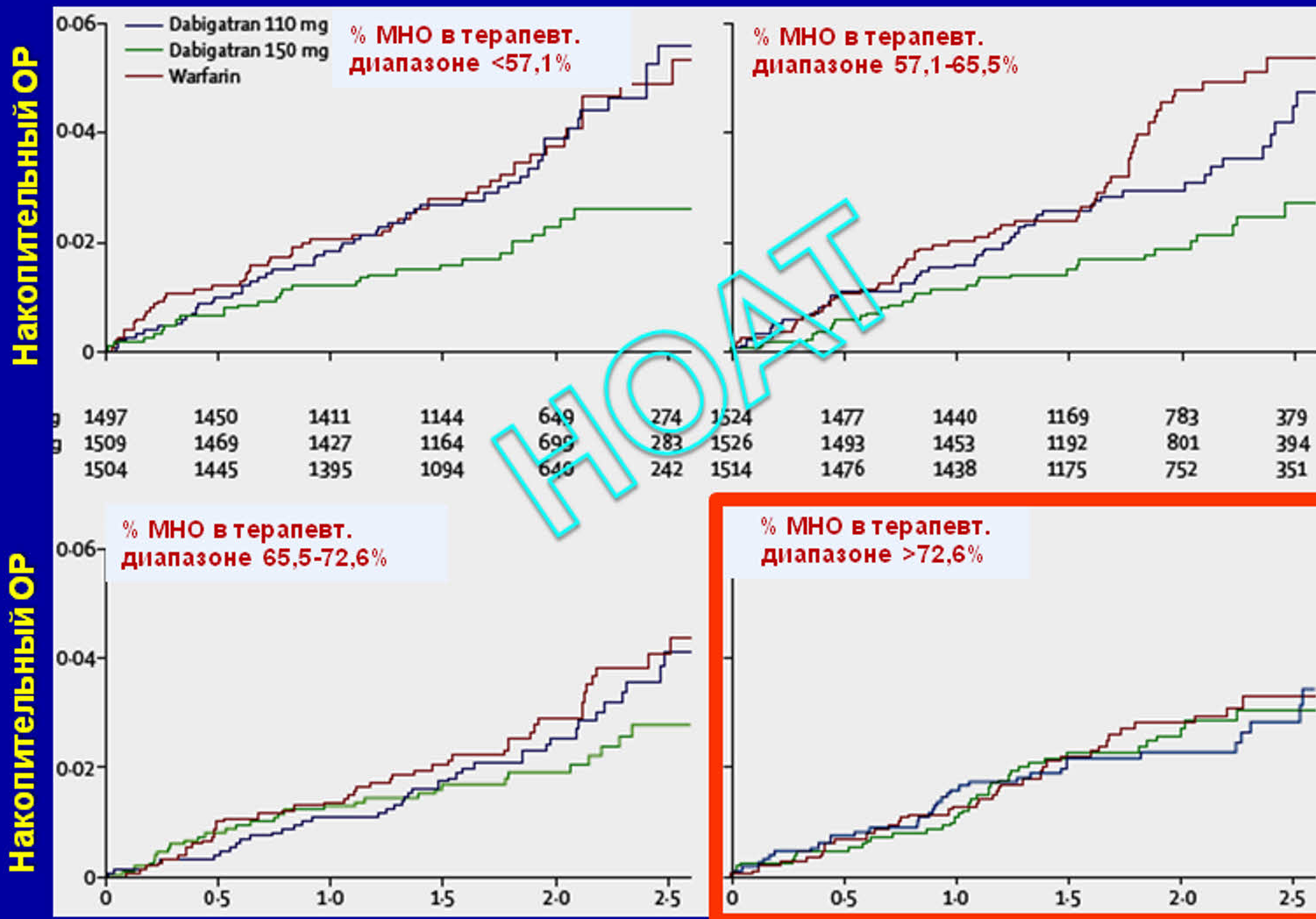
	ДАБИГАТРАН 150 мг vs ВАРФАРИН			АПИКСАБАН 5 мг vs ВАРФАРИН		
	ДАБИ150,%год	ВАР, % год	ОР	АПИ,%год	ВАР, %год	ОР
Инсульт/ СЭ	1,11	1,69	↓34%	1,27	1,6	↓21%
Инсульты (все)	1,01	1,57	↓36%	1,19	1,51	↓21%
ИИ / не уточнённый	0,92	1,2	↓24%	0,97	1,05	8%,p=НЗ
Геморрагический инсульт	0,1	0,38	↓74%	0,24	0,47	↓49%
ИМ	0,74	0,53	↑42%	0,53	0,61	12%,p=НЗ
ССС	2,28	2,69	↓15%	1,8	2,0	11%,p=НЗ
Смерть (любая)	3,64	4,13	↓12% p=0,051	3,52	3,94	↓11%, p=0,047

Время достижения ИИ/СЭ в зависимости от адекватности контроля МНО

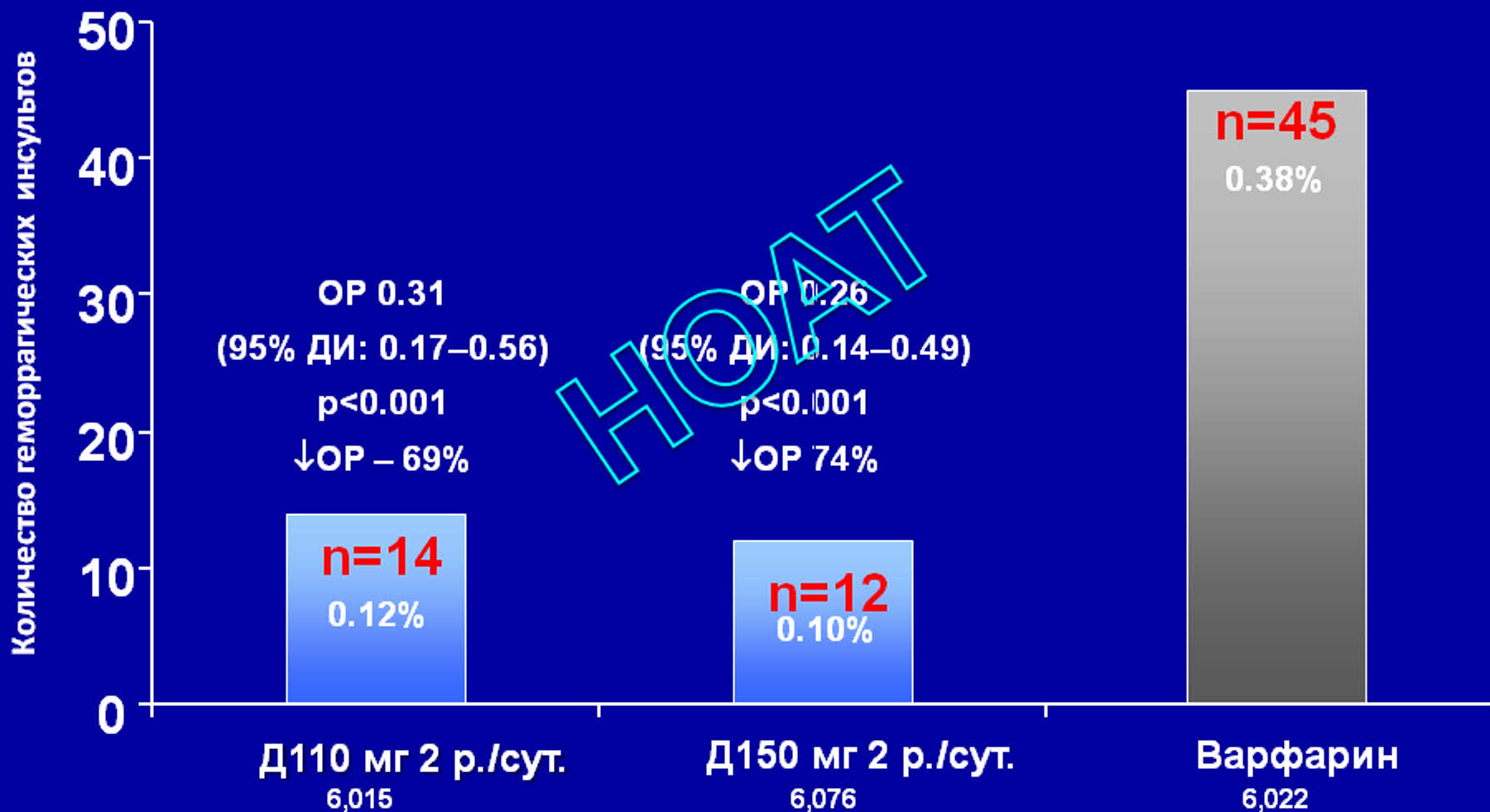
(% измерений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне)



- ✓ Преимущества Дабигатрана 150мг перед варфарином в отношении снижения риска инсультов и СЭ исчезают при «хорошем» контроле МНО
- ✓ Но, при этом, сохраняются преимущества Дабигатрана в отношении снижения риска геморрагического инсульта



Геморрагический инсульт

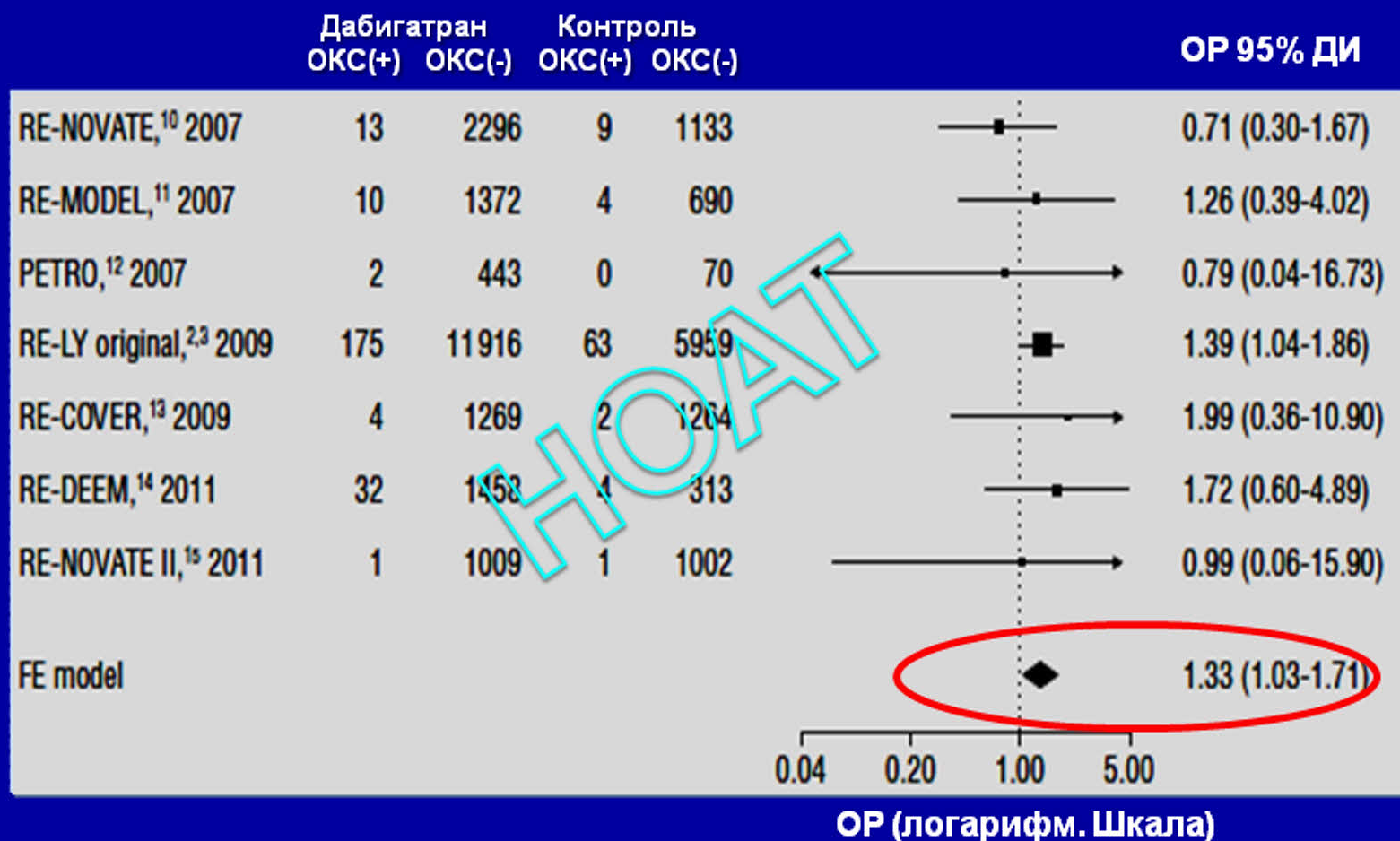


Характеристика больших кровотечений

	Даби 110 мг	Даби 150 мг	Барфар	P 110 vs B	P 150 vs B
Кол-во больных	6015	6076	6022		
Большие кровотечения	2.71	3.11	3.36	0.003	0.31
- Жизнеугрожающие	1.22	1.45	1.80	<0.001	0.037
- Не жизнеугрожающие	1.66	1.88	1.76	0.56	0.47
- Желудочно-кишечные	1.12	1.51	1.02	0.43	<0.001

Данные представлены в виде %/за год

РИСК ИМ/ОКС СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ДАБИГАТРАН (мета-анализ 7 исследований)

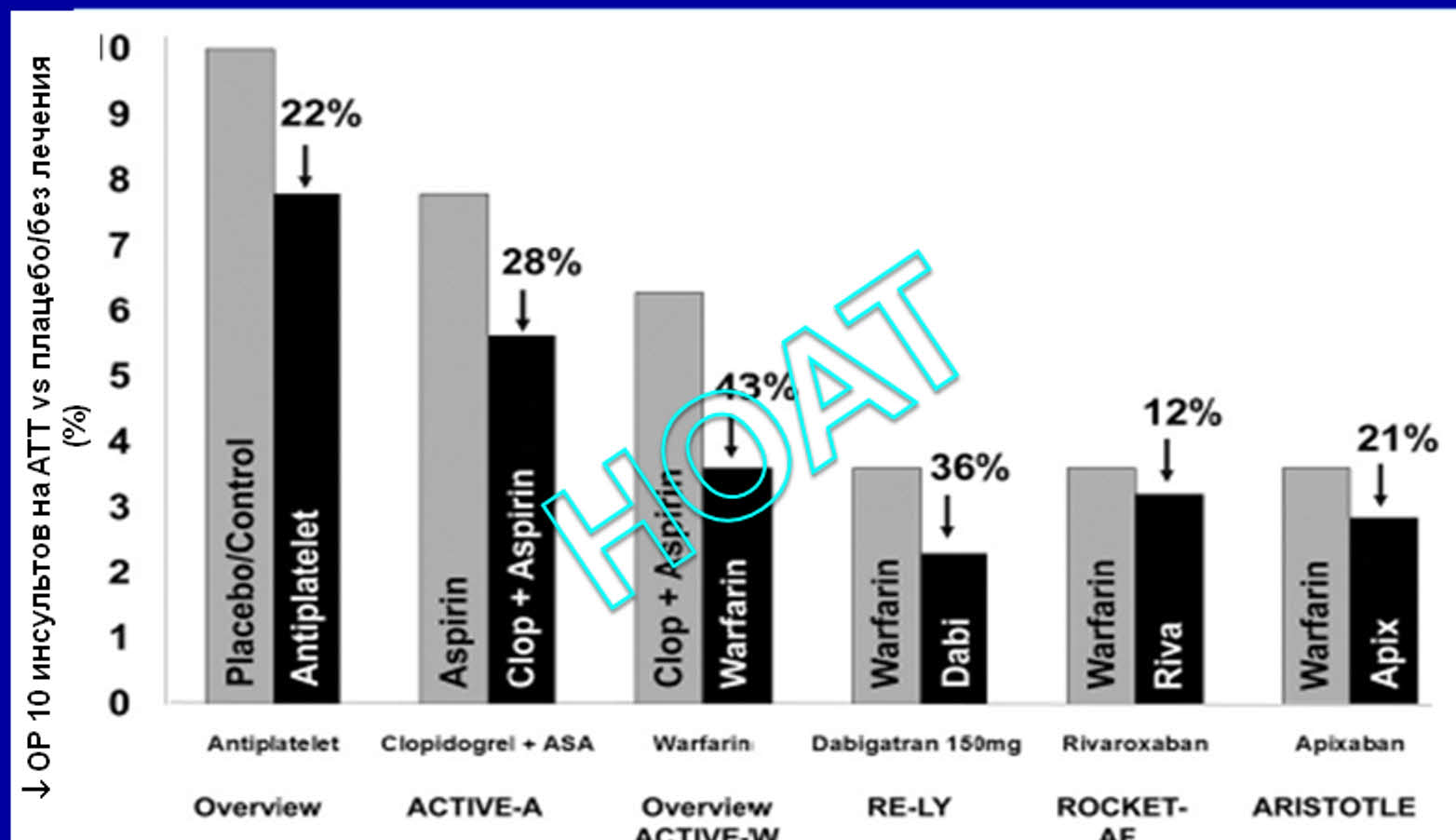


Ken Uchino, MD; Adrian V. Hernandez, MD, PhD
Arch Intern Med.

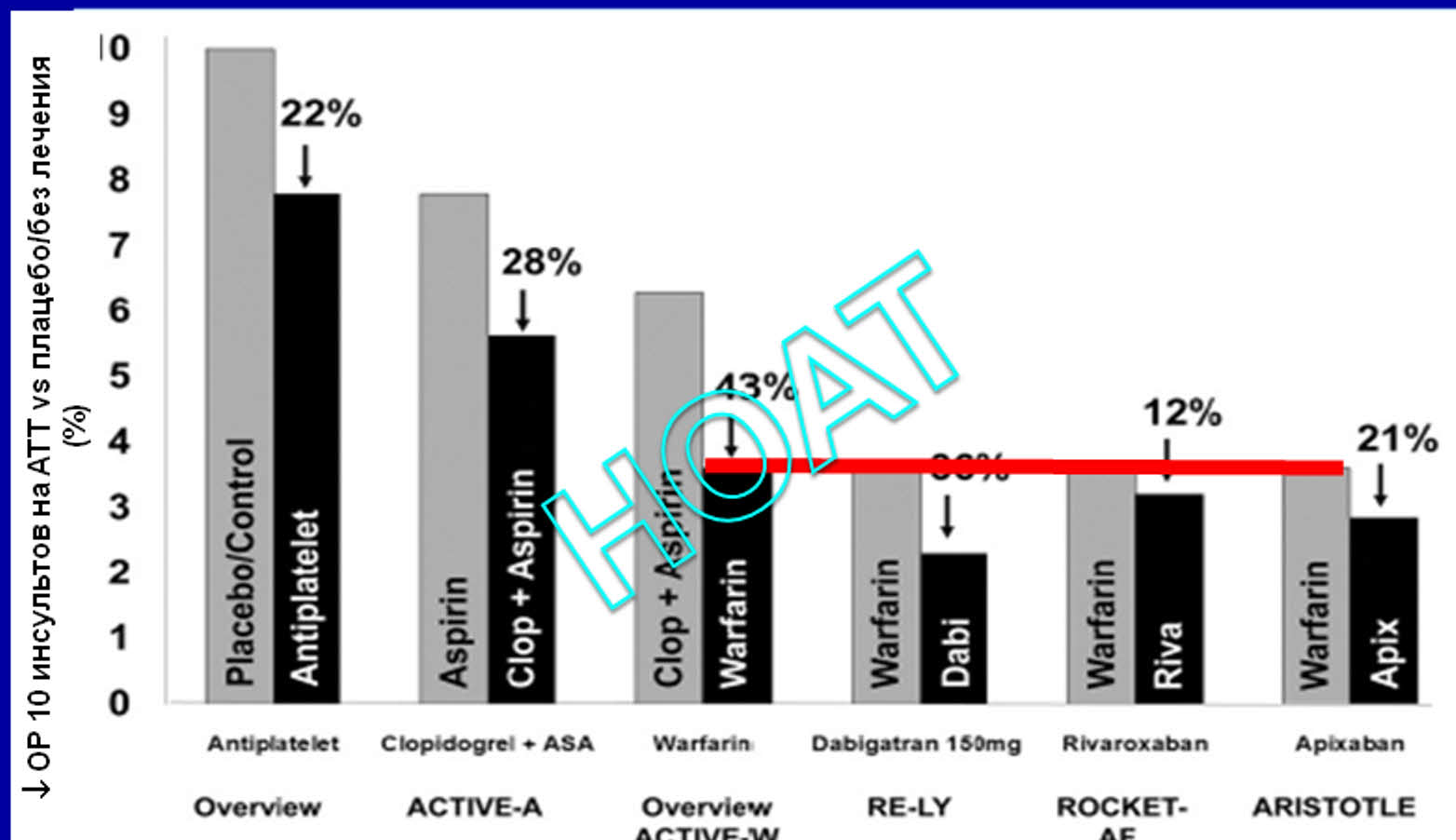
Published online January 9, 2012.

doi:10.1001/archinternmed.2011.1666

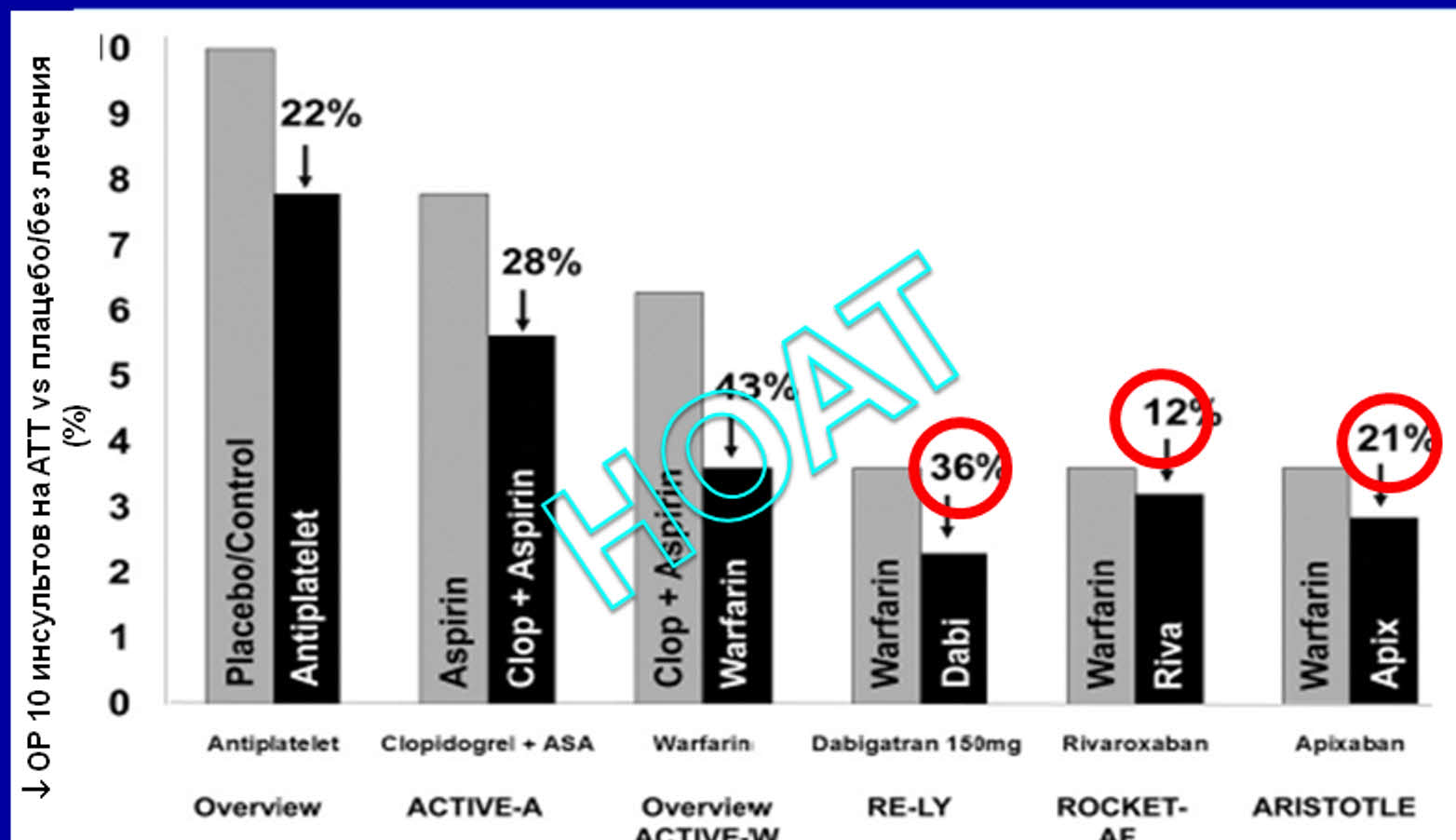
СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНСУЛЬТА НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ





Guidelines for the management of atrial fibrillation

The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)[†]

Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Paulus Kirchhof (Germany), Gregory Y. H. Lip (UK), Ulrich Schotten (The Netherlands), Irene Savelieva (UK), Sabine Ernst (UK), Isabelle C. Van Gelder (The Netherlands), Nawwar Al-Attar (France), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Prendergast (UK), Hein Heidbuchel (Belgium), Ottavio Alfieri (Italy), Annalisa Angelini (Italy), Dan Atar (Norway), Paolo Colonna (Italy), Raffaele De Caterina (Italy), Johan De Sutter (Belgium), Andreas Goette (Germany), Bulent Gorenek (Turkey), Magnus Heldal (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Philippe Kolh (Belgium), Jean-Yves Le Heuzey (France), Piotr Ponikowski (Poland), Erwan M. Rutten (The Netherlands)





Всероссийское научное общество кардиологов



Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОБЪЕМНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г.

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель: проф. Сулинов В.А. (г. Москва).
Члены рабочей группы:
проф. Голицын С. П. (г. Москва), проф. Панченко Е. П. (г. Москва), проф. Попов С. В. (г. Томск), член-корр. РАМН, проф. Ревинский А. Ш. (г. Москва), проф. Шубик Ю. В. (г. Санкт-Петербург).

Экспертный совет:
К.м.н. Благоева О.В. (г. Москва); проф. Галявич А.С. (г. Казань); к.м.н. Гиляров М.Ю. (г. Москва); проф. Дошицын В.Л. (г. Москва); д.м.н. Дупляков Д.В. (г. Самара); д.м.н. Зенин С.А. (г. Новосибирск); проф. Канорский С.Г. (г. Краснодар); проф. Карпов Ю.А. (г. Москва); к.м.н. Кропачева Е.С. (г. Москва); проф. Мазур Н.А. (г. Москва); проф. Матюшин Г.В. (г. Красноярск); д.м.н. Медведев М.М. (г. Санкт-Петербург); к.м.н. Михайлов С.П. (г. Екатеринбург); проф. Недоступ А.В. (г. Москва); проф. Новикова Н.А. (г. Москва); к.м.н. Новикова Т.Н. (г. Санкт-Петербург); д.м.н. Рычков А.Ю. (г. Тюмень); к.м.н. Соколов С.Ф. (г. Москва); проф. Татарский Б.А. (г. Санкт-Петербург); проф. Шварц Ю.Г. (г. Саратов); д.м.н. Явлов И.С. (г. Москва).

Научное редактирование: д.м.н. Явлов И.С. (Москва).
Компьютерная верстка: Долгов Д.Ю.

**Если сумма баллов по шкале
CHA₂DS₂ ≥ 2**

**показано назначение оральных
антикоагулянтов**

Сравнение шкал CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂VASc

CHA ₂ DS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Факторы риска	Баллы	Факторы риска	Баллы
ХСН	1	ХСН	1
АГ	1	АГ	1
Возраст ≥75	1	Возраст ≥75	2
Диабет	1	Диабет	1
ИИ/ПНМК/СЭ	2	ИИ/ПНМК/СЭ	2
		Сосудистое заболевание (ИМ в анамнезе, АПАНК, АБ в аорте)	1
		Возраст 65-74 лет	1
		Женский пол	1
Максимальная сумма	6	Максимальная сумма	9

**В каких случаях следует
использовать шкалу CHA₂DS₂VASc ?**

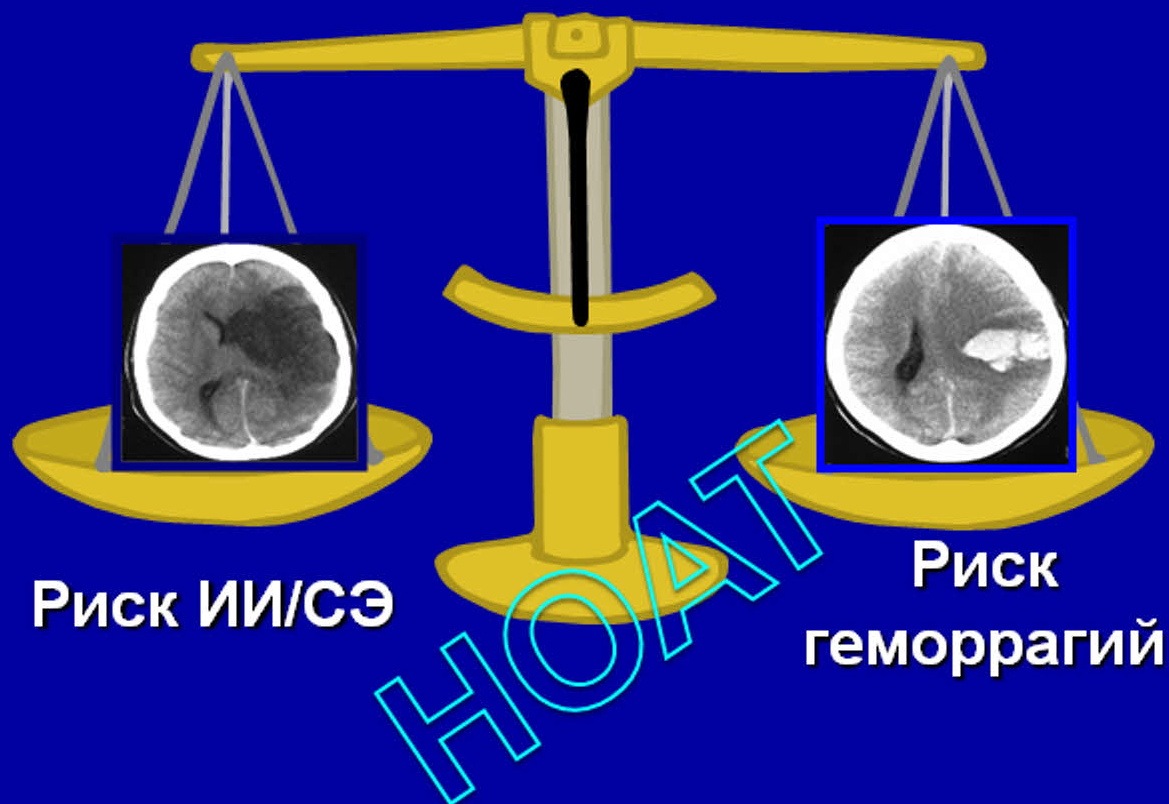


**Если сумма баллов по шкале
CHA₂DS₂ = 0-1**

**оцените риск ИИ/ТЭ по шкале
CHA₂DS₂VASc**

**Если сумма баллов по шкале
CHA₂DS₂-VASc ≥ 2**

**показано назначение оральных
антикоагулянтов**



**Перед началом профилактики у
каждого больного необходимо
оценить риск кровотечений**

Риск кровотечений

1. Риск кровотечений у пожилых, по результатам последних исследований, стал меньше - 0,1-0,6% в год
2. Риск падений, как ФР кровотечений преувеличен (нужно упасть >300 раз за год, чтобы риск кровотечений превысил пользу от АВК)
3. Риск кровотечений на аспирине и АВК близкий, особенно у пожилых

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H ypertension	Гипертония	1
A bnormal renal or liver function	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое)	1 или 2
S troke	Инсульт	1
B leeding	Кровотечение	1
L abily INRs	Лабильное МНО	1
E lderly (≥ 65 years)	Возраст ≥ 65 лет	1
D rugs or alcohol	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

* Первые буквы английских названий



Шкала оценки риск кровотечений HAS-BLEED

Сумма баллов по шкале HAS-BLEED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений



ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЙ У БОЛЬНЫХ ФП БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc	Антитромботическая терапия	Альтернативный вариант лечения*
≥2 баллов	АВК	Если сумма баллов по шкале HAS-BLED= 0-2 Дабигатран 150мгх2р (т.к. >ЭФ, <в/череп. кр., и =Б.Кр.) Если сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥3 Дабигатран 110Х2р (т.к. =ЭФ и < в/череп. и Б.Кров.)
1 балл	АВК или Аспирин 75-325 мг. АВК - предпочтительней	Дабигатран 110мгХ2р , (т.к. =ЭФ и < в/череп. и Б.кров. vs варфарина и, вероятно, vs аспирина)
0 баллов (нет ФП)	Асп 75-325 мг или без АТТ Предпочтительней без АТТ	

*- после регистрации препарата для профилактики ИИ/ТЭ у больных с ФП

Проблемы новых АКГ

1. Проблемы приверженности к лечению: пропуск дозы для новых АВК более опасен, чем для Варфарина
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 ХПН?
4. Нет антидота
5. Взаимодействие с лекарствами (P-гликопротеин, CYP3A4) 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

1день - 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
составляет 2400 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?

1. Антикоагулянтная терапия должна быть неотъемлемой частью лечения пациентов с фибрилляцией предсердий
2. Варфарин – без сомнения эффективен в отношении предотвращении инсульта у больных ФП
3. Фармакогенетическое исследование варфарина повышает эффективность и безопасность лечения у носителей полиморфизмов
4. Появились новые эффективные антикоагулянты, но пока они изучен только у больных с ФП без поражения клапанов сердца.
5. Появилась возможность выбора АКГ и это безусловный плюс для пациентов с ФП



noat.ru

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

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

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

> [Warfarin Dosing](#)

> [Outcomes](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:
Patient:
[Version 1.7.4](#)
Build : June 29, 2009

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/Septtra/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

- > [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 initial
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

Взаимодействие дабигатрана с другими препаратами и противопоказания к приёму

Препарат	Влияние на концентрацию Дабигатрана	Рекомендации
Верапамил	↑ 20–150%	Использовать меньшую дозу (110 мг x2 раза)
Хинидин	↑ 50%	Использовать с осторожностью и оценивать риск кровотечений
Амиодарон	↑ 60%	Использовать с осторожностью и оценивать риск кровотечений
Кларитромицин	↑ 19%	Использовать с осторожностью и оценивать риск кровотечений
Дронедарон	↑ 100%	Совместное применение не рекомендовано
Рифампицин	↓ 67%	Совместное применение не рекомендовано
Карбамазепин	↓ % not reported	Совместное применение не рекомендовано
Ингибиторы протеаз	Exposure not reported	Совместное применение не рекомендовано

Дабигатран противопоказан больным, принимающим кетоконазол, интраконазол, такролимус и циклоспорин