

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К: КАК ПОВЫСИТЬ БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

NOAT.RU

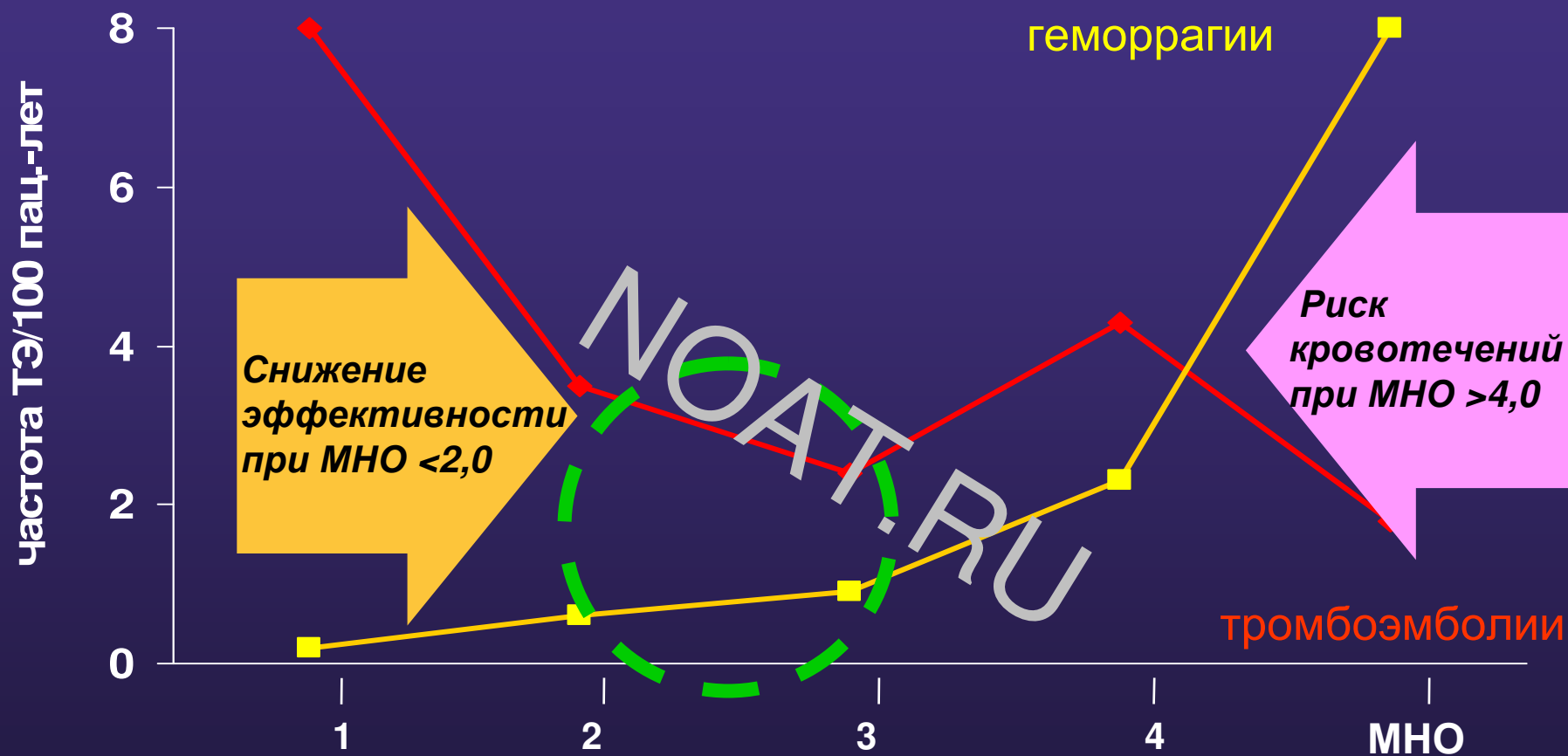
К.м.н Кропачева Е.С.

Лаборатория клинических проблем атеротромбоза

ФГУ РК НПК

Москва

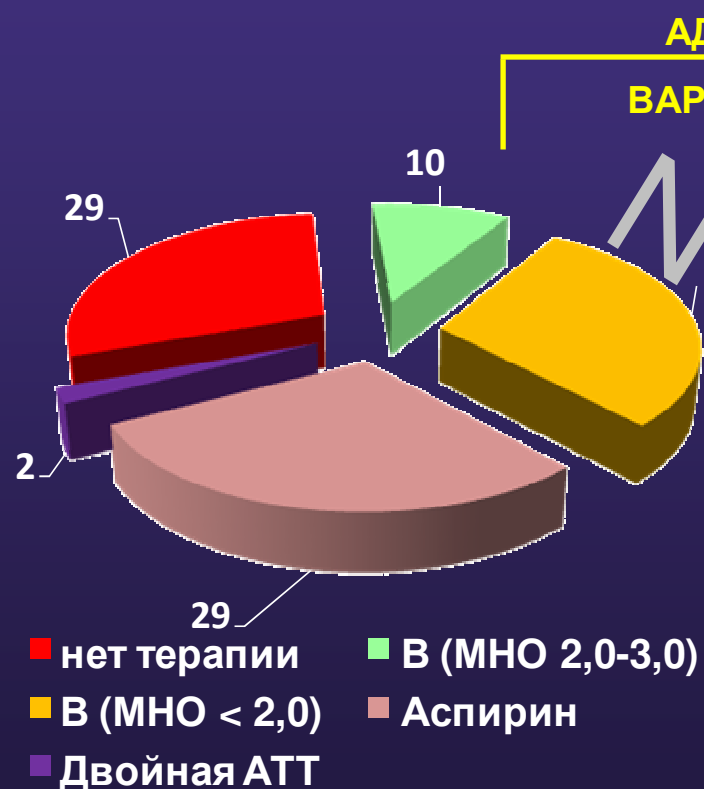
ТЕРАПИЯ ВАРФАРИНОМ – БАЛАНС МЕЖДУ НЕДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ И РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ



У 15-20% больных не достигается целевой диапазон МНО

ВАЖНО НЕ ТОЛЬКО НАЗНАЧИТЬ ВАРФАРИН, НО И ДОСТИГАТЬ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ МНО

Registry of Canadian Stroke Network, Stroke 2010



больные высокого риска



больные, перенесшие ИИ/ПНМК

ПОЧЕМУ НЕ ДОСТИГАЮТСЯ ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ МНО?

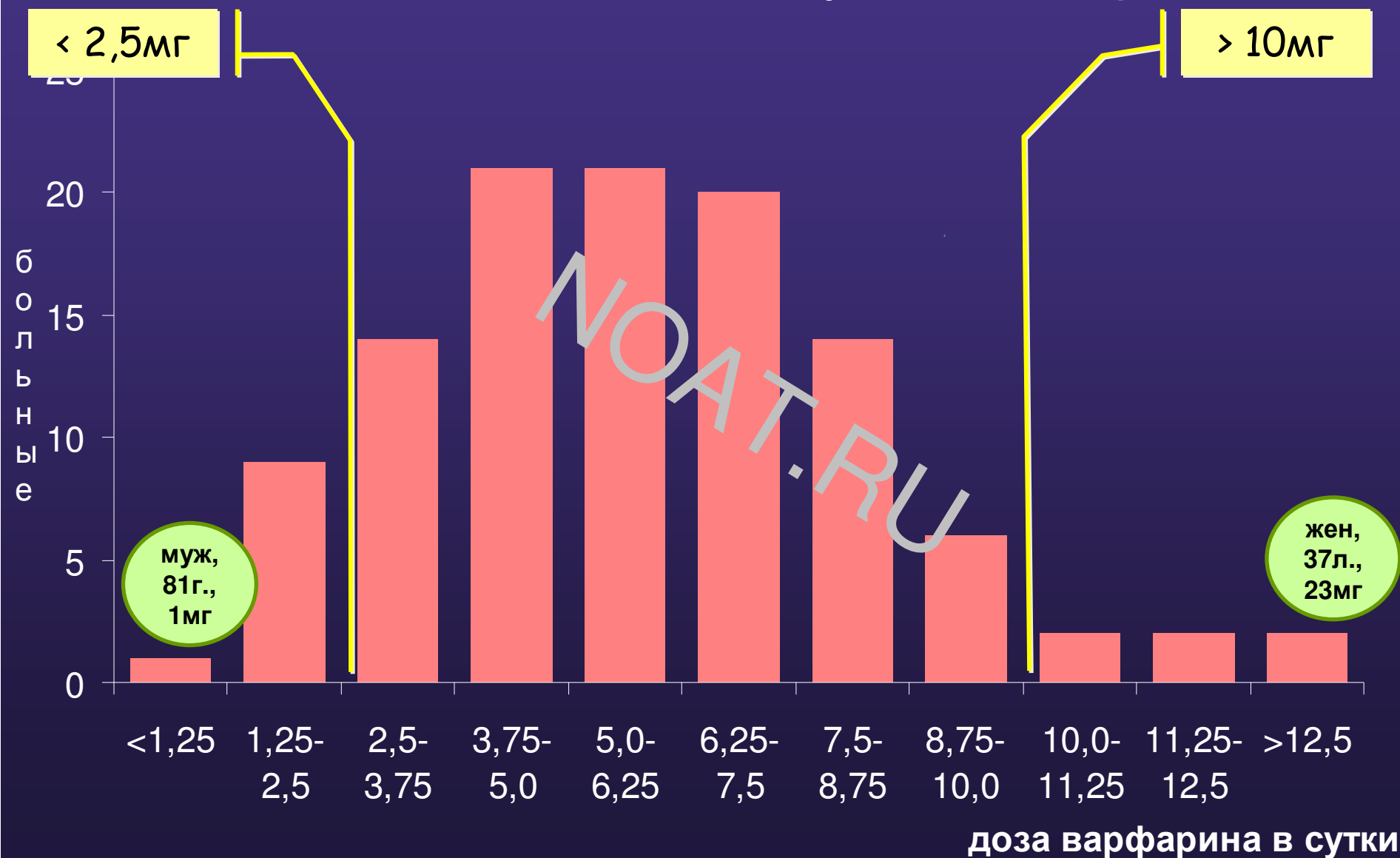
- отсутствие приверженности терапии
- **псевдорезистентность** (диета с высоким содержанием витамина К1 - при сезонной смене характера питания и у пациентов, придерживающихся растительной диеты)
- **фармакокинетическая резистентность** (гипотериоз, хроническое употребление алкоголя, прием лекарств, являющихся индукторами изофермента CYP 2C9 - барбитураты, карбамазепин, сукральфат, азатиоприн, циклоспорин, ранитидин, галоперидол)
- **фармакодинамическая резистентность** (полиморфизм генов P450 2C9 и VCORR1)

Основной причиной не достижения целевого МНО врачи указывали несоблюдение пациентом рекомендаций и лекарственные взаимодействия.

Однако большинство врачей указывало, что целевое МНО должно быть достигнуто на дозе варфарина 2,5-7,5мг в сутки.

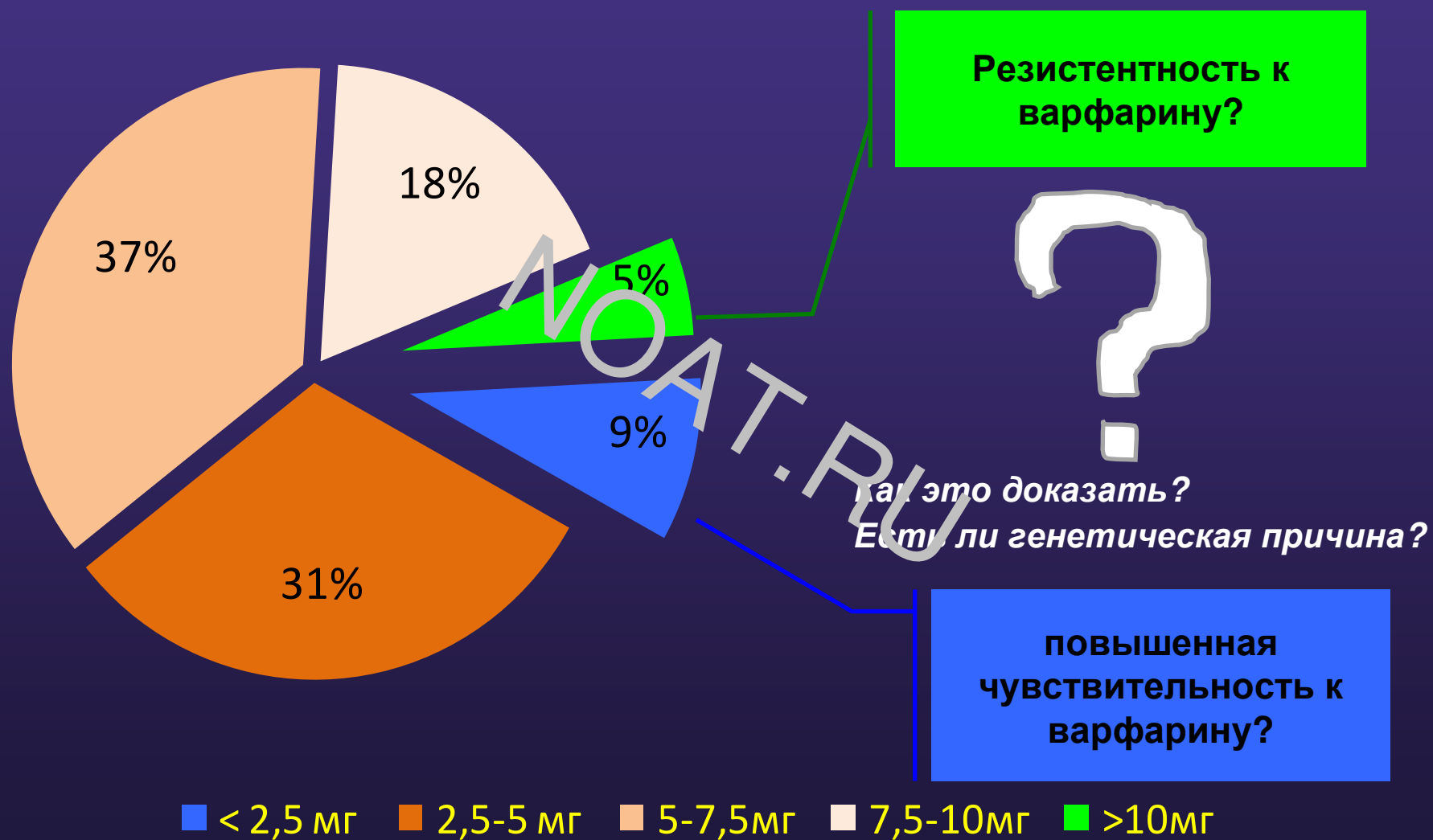
ЕСТЬ ЛИ МИНИМАЛЬНАЯ И МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА?

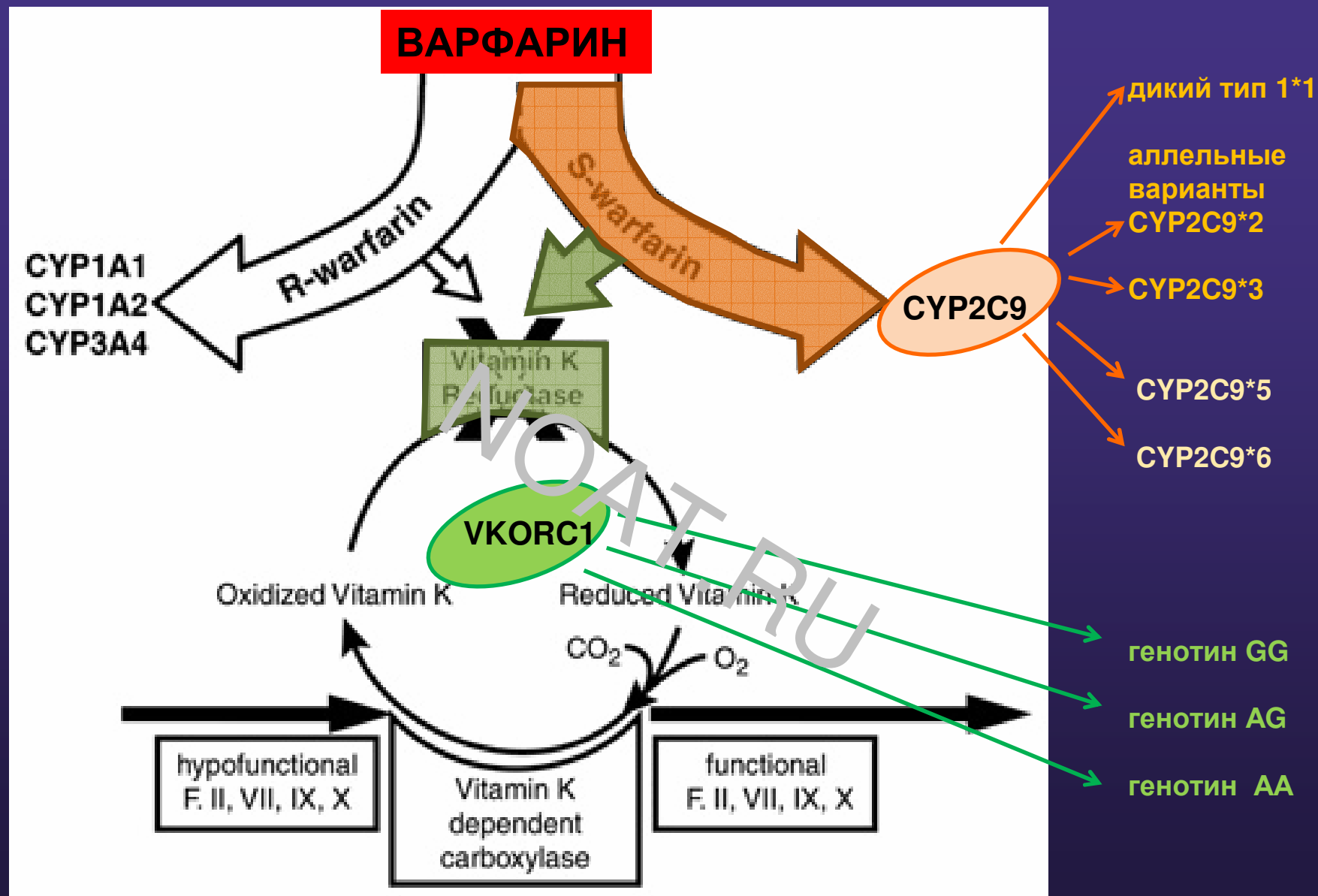
115 больных, нуждающихся в терапии АВК



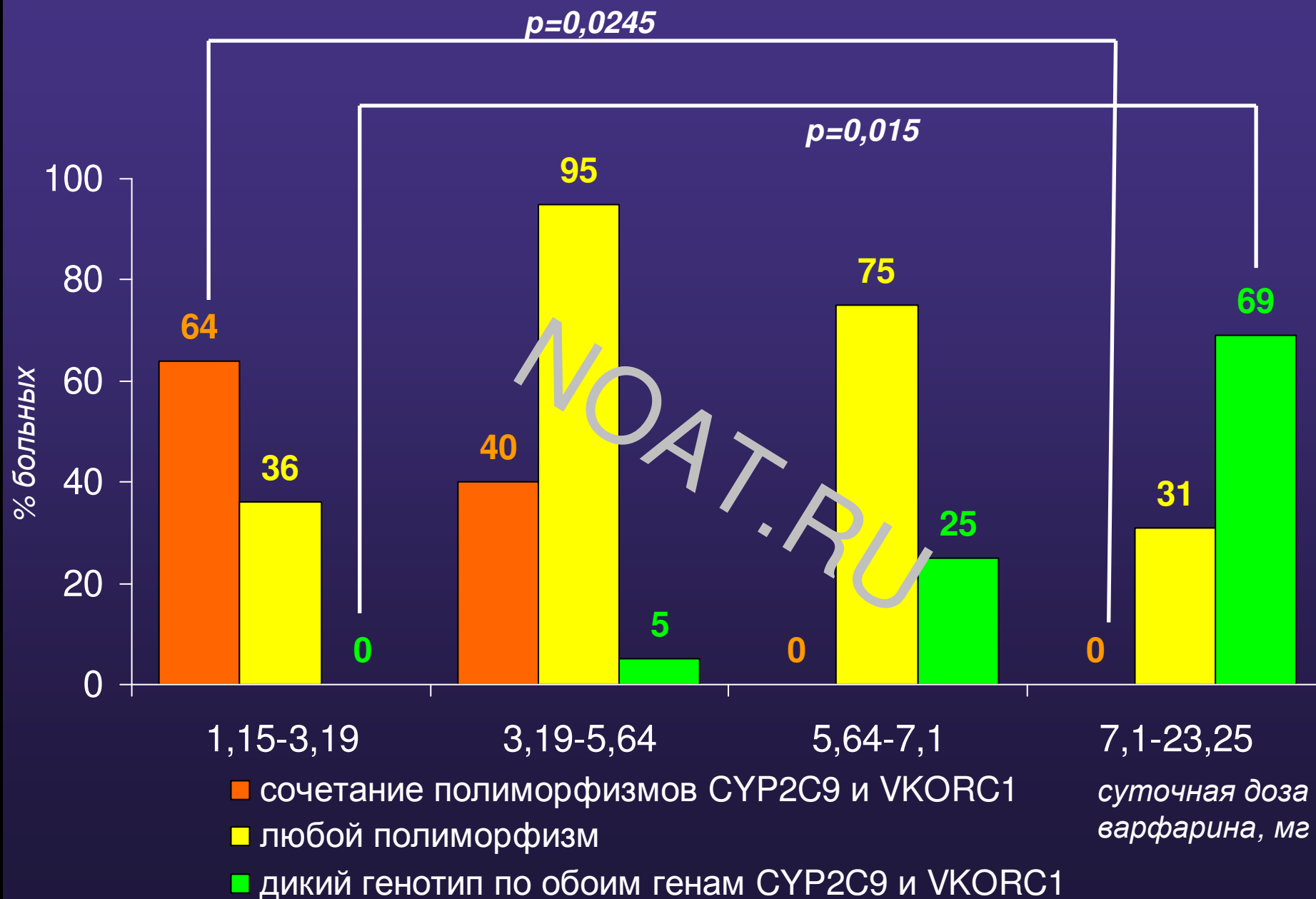
СУТОЧНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА

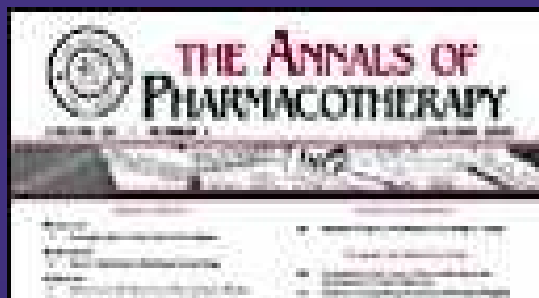
115 больных, нуждающихся в терапии АВК



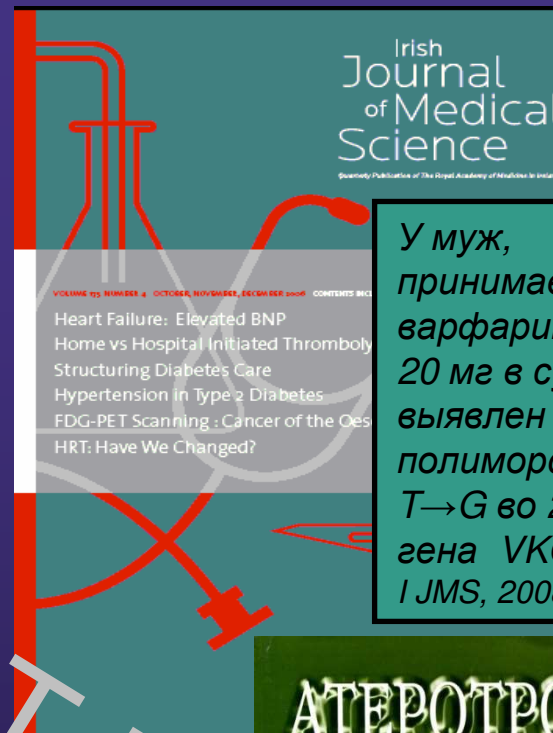


Доза варфарина и полиморфизм генов *CYP2C9* и *VKORC1*

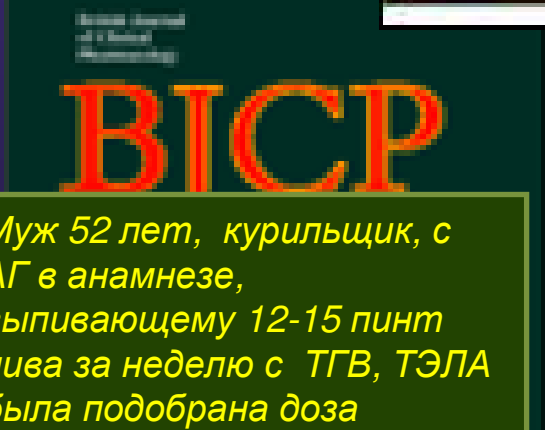




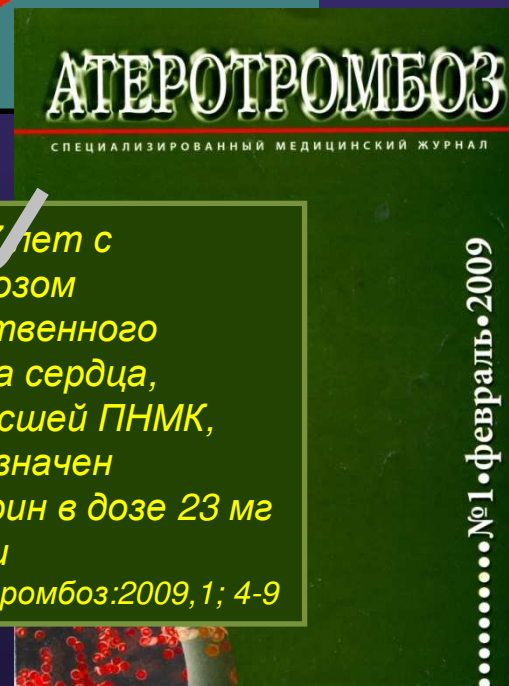
Жен 37 лет, после назначения сульфасалазина по поводу НЯК доза варфарина у которой увеличилась с 4,2мг до 10,7мг в сутки.
The Ann of Ph. 2000,11:1263-63



У муж, принимавшего варфарин в дозе > 20 мг в сутки был выявлен полиморфизм 383 T→G во 2-ом экзоне гена VKORC1
I JMS, 2008; 177:159-61



Муж 52 лет, курильщик, с АГ в анамнезе, выпивающему 12-15 пинт пива за неделю с ТГВ, ТЭЛА была подобрана доза варфарина 15мг
BJCP, 1998; 46(4): 343-346



Жен 37 лет с тромбозом искусственного клапана сердца, перенесшей ПНМК, был назначен варфарин в дозе 23 мг в сутки
Атеротромбоз:2009,1; 4-9

Аминокислотная замена	Доза варфарина
Val ²⁹ → Leu ¹	14 mg
Ala ⁴¹ → Ser ¹	16 mg
Arg ⁵⁸ → Gly ¹	32–36 mg
Val ⁶⁶ → Met ²	27–35 mg
Leu ¹²⁸ → Arg ^{1,3}	> 45 mg
Val ⁴⁵ → Ala ¹	Целевое МНО не достигалось
1. Rost, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. <i>Nature</i> 2004;427,537–41. 2. Harrington et al Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. <i>Thromb. Haemost.</i> 2005;93, 23–6. 3. Bodin et al A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2005; 3, 1533–1535	

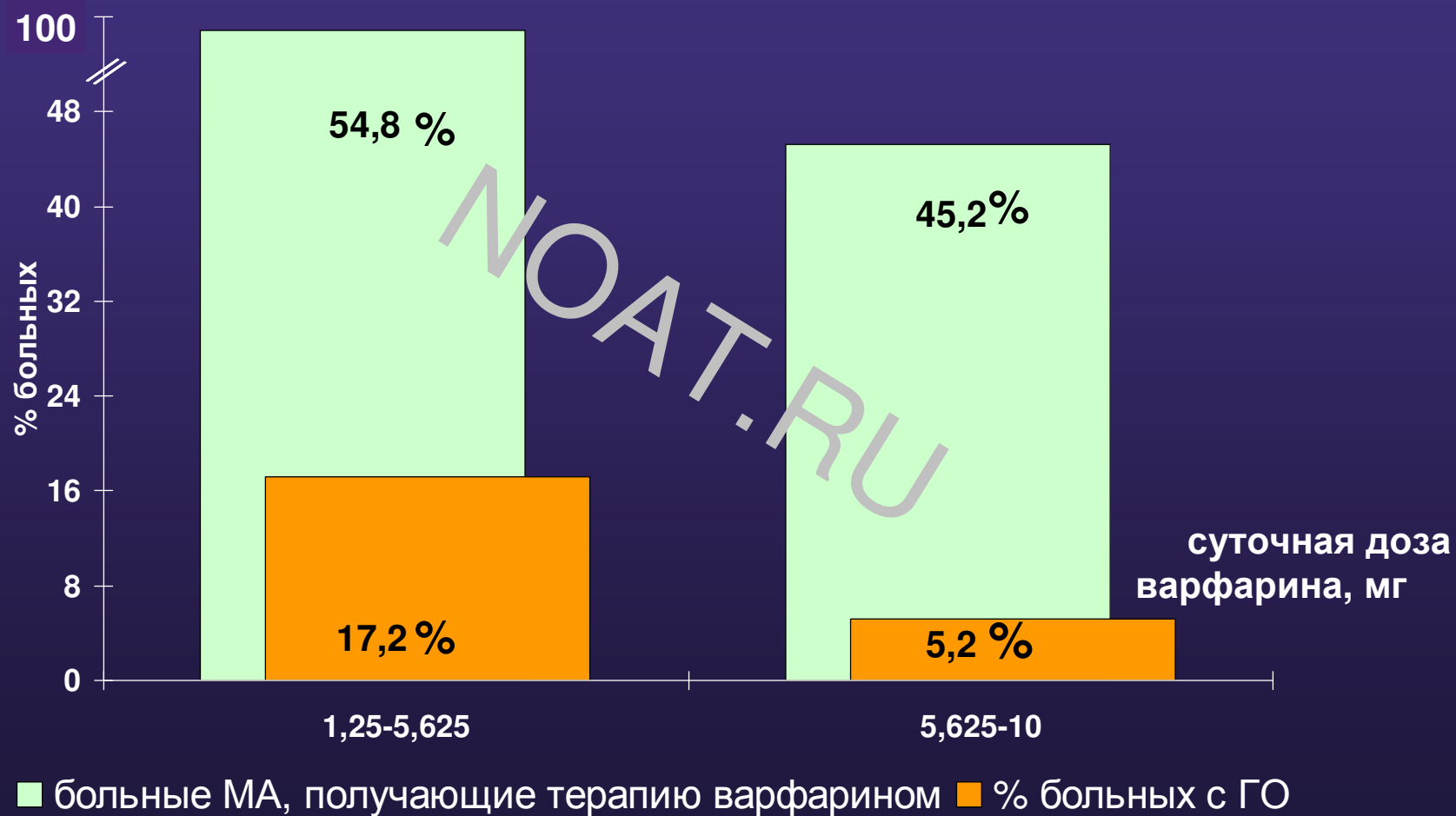
Муж 52 лет, ку
АГ в анамнезе,
12-15 пинт пива
DS: ТГВ, ТЭЛА
подобрана доза
15мг
ВЖСР, 1998; 46(4)

2009, 1; 4-9

.....№1-февраль-2009

Риск кровотечения обусловлено повышением МНО и состоянием потенциальных источников, а не дозой варфарина

ЧАСТОТА КРОВОТЕЧЕНИЙ И СУТОЧНАЯ ДОЗА ВАРФАРИНА



Как же обеспечить адекватную терапию варфарином?

Титровать дозу до достижения целевых значений МНО

ВАРФАРИН в РФ

(Варфарин Никомед,
Варфарекс Гриндекс,
Мареван Орионфарма)

2,5 мг

3 мг

5 мг



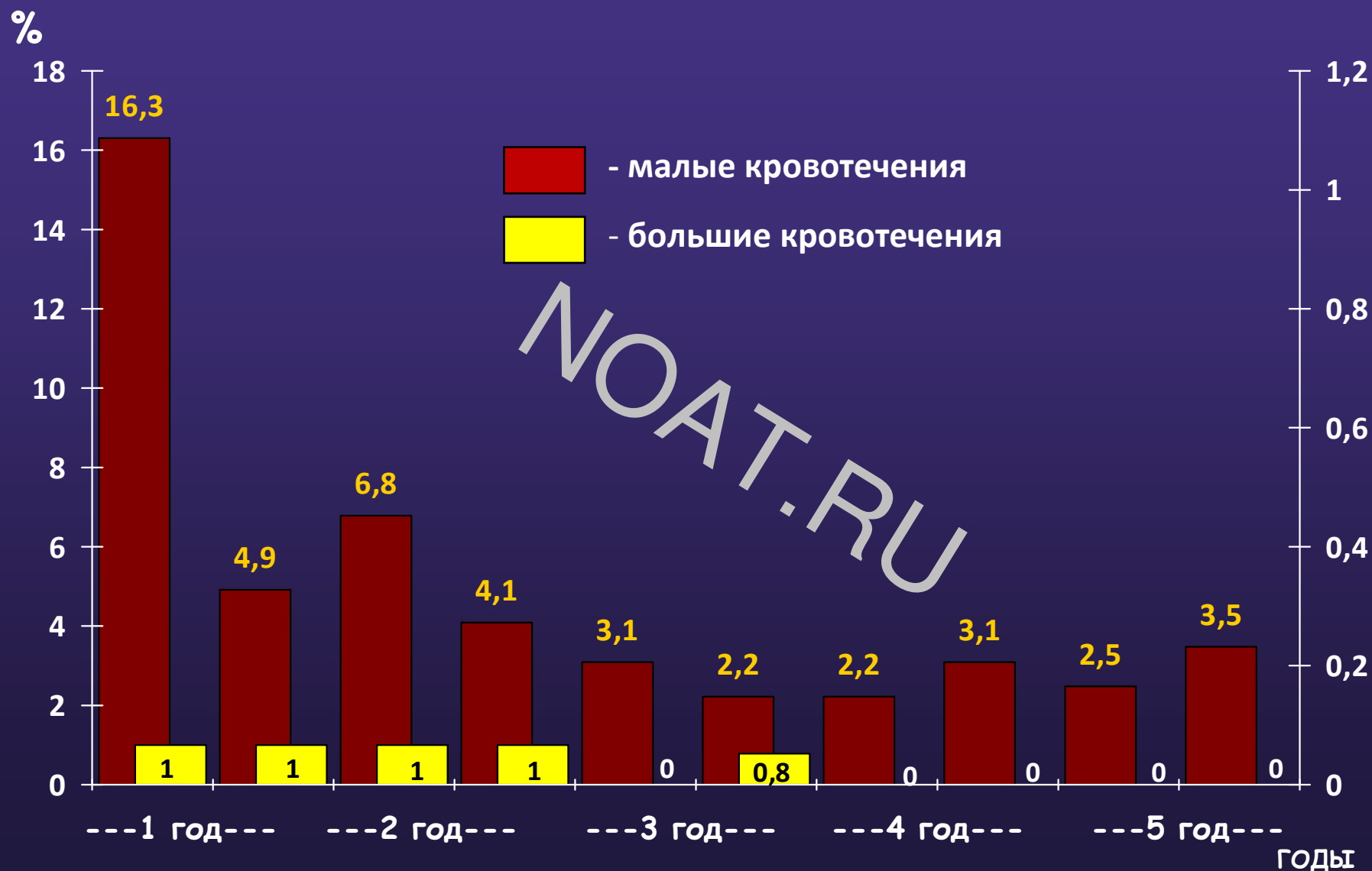
COUMADIN

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ

- чрезмерная гипокоагуляция
- пожилой возраст
- заболевания-потенциальные источники кровотечений
- взаимодействие с другими препаратами и инвазивными вмешательствами
- начало терапии АВК

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ АВК

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



КАК УМЕНЬШИТЬ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ В НАЧАЛЕ ТЕРАПИИ?

не использовать высоких стартовых доз. Не наращивать дозу быстро.

использовать меньшие стартовые дозы для отдельных категорий:

- *возраста больного более 70-ти лет*
- *больные с массой тела менее 60 кг*
- *больные с хронической почечной недостаточности*
- *при снижении уровня белка в плазме крови*
- *при явлениях печеночной недостаточности*
- *у больных в раннем послеоперационном периоде*

учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия:

- *амиодарон*
- *НПВС*
- *антибиотики*
- *комбинированная антитромботическая терапия*

Помнить, что кровотечений может быть первым маркером недиагностированного ранее новообразования

Существует генетическая повышенная чувствительность к АВК, которую невозможно определить по косвенным признакам

- Больной М., 60 лет с АГ, постоянной формой МА перед восстановлением синусового ритма
- Вес 72кг, в биохимическом и общем анализах крови отклонений нет
- Потенциальных источников кровотечений нет

день	1	3	5	6	8	10	17
МНО	1,0	1,5	1,9	1,9	2,3	2,5	2,4
Доза варфарина	5мг, 2 таб	6,125 мг ↑ на 1/2таб	6,25 мг 2,5таб	6,875 мг ↑ на 1/4таб	6,875 мг 2+3/4 таб	6,875 мг 2+3/4 таб	6,875 мг 2+3/4 таб

Использование стандартной схемы насыщения у больного, не имеющего потенциальных источников кровотечения и факторов, влияющих на метаболизм АВК, позволила подобрать индивидуальную дозу варфарина под контролем МНО без значимых колебаний МНО и геморрагических осложнений

- Больной Х., 73 лет после операции протезирования митрального клапана сердца, ХСН (NYHA II), начальной ХПН
- вес 79кг, в биохимическом анализе крови – креатинин 130ммоль/л, повышение в полтора раза печеночных ферментов (АСТ,АЛТ), общий билирубин 35ммоль/л
- Потенциальных источников кровотечений нет

день	1	3	5	6	7	8	10	11	12	14	16→18
МНО	1,2	1,9	3,5	4,7	4,2	3,5	2,8	2,1	1,8	2,4	2,6-2,4
Доза вар-фа-рина	5мг , 2 таб,	5мг , 2 таб,	0	0	0	0	0	2,5 мг 1 таб	2,5 мг 1 таб	2,5 мг 1 таб	2,5 мг 1 таб

**носовые
кровотечения**

- ХСН + ХПН + ↑печеночные ферменты + возраст>70лет + ранний послеоперационный период
- Необходимость использовать меньшие дозы (1-1,5 табл варфарина)
- Повышение МНО в начале лечения – носовые кровотечения - пропуск в приеме препарата и удлинение времени подбора дозы варфарина

- Больная А., 69 лет с длительным анамнезом АГ, постоянной формой МА, в анамнезе повторные ОНМК
- Вес 84кг, в биохимическом и общем анализах крови отклонений нет
- Потенциальных источников кровотечений нет

день	1	4	5	6	7	8	9	11	13	15→17
МНО	1,1	5,0	4,4	3,8	2,7	1,6		2,5	3,0	2,1-2,4
Доза варфарина	5мг 2 таб,	0	0	0	0	0	2,5 мг 1 таб	2,5 мг 1 таб	↓ до 1,8мг ¾ таб	1,8мг ¾ таб

носовые кровотечения
множественные подкожные
гематурия

Почему у больной, не имеющей факторов риска и потенциальных источников кровотечения, при использовании стандартной схемы насыщения на пятые сутки отмечалось чрезмерное повышение МНО и развитие малых геморрагий различной локализации?

Ретроспективно больной было проведено генетическое исследование, выявившее наличие полиморфизмов в генах CYP2C9 и VKORC1.

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

[Warfarin Dosing](#)
[Outcomes](#)
[Hemorrhage Risk](#)
[Patient Education](#)
[Contact Us](#)
[References](#)
[Glossary](#)
[About Us](#)

User:
Patient:
Version 17.4
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

генотип AA
(чувствительность
к варфарину)

аллельный
вариант
CYP2C9*2 *3

WARFARINDOSING

насыщающая доза 3,2мг,
поддерживающая доза
1,7мг

> [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 warfarin dose.*

Estimated therapeutic dose: 1.7 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.



(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.

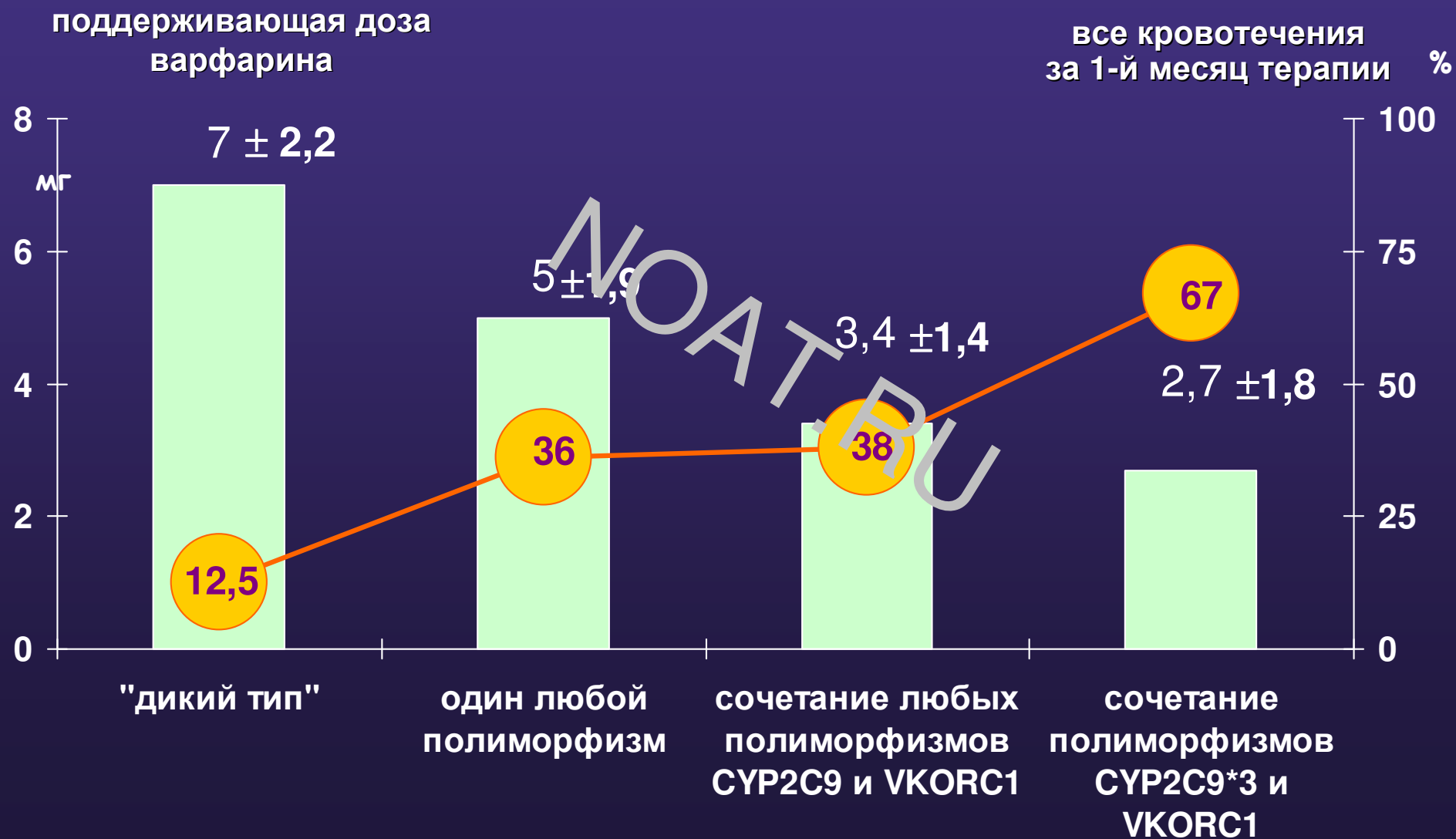
Recommendations

Расчетная доза, исходя из результатов фармакогенетического исследования-насыщающая доза 3,2мг и поддерживающая доза варфарина 1,7мг в сутки.

Подобранная путем стандартного эмпирического подхода доза варфарина 1,8 мг в сутки ценой развития чрезмерной антикоагуляции и кровотечений.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ CYP2C9 и VKORC1 НА ДОЗУ ВАРФАРИНА И РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ

Yu. Miheeva et al. Eur Heart J 2006, 27 (Abstract Suppl),382



Однако, даже при отработанной системе патронажа невозможно избежать развития кровотечений.

Так в нашем центре частота малых кровотечений у больных, длительно принимающих АВК составляет около 5-7% в год, из них большинство носят рецидивирующий характер.

Какие же больные наиболее уязвимы по риску развития кровотечений? Можно ли предсказать, предупредить этот риск?

КАК ПОВЫСИТЬ БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ?



ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ БОЛЬНОМУ О ВАРФАРИНЕ ?

- Варфарин повышает риск кровотечений. О развитии кровотечения необходимо срочно сообщить врачу.
- При развитии незначительной кровоточивости (десневые, носовое кровотечение, подкожные гематомы, изменение цвета мочи, кровь в кале при дефекации) необходимо проинформировать врача и пропустить прием варфарина.
- Существует лекарственные вещества, пищевые продукты, вещества растительного происхождения, взаимодействующие с варфарином.
- Важно информировать врача о приеме варфарина. При назначении любого нового препарата необходимо посоветоваться с врачом и при необходимости проконтролировать МНО через 3-4 дня от начала приема.
- Целесообразно придерживаться одинакового характера питания и не использовать витамины и пищевые добавки без консультации с врачом.
- Риск кровотечений возрастает при проведении любых вмешательств — стоматологических, офтальмологических, урологических процедур, биопсии, фиброскопии.
- Следует воздерживаться от употребления алкоголя.

Больная Ш. 67лет, наблюдается в ИКК с 1998 года

Больная в возрасте 40лет перенесла острый миокардит, после которого стали регистрироваться нарушения ритма и проводимости сердца (синусовая брадикардия, пароксизмы мерцания-трепетания предсердий, желудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии).

В 1991г (в возрасте 48 лет) по поводу синкоп имплантирован ЭКС в режиме VVVI. В 1998 г- реимплантация ЭКС, предыдущая система ЭКС не удалена.

В анамнезе у больной неоднократно были эпизоды тромбоза в системе подключичных вен, тромбоз в полости правого желудочка по ходу электрода ЭКС. В 2002 г перенесла ишемический инсульт.

По данным ЭхоКГ у больной отмечалось расширение правого желудочка, обоих предсердий при сохраненных нормальных размерах левого желудочка, трикуспидальная регургитация II.

На фоне назначения аценокумарола в 2003г у больной отмечалась макрогематурия. Аценокумарол был отменен.

У больной длительный анамнез железodefицитной анемии, генез которой до конца не был ясен.

По данным ЭГДС - гастрит, дуоденит.

Больная Ш. 67лет, наблюдается в ИКК с 1998 года

Больная относится к категории
пациентов высокого риска

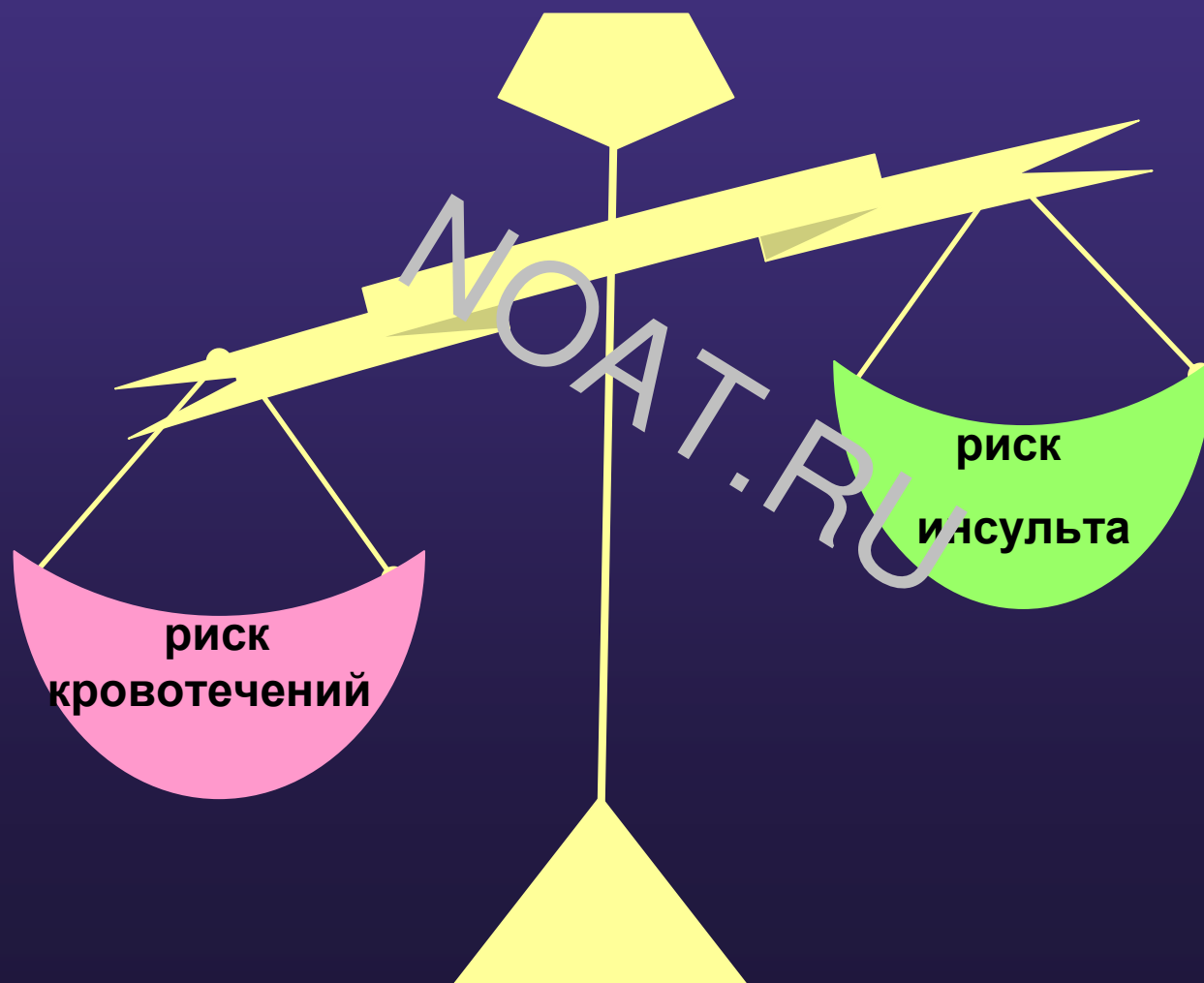
имея такие факторы риска недостаточность кровообращения в результате перенесенного миокардита, повторные тромбозы и ишемический инсульт в анамнезе

Больной показана
терапия антагонистами витамина К

Хроническая железодефицитная анемия (причина которой врачами не казалась достаточно ясной), гематурия на фоне терапии аценокумаролом откладывали вопрос о назначении варфарина.

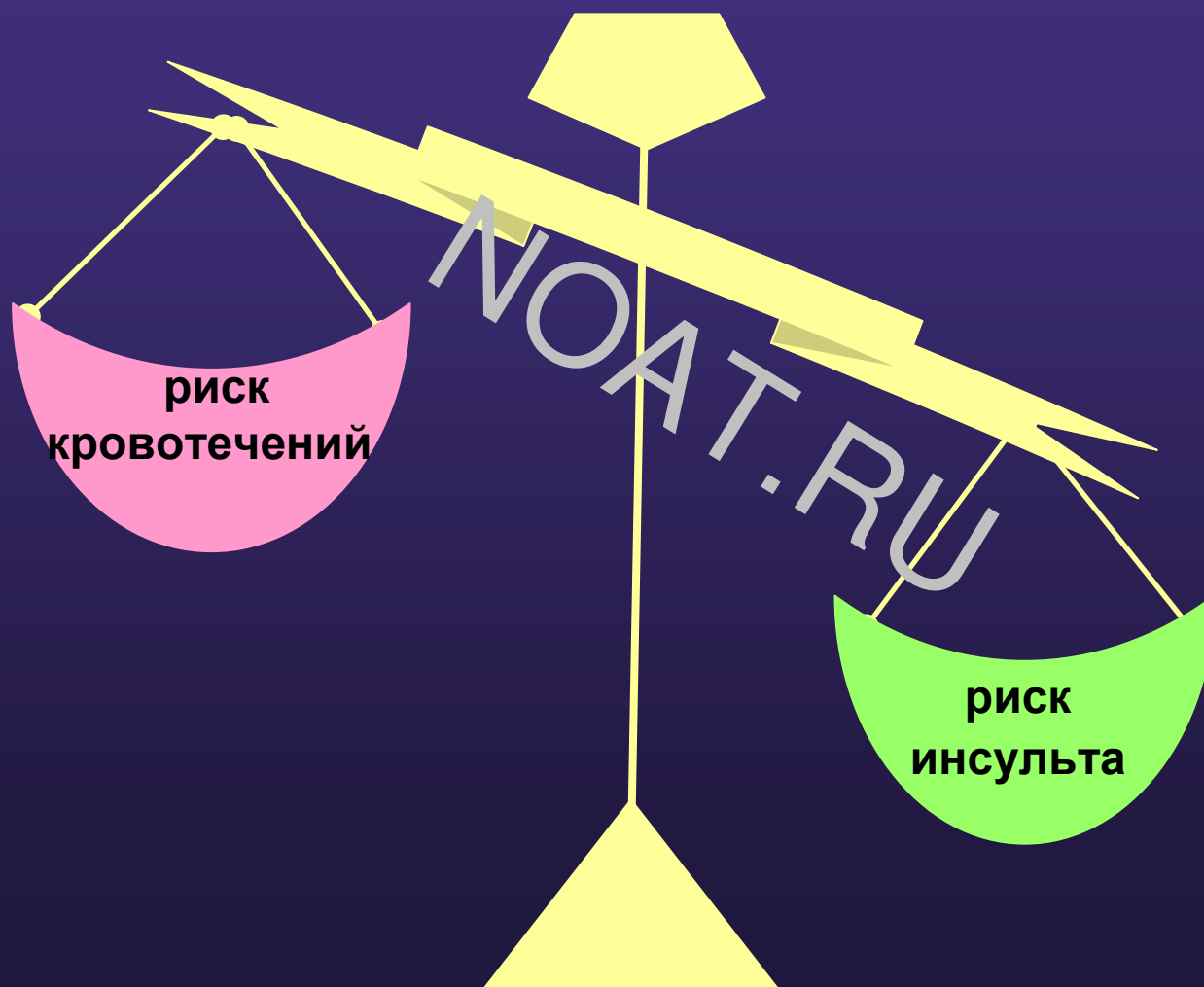
Больная Ш. 67лет, наблюдается в ИКК с 1998 года

В мае 2007 – больная перенесла ПНМК, спустя неделю - тромбозмболию в левую подколенную артерию. Проводилась тромбэктомия. В июле 2007 при госпитализации в КНЦ у больной по данным ЧПЭхоКГ – тромб в ушке левого предсердия, высокая степень СЭК.

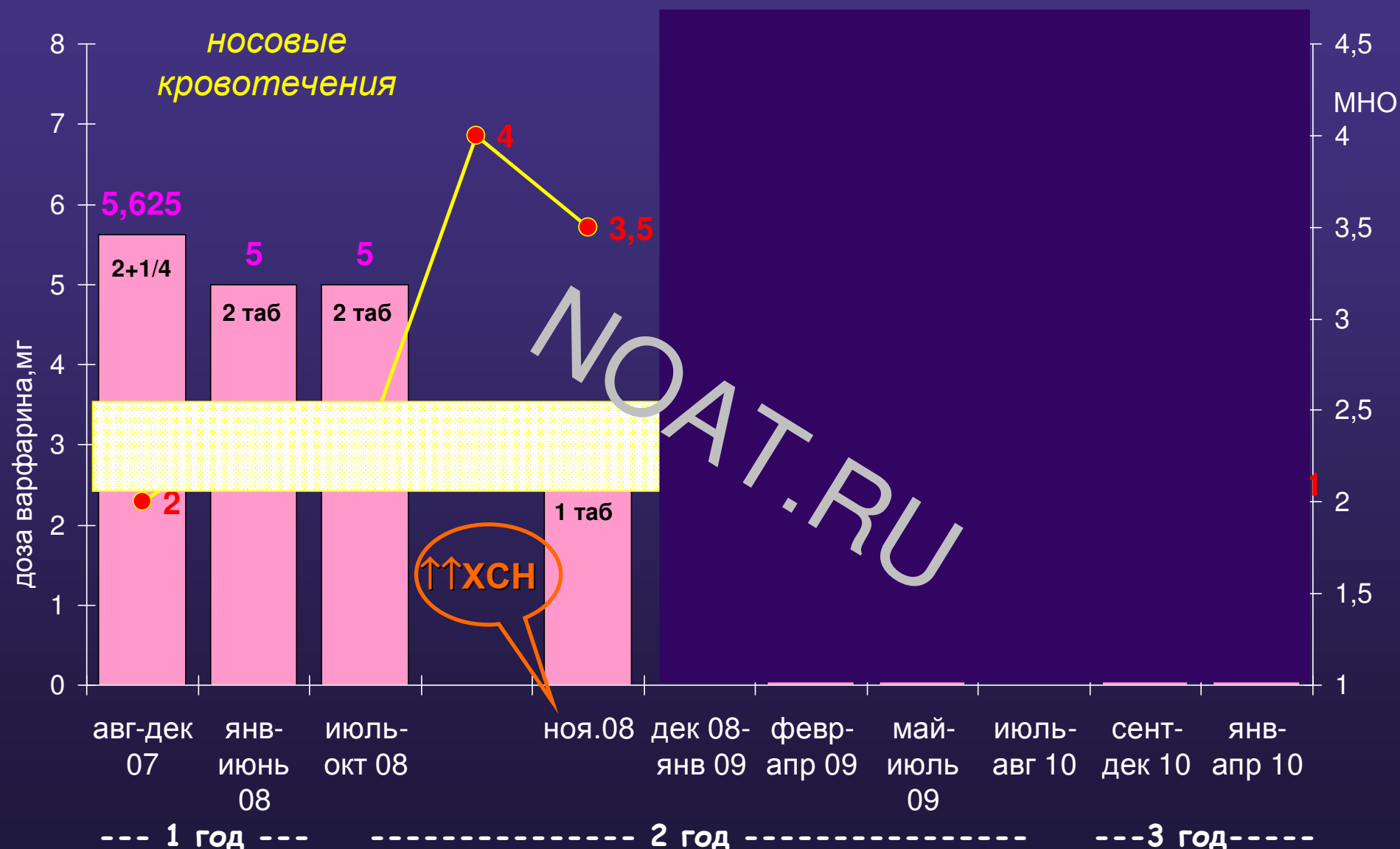


Больная Ш. 67лет, наблюдается в ИКК с 1998 года

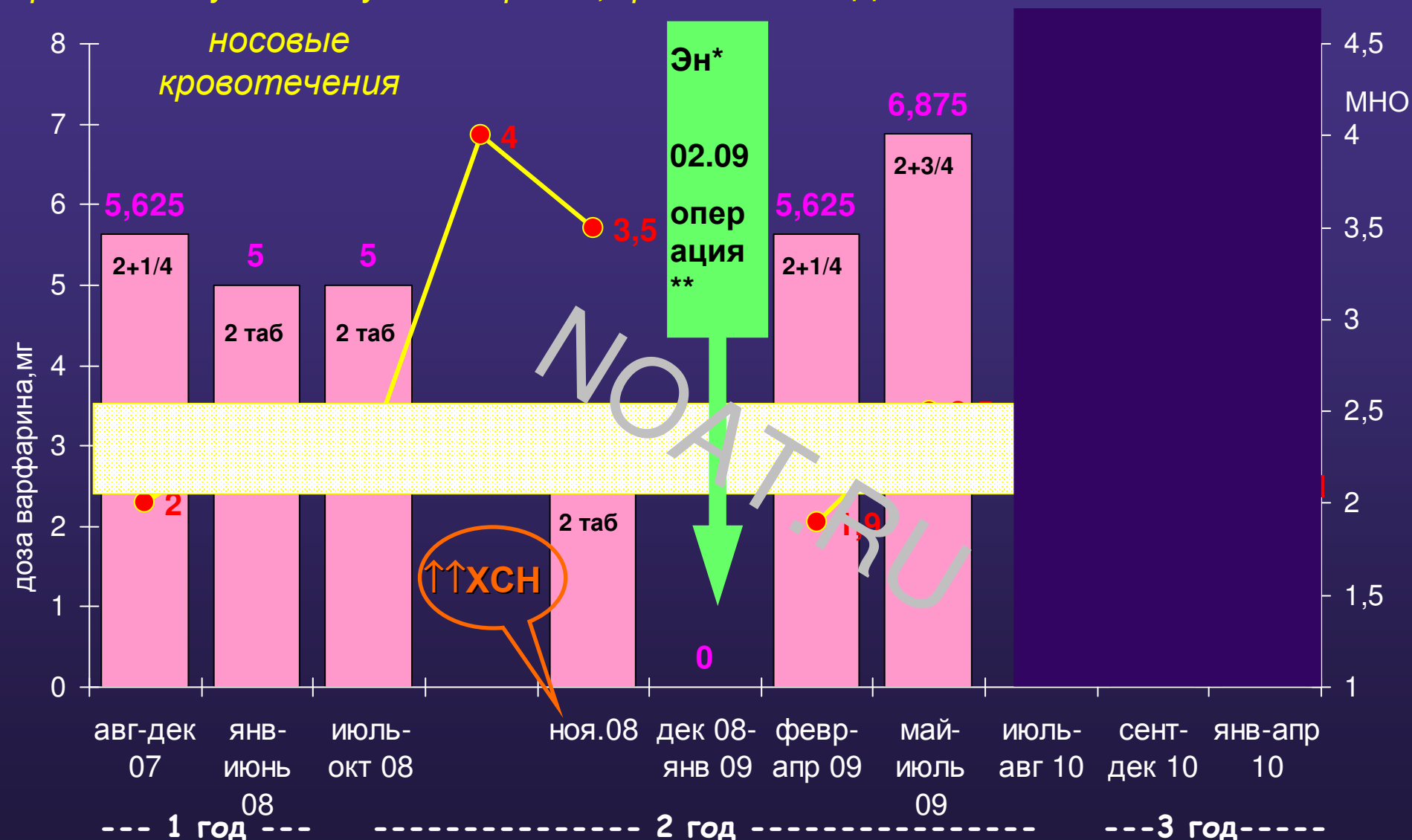
В мае 2007 – больная перенесла ПНМК, спустя неделю - тромбозмболию в левую подколенную артерию. Проводилась тромбэктомия. В июле 2007 при госпитализации в КНЦ у больной по данным ЧПЭхоКГ – тромб в ушке левого предсердия, высокая степень СЭК.



Больная Ш. 67лет, с ХСН с формированием недостаточности трикуспидального клапана III-IV ст в результате перенесенного миокардита и наличия в полости правого желудочка двух электродов, хронической ЖДА



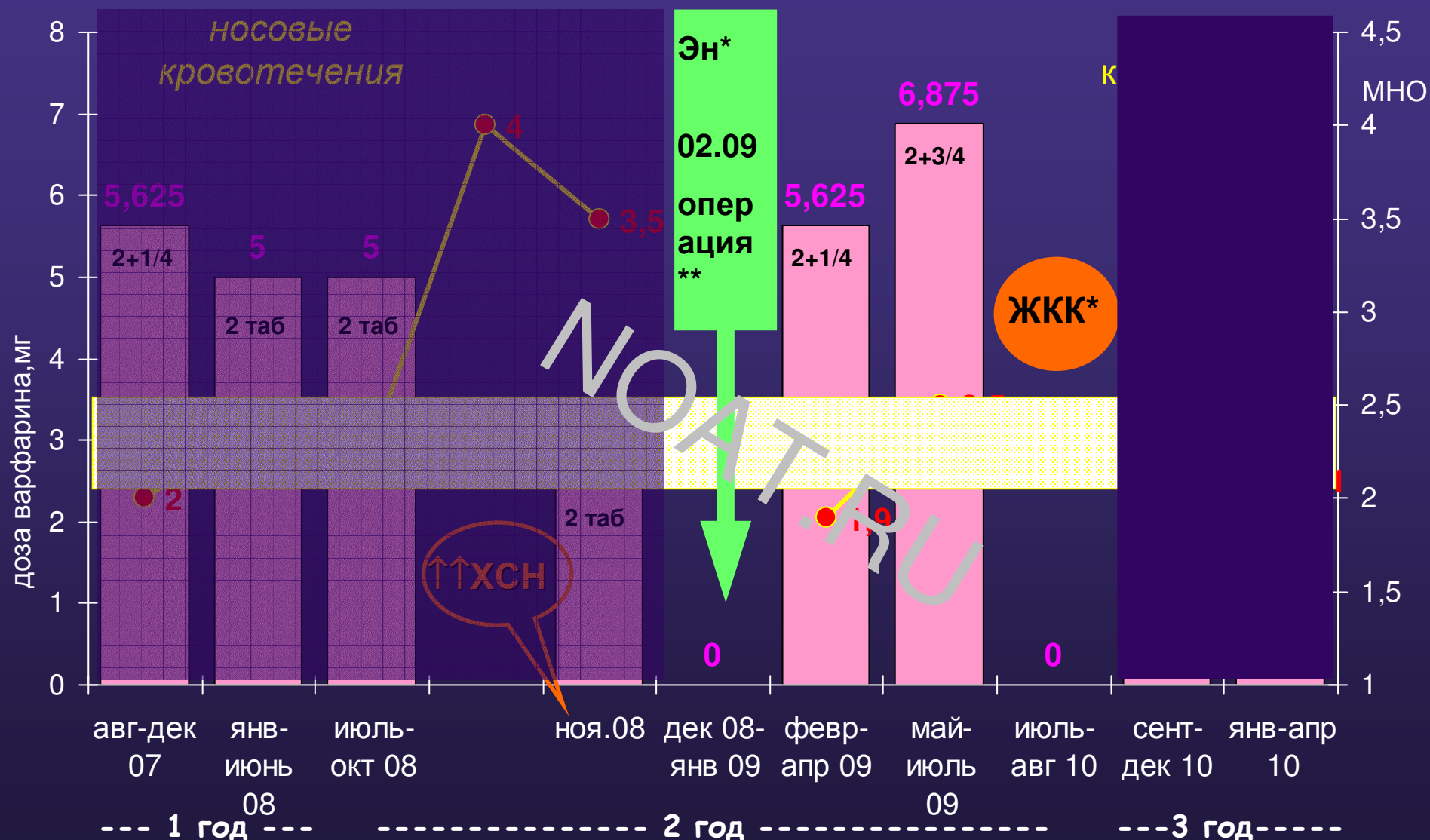
Больная Ш. 67лет, с ХСН с формированием недостаточности трикуспидального клапана III-IV ст в результате перенесенного миокардита и наличия в полости правого желудочка двух электродов, хронической ЖДА



Эн*-эноксапарин в дозе, рекомендованной для лечения венозного тромбоза

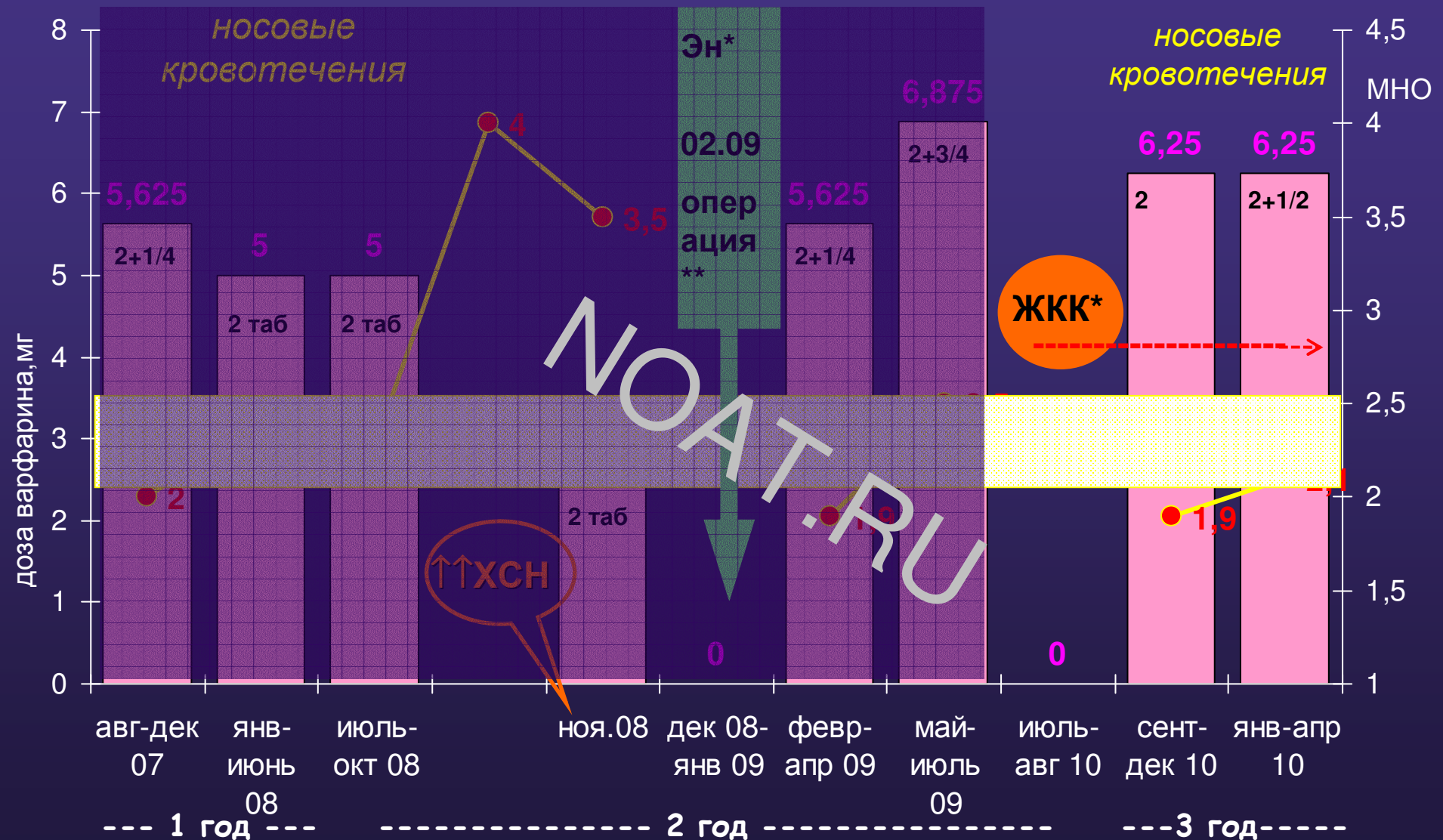
** - пластика трикуспидального клапана, удаление прежней системы и реимплантация ЭКС

Спустя пять месяцев после проведенной операции на фоне целевого диапазона МНО больная перенесла ЖКК, со снижением Hb до 7г/дл, потребовавшее переливания крови. По данным ЭГДС – выраженная контактная кровоточивость, другой патологии нет.

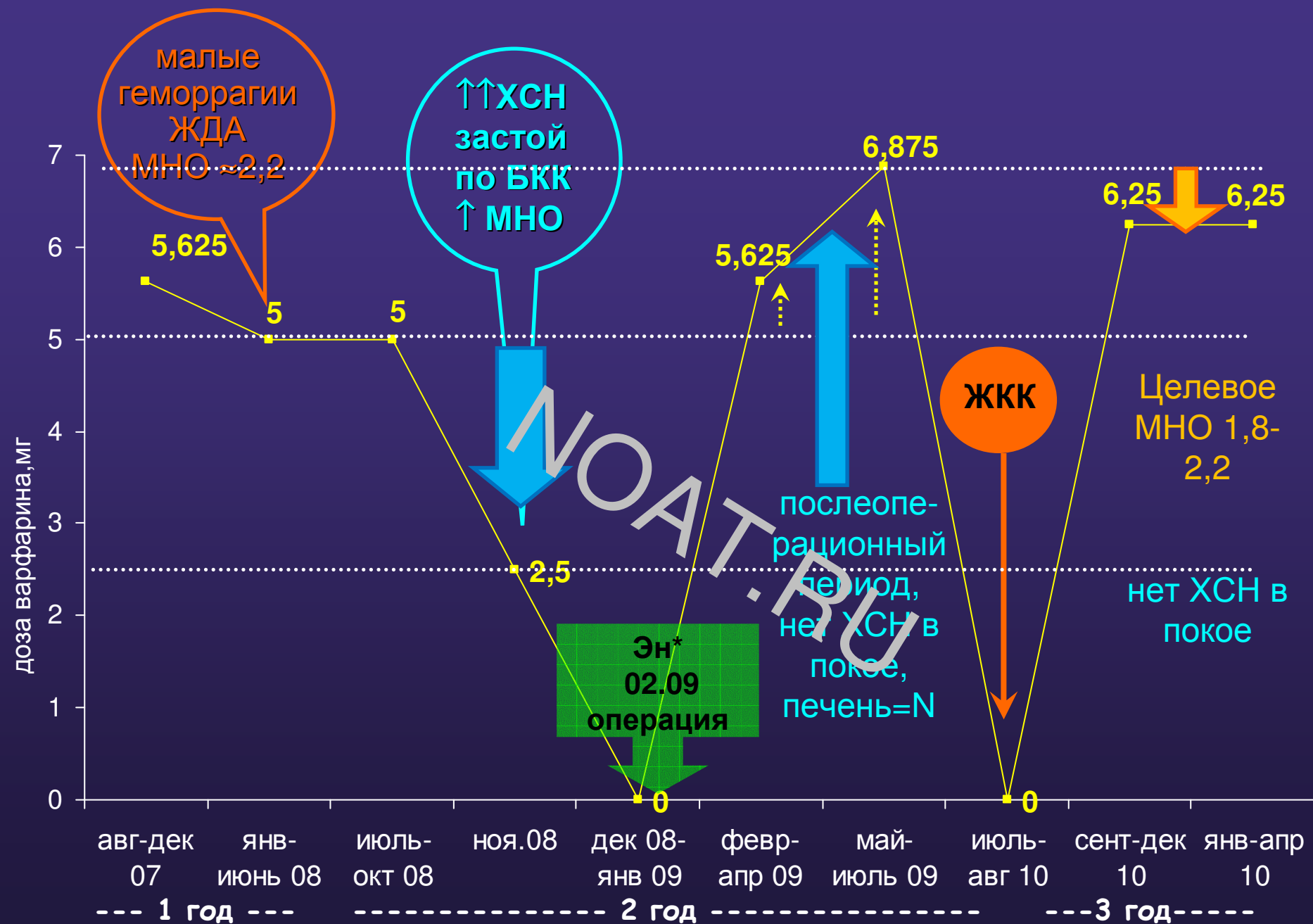


*-противоязвенная терапия ИПП, препаратами висмута, антацидами

По данным ЭГДС, проведенной через 1 месяц после ЖКК также отмечалась выраженная контактная кровоточивость слизистой желудка.
Через 2 месяца после ЖКК терапия варфарином была возобновлена.



*-противоязвенная терапия ИПП, препаратами висмута, антацидами



РЕЗЮМЕ

Несмотря на активную разработку новых пероральных антикоагулянтов, варфарин продолжает оставаться препаратом выбора для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике.

Терапия варфарином требует системы патронажа. Перед назначением варфарина необходимо тщательное обследование больного. Наблюдение за состоянием потенциальных источников кровотечения, регулярный контроль МНО позволяют сделать терапию варфарином более безопасной.

В настоящее время возможно определение генетической чувствительности к варфарину. При этом рутинный подбор варфарина на основании фармакогенетического тестирования всем больным не является оправданным.

Развитие первого эпизода малого кровотечения не является противопоказанием для возобновления антитромботической терапии. Вопрос о возобновлении терапии после большого кровотечения требует индивидуальной оценки соотношения риска и пользы.