

# В помощь практическому врачу

© Е. В. ГОРБУНОВА, 2013

УДК 615.273.53.03:616.126.3-089.28

## ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

*Е. В. Горбунова*

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово

*Проблемы антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца существуют по настоящий день, так как отсутствуют Национальные рекомендации и нет единого мнения о стратегии антикоагулянтной терапии у этой категории больных.*

*Проблемы связаны не только с различием лекарственного ответа варфарина в результате влияния внешних, внутренних и генетических факторов, но и с тромбозностью протезированных клапанов сердца. Применение фармакогенетического тестирования для выявления чувствительности к варфарину, использование портативных аппаратов для определения порогового уровня для наступления коагуляции не смогут решить поставленные проблемы без повышения приверженности к лечению и информированности в вопросах антикоагулянтной терапии не только врачей, но и пациентов.*

*Ключевые слова:* антикоагулянтная терапия, варфарин, протезированные клапаны сердца

### APPROACHES TO THE PRESCRIPTION OF ANTICOAGULANT THERAPY TO PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

*E. V. Gorbunova*

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

*The lack of National Recommendations and generally accepted strategy of anticoagulant therapy for patients with prosthetic heart valves are the main causes precluding the solution of this problem. The factors responsible for poor efficiency of current therapeutic modalities are heterogeneous response to warfarin, genetic diversity, and frequent thrombosis of prosthetic valves. Pharmacogenetic testing for the elucidation of susceptibility to warfarin, the use of portable apparatuses for the detection of threshold coagulation levels can not resolve the above problem without improvement of compliance with medical recommendations and awareness of anticoagulant therapy of both doctors and patients.*

*Key words:* anticoagulant therapy, warfarin, prosthetic heart valves

С проблемами антикоагулянтной терапии неоднократно сталкивается каждый практикующий врач. У пациентов с протезированными клапанами сердца имеются особенности, влияющие на назначение им варфарина, так как учитывается достижение целевого диапазона гипокоагуляции, характерного для каждого пациента с учетом наличия протезированного клапана сердца, факторов риска тромбоземболических осложнений (ТЭО) и индивидуальных особенностей фармакогенетической чувствительности к варфарину. В настоящее время фармакогенетический метод определения чувствительности к варфарину широко применяется в практической медицине [1]. Внедряются в практику обучающие программы для пациентов, направленные на повышение приверженности к лечению и информированности в вопросах назначения антикоагулянтной терапии, профилактики тромботических и геморрагических осложнений [2, 3].

Очевидно, что наиболее авторитетным источником информации для пациентов являются медицинские работники. Важно, чтобы врач или медицинская сестра, дающие совет пациенту, были хорошо информированы по вопросам применения антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца [4].

### Сравнительная характеристика протезированных клапанов

Искусственный клапан сердца состоит из корпуса и запирающего механизма. Различают механические

клапанные протезы с жестким запирающим механизмом и биологические протезы клапана с гибкими створками из тканей животных (свиной аортальный клапан или бычий перикард).

В настоящее время используются дисковые одно- и двустворчатые механические протезы. Различают каркасные и бескаркасные биологические протезы. Биологические протезы имеют ряд преимуществ, обусловленных наличием естественного трехстворчатого запирающего элемента биологической природы. Для них характерны близкие к естественным гемодинамические свойства, небольшие размер и масса, низкое сопротивление потоку крови, соответственно меньшая нагрузка на миокард, минимальная травматизация форменных элементов крови. Основным преимуществом является отсутствие необходимости в постоянном приеме антикоагулянтов [5].

Практикующие врачи должны быть информированы об отличительных характеристиках протезированных клапанов сердца, поскольку имеются особенности назначения антикоагулянтной терапии.

### Факторы, определяющие выбор стратегии гипокоагуляции

На настоящий момент отсутствуют Национальные рекомендации по антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца. В своей работе врачи российских кардиохирургических клиник используют рекомендации Американской коллегии кар-

## Рекомендуемое значение МНО в зависимости от типа протеза

Тип клапана сердца	Факторы риска ТЭО	
	отсутствуют	присутствуют
При механических протезах клапана сердца:		
аортальная	2,0—3,0	2,5—3,5
митральная	2,5—3,5	3,0—4,0
При биологических протезах клапана сердца:		
аортальная	2,0—2,5	2,5—3,0
митральная	2,5—3,0	3,0—3,5
трикуспидальная	2,5—3,0	3,0—3,5

диологов и Американской ассоциации сердца (2006, 2008) [6], однако нет единого мнения о стратегии антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца.

При назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать, какой именно имплантирован клапан (механический или биологический), его месторасположение (аортальная, митральная, трикуспидальная позиция). Известно, что наибольшей тромбогенностью обладает трикуспидальная позиция, при которой используются, как правило, биологические протезы. Наименьшей тромбогенностью характеризуется аортальная позиция, промежуточной — митральная. При определении рекомендуемого значения МНО (Международное нормализованное отношение) необходимо учитывать факторы риска ТЭО, к которым относятся фибрилляция предсердий (ФП), предшествующие тромбозы в анамнезе, дисфункция левого желудочка, состояние гиперкоагуляции.

Наличие факторов риска ТЭО диктует необходимость достижения более высоких значений МНО. Отсутствие факторов риска, напротив, допускает возможность более низких значений МНО (см. таблицу).

Наличие факторов риска ТЭО обуславливает более высокое значение МНО при большей суточной дозе варфарина, однако, если имеются противопоказания для увеличения суточной дозы варфарина, можно дополнительно назначить аспирин в дозе 75—100 мг/сут. При биологических клапанах сердца без факторов риска ТЭО через 3 мес после операции отменяют варфарин и назначают аспирин в дозе 75—100 мг/сут. При наличии факторов риска ТЭО продолжают терапию варфарином. Если при адекватной антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца возникают ТЭО, необходимо увеличить суточную дозу варфарина или дополнительно назначить аспирин в дозе 75—100 мг/сут. Выбор стратегии гипокоагуляции при хирургической коррекции пороков сердца определяется характерологическими особенностями имплантата и наличием факторов риска ТЭО.

### Протезированные клапаны и фибрилляция предсердий

Одним из наиболее распространенных видов аритмий является ФП, которая встречается приблизительно у 79% пациентов с пороками митрального клапана (МК), приводит к увеличению числа ТЭО и прогрессированию сердечной недостаточности [7].

Для профилактики ФП при поражении МК существенное значение имеет раннее проведение хирургической коррекции порока, но и после операции ФП развивается в 35—80% случаев, осложняя течение послеоперационного периода [8]. В настоящее время для коррекции митрального порока МК в сочетании с ФП проводятся одно-

моментно протезирование клапана и радиочастотная абляция легочных вен (процедура «Лабиринт»), что создает условия для эффективного восстановления и удержания синусового ритма с последующей отменой варфарина при наличии биологических протезов клапанов сердца.

Для восстановления синусового ритма после операции по показаниям проводится плановая электроимпульсная терапия. Наличие синусового ритма и отсутствие других факторов риска при механическом клапане сердца позволяет придерживаться меньшего значения МНО, а при биологическом клапане сердца возможна отмена варфарина, что является одним из важных преимуществ биологического протезирования.

При рецидиве ФП после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт» у пациентов с биологическим протезом клапана сердца в настоящее время выполняются, в том числе и в нашей клинике, катетерные радиочастотные абляции ФП. Применение биологических протезов в митральной позиции позволяет, не опасаясь дисфункции протеза, выполнять катетерную радиочастотную абляцию и отменять антикоагулянтную терапию при восстановлении сократительной способности левого предсердия.

### Лабораторный контроль варфаринотерапии

Единственным доказанным способом контроля варфаринотерапии является протромбиновый тест с определением МНО [8]. При простоте выполнения протромбинового теста оценка его результатов представляет собой серьезную проблему, так как показатели протромбинового времени, определенные в одном образце крови в разных лабораториях, могут существенно различаться, поскольку используются различные тромбопластины [9, 10]. Важно, чтобы пациенты проводили определение МНО в одной и той же лаборатории, соответствующей стандартам качества. Не менее важным является получение результата МНО именно в день забора крови, чтобы своевременно провести коррекцию суточной дозы варфарина в обычное для приема препарата время.

Использование портативных аппаратов для самостоятельного измерения МНО позволяет пациентам регулярно и качественно контролировать состояние свертывающей системы на фоне приема варфарина. Доказано, что применение портативных аппаратов — коагулометров повышает приверженность к лечению и уменьшает частоту возникновения геморрагических осложнений и ТЭО [11, 12], улучшает качество жизни больных с протезированными клапанами сердца [13].

### Фармакогенетическое тестирование

В настоящее время повышение качества терапии варфарином становится приоритетной задачей. С этих позиций фармакогенетическое тестирование как основа персонализационной медицины является наиболее перспективным методом обследования. Использование фармакогенетического тестирования способствует уменьшению сроков подбора дозы варфарина, снижению в 3 раза частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, в 4,5 раза частоты возникновения кровотечений [14], а также на 43% уменьшает количество госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений [15].

По результатам фармакогенетического тестирования можно рассчитать начальную дозу варфарина с помощью программы, размещенной на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org). Применение алгоритмов дозирования варфарина позволяет практическому врачу в реальных клинических условиях, интерпретируя результаты фармакогенетического тестирования, рекомендовать пациенту эффективную и безопасную дозу варфарина [1, 16].

Наибольший вклад в вариабельность чувствительности к варфарину вносят полиморфные варианты гена

цитохрома P<sub>450</sub> CYP2C9 (*CYP2C9*) и гена субъединицы 1 витамина К-эпоксидредуктазы (*VKORC1*) [17].

Ген *CYP2C9* кодирует основной фермент биотрансформации варфарина [18]. В российской популяции полиморфные варианты гена *CYP2C9*, ассоциированные с чувствительностью к варфарину, выявлены у 32% больных. Необходимая ежедневная доза варфарина у носителей аллелей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* существенно ниже, а терапевтический эффект достигается значительно быстрее, чем у пациентов, не несущих данных аллельных вариантов. Для проведения эффективной и безопасной терапии варфарином у больных с генотипом *CYP2C9\*1* начальная суточная доза варфарина должна составлять 5,0 мг, с генотипом *CYP2C9\*2* — 3,75 мг, у больных с генотипом *CYP2C9\*3* — 2,5 мг [19, 20].

Варфарин оказывает антикоагулянтное действие посредством вмешательства в циклическое преобразование витамина К и его эпоксида. Антикоагулянт блокирует фермент витамин К-эпоксидредуктазу, связываясь с субъединицей 1 комплекса (*VKORC1*), тем самым влияя на синтез факторов свертывания, приводит к замедлению процессов коагуляции крови. Определенные мутации в гене *VKORC1* ассоциируются с дефицитом фермента и могут повлечь за собой неадекватность терапии варфарином. Полиморфные варианты гена *VKORC1* объединены в 2 гаплогруппы — А и В. Для достижения клинического эффекта у носителей вариантов, относящихся к гаплогруппе В, требуется более высокая дозировка варфарина. Средняя суточная доза варфарина для генотипа А/А составляет 2,7 мг, А/В — 4,9 мг, В/В — 6,2 мг. Следует отметить, что при генотипе В/В гена *VKORC1* для достижения терапевтического значения МНО требуется более высокая доза варфарина, поскольку в этом случае наблюдается резистентность к лекарственному препарату [21].

Генетические факторы в виде полиморфных вариантов генов белков биотрансформации (*CYP2C9*) и генов, кодирующих молекулы-мишени (*VKORC1*), влияют на эффективность и безопасность непрямым антикоагулянтов. Определение генетических маркеров чувствительности к варфарину может быть оправдано перед началом терапии и существенно уменьшает риск осложнений антикоагулянтной терапии. Применение методов фармакогенетического тестирования для персонализированного выбора режима дозирования варфарина позволяет прогнозировать оптимальную дозу препарата [1, 16, 22].

### Особенности дозирования варфарина

В послеоперационном периоде по мере восстановления перистальтики кишечника пациентов переводят с гепарина на варфарин. Без использования метода фармакогенетического тестирования начало терапии варфарином предусматривает назначение насыщающей дозы 5 мг в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы, ориентируясь на достигнутый уровень МНО. Проведение фармакогенетического тестирования в предоперационном периоде позволяет врачу назначить оптимально подобранную дозу варфарина [5].

В клиниках, в которых применяют фармакогенетические методы, осуществляется подбор дозы варфарина, как правило, 1 раз в 2—3 дня. После определения МНО в пределах целевого диапазона дважды доза варфарина считается подобранной, далее контроль МНО осуществляется 1 раз в месяц. Известно, что в случае повышения МНО до 5 необходимо снизить суточную дозу варфарина. Следует пропустить 1—2 дозы варфарина при значении МНО от 5 до 9. Колебания значений МНО могут быть связаны с пищевым и лекарственным взаимодействием, влияющих на систему цитохрома P-450 [9, 23].

В первые 3—6 мес после перенесенной кардиохирургической операции нередко наблюдаются колебания МНО без изменения дозы варфарина, диеты и сопутству-

ющей фармакотерапии, поскольку происходит восстановление функции печени после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения, что требует коррекции суточной дозы варфарина [5].

Не следует забывать, что риск возникновения кровотечений возрастает при выполнении любых инвазивных вмешательств, перед проведением которых необходимо за 48 ч при низком риске тромбоза (биологический протез) уменьшить суточную дозу варфарина до значения МНО 1,5. При высоком риске тромбоза (механический клапан с фактором риска ТЭО) рекомендуется снизить суточную дозу варфарина до значения МНО 2. При отсутствии признаков кровотечения после процедуры возобновляется прием варфарина в течение 24 ч. При полостных оперативных вмешательствах проводится отмена непрямым антикоагулянтов с переходом на терапию гепарином [24].

Наш опыт назначения варфарина при нестабильном значении МНО показывает, что эффективным является назначение антикоагулянта с расчетом его недельной дозы. В зависимости от выявленной динамики роста или снижения значений МНО рекомендуется каждые 1—2 дня уменьшать или увеличивать суточную дозу варфарина. Правильно подобрать суточную дозу поможет анализ данных в дневнике приема варфарина, который должны вести все пациенты во избежание развития осложнений антикоагулянтной терапии.

### Осложнения терапии варфарином: тромбоз и кровотечение

Основную опасность для жизни больных с искусственными клапанами сердца составляют ТЭО, источником которых являются тромбы, образующиеся на поверхности протеза клапана. Риск тромбоза искусственного клапана — жизнеугрожающего осложнения — без терапии непрямыми антикоагулянтами достигает 8—22% в год [25]. Назначение варфарина позволяет уменьшить риск тромбозов на 75% [26], поэтому при установке механических протезов клапанов сердца антагонисты витамина К обязательны и не могут быть заменены аспирином. Исключение составляют больные с биологическими протезами без факторов риска ТЭО, длительность терапии варфарином у которых составляет 3 мес.

При неадекватной антикоагулянтной терапии наряду с тромбозами и тромбоземболиями возникают геморрагические осложнения. Ежегодная частота больших кровотечений на фоне лечения варфарином составляет от 0,2 до 5,2%. В их структуре частота фатальных кровотечений колеблется от 0,07 до 0,7%. Малые кровотечения возникают гораздо чаще. Среди всех пациентов, принимающих варфарин, около 15% испытали хотя бы один эпизод небольшого кровотечения в год [26]. Основными факторами риска геморрагических осложнений следует считать степень гипокоагуляции, пожилой возраст, пищевые и лекарственные взаимодействия, генетически обусловленную чувствительность к варфарину.

Тактика врача при бессимптомном повышении МНО и развитии кровотечений определяется степенью гипокоагуляции, наличием потенциальных источников кровотечений и необходимостью инвазивных вмешательств. Рекомендуется отмена антикоагулянта, пероральное назначение фитоменадиона (витамина К1), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного фактора VII, свежезамороженной плазмы. К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену варфарина и введение свежезамороженной плазмы. Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина К1 [9].

Таким образом, практикующий врач перед назначением антикоагулянтной терапии пациенту с протезированными клапанами сердца должен учитывать, какой

именно имплантирован протез (механический или биологический), его месторасположение, наличие факторов риска ТЭО. При наличии ФП необходимо рассмотреть возможность устранения тахикардии — одного из основных факторов риска ТЭО. В клиниках, в которых проводится фармакогенетическое тестирование с целью

профилактики осложнений антикоагулянтной терапии, необходимо определять эффективную и безопасную дозу варфарина [16], а также осуществлять профилактическую работу среди пациентов в виде индивидуальной беседы или групповых занятий в школе больных с протезированными клапанами сердца [2].

#### Сведения об авторах:

**ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово**

Горбунова Елена Владимировна — канд. мед. наук., ст. науч. сотр. лаб. нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний; e-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сычев Д. А., Антонов И. М., Загребин С. В. и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии. Рационал. фармакотер. в кардиол. 2007; 2: 59—66.
2. Горбунова Е. В., Горшкова Т. В., Макаров С. А. и др. Первые результаты внедрения обучающей программы для пациентов с протезированными клапанами сердца. Медицина в Кузбассе 2011; 3: 35—39.
3. Воробьева Н. А., Рогозина А. С., Лепехина Ю. А., Зайцева С. А. Опыт работы первой школы антикоагулянтной терапии для пациентов. Глав. мед. сестра 2011; 12: 25—32.
4. Breukink-Engbers W. G. Monitoring therapy with anticoagulants in the Netherlands. Semin. Thromb. Hemost. 1999; 25: 37—42.
5. Журавлева И. Ю., Рутковская Н. В., Одаренко Ю. Н., Горбунова Е. В. Основные принципы ведения пациентов с искусственными клапанами сердца: Метод. рекомендации. Кемерово; 2011.
6. Рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с протезированными клапанами сердца. Кардиология 2010; 11, прил.
7. Ивлева О. В. Оценка процессов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с синусовым ритмом и постоянной формой фибрилляции предсердий до и после протезирования митрального клапана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
8. Кропачева Е. С., Панченко Е. П. Основы терапии антагонистами витамина К для практикующих врачей. Рус. мед. журн. 2009; 8: 507—513.
9. Лаблюк Н. Ф. Влияние фибрилляции предсердий на результаты протезирования митрального клапана и качество жизни больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Курск; 2003.
10. Терещенко С. Н., Буланова Н. А. Анти тромботическое лечение фибрилляции предсердий: Метод. рекомендации. М.: РКИ Северо пресс; 2004.
11. Eitz T., Schenk S., Fritzsche D. et al. Self-control of international normalized ratio helps reduce the risk of thromboembolic complications after heart valve replacement. Ann. Thorac. Surg. 2008; 85: 949—955.
12. Thompson J. L., Sundt T. M., Sarano M. E. et al. Guidelines for self-controlling of international normalized ratio after mechanical heart valve implantation. Ann. Thorac. Surg. 2008; 85: 2046—2050.
13. Soliman Hamad M. A., Eekelen E., Agt T., Straten A. H. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009; 35: 265—269.
14. Сычев Д. А., Антонов И. М., Игнатьев И. В. и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования. Кардиология 2010; 5: 42—46.
15. Epstein R. S., Moyer T. P., Aubert R. E. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 2804—2812.
16. Сычев Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. Качеств. клин. практ. 2011; 1: 3—10.
17. Wadelius M., Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. Pharmacogenom. J. 2007; 7: 99—111.
18. Aithal G. P., Day C. P., Kesteven P. J., Daly A. K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet 1999; 353: 717—719.
19. Бокарева И. Н., Попова Л. В., Козлова Т. В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: ООО «Мед. информ. агентство»; 2009.
20. Лечение оральными антикоагулянтами: Метод. рекомендации. М.: ГОУ ВПО «МГМСУ РосЗДРАВА», М.: ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова; 2009.
21. Rieder M., Reiner A., Gage B. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 2285—2293.
22. Ferder N. S., Eby C. S., Deych E. A. et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. J. Thromb. Haemost. 2010; 8: 95—100.
23. Holbrook A. M., Pereira J. A., Labiris R. A. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 1095—1106.
24. Дземешкевич С. Л., Панченко Е. П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. Рус. мед. журн. 2001; 10: 427—430.
25. Hirsh J., Fuster V., Ancell J., Halperin J. L. ACC/AHA/ Foundation guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692—1711.
26. Levine M., Raskob G., Landefeld C. S., Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1998; 114: 511—523.

Поступила 20.04.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.127-005.4-089-053.9

## ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

*И. А. Борисов, А. С. Рудаков, А. Н. Блеткин, М. Ю. Уйманова, О. С. Новосельцев, В. В. Далинин, А. П. Дулин*

Московский учебно-научный клинический центр им. П. В. Мандрыка, Москва

*Рассмотрены современные вопросы оказания эффективной медицинской помощи лицам старческого возраста, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, на базе собственного опыта хирургического лечения.*

*Подробно описаны клиническая характеристика пациентов и сопутствующая патология этой возрастной группы, тактика и объем кардиохирургического лечения, послеоперационный период. В статье уделяется место сравнению*