

БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СТАБИЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ

Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко

Институт клинической кардиологии ФГУ РК НПК Росздрава, Москва

Контакты: Екатерина Станиславовна Кропачева katekrab@list.ru

На сегодняшний день с позиций медицины, основанной на доказательствах, варфарин является препаратом первой линии в профилактике тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. Разработанные алгоритмы инициации терапии и титрования дозы для определения индивидуальной поддерживающей дозы под контролем международного нормализованного отношения являются основой безопасности терапии. Возможность учесть как наследственные, так и приобретенные факторы, определяющие стабильность антикоагуляции, повышает приверженность врачей и пациентов терапии непрямыми антикоагулянтами.

Ключевые слова: *варфарин, мерцательная аритмия, международное нормализованное отношение, фармакогенетическое тестирование*

SAFETY OF LONG-TERM WARFARIN THERAPY: ALGORITHMS OF TREATMENT AND DETERMINANTS OF ANTICOAGULATION STABILITY

Ye.S. Kropacheva, Ye.P. Panchenko

*Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Russian Agency for Health Care, Moscow*

Warfarin is today a first-line drug in the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation in the context of evidence-based medicine. The developed algorithms of initiation of therapy and dosage titration for the determination of an individual maintenance dose by using the international normalized ratio are the basis for safe therapy. Both hereditary and acquired anticoagulation determinants being kept in mind enhance the adherence of physicians and patients to indirect anticoagulant therapy.

Key words: *warfarin, atrial arrhythmia, international normalized ratio, pharmacogenetic testing*

Варфарин — препарат выбора в профилактике тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией

Варфарин остается «золотым стандартом» в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий (ФП) без поражения клапанов сердца, препаратом, позиции которого остаются незыблемыми уже более 10 лет со времени проведения крупных рандомизированных исследований [1–5]. Тромбоэмболические осложнения в мозговые и системные артерии являются основной причиной инвалидизации и смерти больных ФП. Источником тромбоэмболий (ТЭ) у больных ФП в большинстве случаев является тромбоз ушка, реже полости левого

предсердия, а патогенез тромбоэмболических осложнений при ФП связан со стазом крови в левом предсердии и его ушке, системной и локальной активацией свертывания крови. Успех терапии непрямыми антикоагулянтами (НАКГ) обусловлен направленностью их действия — снижением ключевого фермента свертывания крови тромбина за счет снижения синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания. Эффективность НАКГ можно объяснить снижением тромбинемии, а также возможным влиянием на эндогенный фибринолиз.

Возможно, именно с высокой тромбинемией, а также близостью строения тромба в ушке лево-

го предсердия к истинному венозному тромбозу связана неудача антитромбоцитарной терапии у больных ФП. Монотерапия аспирином не является первой линией в профилактике ТЭ и показана больным без факторов риска тромбоэмболических осложнений, а также при наличии противопоказаний к назначению НАКГ [6]. Неудача постигла и комбинированную терапию двумя антитромбоцитарными препаратами — клопидогрелом и аспирином. Как было показано в исследовании ACTIVE-W, частота сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП высокого риска была достоверно ниже у больных, принимавших комбинацию клопидогрела с аспирином по сравнению с варфарином (под контролем международного нормализованного отношения — МНО; 2,0—3,0) [7].

Сравнение эффективности перорального ингибитора тромбина ксимелагатрана с варфарином в отношении профилактики инсульта у больных ФП без поражения клапанов сердца проводилось в двух крупномасштабных исследованиях SPORTIF III и SPORTIF V [8]. Отдельный анализ результатов каждого исследования и их объединенный анализ продемонстрировали эффективность ксимелагатрана, сравнимую с эффективностью варфарина. Однако несмотря на это, препарат не был разрешен для клинического применения.

Исследования эффективности и безопасности других пероральных ингибиторов тромбина, ингибиторов фактора X, способных стать альтернативой рутинному назначению варфарина, проводящиеся в настоящее время, представляют несомненный интерес, учитывая, что данные препараты не требуют регулярного лабораторного контроля МНО и принимаются в фиксированной дозировке. Данное направление является, несомненно, перспективным, однако его практические результаты — вопрос будущего.

Обновленные рекомендации по профилактике ТЭ у больных ФП

На сегодняшний день варфарин сохраняет лидирующие позиции в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта (ИИ) у боль-

ных ФП с факторами риска ТЭ. В обновленных рекомендациях, вышедших в 2006 г. [9], варфарин остается в качестве препарата первой линии у больных высокого риска ИИ, а для стратификации риска предложено использовать шкалу CHADS (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke). Таким факторам, как сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст старше 75 лет и сахарный диабет, присвоен 1 балл, а ИИ/преходящему нарушению мозгового кровообращения или системным эмболиям в анамнезе — 2 балла. Частота инсультов увеличивается пропорционально возрастанию количества баллов по шкале CHADS. Определяющим в выборе тактики антитромботической терапии у конкретного больного ФП по-прежнему является наличие факторов риска ТЭ (табл. 1)

Алгоритмы подбора терапии варфарином

Терапия НАКГ должна отвечать двум требованиям:

- эффективная и безопасная доза должна быть подобрана в течение 1-го месяца терапии;

- поддерживающая доза должна подбираться в соответствии с возможными изменениями массы тела, диеты, соматического статуса и с учетом совместного назначения других лекарственных препаратов.

Стандартный алгоритм подбора терапии НАКГ требует назначения насыщающей дозы варфарина для достижения целевого уровня МНО, после чего доза титруется для определения индивидуальной поддерживающей. Стартовая насыщающая доза составляет 5—7,5 мг.

Меньшая насыщающая доза может быть рекомендована больным старше 70 лет, имеющим сниженную массу тела и содержание белка сыворотки крови, а также при исходных повышении МНО и активности печеночных ферментов (но не более чем в 3 раза) и гипо- или гиперфункции щитовидной железы. Наличие признаков почечной недостаточности (уровень креатинина крови не более 200 ммоль/л) не требует уменьшения насыщающей дозы препарата.

При массе тела больного, превышающей 80 кг, и отсутствии потенциальных источников кровотечения

Таблица 1. Рекомендации по антитромботической терапии у больных мерцательной аритмией (ACC/AHA/ESC Practice Guidelines, 2006)

Нет факторов риска	Один фактор риска средних градаций*	Любой фактор риска высоких градаций** или более одного фактора риска средних градаций
Аспирин 81—325 мг/сут	Варфарин (МНО 2,0—3,0) или аспирин 81—325 мг/сут	Варфарин (МНО 2,0—3,0)

*Возраст 75 лет и старше, артериальная гипертония, симптомы недостаточности кровообращения или фракция выброса левого желудочка 35% и менее по данным ЭхоКГ, сахарный диабет.

**ИИ/преходящее нарушение мозгового кровообращения/системные эмболии в анамнезе, митральный стеноз, протезирование клапанов сердца.

Таблица 2. Алгоритм насыщения варфарином (таблетки по 2,5 мг)

• 1-й день — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина					
• 2-й день — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина					
• 3-й день — утром определить МНО					
МНО	3-й день Действие	МНО	5-й день Действие	МНО	7-й день** Действие
<1,5	Увеличить суточную дозу на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	<1,5	Увеличить суточную дозу на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	<1,5	Увеличить суточную дозу на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
1,5—2,0	Увеличить суточную дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	1,5—2,0	Увеличить суточную дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	1,5—2,0	Увеличить суточную дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
2,0—3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня	2,0—3,0*	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня	2,0—3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня
3,0—4,0	Уменьшить суточную дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	3,0—4,0	Уменьшить суточную дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	3,0—4,0	Уменьшить суточную дозу на $\frac{1}{4}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня
>4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	>4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня	>4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 2 дня

* При наличии двух последовательных значений МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 следующее измерение следует провести через 1 нед, после чего при значении МНО 2,0—3,0 доза считается подобранной и в дальнейшем МНО измеряется 1 раз в месяц. В случае необходимости коррекции дозы НАКГ следующее измерение МНО через 1 нед.

** Если подбор дозы занимает более 7 дней, в последующем пользоваться алгоритмом 5-го и 7-го дней.

ния насыщающая доза может быть увеличена (табл. 2).

Назначение сразу высоких насыщающих доз варфарина (10 мг) не рекомендуется, так как терапия НАКГ приводит вначале к снижению уровня естественного антикоагулянта протеина С, что может привести к венозному тромбозу. По этой же причине инициация терапии НАКГ может способствовать венозному тромбозу у больных с анамнезом тромбоза глубоких вен нижних конечностей,

ТЭ легочной артерии или наследственной патологией системы гемостаза. Таким больным рекомендуется начинать лечение варфарином на фоне гепаринотерапии (возможно использовать как нефракционированный, так и гепарин с низкой молекулярной массой — НМГ — в терапевтической дозе) с последующей отменой гепарина при достижении МНО 2,0 (табл. 3).

Существует также так называемая медленная схема насыщения, предусматривающая после на-

Таблица 3. Схема насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии

Назначить гепарин (нефракционированный или НМГ в лечебной дозе) + варфарин 5 мг в течение двух дней	
Измерить МНО на 3-й день	
МНО	Действие
<1,8	Продолжить гепарин в лечебной дозе* каждые 12 ч под кожу живота. Увеличить дозу варфарина на $\frac{1}{2}$ таблетки. Контроль МНО через 1 день
1,8—2,0	Продолжить НМГ в половинной лечебной дозе* под кожу живота. Дозу варфарина не менять. Контроль МНО на следующий день
2,0—3,0	Отменить НМГ. Дозу варфарина не менять. Контроль МНО через 1—2 дня. Далее коррекция дозы НАКГ по стандартной схеме под контролем МНО

* Лечебная доза нефракционированного гепарина 12 500 ЕД 2 раза в день под кожу живота; лечебная доза НМГ рассчитывается исходя из массы тела больного.

Мировой стандарт в современной антикоагулянтной терапии

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Показания к применению

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Лечение и профилактика тромбозов и эмболии



значения варфарина по 2,5 мг ежедневно в течение 4—5 дней контроль МНО и титрование дозы с увеличением на $1/4$ — $1/2$ таблетки каждые 5—7 дней до достижения терапевтического диапазона МНО (2,0—3,0). Данная схема связана с удлинением периода насыщения, однако удобна при подборе дозы в амбулаторных условиях, когда возможности лабораторного контроля ограничены.

Значения МНО у одного и того же больного могут меняться внутри терапевтического диапазона от измерения к измерению. Колебания МНО, незначительно выходящие за пределы терапевтического диапазона (от 1,9 до 3,2) не являются основанием для изменения дозы препарата. Во избежание значительных колебаний уровня антикоагуляции целесообразно уменьшить дозировку варфарина при значениях МНО более 3,0, но менее 4,0, не пропуская при этом очередной прием препарата.

Что мешает достигнуть целевого значения МНО?

Несмотря на доказанную эффективность, варфарин во всем мире получают менее половины больных, имеющих показания для его назначения. Что же удерживает врачей от назначения варфарина? Существуют две основные причины, препятствующие широкому назначению варфарина: риск кровотечений и потребность в регулярном лабораторном контроле МНО.

С одной стороны, определен целевой диапазон МНО, устанавливающий идеальное соотношение

риска и пользы. И именно нахождение МНО в пределах терапевтического диапазона (для больных ФП без поражения клапанов сердца — 2,0—3,0) определяет безопасность терапии. С другой стороны, несмотря на всю жесткость лабораторного контроля и наличие алгоритма подбора дозы, именно отсутствие достижения терапевтического диапазона МНО, так же как и чрезмерная антикоагуляция, определяет безопасность терапии.

Важно не только назначить варфарин, но и поддерживать терапевтический диапазон МНО (2,0—3,0) у всех больных, принимающих НАКГ, так как именно адекватная антикоагуляция с поддержанием уровня МНО выше 2,0 снижает не только риск развития инсульта, но и его тяжесть и смертность от инсульта у больных с ФП. Как показало исследование E. Hylek и соавт. [10], тяжесть инсульта и смертность в течение 30 дней были достоверно выше в группе больных, принимавших варфарин с уровнем антикоагуляции менее 2,0, по сравнению с лицами, достигшими целевого диапазона (2,0—3,0).

Что же мешает достигнуть целевого значения МНО?

Варфарин является лекарством, для которого характерны межиндивидуальные различия в лекарственном ответе, обусловленные целым рядом факторов, как внешних (диета, лекарственные взаимодействия), так и внутренних (соматическое состояние пациента, его возраст), а также генетически обусловленных (табл. 4).

Отсутствие достижения уровня МНО, равного 2,0, может отмечаться при инициации терапии, кроме того, снижение уровня МНО может следовать за периодом хорошего контроля за уровнем антикоагуляции.

Вопрос о том, что считать истинной резистентностью к варфарину, остается открытым. Возможно, стоит говорить об истинной резистентности, если назначение дозы варфарина, превышающей 20 мг/сут, не привело к достижению терапевтического уровня антикоагуляции. Число таких случаев среди больных, принимающих НАКГ, составляет менее 1%.

Возможными причинами отсутствия адекватного уровня МНО являются:

— отсутствие приверженности терапии;

Таблица 4. Факторы, определяющие фармакокинетику варфарина

Факторы		Влияние на МНО
Внешние	Диета (употребление большого количества витамина К в пищу)	↑↓
	Лекарственные взаимодействия:	
	— амиодарон	↑↑
	— хинидин, пропафенон, дизопирамид	↑↑
	— антациды	↑↓
	— пенициллины, цефалоспорины II—III поколения	↑↓
	— тетрациклин, эритромицин	↑↑
	— метронидазол	↑↑
	— омепразол	↑↑
	— НПВП	↑↑
	— барбитураты	↓↓
	— карбамазепин	↓↓
Соматическое состояние	Почечная недостаточность	↑↓
	Печеночная недостаточность	↑↑
	Разовое употребление алкоголя	↑↑
	Хроническое употребление алкоголя	↑↓
	Гипертиреоз	↑↓
	Плохое усвоение и усиленная потеря белка в кишечнике	↑↑
Лихорадочные состояния		↑
		↑
Возраст		↓
Генетические	Полиморфизм <i>CYP2C9</i>	↑↑
	Полиморфизм <i>VKORC1</i>	↑↑

- псевдорезистентность;
- фармакокинетическая резистентность;
- фармакодинамическая резистентность.

Наиболее частой причиной, объясняющей отсутствие адекватной антикоагуляции, является плохая приверженность пациентов терапии. Лабораторным подтверждением данного факта может стать определение концентрации варфарина в плазме крови, однако такое исследование вряд ли возможно в условиях рутинного медицинского обследования.

Псевдорезистентность связана с диетой с высоким содержанием витамина К, что можно подтвердить высокой концентрацией витамина К₁ в плазме крови.

О фармакокинетической резистентности говорят в том случае, когда достигнутый терапевтический уровень антикоагуляции затем быстро снижается. В большинстве случаев данное явление обусловлено приобретенными факторами, такими как совместный прием препаратов, повышающих активность фермента цитохрома P450 (барбитураты, карбамазепин). Возможно также, что фармакокинетическая резистентность связана с наследственно обусловленным увеличением активности функции цитохрома P450 в процессе терапии НАКГ.

О фармакодинамической резистентности говорят в том случае, когда назначение высокой дозы варфарина не приводит к адекватному МНО, вызывая при этом повышение концентрации варфарина в плазме крови выше терапевтических значений.

Фармакогенетика и терапия варфарином

Помимо модифицируемых факторов, таких как соматический статус, сопутствующая терапия, крайне актуальным является изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к НАКГ. Общеизвестно, что генетические особенности пациента являются одними из основных таких факторов.

Наибольшее количество исследований посвящено влиянию носительства двух аллельных вариантов гена *CYP2C9* на антикоагулянтный эффект, особенности режима дозирования НАКГ и развитие кровотечений. У носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* отмечается снижение активности *CYP2C9*, что приводит к снижению клиренса НАКГ и проявляется чрезмерной антикоагуляцией и развитием кровотечений [11–14]. Системный метаанализ японских исследователей показал, что пациентам, являющимся носителями «медленных» мутантных аллелей *CYP2C9*, требуются меньшие дозы варфарина (чаще всего менее 5 мг/сут), более длительный подбор дозы; у них также чаще регистриру-

ется внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы, так и при длительной терапии [11].

Практическим решением, позволяющим сделать терапию варфарином более безопасной для этой категории больных, является использование меньшей насыщающей дозы варфарина, длительное титрование и частый лабораторный контроль на этапе подбора поддерживающей дозы.

Влияние на антикоагулянтный эффект оказывает и ген, кодирующий 1 субъединицу витамина К-эпоксидредуктазы (*VKORC1*) — главной молекулы-мишени НАКГ. В соответствии с выявленным полиморфизмом этого гена были сформированы группы А (гаплотипы H1 и H2) и Б (гаплотипы H7, H8, H9) [15, 16].

К группе А относятся лица, которые чувствительны к низким дозам НАКГ, требующие, как и носители «медленных» мутантных аллелей *C2C9*, меньшей дозы варфарина и удлинения периода насыщения во избежание развития кровотечений.

К группе Б относятся пациенты, которым для достижения целевых значений МНО требуются большие дозы НАКГ. Данную ситуацию стоит иметь в виду, когда высокие дозы варфарина (по данным литературы, выше 20 мг) не способствуют повышению уровня МНО, что позволяет говорить об истинной наследственной резистентности к НАКГ. Таким больным стоит искать альтернативные препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений; замена одного кумаринового производного на другое не приводит к достижению целевого МНО и поэтому не является методом преодоления резистентности к варфарину.

Менее изучено влияние на фармакодинамику НАКГ полиморфизма других генов — гена, кодирующего *АРОЕ* (участвует в транспорте витамина К в организме человека), гамма-глутаматкарбоксилазу (*GGCX*, участвует в посттрансляционном процессинге в гепатоцитах), микросомальную эпоксидгидроксилазу (*EPHX*). Однако основными генетическими факторами, которые необходимо учитывать при выборе режимов дозирования НАКГ, являются генетические полиморфизмы *CYP2C9* и *VKORC1*.

Вопрос о фармакогенетическом тестировании не является предметом сугубо научных изысканий, а лежит в сфере интересов практического здравоохранения. В настоящее время снижение риска осложнений при использовании индивидуального подхода к дозированию НАКГ на основе фармакогенетического тестирования является доказанным. Так, результаты проведенного метаанализа S. Sanderson и соавт. [17] демонстрируют сни-

жение риска кровотечений у больных, которым подбиралась доза НАКГ на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, по сравнению с больными, которым НАКГ подбирались традиционно. Опыт некоторых стран показывает также экономическую эффективность существования специализированных клиник, осуществляющих контроль за эффективностью и безопасностью терапии НАКГ.

В настоящее время в США подготовлен и издан обзор с рекомендациями по дозированию варфарина, включающими персонализированный подход на основе результатов фармакогенетического тестирования [18]. Существуют методики, совмещающие традиционный подход к дозированию варфарина на этапе насыщения с последующей коррекцией его дозы на основании фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, а также методики, основанные на дифференцированном выборе начальной дозы варфарина на основании результатов фармакогенетического тестирования. Это позволяет не только повысить безопасность терапии, но и снизить время подбора дозы, особенно у носителей аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, которым иногда требуются недели для подбора дозы варфарина и стабилизации МНО.

Тактика врача при повышении МНО

Чрезмерная антикоагуляция является предиктором развития кровотечений, поэтому внимания

врача требует любое, даже бессимптомное повышение уровня МНО выше терапевтического диапазона.

Тактика врача при бессимптомном повышении МНО в соответствии с международными рекомендациями предусматривает отмену НАКГ, пероральное назначение фитоменадиона (витамина K_1), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса [19]. Концентрат протромбинового комплекса и пероральная форма витамина K_1 , назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в России и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке. А имеющийся в России препарат викасол не является антидотом в случае передозировки НАКГ и повышения МНО. Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания *de novo*, поэтому эффект после его приема наступает медленно и препарат бесполезен для быстрого восстановления витамин К-зависимых факторов свертывания. Имеющийся в распоряжении врачей отечественный препарат фитоменадион в капсулах по 0,1 г, содержащий 10% масляный раствор витамина K_1 , не может использоваться с целью снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10 мг, вызывает резистентность к действию НАКГ в течение примерно 10 дней. Доза фитоменадиона, согласно совместным рекомендациям Американской кардиологической ассоциа-

Таблица 5. Алгоритм коррекции терапии при повышении МНО [19]

МНО	Потребность в срочном хирургическом вмешательстве	Коррекция терапии и кратность измерения МНО
3,0—4,0	Есть/нет	Прием НАКГ не пропускать. Уменьшить суточную дозу варфарина на $1/4$ — $1/2$ таблетки. Контроль МНО через 1—2 дня
4,0—5,0	Есть/нет	Отмена НАКГ на 1—2 дня. Контроль МНО через 1—2 дня. Возобновление терапии НАКГ при МНО <3,5. Уменьшить суточную дозу варфарина на $1/2$ таблетки
>5,0	Нет	Отмена НАКГ на 1—2 дня. Контроль МНО ежедневно. Возобновление терапии НАКГ при МНО <3,5. Уменьшить суточную дозу варфарина на 1 таблетку
	Есть	Витамин K_1 2—5 мг <i>per os</i> . Контроль МНО на следующий день. Повторно введение витамина K_1 1—2 мг <i>per os</i> при сохранении высокого МНО
>9,0	Нет	Витамин K_1 2—5 мг <i>per os</i> . Контроль МНО на следующий день. Повторно введение витамина K_1 1—2 мг <i>per os</i> при сохранении высокого МНО
	Есть	Свежемороженая плазма. Концентрат протромбинового комплекса. Дополнительно витамин K_1 каждые 12 ч. После нормализации МНО при развитии резистентности к варфарину назначить гепарин вплоть до восстановления чувствительности к варфарину

ции и Европейского общества кардиологов, составляет 1—2,5 мг *per os* или подкожно в течение 1—2 дней.

Однако достаточно часто повышение МНО не сопровождается кровотечением и требует контроля МНО и коррекции дозы варфарина. Необходимо уточнить у больного возможные причины повышения МНО, а также контролировать состояние потенциальных источников кровотечений.

При повышении МНО до уровня менее 4,0 отмены НАКГ не требуется. В данном случае целесообразно, не отменяя препарат, уменьшить его дозу. Повышение уровня МНО более 4,0 требует отмены НАКГ с возобновлением приема варфарина при МНО <3,5 (табл. 5).

Заключение

В настоящее время варфарин — основной препарат для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных ФП без поражения

клапанов сердца. Определяющим в вопросе эффективности является целевой уровень МНО 2,0—3,0, достичь которого необходимо стараться у каждого больного. Алгоритмы подбора индивидуальной поддерживающей дозы варфарина разработаны с учетом соматического статуса, массы тела больного, состояния потенциальных источников кровотечения, а также генетически обусловленных индивидуальных особенностей метаболизма. Факторами, определяющими стабильность антикоагуляции при длительной терапии варфарином, являются тщательный лабораторный контроль, титрование дозы, патронаж больных. Разрабатываемый в настоящее время фармакогенетический подход к выбору режима антикоагуляции позволит практикующему врачу повысить безопасность терапии за счет уменьшения риска кровотечений и повышения приверженности пациентов лечению.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1(8631):175—9.
- Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation and transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255—62.
- Hart R.G., Pearce L.A., McBride R. et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I—III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30(6):1223—9.
- The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1505—11.
- Ezekowitz M.D., Bridgers S.L., James K.E. et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406—13.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.; 1999.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903—12.
- Akins P.T., Feldman H.A., Zoble R.G. et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874—80.
- ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854—906.
- Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019—26.
- Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives. *Thromb Res* 2006;102(4):1345—9.
- Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Рос кардиол журн* 2004;(6):24—31.
- 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 кардиол* 2007;(2):53—60.
- Moridani M., Fu L., Selby R. et al. Frequency of CYP2C9 polymorphisms affecting warfarin metabolism in a large anticoagulant clinic cohort. *Clin Biochem* 2006;39(6):606—12.
- Sconce E.A., Khan T.I., Wynne H.A. et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329—33.
- Gage B.F., Eby C.S. Pharmacogenetics and anticoagulant therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16(1-2):73—8.
- Sanderson S., Emery J., Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7(2):97—104.
- Giacomini K.M., Brett C.M., Altman R.B. et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(3):328—45.
- Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633—52.