

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ВОЗМОЖНО ЛИ ВОЗОБНОВИТЬ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ОСЛОЖНЕНИЯ?

Е.С. Кропачева*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс,
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения?

Е.С. Кропачева*

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

Обсуждается проблема безопасности антикоагулянтной терапии. С позиций доказательной медицины рассматривается место варфарина в профилактике тромботических осложнений. Подробно описаны возможные осложнения при применении варфарина, которые подкрепляются клиническими примерами. Ведущее место отводится вопросу возможности возобновления антикоагулянтной терапии при осложнениях антикоагулянтной терапии в анамнезе.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, тромбоз, варфарин, геморрагические осложнения.

РФК 2009;3:89-94

Safety of longterm therapy with warfarin: possibility of treatment renewing after hemorrhagic complications.

E.S. Kropacheva*

Russian Cardiology Research and Production Complex, ul. Tretya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

The safety of anticoagulant therapy is discussed. Warfarin position in prevention of thrombotic complications is analyzed according to the evidence base medicine approach. Possible hemorrhagic complications of warfarin are described and accompanied with clinical cases. Possibility of renewal of anticoagulant therapy in patients after hemorrhagic complications is discussed.

Key words: anticoagulant therapy, thrombosis, warfarin, hemorrhagic complications.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:89-94

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 9966@mail.ru

На сегодняшний день с позиции медицины доказательств варфарин является золотым стандартом в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией (МА), искусственными клапанами сердца, а также после перенесенного венозного тромбоза [1,2]. Альтернативы его назначению в большинстве случаев в настоящее время нет. Аспирин показан больным МА, имеющим низкий риск тромбоэмболических осложнений, или пациентам, имеющим противопоказания к назначению антагонистов витамина К (АВК). Для больных с искусственными клапанами сердца и после перенесенного венозного тромбоза антитромбоцитарные препараты не могут являться заменой непрямых антикоагулянтов.

Основы безопасности терапии антагонистами витамина К

Несмотря на доказанную эффективность варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений, даже в такой благополучной стране, как США, варфарин получают только половина стационарных и треть амбулаторных больных, нуждающихся в нем. По результатам анкетирования, проведенного в Москве в 2008 году, 26% терапевтов не назвали варфарин в качестве первого препарата для профилактики инсульта для больного с мерцательной аритмией, а 15% отметили, что назначают только аспирин.

Какова же причина того, что препарат, дающий па-

циенту наибольшую защиту от таких грозных осложнений, как инсульт и эмболии, не назначается?

Основной причиной неназначения варфарина является риск геморрагических осложнений. Действительно, именно наличие потенциальных источников кровотечения, геморрагические осложнения в анамнезе, а также трудности контроля МНО были названы врачами (терапевтами и кардиологами) как основные причины неназначения варфарина.

Безопасность является краеугольным камнем любой терапии. Безопасность особенно важна для препаратов, которые рекомендованы для длительной, пожизненной терапии.

Основой безопасности терапии варфарина является:

- регулярный контроль МНО;
- проведение обследования, направленное на выявление абсолютных противопоказаний перед назначением варфарина;
- выявление и регулярный контроль заболеваний — потенциальных источников кровотечений;
- начало терапии с использованием стандартной схемы насыщения и использование меньшей дозы для отдельных категорий пациентов;
- использование безопасных режимов антикоагуляции — МНО (при монотерапии варфарином 2,0-3,0 или 2,5-3,5) в сочетании с аспирином 2,0-2,5, для больных > 75 лет МНО (1,6-2,5);
- патронаж больных.

Геморрагические осложнения при терапии АВК

Геморрагические осложнения являются основным фактором, ограничивающим назначения АВК. Однако частота больших кровотечений (фатальных, приведших к нарушениям жизнедеятельности или необратимым последствиям или потребовавших переливания крови) составляет около 2% в год, а основная масса кровотечений может быть отнесена к малым геморрагическим осложнениям (Табл. 1) [3-10].

Таблица 1. Классификация геморрагических осложнений [4]

БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ
• привело к смерти
• привело к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности
• потребовало проведения хирургического или ангиографического вмешательства
• сопровождалось выраженной кровопотерей и/или потребовало переливания крови
• привело к таким необратимым состояниям, как инфаркт миокарда, инсульт, слепота (внутричерепное кровоизлияние, макрогематурия, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в сетчатку глаза)
МАЛОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ
• любое внутреннее или наружное кровотечение, которое не потребовало госпитализации, дополнительного обследования и специализированного лечения (микрогематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровотечение после экстракции зуба, появление крови в кале)

При этом риск тромбоэмболических осложнений в отсутствие антикоагулянтной терапии выше и составляет для больных МА высокого риска более 6% в год, для больных, перенесших венозный тромбоз, — до 10%, а риск тромбоза протезированного клапана доходит до 8-22% в год [1-3].

Показателей, определенных как факторы риска кровотечений, достаточно много. В табл. 2 представлена шкала HEMORR₂HAGES [11], на основании которой можно рассчитать риск геморрагических осложнений. Однако основными факторами риска геморрагических осложнений являются чрезмерная гипокоагуляция, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами и инвазивными вмешательствами, начало терапии АВК.

Риск геморрагических осложнений максимален в начале терапии, что связано с возможной передозировкой антикоагулянта при подборе индивидуальной дозы. Достаточно часто такая ситуация связана с использованием высоких стартовых доз и быстрого темпа наращивания дозы. Недооценка возможности влияния таких факторов, как почечная или печеночная недостаточность, гипопроотеинемия, пожилой возраст, сни-

Таблица 2. Шкала расчета риска кровотечений HEMORR₂HAGES [11]

Параметр	Баллы
Болезни печени	1
Болезни почек (СКФ <30 мл/мин)	1
Прием алкоголя	1
Онкологическое заболевание	1
Возраст > 75 лет	1
Тромбоциты < 75.000	1
↓ Функции тромбоцитов или прием антитромбоцитарных препаратов	1
Кровотечение в анамнезе	2
Неконтролируемая АГ	1
Анемия (Hb <10г/дл, Ht <30%)	1
Полиморфизм CYP2C9	1
Высокий риск падения	1
Инсульт в анамнезе	1

женная масса тела, ранний послеоперационный период, лекарственные и пищевые взаимодействия, также может привести к передозировке антикоагулянта и развитию кровотечения. Кровотечение в начале антикоагулянтной терапии может служить единственным проявлением не диагностированного ранее новообразования.

По мнению врачей, основными факторами риска кровотечений являются потенциальные источники кровотечения и геморрагические осложнения в анамнезе. При этом риск кровотечений, обусловленный инвазивными вмешательствами, часто недооценивается. Так, по данным анкетирования, инвазивные вмешательства как фактор риска геморрагических осложнений назывались терапевтами в 13% случаев, а врачами-кардиологами — в 20% случаев. При этом информированность врача и самого пациента, позволяющая временно отменить варфарин или заменить его на гепаринотерапию, дает возможность в большинстве случаев избежать периоперационных кровотечений, даже в случае проведения больших оперативных вмешательств.

В настоящее время определено, что существует генетически повышенная чувствительность к АВК, обусловленная полиморфизмами основного гена биотрансформации варфарина CYP2C9 и молекулы-мишени VKORC1 [12-19].

Как же уменьшить риск кровотечений? Во-первых, использовать стандартный алгоритм обследования и схему насыщения с начальной дозой варфарина 5 мг. Во-вторых, система патронажа с контролем соматического (состояние почек, печени, явлений недостаточности кровообращения, ежедневный контроль АД) и местного статуса (профилактика мочевого инфекций, лечение геморроя, выполнение по показаниям операции полипэктомии) и плановое обследование по-

тенциальных источников кровотечений. В-третьих, учитывая лекарственные взаимодействия, для сопутствующей терапии целесообразно выбирать препараты, не влияющие на метаболизм АВК либо корректировать дозу варфарина при использовании препаратов, влияющих на его метаболизм. Для уменьшения риска периперационных кровотечений необходима отмена АВК или замена их на гепаринотерапию при инвазивных вмешательствах [1-3].

Что же делать, если, несмотря на соблюдение всех рекомендаций, у больного случилось кровотечение? Тактика врача при развитии большого кровотечения у больного, принимающего АВК, определяется тяжестью кровотечения и уровнем МНО. В соответствии с последними рекомендациями [2] предусматриваются отмена антикоагулянтов, пероральное назначение фитоменадиона (витамина К₁), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VII фактора, свежезамороженной плазмы (табл. 3). К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену антагонистов витамина К и введение свежезамороженной плазмы. Концентрат протромбинового комплекса и пероральная форма витамина К₁ (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в России и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.

Возникновение малых геморрагических осложнений требует только временной отмены варфарина вплоть до остановки кровотечения и поиска возможной причины кровотечения и факторов, его спровоцировавших.

Отмена антикоагулянтов, местная терапия или реже переливание крови и хирургическое вмешательство позволяют в подавляющем большинстве случаев остановить кровотечение. На вопрос о возобновлении терапии варфарином после большого кровотечения в настоящее время нет однозначного ответа. С одной стороны, перенесенное кровотечение в анамнезе, несомненно, является фактором риска геморрагических осложнений. С другой стороны, структура и причины геморрагических осложнений достаточно гетерогенны.

Для принятия решения о возобновлении терапии варфарином после развития большого геморрагического осложнения важно оценить следующие параметры:

1. Явилось ли причиной кровотечения повышение уровня МНО?
2. Произошло ли кровотечение в отсутствие повышения уровня МНО?
3. Определен ли источник кровотечения?
4. Может ли быть устранена причина развития кровотечения?

Таблица 3. Тактика врача при повышении МНО или развитии кровотечения [2]

Состояние	Тактика
МНО < 5,0 Нет значимого кровотечения	Снизить дозу или пропустить очередной прием варфарина Контроль МНО Возобновить варфарин после достижения МНО терапевтического диапазона
5,0 ≤ МНО < 9,0 Нет значимого кровотечения	Пропустить прием варфарина 1-2 дня Возобновить варфарин при достижении МНО терапевтического диапазона Как альтернатива — возможно наряду с пропуском варфарина назначить витамин К ₁ 1-2,5 мг per os, особенно если есть повышенный риск кровотечения (1С) Если требуется быстрое снижение МНО (предстоящее хирургическое вмешательство), назначить витамин К ₁ ≤ 5 мг per os, что позволит снизить МНО в течение 24 ч. Если МНО остается высоким дополнительно К ₁ 1-2 мг per os (1В)
МНО > 9,0 Нет значимого кровотечения	Варфарин отменить Назначить витамин К ₁ 2,5-5 мг per os, что позволяет снизить МНО в течение 24-48 ч (1С) Контроль МНО Дополнительно назначить витамин К ₁ по требованию Возобновить варфарин при достижении МНО терапевтического диапазона
Серьезное кровотечение при любом значении МНО	Отменить варфарин Назначить витамин К ₁ (10 мг в/в медленно), свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или rVIIa Витамин К ₁ можно повторить через 12 ч (1С)
Жизнеугрожающее кровотечение	Отменить варфарин Назначить свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или rVIIa, витамин К ₁ (10 мг в/в медленно) Повторить назначения в зависимости от МНО (1С)
Назначение витамина К	Больным с незначительным или средним повышением уровня МНО без большого кровотечения назначение витамина К ₁ per os предпочтительнее подкожного введения (1А)

5. Есть ли возможность провести генетический анализ на наличие аллельных вариантов двух основных ферментов биотрансформации АВК — CYP2C9 и VKORC1?

Возобновление терапии варфарином после большого кровотечения возможно лишь в том случае, если причина кровотечения найдена и устранена. Целевой диапазон МНО при этом должен быть снижен до 2,0-2,5. В случае, когда в результате обследования причину кровотечения выявить не удалось или она не-

устранима, антикоагулянты возобновлять нельзя.

В качестве иллюстрации того, насколько неоднородны кровотечения по своим причинам и дальнейшей тактике, ниже приведены два клинических наблюдения развития почечного кровотечения у больных на фоне приема антагонистов витамина К.

Наблюдение 1.

Больной К., мужчина 77 лет. Длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ) привел к развитию гипертонического сердца с гипертрофией и начальной дилатацией полости левого желудочка, постоянной форме мерцательной аритмии с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН). У больного был выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Была подобрана терапия ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, дигоксином, мочегонными, на фоне чего уровень АД стабилизировался на цифрах 130-140/80-90 мм рт.ст., при средней ЧСС по данным суточного ЭКГ-мониторирования 78 в минуту. Клинические проявления ХСН не выражены. С учетом наличия у больного тромбоза в ушке левого предсердия и факторов риска тромбоэмболических осложнений (АГ, возраст старше 75 лет, явления ХСН) больному была подобрана терапия АВК — аценокумаролом в дозе 4 мг в сутки. Среднее МНО за время наблюдения составило 2,5. На 8-ом месяце терапии у больного развилась макрогематурия. При обследовании — МНО 2,2, в общем анализе крови — признаки анемии. Аценокумарол был отменен. Больной был госпитализирован. Нарушений гемодинамики, потребности в переливании крови не было. Кровотечение было остановлено в течение двух суток. По данным проведенной цистоскопии у больного выявлен множественный дивертикуллез слизистой мочевого пузыря, который и послужил источником макрогематурии.

Наблюдение 2.

Больная Д., женщина 66 лет, имеющая длительный анамнез АГ. В течение последних пяти лет — сахарный диабет II типа. В возрасте 63 лет у больной впервые возник тромбоз глубоких вен (ТГВ) левой голени. Получала терапию нефракционированным гепарином, местными средствами. Клинически явления тромбоза регрессировали в течение 3-х недель. Терапию АВК тогда не получала. Через 2 года у больной возник илиофemorальный флеботромбоз левой нижней конечности, осложнившийся тромбозом ветвей легочной артерии (ТЭЛА), что сопровождалось явлениями сердечной недостаточности. В стационаре, куда больная была госпитализирована, она получала терапию нефракционированным гепарином. Через три недели гепарин был отменен и начата терапия фенилином 60мг (2 таблетки) в сутки, которую пациентка принимала в указанной дозировке в течение пяти дней. На шестые сутки у больной возникло почечное кровотечение, появились выраженная слабость, гипотония, возникла острая задержка мочи, в анализе крови выявилось увеличение азотистых шлаков. Фенилин был отменен. Больная была переведена в нефрологическое отделение. В общем анализе крови отмечалась серьезная анемия (гемоглобин 7,2 г/дл, эритроциты $2,8 \cdot 10^{12}/л$). Задержка мочи была ликвидирована установкой мочевого катетера, по которому отмечалось отхождение большого количества кровяных сгустков. В анализах крови, взятых через двое суток после отмены фенилина, значение протромбинового индекса составило 10%. При УЗИ структурных изменений, макролитов и микролитов в почках, мочеточниках, мочевом пузыре выявлено не было. Явления почечного кровотечения полностью регрессировали в течение трех суток на фоне терапии аминокaproновой кислотой. На фоне восстановления самостоятельного мочеиспускания, приема препаратов железа в течение месяца у больной нормализовались показатели азотистых шлаков, гемоглобина, эритроцитов в крови, в серии анализов мочи патологии не выявлялось.

Из представленных клинических наблюдений видно, что, несмотря на одну и ту же локализацию, данные кровотечения неодинаковы.

Первое наблюдение демонстрирует развитие почечного кровотечения на 8-ом месяце терапии в отсутствие передозировки антагонистов витамина К на фоне терапевтического диапазона МНО в результате наличия неустраняемого источника кровотечения. Отсутствие возможности повлиять на источник кровотечения из-за множественного характера поражений слизистой мочевого пузыря и развитие кровотечения при терапевтическом диапазоне МНО делают невозможным возобновление терапии антикоагулянтов у данного больного. После выписки из урологического стационара больному был назначен аспирин. Отсутствие возможности возобновить антикоагулянтную терапию у данного больного высокого риска (возраст старше 75 лет, АГ, ХСН) драматически сказалось на его судьбе. Через год больной перенес нефатальный ишемический инсульт, что демонстрирует меньшую значимость аспирина в профилактике тромбоэмболических осложнений у данной категории больных.

Почечное кровотечение, продемонстрированное во втором наблюдении, произошло у пациентки в начале лечения. В течение пяти дней больная принимала фенилин без контроля МНО и уровня протромбина. Обращает на себя внимание чрезвычайно низкий уровень протромбина (около 10%) через двое суток после отмены фенилина. Данный факт позволяет предположить, что на пятые сутки приема фенилина у больной 66 лет, имевшей исходно нормальную функцию печени и почек, развилась чрезмерная гипокоагуляция. Последняя привела к развитию жизнеугрожающего почечного кровотечения. При ультразвуковом исследовании не было выявлено потенциального источника кровотечения (опухоль, микро- и макролиты, аномалии строения или воспалительный процесс в органах мочеполового тракта). Почему же произошло серьезное геморрагическое осложнение? Передозировка антикоагулянта, сложившаяся в достаточно стандартных условиях у больной, позволяет предположить у нее наличие генетически обусловленной повышенной чувствительности к АВК.

В настоящее время изучены аллельные варианты двух основных ферментов биотрансформации АВК — CYP2C9 и VKORC1 [12-19]. В августе 2007 года FDA внесла дополнения в листовку к варфарину о том, что исследование полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1 может снизить риск кровотечений. Для пациентов, являющихся носителями мутантных аллельных вариантов, стандартные схемы подбора дозы АВК не подходят, им требуется меньшая как насыщающая, так и поддерживающая доза АВК.

Метаболизм фенилина, как и других индандионов, неизвестен, что не позволяет говорить о том, влияет ли

полиморфизм CYP2C9 на его метаболизм или нет. Однако молекулой-мишенью для всех антагонистов витамина К является 1-ая субъединица витамин К-эпоксида редуктазного комплекса. В работе Е.П. Панченко и соавт. [20] продемонстрировано, что наиболее неблагоприятным в отношении явлений чрезмерной антикоагуляции и риска кровотечений является носительство генотипа AA гена VKORC1, аллельного варианта CYP2C9*3, а также сочетание полиморфизмов в обоих генах.

Результаты проведенного генотипирования свидетельствуют о том, что пациентка, представленная во втором клиническом наблюдении, является носителем полиморфизмов в обоих генах — CYP2C9 и VKORC1 (аллельного варианта CYP2C9*2/*3 и гомозиготного аллеля А по VKORC1). Это позволило нам предположить, что развитие жизнеугрожающего почечного кровотечения в начале лечения фенилином было обусловлено именно генетическим полиморфизмом основных ферментов биотрансформации АВК.

В настоящее время разработаны алгоритмы расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина с учетом генотипирования. Воспользовавшись алгоритмом с сайта www.warfarindosing.org, мы получим расчетную насыщающую (3,5 мг/сутки) и поддерживающую дозы варфарина с третьих суток (1,9 мг/сутки). Рассчитанная насыщающая доза в 3,5 мг/сутки показалась нам достаточно высокой и больной была назначена доза 1,875 мг (3/4 таблетки от 2,5 мг), близкая к поддерживающей. Однако, как демонстрируют результаты измерения МНО, достичь значения 1,9 удалось лишь после использования в качестве насыщающей дозу варфарина 3,75 мг в течение двух суток. Дальнейшее титрование дозы варфарина привело к стабильному достижению целевых значений МНО без признаков кровотечения (табл. 4). Реальная доза составила 2,0 мг в день, что значительно меньше среднестатистической, но практически не отличалась от расчетной 1,9 мг.

Данный клинический случай демонстрирует, что развитие чрезмерной гипокоагуляции у пациента в отсутствие потенциальных источников кровотечения

может быть обусловлено наличием генетически детерминированной повышенной чувствительности к антикоагулянтам. Подбор варфарина по индивидуальной схеме, основанной на фармакогенетическом подходе, позволил избежать геморрагических осложнений и назначить пациентке лекарство, являющееся ей абсолютно показанным. Наблюдения за больной в течение 6 месяцев показали стабильное нахождение значений МНО в пределах терапевтического диапазона и отсутствие геморрагических осложнений.

В заключение хотелось бы отметить, что для больного, имеющего высокий риск тромбоэмболических осложнений, вопрос о возобновлении терапии АВК после кровотечения является необычайно важным. Конечно, риск кровотечений повышен у больного, имевшего геморрагическое осложнение в анамнезе. Но приведенные примеры свидетельствуют о том, что, по своим причинам, кровотечения гетерогенны. Невыявленная или неустраняемая причина большого кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии является абсолютным противопоказанием для возобновления терапии варфарином. Однако устранение причины кровотечения и возможность проведения мер профилактики позволяют врачу вернуться к вопросу о возобновлении антикоагулянтной терапии.

Актуальность данного вопроса подтверждают данные клинических наблюдений и некоторых небольших исследований о возобновлении терапии варфарином у больных с искусственными клапанами сердца после внутримозгового кровоизлияния [21-29]. Врачи решались на возобновление терапии варфарином, оценивая риск, но понимая, что альтернативы для профилактики тромбоза протезированного клапана и тромбоэмболических осложнений у данной категории больных нет. В противоположность этому, по данным анкетирования, проведенного нами в 2008 году, 40% врачей не возобновят терапию варфарином после первого эпизода малого кровотечения.

Заключение

Несомненно, безопасность является краеугольным камнем терапии. Назначение варфарина требует си-

Таблица 4. Результаты МНО и суточные дозы варфарина на протяжении подбора терапии и контроля в течение 6 месяцев

	1-2 день	3 день	4-5 день	6 день	7 день	8 день	9 день	10-15 день	16 день	1 мес	2-6 мес
МНО		1,5		1,7			1,9		1,9	2,3	2,2-2,6
В*, мг/д	1,9	1,9	1,9	3,75	3,75	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0
В*, таб	3/4	3/4	3/4	1,5	1,5	3/4	3/4	3/4	1 день-3/4; 2 день-3/4; 3 день-1 таб		
Н**, 80мг х 2р/д	+	+	+	+	+	+	→ ОТМ				
В* — варфарин Никомед 2,5 мг в таблетке, Н** — надропарин (учитывая наличие посттромбофлебитической болезни обеих нижних конечностей и явления хронической венозной недостаточности, подбор терапии варфарином происходил на фоне продолжающейся терапии низкомолекулярным гепарином; при достижении МНО 1,9 надропарин был отменен)											

стемы патронажа и регулярного контроля МНО и состояния потенциальных источников кровотечения. В настоящее время варфарин не имеет альтернативы для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных МА, после операции протезирования клапанов сердца и у лиц, перенесших тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии. Развитие первого эпизода малого кровотечения не является противопоказанием для возобновления терапии АВК. Вопрос о возобновлении терапии варфарином после большого кровотечения требует оценки соот-

ношения риска и пользы терапии АВК. При отмене варфарина больному, имеющему показания к терапии АВК, повышается риск развития тромбоэмболических осложнений. Полученные в последнее время данные о значимости генетических полиморфизмов в развитии кровотечений и признаков чрезмерной антикоагуляции, а также разработка алгоритмов с учетом фармакогенетического тестирования позволяют врачу использовать индивидуальную схему подбора дозы и таким образом повысить безопасность терапии.

Литература

1. 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.
2. Ansell J., Hirsh J., Jacobson A. et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
3. Hirsh J., Fuster V., Ansell J. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. Circulation 2003;107:1692-711.
4. Fihn S.D., McDommel M., Matin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Ann Intern Med 1993;118:511-20.
5. Copland M., Walker I.D., Tait R.C. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2001;161(17):2125-8.
6. 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(22):1505-11.
7. Gorter J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology 1999;53:1319-27.
8. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S. et al. Hemorrhagic complication of anticoagulant treatment. Chest 2001;119(1 Suppl):108S-121S.
9. Landefeld C.S., Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med 1989;87:144-52.
10. Pengo V., Legnani C., Noventa F. et al. ISCOAT Study Group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. Thromb Haemost 2001;85:418-22.
11. Gage B., Yan Y., Milligan P. et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J 2006;151(3):713-9.
12. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 2005;352(22):2285-93.
13. Scordo M.G., Pengo V., Spina E. et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther 2002;72:702-10.
14. Hermida J., Zarza J., Alberca I. et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. Blood 2002;99:4237-9.
15. Joffe H.V., Xu R., Johnson F.B. et al. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Thromb Haemost 2004;91:1123-8.
16. 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. Российский кардиологический журнал 2004;(6):24-31
17. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатъев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9(CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология 2008;(3):77-83.
18. Сычев Д.А., Михеева Ю.А., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Клин мед 2007;(1):57-60.
19. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002;287:1690-8.
20. Панченко Е.П., Михеева Ю.А., Сычев Д.А. и др. Новый подход к повышению безопасности лечения варфарином (результаты фармакогенетического исследования). Кардиологический вестник 2008;3(2):38-44.
21. Aguilar M.I., Hart R.G., Kase C.S. et al. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. Mayo Clin Proc 2007;82:82-92.
22. Eckman M.H., Rosand J., Knudsen K.A. et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke 2003;34:1710-6.
23. Bertram M., Bonsanto M., Hacke W. et al. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. J Neurol 2000;247:209-14.
24. Butler A.C., Tait R.C. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. Br J Haematol 1998;103:1064-6.
25. Nakagawa T., Kubota T., Handa Y. et al. Intracranial hemorrhage due to long-term anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves—four case reports. Neurol Med Chir (Tokyo) 1995;35(3):156-9.
26. Nagano N., Tabata H., Hashimoto K. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage in patients with prosthetic heart valves—report of two cases. Neurol Med Chir (Tokyo) 1991;31:743-5.
27. Phan T.G., Koh M., Wijdicks E.F. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. Arch Neurol 2000;57:1710-3.
28. Wijdicks E.F., Schievink W.I., Brown R.D. et al. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Neurosurgery 1998;42:769-73.
29. Babikian V.L., Kase C.S., Pessin M.S. et al. Resumption of anticoagulation after intracranial bleeding in patients with prosthetic heart valves. Stroke 1988;19:407-8.