



Серебро А.М.

Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Актуальные вопросы контроля терапии варфарином*

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 16.01.2023

Принята: 23.01.2023

Контакты: dr.serabro@gmail.com

Резюме

Антагонисты витамина К (АВК) широко назначаются во всем мире. Определяющим в вопросе эффективности терапии антагонистами витамина К является целевой диапазон международного нормализованного отношения (МНО), стараться достичь которого необходимо у каждого пациента. У пациентов, получающих терапию АВК, требуется мониторинг протромбинового времени (ПВ) в единицах МНО для оценки эффективности антикоагулянтной терапии. Серьезной проблемой, связанной с терапией варфарином, является непредсказуемость выраженности терапевтического эффекта при стандартном режиме дозирования. Использование портативных коагулометров (портативных анализаторов свертываемости крови) для наблюдения за пациентами, получающими лечение АВК, позволяет немедленно получить результаты международного нормализованного отношения и легко контролировать эффективность терапии у пациентов, находящихся на амбулаторном лечении.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, международное нормализованное отношение, антикоагулянтная терапия, контроль МНО, коагулометр

Alla M. Serebro

Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Topical Issues of Warfarin Therapy Control*

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 16.01.2023

Accepted: 23.01.2023

Contacts: dr.serabro@gmail.com

Abstract

Vitamin K antagonists (VKA) are widely prescribed worldwide. The target range of INR, which is necessary for each patient, is decisive in the issue of the effectiveness of vitamin K antagonists' therapy. In patients receiving AVC therapy, prothrombin time (PV) monitoring

* На правах рекламы / On the rights of advertising.



in INR (International Normalized Ratio) units is required to assess the effectiveness of anticoagulant therapy. A serious problem associated with warfarin therapy is the unpredictability of the severity of the therapeutic effect at the standard dosing regimen. The use of portable coagulometers to follow-up patients receiving vitamin K antagonists (AVC) treatment allows immediate results of the international normalized ratio (INR) and an easy monitoring of therapy effectiveness in outpatients.

Keywords: vitamin K antagonists, international normalized ratio, anticoagulant therapy, INR control, coagulometer

■ ВВЕДЕНИЕ

Развитие фатальных и жизнеугрожающих осложнений у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями связано с тромботическими событиями. Одной из групп препаратов, влияющих на каскад коагуляции, являются антагонисты витамина К (АВК). Варфарин относится к АВК, называемым также непрямыми антикоагулянтами, механизм действия которых связан со снижением образования в печени четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), что приводит к снижению образования ключевого фермента свертывания – тромбина. При этом во всем мире принята единая технология контроля терапии непрямыми антикоагулянтами – протромбиновый тест с определением международного нормализованного отношения (МНО). Наличие портативного коагулометра облегчает диагностику МНО у пациентов на амбулаторном лечении.

В настоящее время доказана эффективность варфарина и остается актуальным его назначение для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов после протезирования клапанов сердца, пациентов с митральным стенозом (средней степени и тяжелым), с мерцательной аритмией (МА), в лечении и профилактике венозных тромбозов, а также при антифосфолипидном синдроме [1, 2].

■ ВАРФАРИН У ПАЦИЕНТОВ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Пациенты с протезами клапанов сердца – одна из наиболее сложных категорий пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии. В настоящее время фактически единственным препаратом, рекомендованным для этих пациентов всеми международными и национальными стандартами, является варфарин. Известно, что целевой диапазон МНО на фоне приема варфарина у пациентов с протезированными клапанами сердца должен быть 2,0–3,5 (в зависимости от типа клапана) и этот показатель должен быть стабильным 80% от всего периода терапии. Это обуславливает необходимость регулярного и тщательного контроля показателей гемостаза (МНО).

При этом имплантация механического протеза во всех без исключения случаях предполагает пожизненный прием антикоагулянтов. Имплантация биологического протеза позволяет отменить варфарин через 3–6 месяцев после операции в отсутствие фибрилляции предсердий и при стабильном гемодинамическом эффекте хирургического вмешательства [3]. Однако ввиду того, что у большинства пациентов, страдающих ревматическими пороками, длительно существует фибрилляция предсердий, а попытки интра- или послеоперационного восстановления синусового

ритма не всегда оказываются состоятельными, реципиентам биопротезов зачастую также показан длительный прием варфарина.

■ ВАРФАРИН ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Пациентам с клиническими признаками АФС (в первую очередь с тромбозами) показана более агрессивная антикоагулянтная терапия. Данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с достоверным вторичным и первичным АФС при лечении высокими дозами непрямого антикоагулянта варфарина, позволяющими поддерживать состояние гипокоагуляции на уровне более 3–4 по международному нормализационному отношению, отмечается достоверное снижение частоты рецидивирования тромбозов [4]. В то же время терапия антикоагулянтами сопряжена с рядом трудностей. Во-первых, это связано с увеличением риска кровоточивости, и данное осложнение может по своей тяжести превосходить пользу от профилактики тромбоза. Во-вторых, у части пациентов рецидивирование тромбоза отмечается после прекращения терапии антикоагулянтами. В-третьих, у пациентов с АФС могут наблюдаться выраженные спонтанные колебания МНО, что существенно затрудняет использование этого показателя для мониторинга лечения варфарином. Однако все вышеперечисленное не должно являться препятствием для проведения активной антикоагулянтной терапии у тех пациентов, кому она жизненно необходима. Целевые показатели МНО для пациентов с антифосфолипидным синдромом – 2,0–3,0.

■ ВАРФАРИН В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА

Длительность терапии варфарином у пациентов после тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), связанных с обратимым фактором, составляет 3 месяца. Длительность терапии варфарином у пациентов после неспровоцированного ТГВ / ТЭЛА составляет как минимум 3 месяца. В дальнейшем необходимо оценить соотношение риска и пользы продолжения терапии АВК. Пациентам, перенесшим первый эпизод неспровоцированного ТГВ проксимальной локализации / ТЭЛА, имеющим адекватный мониторинг МНО и не имеющим факторов риска кровотечений, рекомендовано длительное (пожизненное) применение АВК. Пациентам, перенесшим второй эпизод неспровоцированного венозного тромбоза, показана длительная терапия АВК. Принципы лечения асимптомного и симптоматического венозного тромбоза аналогичны. Уровень антикоагуляции для профилактики рецидивов венозного тромбоза соответствует МНО 2,0–3,0 [2].

■ ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ АВК

Терапия варфарином должна подбираться на основании схемы титрования дозы с достижением целевых значений МНО. Перед назначением варфарина необходимо оценить наличие противопоказаний, риск кровотечений у пациента, а также провести обследование, направленное на верификацию потенциальных источников кровотечения. Важно помнить, что антикоагуляционный эффект варфарина развивается на 5–7-й день терапии.

Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт, активное кровотечение, значимая



тромбоцитопения. Все остальные состояния являются относительными противопоказаниями, и выбор осуществляется на основании индивидуального соотношения пользы и риска кровотечений.

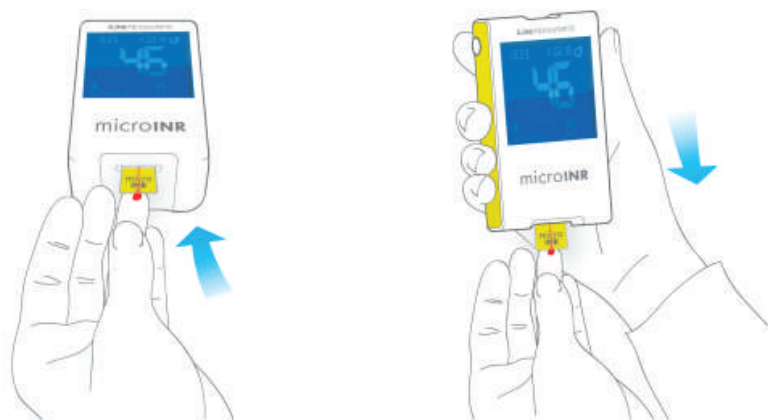
Необходимо оценивать риск кровотечений у всех пациентов перед назначением антикоагулянтной терапии. Экспертами Европейского общества кардиологов в 2010 г. введена шкала HAS-BLED, которая позволяет рассчитать риск кровотечения у пациента. Риск оценивается как высокий при наличии ≥ 3 баллов, однако это не является противопоказанием для антикоагулянтной терапии, но требуется регулярное наблюдение на фоне терапии.

Развитие геморрагических осложнений является наиболее грозным побочным эффектом терапии АВК и основной причиной неназначения препаратов этой группы. Частота больших кровотечений на фоне терапии варфарином составляет около 2%, а фатальных – около 0,1% в год [8]. Очень редко встречаются негеморрагические побочные действия варфарина – аллергические реакции (зуд, сыпь), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в животе), преходящее облысение.

В качестве стартовой дозы варфарина целесообразно использовать 5–7,5 мг в течение первых двух суток с дальнейшим титрованием дозы, ориентируясь на достигнутый уровень МНО. Меньшие стартовые дозы варфарина (5 мг и менее) рекомендуются пациентам старше 70 лет, имеющим низкую массу тела, ХСН или почечную недостаточность, а также при исходном нарушении функции печени.

Во время подбора дозы контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. После получения результатов МНО в пределах целевого диапазона дважды доза варфарина считается подобранной, и в дальнейшем контроль МНО осуществляется 1 раз в месяц. При этом оптимальной частотой измерения МНО может считаться еженедельное измерение. В пользу такой рекомендации выступает ряд международных публикаций и научных данных, ведь именно еженедельный контроль МНО позволяет пациентам находиться в терапевтическом диапазоне 80% времени [5, 6]. А нахождение в терапевтическом диапазоне до 75% времени, в свою очередь, приводит к снижению рисков инсульта, крупных кровотечений и смертности не менее чем в 2 раза [7]. Серьезной проблемой, связанной с терапией варфарином, является непредсказуемость выраженности терапевтического эффекта при стандартном режиме дозирования. Доза варфарина, требуемая для достижения целевого уровня МНО, может варьировать от 0,5 до 20 мг в сутки у различных пациентов. Это связано со множеством факторов: питание, сочетания с другими лекарствами и генетические особенности пациента. Эти факторы могут как усиливать антикоагуляционный эффект варфарина, так и ослаблять его. При этом возникает риск кровотечения в первом случае и риск тромбоза во втором.

Значения МНО от измерения к измерению у одного и того же пациента могут меняться внутри терапевтического диапазона. Колебания МНО, незначительно выходящие за пределы терапевтического диапазона (1,9–3,2), не являются основанием для изменения дозы препарата. Необходимо проконтролировать значение МНО через 1 неделю, после чего в случае необходимости скорректировать дозу варфарина. 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.



**Способ применения портативного анализатора свертываемости крови MicroINR [9]
Way for Use of MicroINR portable blood clotting analyzer [9]**

Традиционно измерение МНО проводилось пациентами в специализированных лабораториях и только с использованием венозной крови в качестве образца. Это накладывало на пациентов много ограничений и причиняло немало неудобств. Альтернативой лабораторному исследованию стало определение МНО в домашних условиях с помощью портативных автоматических коагулометров. Эти приборы практически не уступают по точности лабораторным, хотя используют в качестве образца капиллярную кровь (из пальца), а сама процедура измерения проста и занимает всего 1–2 минуты. Метаанализ, проведенный С. Heneghan в 2006 г., показал, что самоконтроль МНО улучшает исходы пациентов, получающих варфарин. Появление портативных аппаратов для самоконтроля МНО дает возможность повысить приверженность пациентов к лечению, снизить риск развития гипо- и гиперкоагуляции, а также улучшить качество жизни пациентов за счет уменьшения количества визитов в ЛПУ для проведения анализов.

Принцип работы портативного коагулометра прост и удобен. Капля капиллярной крови наносится на чип, вставленный в прибор (см. рисунок).

На рынке Беларуси пациентам доступен портативный коагулометр MicroINR производства IlineMicrosystems, Испания. MicroINR имеет государственную регистрацию, внесен в реестр медицинских изделий. Принцип работы MicroINR прост и похож на принцип обычного глюкометра, не требует специальных навыков. Сегодня прибор можно взять напрокат сроком на 1 день, 7 дней и 30 дней в сети магазинов медицинской техники «Скажи Здоровью Да!» (<https://da.by>).

Однако необходимым условием адекватного самоконтроля с помощью портативного прибора является врачебное наблюдение для правильной интерпретации результатов полученного анализа и коррекции факторов, оказывающих влияние на антикоагулянтную терапию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время варфарин является основным препаратом у пациентов после протезирования клапанов сердца, перенесенного венозного тромбоза. Определяющим в вопросе эффективности терапии антагонистами витамина К является целевой диапазон МНО, стараться достичь которого необходимо у каждого пациента. Частота геморрагических осложнений, а также необходимость постоянного лабораторного контроля являются основными причинами неназначения или отмены варфарина в реальной клинической практике. Существующие алгоритмы подбора индивидуальной поддерживающей дозы варфарина, регулярный контроль МНО позволяют повысить безопасность антикоагулянтной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).
2. ACCP American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2018.
3. Doherty U., Gluckman T.J., Hucker W.J. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):871–89.
4. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudriyvtsev I.V., Kozlov I.G., Kudliy D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. *Clinical immunology*. Krasnoyarsk: Polycor. 2020; 386 p. (in Russian)
5. Aggregate analysis of published reports as summarized in "ProThrombin Time Self-Testing (PST) in Anticoagulation Management" – Technical Report to Center for Medicare and Medical Services (CMS) by Patient Self-Testing Coalition, July 2000.
6. Watzke H.H., Forberg E., Svolba G., Jimenez-Boj E., Krinninger B. A Prospective Controlled Trial Comparing Weekly Self-testing and Self-dosing with the Standard Management of Patients on Stable Oral Anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2000;83:661–5.
7. Yavelov I.S. Maintaining International Normalized Ratio within Therapeutic Range Using Vitamin K Antagonists: Clinical Value and Practical Approaches. *The difficult patient*. 2015;13(3):15–20.
8. *Warfarin instruction*. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/warfarin__28655
9. *MicroINR instruction*. Available at: <http://clk.ru/33Jzeo>

