

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.5.002>
УДК 616.1-07/08:615.273.53



Мелеховец И.В.¹, Мацкевич С.А.²✉, Шульжик И.М.¹

¹ Брестская центральная городская больница, Брест, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Место варфарина в профилактике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мелеховец И.В. – критический анализ литературы, сбор и анализ данных, редактирование статьи; Мацкевич С.А. – разработка концепции исследования, анализ и систематизация данных литературы, редактирование статьи; Шульжик И.М. – анализ публикации, обсуждение содержания статьи.

Подана: 11.09.2024

Принята: 17.10.2024

Контакты: s-matskevitch@mail.ru

Резюме

В последние годы пересматриваются подходы к назначению антикоагулянтных препаратов: расширяется перечень показаний для антикоагулянтной терапии и профилактики, появляются новые лекарственные средства в данной группе, замещающие целиком или частично ранее используемые антикоагулянты. Удобство в применении, растущая доступность делают новые пероральные антикоагулянты приоритетными во врачебных назначениях. Однако полная замена классического варфарина на сегодняшний день не представляется возможной по ряду причин. В статье представлен обзор научных данных о проблеме определения места варфарина в клинической практике, обобщаются современные данные о применении пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, кардиология, венозная тромбоземболия

Melekhovets I.¹, Matskevich S.²✉, Shulzhik I.¹

¹ Brest Central City Hospital, Brest, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Place of Warfarin in the Prevention and Therapy of Cardiovascular Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Melekhovets I. – critical literature analysis, data collection and analysis, article editing; Matskevich S. – study design, analysis and systematization of literature data, article editing; Shulzhik I. – analysis of the publication, discussion of the article content.

Submitted: 11.09.2024

Accepted: 17.10.2024

Contacts: s-matskevitch@mail.ru

Abstract

In recent years, approaches to the prescription of anticoagulant drugs have been revised: the list of indications for anticoagulant therapy and prevention has expanded, new drugs in this group appear, replacing in whole or in part previously used anticoagulants. Ease of use and increasing availability make new oral anticoagulants a priority in medical prescriptions. However, a complete replacement of classical warfarin is not possible today for a number of reasons. The article provides an overview of scientific data on the problem of determining the place of warfarin in clinical practice, and summarizes current data on the use of oral anticoagulants.

Keywords: anticoagulants, warfarin, cardiology, venous thromboembolism

Тромбоэмболические заболевания связаны со значительной заболеваемостью и смертностью во всем мире и представляют собой серьезную проблему для здравоохранения. Тромбоз возникает в результате окклюзии сосудов и клинически чаще всего проявляется инфарктом миокарда – 5 на 1000 человек в год, инсультом – 1,3–4,1 на 1000 человек в год, венозной тромбоэмболией (ВТЭ) – 1–3 на 1000 человек в год [1]. ВТЭ обычно проявляется тромбозом глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Лечение тромбоза и профилактика тромбоэмболических осложнений – одни из важнейших задач фармакотерапии. Антиагрегантные препараты в основном используются для лечения артериальных тромбозов, таких как инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения, в то время как для профилактики и лечения ВТЭ применяются антикоагулянты. Американское общество гематологии в 2018 г. выпустило обновление своих рекомендаций по лечению венозного тромбоза, включая профилактическое применение у госпитализированных пациентов. В настоящее время рекомендации предполагают использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) вместо антагонистов витамина К (АВК) для большинства состояний ВТЭ [2]. И в нашей стране с появлением лекарственных препаратов (ЛП) группы ПОАК, с повышением их ценовой доступности наблюдается все более широкое внедрение их в клиническую практику. В то же время применение

варфарина в последние годы резко сократилось на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи. Например, только в УЗ «Брестская центральная городская больница» с 2021 по 2023 г. затраты на варфарин снизились в 2,6 раза (2021 г. – 1165,81 руб., 2022 г. – 1165 руб., 2023 г. – 453 руб.). При этом за аналогичный период затраты на ривароксабан выросли в 11,6 раза (2021 г. – 819,4 руб., 2022 г. – 1833 руб., 2023 г. – 9487,6 руб.) [3]. Возникает вопрос: возможна ли сегодня полная замена варфарина ПОАК?

Варфарин получил свое название от аббревиатуры WARF (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation – Исследовательский фонд выпускников Университета Висконсина) и окончания -arin, указывающего на связь с кумарином [4]. История открытия варфарина началась в 20-е гг. XX в. На территории Канады и США регистрировались вспышки гибели коров по причине кровотечений. Было установлено, что кровотечения развивались после употребления коровами в пищу испорченного сена из донника. В 1939 г. биохимик Карл Пауль Линк совместно с учениками в своей микрохимической лаборатории выделили токсичный компонент из испорченного донника. Вещество обладало антикоагулянтными свойствами и оказалось эффективным антагонистом витамина К. Так был получен первый антикоагулянтный ЛП – дикумарол. Карл Линк налаждал синтез дикумарола и его аналогов, одновременно изучая их антикоагулянтные свойства. В результате исследований в 1948 г. был синтезирован варфарин, который был в 5–10 раз эффективнее дикумарола. Варфарин изначально применялся в качестве яда для грызунов [4].

Исследования по применению варфарина в качестве антикоагулянта для терапии пациентов были начаты после того, как в 1951 г. призывник армии США принял несколько доз варфарина в составе яда для грызунов, пытаясь покончить жизнь самоубийством, но полностью выздоровел в госпитале, где ему вводили витамин К (уже тогда известный как специфический антидот) [5].

В 1954 г. варфарин был одобрен для клинического использования у людей в качестве средства, снижающего свертываемость крови. И уже в 1955 г. 34-й президент США Дуайт Эйзенхауэр успешно принимал его после перенесенного инфаркта миокарда [6]. С тех пор и до недавнего времени варфарин являлся, по сути, единственным пероральным антикоагулянтом и активно использовался в фармакотерапии и профилактике тромбозов.

Варфарин и сегодня является «золотым стандартом» для оценки действенности новых пероральных антикоагулянтов. Он обладает доказанной эффективностью и используется по следующим показаниям: профилактика системной эмболии у пациентов с ревматической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, лечение и профилактика венозного тромбоза и легочной эмболии, профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца, лечение и профилактика транзиторной церебральной ишемической атаки [7].

После более двадцати лет применения варфарина в клинической практике только в 1978 г. был открыт механизм его действия [8]. Варфарин является антагонистом витамина К, конкурентно ингибирует субъединицу 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К, что сопровождается нарушением синтеза в гепатоцитах факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), а также факторов регуляции свертывания крови – белка С и белка S [9]. Противосвертывающий эффект варфарина наблюдается на 2–3-и сутки от начала приема, с достижением максимального эффекта к 5–7-му дню приема.

После отмены этого ЛП восстановление активности факторов свертывания крови происходит на 4–5-е сутки [7]. Варфарин принимается пациентом один раз в день во второй половине дня или вечером. Таким образом, врач имеет возможность индивидуализировать дозу варфарина для пациента в тот же день на основе последних лабораторных показателей [10]. При назначении варфарина необходимо оценить риск развития кровотечений и решить вопрос об организации проведения лабораторного мониторинга показателя международного нормализованного отношения (МНО). МНО, или INR (international normalized ratio), – это показатель, отражающий антикоагулянтную активность варфарина. Эффективность антикоагулянтной терапии антагонистов витамина К является контролируемой и полноценной, если МНО находится в терапевтическом диапазоне >70% времени [11]. В большинстве клинических ситуаций требуется поддержание МНО в пределах от 2 до 3, в данном интервале достигается оптимальное соотношение эффективности и безопасности ЛП. Уровень МНО необходимо сохранять в интервале 2,5–3,5 при рецидивирующих тромбозах, обусловленных антифосфолипидным синдромом, при наличии механических искусственных клапанов сердца, при осложненном инфаркте миокарда [12].

Пациентам, длительно принимающим варфарин, при наличии возможности целесообразно пользоваться автоматическим коагулометром для измерения МНО в домашних условиях.

В первые недели применения варфарина могут появляться кожные некрозы, причем чаще у женщин [13], механизм их развития связан с недостаточностью протеина С [14]. Снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С в первые дни приема варфарина опережает снижение содержания витамин К-зависимых факторов свертывания. Врожденная недостаточность протеинов С и S может стать причиной развития тромбоза венул и капилляров подкожно-жировой клетчатки (варфариновый некроз), в связи с этим прием варфарина должен начинаться с малых доз и одновременно с введением гепарина [7]. Индивидуальная чувствительность к варфарину определяется генетическими факторами, лекарственными взаимодействиями, патологией внутренних органов и потреблением витамин К-содержащих продуктов. Пациенту необходимо сообщать лечащему врачу о любых изменениях в приеме ЛП и значительных изменениях в диете, а также усилить мониторинг состояния свертывающей системы крови. Дополнительным пособием в индивидуальном подборе и коррекции дозы варфарина являются онлайн-калькуляторы варфарина (WarfarinDosing.org; Globalrph.com/medcalcs), которые учитывают вес, рост, пол, возраст, расу, принимаемые ЛП и генетические особенности.

Нарушение функции печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку он метаболизируется в клетках печени, а также гепатоциты продуцируют факторы свертывания крови. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью применение варфарина противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек требуется снизить дозу варфарина и проводить тщательный мониторинг. Также при применении варфарина важно учитывать ряд негативных факторов: постепенное нарастание эффекта ЛП и постепенное его уменьшение при отмене, узкое терапевтическое окно, частые геморрагические осложнения, большое количество межлекарственных взаимодействий и взаимодействий с пищевыми компонентами [7].

В литературе описаны случаи повышенной чувствительности к варфарину, обусловленные полиморфизмами некоторых генов. Применение варфарина в такой

ситуации часто проявляется массивными кровотечениями [15]. Кровотечение является также наиболее частой нежелательной реакцией при применении пероральных антикоагулянтов. С особой осторожностью следует назначать антикоагулянты пациентам с высоким риском кровотечения (желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе; с бактериальным эндокардитом; после недавно перенесенного ишемического инсульта; принимающим нестероидные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарные препараты и др.). В случаях развития кровотечений на фоне приема варфарина требуется отмена препарата, при необходимости – введение витамина К, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы [7].

Нежелательные свойства варфарина в некоторой степени устранены в группе ПОАК. ЛП данной группы непосредственно ингибируют факторы свертывания крови – IIa (дабигатрана этексилат), Xa (ривароксабан, апиксабан). При этом частота применения ривароксана в кардиологической практике белорусских врачей значительно превышает другие ЛП группы ПОАК. Нередко он является единственным прямым оральным антикоагулянтом в стационарах. Для ПОАК характерны улучшенная безопасность и широкое терапевтическое окно. Пациентам, принимающим ПОАК, не требуется рутинный контроль состояния свертывающей системы крови и индивидуальный подбор дозы ЛП. Это значительно упрощает работу врачам и повышает качество жизни пациентов. Однако в этом есть и обратная сторона: специалист не может оценить у конкретного пациента степень опасности геморрагических осложнений и достаточность терапии. Опасения особенно актуальны в группах пожилых пациентов и лиц с почечной недостаточностью. При этом в настоящее время в Республике Беларусь нет доступных специфических антидотов для ЛП группы ПОАК.

Предпочтение ПОАК следует отдавать при неклапанной фибрилляции предсердий при наличии трудностей в подборе дозы или невозможности организации лабораторного мониторинга активности варфарина. Однако в ситуациях клапанной фибрилляции предсердий показан прием варфарина. К тому же доказана эффективность варфарина и в отношении первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Согласно результатам метаанализа Hart R.G. и соавт., варфарин уменьшал вероятность мозгового инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на 60% по сравнению с группой плацебо-контроля, на 40% – в сравнении с аспирином и на 26% снижал общую смертность [16].

Нет данных, подтверждающих безопасность и эффективность ПОАК у пациентов с искусственными клапанами сердца, поэтому у данной категории пациентов они не применяются. В исследовании RE-ALIGN, которое включало пациентов с механическими протезами аортального или митрального клапана, проводилось сравнение эффективности ПОАК дабигатрана в дозе не менее 50 нг/мл с варфарином (доза варфарина была подобрана по показателям МНО). Однако данное исследование было прекращено досрочно в связи с существенно большим числом тромбоэмболических осложнений и кровотечений в группе дабигатрана в сравнении с варфарином [17, 18].

ПОАК не рекомендуются и для пациентов с тромбозом в анамнезе и антифосфолипидным синдромом (АФС). Применение ПОАК на фоне АФС может быть связано с повышением частоты рецидивов тромботических явлений по сравнению с терапией антагонистами витамина К. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью

при СКФ <15 мл/мин применение ПОАК противопоказано в связи с отсутствием клинических данных и значительным повышением риска кровотечений. Применение варфарина допустимо у данной категории пациентов. Ривароксабан также противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений, включая пациентов с циррозом печени (классы В и С по Чайлду – Пью) [19].

В большинстве случаев нет необходимости в переводе на ПОАК пациентов, приведенных к лечению варфарином и контролирующим МНО. Но для пациентов, начинающих антикоагулянтную терапию, при отсутствии противопоказаний, целесообразно рассмотреть назначение ЛП из группы ПОАК.

Показания к применению ПОАК продолжают расширяться. Но, несмотря на это, остается ряд клинических ситуаций, когда единственно возможным или более предпочтительным антикоагулянтом является варфарин. Это обусловлено как недостаточностью клинических исследований ПОАК у отдельных групп пациентов, так и уникальностью механизма действия варфарина. Варфарин продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов с:

- механическими искусственными клапанами сердца;
- фибрилляцией предсердий при протезированных механических клапанах сердца;
- фибрилляцией предсердий при среднетяжелом и тяжелом митральном стенозе;
- антифосфолипидным синдромом и тромбозом в анамнезе;
- тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) при необходимости назначения антикоагулянтной терапии;
- тромбозом левого желудочка [20];
- хронической постэмболической легочной гипертензией [21].

К тому же варфарин является единственным оральным антикоагулянтом, у которого возможен контроль эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии: показатель МНО является простым, надежным и доступным способом этого контроля. Длительное время нахождения МНО в заданном терапевтическом диапазоне – во многом залог эффективности и безопасности проводимой антикоагулянтной терапии варфарином.

Однако необходимо помнить, что применение варфарина требует обучения пациента, постоянного лабораторного контроля за уровнем гипокоагуляции и сопряжено с рядом ограничений [22].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marco Heestermans, Géraldine Poenou, Hind Hamzeh-Cognasse et al. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. Published online. 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214
2. Damilola Ashorobi, Muhammad Atif Ameer, Roberto Fernandez. Thrombosis. Published online. 2024 Feb 12. www.ncbi.nlm.nih.gov
3. Pharmacoeconomic data according to the annual ABC reports of the Brest Central City Hospital.
4. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins. 1959;1:97–107. doi: 10.1161/01.cir.19.1.97
5. Bogachev V.Yu. Warfarin... Death is delayed. *Russian Medical Journal*. 2013;15:797–803.
6. Jerold A. Last, The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. *Toxicological Sciences*. 2002;66(1):4–6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/66.1.4>
7. *Instructions for the medical use of warfarin*. www.rceth.by.
8. Shubik Yu.V. Warfarin and its place in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Medical Council*. 2015;17:38–43. (In Russian). doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-38-43
9. Patel S., Singh R., Preuss C.V. et al. Warfarin – 2023. www.ncbi.nlm.nih.gov
10. McKenzie J.A., Wilson-Clark S., Prout J., et al. Improving warfarin therapy by establishing a hospital-based pharmacist-run clinic in Jamaica. Granada, 2018. www.ncbi.nlm.nih.gov.

11. Novikova N.A., Volovchenko A.N. Warfarin: place in modern anticoagulant therapy. *Specialized medical journal*. 2016;1:50–58. (In Russian). doi.org/10.21518/2307-1109-2016-1-50-58
12. Vavilova T.V. Anticoagulants in clinical practice. *Journal Medical Council*. 2015;12:44–47. (In Russian).
13. Carlos-Alves J., Soares I.F., Cruz J.P., Ferreira A. Serious skin necrosis induced by warfarin. *J. Acta Med Port*. 2013;26(5):621. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.1999>
14. Stewart A. Warfarin-induced skin necrosis treated with protein C concentrate (human). *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(11):901–904. DOI: 10.2146/ajhp090240
15. Levitskaya E.S., Kastanayan A.A., Leonova G.N. et al. Hypersensitivity to warfarin in the practice of a therapist. Clinical case. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2023;22(1):3392. (In Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3392
16. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
17. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Brueckmann M. et al. for the REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14. doi: 10.1111/jth.12500
18. Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):699–705. (In Russian). doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705
19. *Instructions for medical use of rivaroxaban*. www.rceth.by
20. Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Atherothrombosis*. 2020;1:134–152. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152/
21. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Cardiological Journal*. 2021;1:6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
22. Galtsova O.A., Zakharenko A.G. *Clinical pharmacology and pharmacotherapy: indirect and direct oral anticoagulants*. Mn., 2019; 40 p. (In Russian).