

АНТИКОАГУЛЯНТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

МЕСТО АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К НА ФОНЕ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Тромботические и тромбоемболические осложнения связаны с активацией свертывания крови и локальным тромбообразованием в различных отделах сосудистого русла, что определяет выбор лекарственных препаратов для лечения состоявшегося тромбоза или его профилактики. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбозов и кардиоэмболических осложнений проводится с помощью антикоагулянтов – варфарина и группы новых препаратов – прямых ингибиторов свертывания крови. Варфарин эффективно блокирует тромбогенную активность и используется в ситуациях максимального тромботического риска – у больных с искусственными клапанами сердца, при антифосфолипидном синдроме, а также в группах, где не проводились исследования новых препаратов. Тем не менее применение варфарина связано с рядом ограничений и требует строгого соблюдения правил и мониторингов. Нежелательные свойства варфарина в некоторой мере устранены в новой группе антикоагулянтов – прямых ингибиторов факторов свертывания крови, которые зарегистрированы в России для профилактики венозных тромбоемболических осложнений при больших ортопедических операциях, профилактики кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, лечения и вторичной профилактики венозных тромбозов. Целесообразность перевода на новые препараты лиц, стабильных на фоне приема варфарина, подвергается сомнению. Для больных, вновь начинающих антикоагулянтную терапию, необходимо рассмотреть прямые ингибиторы факторов свертывания как препараты первой линии.

Ключевые слова:

антикоагулянтная терапия
варфарин
прямые ингибиторы факторов свертывания крови

Тромботические и тромбоемболические осложнения многих заболеваний представляют собой серьезную проблему из-за распространенности, тяжести клинического течения, высокой вероятности инвалидизации и фатальных исходов. В основе этих осложнений лежит неконтролируемая активация свертывания крови с локальным тромбообразованием в различных отделах сосудистого русла. При этом нарушается баланс между коагуляционными, противосвертывающими и фибринолитическими механизмами, которые осуществляют две разнонаправленные функции – остановку кровотечения при повреждении сосудистого русла и поддержание текучести крови. Важнейшим противосвертывающим компонентом являются антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, которые утрачиваются или значительно снижаются при многих патологических процессах. Возникающая дисфункция эндотелия или его непосредственное повреждение приводит к сдвигу баланса в сторону активации свертывания крови. При этом в различных отделах сосудистого русла процессы активации протекают по-разному. Артериальные тромбозы (связанные с ними ишемические события – острый коронарный синдром,

атеротромботический ишемический инсульт, критическая ишемия нижних конечностей и др.) связаны в первую очередь с активацией тромбоцитов на фоне сосудистых нарушений в стенках артерий мелкого и среднего калибра, в то время как венозные тромбозы и внутрисердечное тромбообразование при кардиальной патологии – это в основном активация плазменных процессов свертывания с формированием фибриновых нитей как основы тромба. В этом случае активация тромбоцитов происходит вторично за счет образующегося тромбина.

Выбор лекарственных препаратов для лечения состоявшегося тромбоза или его профилактики должен основываться на понимании приведенных выше патофизиологических механизмов. Препаратами выбора при артериальных сосудистых событиях являются антиагреганты (аспирин, клопидогрел, тикагрелор и др.). При венозных тромбозах и риске образования внутрисердечных тромбов требуется применение антикоагулянтных препаратов, воздействующих на плазменные факторы свертывания крови – белки, последовательная активация которых приводит в конечном итоге к образованию фибринового тромба. Прерывание этой физиологической цепочки обеспечивает предупреждение тромбообразования, хотя и несет в себе риски геморрагических осложнений.

В арсенале современных антикоагулянтов можно выделить несколько групп – гепарины и близкий им по активности и механизму действия фондапаринукс, антагонисты витамина К (антивитамин К-препараты – АВК) и прямые пероральные ингибиторы факторов свертывания

крови (новые пероральные антикоагулянты – НПОАК). Механизм действия различных антикоагулянтов представлен на рисунке.

С середины XX в. основными препаратами с доказанной эффективностью в профилактике кардиоэмболических инсультов и рекуррентных венозных тромбозов и эмболий были именно АВК – препараты группы монокумаринов: варфарин, аценокумарол, фенпрокумон [1]. В России основным препаратом является варфарин (Takeda), зарегистрированный в 2002 г. Механизм действия препарата – блокада витамин К-эпоксидредуктазы – фермента, участвующего в обмене витамина К и процессах активации факторов II, VII, IX, X свертывания крови. Результаты многих исследований показали, что применение варфарина снижает относительный риск развития всех инсультов на 64%, а также общую смертность на 26% [2].

Терапия антагонистами витамина К является непростой клинической задачей, в решении которой участвуют различные специалисты: лечащий врач, сотрудники лаборатории, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения. Работа с больным, получающим варфарин, включает несколько этапов: определение показаний к назначению препарата, решение вопроса об организации мониторинга и его проведение, периодическую стратификацию риска с подтверждением антитромботической программы или окончания приема препарата.

На всех этапах терапии учитываются фармакокинетические свойства препарата и трудности в его использовании: индивидуальная чувствительность, узкое терапевтическое окно, медленное развитие эффекта в начале терапии и медленное его угасание при отмене препара-

та, частые геморрагические осложнения, особенно при неправильно организованной системе наблюдения за больными или высокой чувствительности к препарату.

Индивидуальная чувствительность к варфарину определяется в основном фармакогенетическими причинами. В недавнем времени были получены данные о влиянии генетически запрограммированной активности печеночных ферментов, метаболизирующих варфарин, семейства P-450 (CYP2C9) и белка-мишени (VKORC1) на дозу препарата, необходимую для эффективной и безопасной защиты от тромбообразования [3–6]. Генетическое тестирование на полиморфизм, определяющий чувствительность к варфарину, позволяет персонализировать терапию и доступно в большом количестве лабораторий. Знание генотипа по двум ключевым генам увеличивает безопасность приема препарата, уменьшает сроки подбора дозы и снижает время пребывания больного в зоне чрезмерной гипокоагуляции, однако имеет в большей степени прогностическое значение. Поэтому генетическое тестирование стоит проводить только до начала лечения, поскольку коррекция дозы в дальнейшем осуществляется по уровню гипокоагуляции в соответствии с лабораторными критериями независимо от результата исследования.

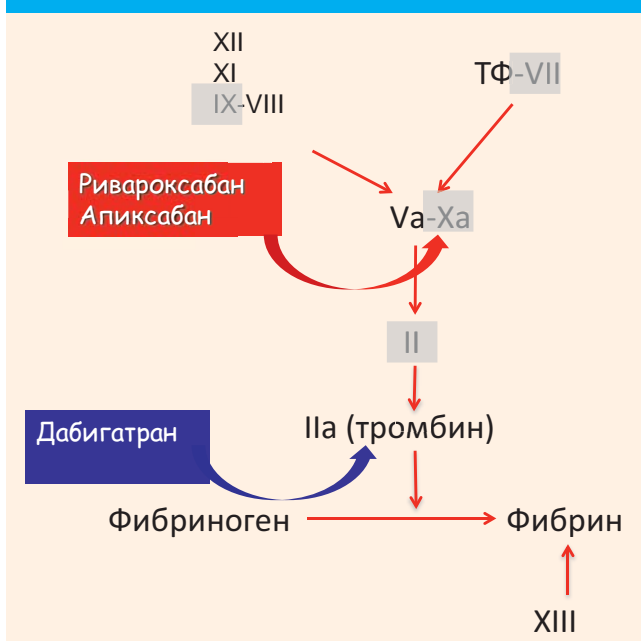
Другой причиной повышенной чувствительности может быть неравномерное потребление витамин К-содержащих продуктов, взаимодействие с лекарственными препаратами, которые метаболизируются теми же ферментами печени, и т. д.

Узкое терапевтическое окно и риск передозировки с развитием кровотечений требуют постоянно контроля уровня гипокоагуляции на фоне приема варфарина. Лабораторным критерием является стандартизованный для «варфариновых» больных показатель – международное нормализованное отношение (МНО), целевое терапевтическое значение которого определено на основании многолетнего опыта наблюдения за пациентами, получающими монокумарины при различных заболеваниях [7]. В основном клиническая ситуация требует поддержания уровня МНО в интервале 2,0–3,0, при котором достигается хорошая эффективность при достаточной безопасности приема препарата. Однако в некоторых случаях (механические искусственные клапаны сердца, рецидивирующие тромбозы при антифосфолипидном синдроме) такой гипокоагуляции бывает недостаточно и уровень МНО рекомендуется поднимать до 2,5–3,5. Расчет МНО основан на измерении протромбинового времени и учете характеристик использованного реагента. Поскольку тест является функциональным (измерение времени образования сгустка при добавлении в плазму тромбопластина и Ca^{2+}), он имеет достаточно широкую биологическую и аналитическую вариабельность [8].

Объективным критерием оценки качества терапии варфарином и прогноза недостаточной эффективности либо передозировки является время нахождения в терапевтическом интервале МНО (TTR – time in therapeutic range). В том случае, если TTR составляет 40% и менее, прием варфарина не дает преимуществ в отношении смертности в группах больных, принимающих препарат, по сравнению с

Рисунок. Последовательность активации факторов свертывания крови и точки приложения антикоагулянтных препаратов

Серыми квадратами обозначены витамин К-зависимые факторы, подверженные действию варфарина. ТФ – тканевой фактор



отсутствием его приема [9]. В исследовании A.F. Macedo с соавт. (2015) выполнен анализ наблюдения за 48 830 больными, получающими варфарин по поводу фибрилляции предсердий или венозных тромбозов, в течение не менее 12 мес. с момента начала терапии [10]. Отмечено недостаточное качество мониторинга (TTR \geq 70% только у 44% больных с фибрилляцией предсердий и у 36% при венозных тромбозах), и выделены группы наибольшего риска субтерапевтической антикоагуляции: молодые люди < 45 лет, больные с фибрилляцией предсердий с большим количеством госпитализаций, курящие пациенты, принимающие большое количество препаратов, и больные с активным онкологическим процессом.

В последние годы предложено большое количество схем подбора дозы варфарина, основанных на общих принципах:

- Подбор дозы всегда осуществляется по уровню МНО; значение активности протромбинового комплекса, выраженное в процентах (процент протромбина по Квику или архаичный протромбиновый индекс), широко варьирует в разных лабораториях, не стандартизовано для больных, получающих варфарин, и не может быть основанием для коррекции дозы препарата.

- Обычной стартовой дозой является 5 мг, а первое измерение МНО должно быть выполнено не позднее чем после приема двух доз препарата.

- Последующий интервал измерений зависит от активности наращивания дозы и возможности лабораторного контроля (стационарное наблюдение или амбулаторное), составляя в среднем 3 дня; более частое измерение имеет смысл только в том случае, если при первом измерении получен результат МНО 2,0 и более (высокая чувствительность, опасность передозировки).

- «Шаг» наращивания дозы варфарина индивидуален и при хорошем контроле и медленном ответе больного может составлять 2,5 мг (1 таблетка) в сутки, хотя чаще используется 1,25 мг.

- После двух последовательно полученных результатов измерений МНО в терапевтическом интервале можно перейти на более редкое измерение, сохраняя в последующем частоту измерения не реже 1 раза в 1–1,5 мес.; при маленькой дозе препарата (высокая чувствительность, доза 2,5–3,75 мг/сут) измерение проводить чаще.

- При подборе дозы, и особенно в период поддержания гипокоагуляции, нет необходимости стремиться к ежедневной одинаковой дозировке; можно использовать варьирование дозы в разные дни, но обязательно равномерно распределяя их в течение недели.

- Истинная резистентность к варфарину встречается крайне редко, а доза в 25 мг/сут не является предельной. Важно соблюдать принцип «Не считайте таблетки, а следите за МНО».

Прерывание терапии варфарином в случае проведения оперативных вмешательств или по другим показаниям также проводится по определенным правилам – с использованием принципа «моста» (bridging), когда у больных высокого тромботического риска используются инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ; механизм действия

отличен от варфарина, фармакокинетика «укорочена»), а варфарин отменяется. Операция может выполняться достаточно безопасно при уровне МНО менее 1,5. В послеоперационном периоде, при условии надежного гемостаза и восстановленного питания больного, как можно быстрее начинается прием варфарина, а введение НМГ сохраняется до достижения терапевтического значения МНО.

Прерывание терапии варфарином может быть связано и с другими причинами: кровотечением, госпитализацией в связи с острыми состояниями, восстановлением ритма, нарушением комплаенса, плохим контролем терапии и др. По данным анализа историй 58 593 больных, в США более 50% пациентов останавливают или прерывают прием варфарина в первый год лечения. Это случается чаще в возрасте < 65 лет, при наличии анемии и при госпитализации по поводу острых состояний [11].

Генетическое тестирование для определения индивидуальной чувствительности к варфарину стоит проводить до начала лечения, т. к. коррекцию дозы в дальнейшем осуществляют по уровню гипокоагуляции независимо от результата данного исследования

Нежелательные свойства варфарина в некоторой мере устранены в новой группе антикоагулянтов – прямых ингибиторов факторов свертывания крови. Предсказуемость эффекта, широкое терапевтическое окно и улучшенная безопасность, особенно в отношении внутричерепных кровоизлияний, подтверждены в больших рандомизированных клинических исследованиях и выгодно отличают эти препараты от монокумаринов. В России в настоящее время доступны к использованию 3 препарата: дабигатрана этексилат – прямой ингибитор тромбина, ривароксабан и апиксабан – ингибиторы активной формы фактора X (фактор Ха). Для всех трех лекарственных средств зарегистрированы следующие показания: профилактика венозных тромботических осложнений при больших ортопедических операциях, профилактика кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (на основании исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE), лечение и вторичная профилактика венозных тромбозов (на основании исследований RE-COVER, EINSTEIN DVT/PE, AMPLIFY) [12]. Причем во многих случаях современные рекомендации отдают предпочтение новым препаратам в тактике начальной терапии соответствующих клинических ситуаций.

Все исследования прямых ингибиторов факторов проводились в сравнении с варфарином, и их результаты показали аналогичную эффективность, а в некоторых случаях, например дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки, даже большую способность предотвратить кардиоэмболические события у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Одновременно продемонстрирован и сопоставимый профиль безопасности, улучшенный в отношении геморрагических инсультов.

Несмотря на столь многообещающие результаты, остается ряд вопросов, которые имеют важное практическое зна-

чение. Отсутствие необходимости лабораторного контроля и прием препаратов в фиксированной дозе существенно упрощают организацию работы с больными высокого тромботического риска. Вместе с тем многие клиницисты сожалеют об отсутствии информации о влиянии новых антикоагулянтов на систему свертывания и возможностей ее лабораторной оценки. В случае приема варфарина лечащему врачу известна степень опасности развития геморрагических осложнений и достаточность лечения в плане профилактики тромбозов. Индивидуальной информации по новым антикоагулянтам рутинными лабораторными методами представить невозможно. Мы можем только предполагать, что наш пациент похож на всех тех больных, которые были включены в клинические исследования, и получит пользу от приема выбранного препарата. В скрининговых тестах коагулограммы (АЧТВ, протромбиновая активность, тромбиновое время) отражается с большой долей вероятности факт приема препарата, но не его концентрация или степень влияния на свертывание с оценкой эффективности или безопасности лечения [13]. Таким образом, недостатки (необходимость мониторинга), свойственные варфарину, превращаются в какой-то мере в преимущества.

При работе с новыми антикоагулянтами необходимо учитывать критерии невключения больных в исследования и, следовательно, существующие ограничения по использованию их в определенных клинических случаях. Так, данные препараты не применяются у детей и беременных женщин, пациентов с искусственными клапанами сердца, больных с нарушениями сердечного ритма клапанной этиологии. Недостаточно сведений о лечении тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями и антифосфолипидным синдромом, у пациентов с максимальной опасностью тромбообразования. Только варфарин, влияющий в коагуляционном каскаде на несколько факторов свертывания, длительность циркуляции в кровотоке которых зависит от скорости их синтеза и элиминации, способен предотвратить опасность и стабильно сохранить пролонгированную необходимую гипокоагуляцию.

Длительность и стабильность действия новых антикоагулянтов зависит от периода полужизни самого препара-

та и ограничивается временем его присутствия в крови. Это создает как определенные преимущества, так и сложности при их приеме, а также зависимость от путей элиминации в случаях печеночной или почечной недостаточности [14]. Так, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), нуждающихся в антикоагулянтной терапии, возможно применение только варфарина.

Однако в случае развития геморрагических осложнений быстрое выведение препаратов обеспечивает более высокую вероятность остановки кровотечения в ограниченные сроки на фоне восстановления гемостатического потенциала крови, а прерывание терапии НПОАК не требует создания фармакологического «моста». Просто очередной прием препарата заменяется на введение низкомолекулярного гепарина, имеющего аналогичный фармакокинетический профиль. В то же время пропуск 1–2 доз (низкая приверженность лечению, забывчивость пожилых или активных молодых людей) может вызвать «провал» антикоагулянтного эффекта и опасность тромбозомболического осложнения.

В заключение можно сказать, что современная фармакология предоставляет широкий выбор антикоагулянтов для длительной защиты больных высокого риска от тромбозомболических осложнений. Однако часть пациентов может использовать только АВК-препараты – варфарин в силу его уникального механизма действия или недостаточной изученности новых препаратов в определенных группах больных. Нецелесообразно выполнять замену варфарина на другой антитромботический препарат, если его гипокоагуляционный эффект стабилен, а доза не изменяется в течение многих месяцев и даже лет.

Учитывая все вышесказанное, необходимо дальнейшее проведение клинических исследований для определения роли и места каждого антикоагулянта в длительной профилактике тромбозомболических осложнений. Более того, с учетом современной экономической ситуации антикоагулянтная терапия с применением варфарина остается наиболее доступной стратегией лечения и профилактики тромбозомболических осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

- Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U et al. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21(1): 73–77.
- Hylek EM. Anticoagulation therapy for atrial fibrillation *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(2): 147–152
- Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., Кадинская М.И., Вавилова Т.В., Пчелина С.Н., Шварц Е.И. 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: 47–50.
- Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000; 96(5): 1816–9.
- D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V et al. A polymorphism in VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005; 105: 645–9.
- Lee MT, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet*. 2013; 58(6): 334–8.
- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Kearon C, Elie AA, Anthony CJ [et al.] *Chest*. 2012; 142(2): 419–494.
- ГОСТ Р 53135.1–2008. Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 1. Пределы допускаемых погрешностей результатов измерения анализов в клинико-диагностических лабораториях. Доступно на сайте <http://www.medlabs.ru/MI/Nrm/Gst/11%2053135.1-2008.pdf>.
- Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf F, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb. Res*. 124 (2009): 37–41.
- Macedo AF et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb Res* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.007>.
- Spivey CA, Qiao Y, Liu X, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, Clafin AB, Kachroo S, Abdulsattar Y, Chakrabarti A, Wang J. Discontinuation/ Interruption of Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation *J Manag Care Spec Pharm*. 2015; 21(7): 596–606.
- Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vascular Health and Risk Management* 2015; 11; 317–332.
- Adcock DM, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review *Thrombosis Research* 136 (2015): 7–12.
- Mekaj YH, Makaj AY, Duci SB, Miftari EI. Novel oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015, 11: 967–977.