

Варфарин в профилактике тромбозмоболических осложнений: забытое вчера и реальное сегодня?

Разработка и активное внедрение в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов открыли широкие перспективы в области эффективной профилактики тромбозмоболических осложнений у пациентов различных категорий, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии. Означает ли это возможность полного отказа от терапии варфарином в ближайшее время? С просьбой ответить на этот вопрос и прокомментировать ситуацию, сложившуюся сегодня в области антикоагулянтной терапии пациентов с высоким риском развития тромбозмоболических событий, мы обратились к руководителю отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктору медицинских наук, профессору Александру Николаевичу Пархоменко.

— Активная промоция новых пероральных антикоагулянтов создает впечатление, что варфарин в скором времени исчезнет из арсенала практических врачей — настолько сильный акцент делается на его многочисленных недостатках, которые становятся причиной отказа от применения этого препарата...

— Прежде чем оценивать современное состояние любой проблемы, всегда стоит оглянуться назад. Как показывает опыт, многие наработки и результаты, полученные во времена активных исследовательских поисков в кардиологии, получают вторую жизнь сегодня, после их анализа и оценки с помощью современных подходов и технологий.

Варфарин синтезирован как более мощное по сравнению с дикумаролом вещество в 1949 г. — через 10 лет после того, как последний был выделен К. Линком из сладкого клевера (донника белого). Слово «варфарин» образовалось



Донник белый

из начальных букв названия продвигавшей его организации — Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). К 1951 г. был установлен специфический антидот варфарина — витамин К, что спасло жизнь призывнику армии США, пытавшемуся покончить

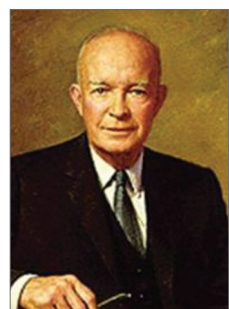
жизнь самоубийством с помощью нескольких доз крысиного яда, в состав которого входил варфарин. Через 5 лет применения варфарина в качестве крысиного яда был получен успешный опыт его клинического использования как очередное подтверждение правоты знаменитого высказывания Парацельса о том, что только доза вещества определяет, чем станет оно для человека — ядом или лекарством.

Варфарин прошел достаточно длинный и трудный путь в медицине, прежде чем были решены многие проблемы, связанные с его использованием. Нельзя не отметить, что их решение сопровождалось рядом других, пусть не больших, но важных открытий, которые помогли не только оптимизировать терапию варфарином, но и обратить внимание на другие моменты, позволившие впоследствии усовершенствовать лечение кардиологических пациентов. В 1954 г. варфарин начали применять для профилактики венозных тромбозов у пациентов,



К. Линк в лаборатории

после инфаркта миокарда, которым в то время был рекомендован длительный постельный режим, исключающий даже минимальную двигательную активность. В 1955 г. препарат был назначен президенту США Дуайту Дэвиду Эйзенхауэру, перенесшему инфаркт миокарда, и в течение последующих 50 лет он стал одним из наиболее широко назначаемых антикоагулянтов не только в США, но и в мире.



34-й президент США Д. Эйзенхауэр

Именно в те годы практические врачи, применяя варфарин, столкнулись с такой проблемой, как развитие некроза кожи и, предполагая, что причиной является повышенная ломкость сосудов, попытались использовать биофлавоноиды. Уже тогда были поставлены важные вопросы: влияют ли биофлавоноиды на процессы тромбообразования или же их эффекты обусловлены благоприятным воздействием на сосудистую стенку? Концепция клинического применения биофлавоноидов за прошедший период изменилась и получила новое развитие благодаря открытию их способности влиять на процессы тромбообразования и предупреждать развитие резистентности к тромболитической терапии, однако в который раз мы можем убедиться, что многое из того, что кажется новым, является лишь хорошо забытым старым. Со временем было установлено, что некроз кожи на фоне терапии варфарином развивается вследствие использования стратегии быстрого насыщения варфарином при его применении в высоких дозах, что вызывает тромбозы сосудов кожи и как следствие — ее некроз. В процессе поиска путей решения этой проблемы была выработана правильная стратегия применения варфарина и определены оптимальные дозы, исключившие возникновение некрозов кожи.

На протяжении 80-90-х гг. XX века в ходе активного изучения процессов, происходящих в системе свертывания крови при ФП, было показано, что варфарин целесообразно назначать для профилактики не только венозных, но и артериальных тромбозов. Основное внимание исследователей в эти годы было направлено на увеличение риска развития кровотечений, наблюдавшегося на фоне терапии варфарином. Для изучения и решения этой проблемы проведено большое количество исследований, в ходе которых было показано, что протромбиновый индекс не всегда позволяет качественно оценить степень коагуляции. В качестве альтернативы предложено другое производное протромбинового времени — международное нормализованное отношение (МНО), которое, как оказалось, имеет разные оптимальные значения в зависимости от патологии. Так,

при фибрилляции предсердий (ФП) неклапанной этиологии оптимальным являются значения МНО в интервале 2,0-3,0, при наличии искусственных клапанов сердца — 2,5-3,5, при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — 2,5-3,0, при тромбозах глубоких вен (ТГВ) — 2,0-3,0.

Во время подбора дозы варфарина контроль МНО осуществляется один раз в 2-3 дня, в дальнейшем — раз в месяц. Отсутствие контроля МНО при приеме варфарина означает отсутствие информации об изменениях его активности, которые могут быть обусловлены многими факторами, включая высокое содержание витамина К в пище, изменения соматического статуса и прием препаратов, влияющих на метаболизм варфарина. В перечень проблем, сопряженных с применением варфарина, следует включить также зависимость оптимальной дозы препарата от генетических факторов. Повышение активности варфарина влечет за собой увеличение риска развития кровотечений, в том числе — внутричерепных. В связи с этим, несмотря на обширную доказательную базу эффективности в профилактике тромбозмобол у пациентов различных категорий, частота применения варфарина не соответствовала реальным потребностям в длительной антикоагулянтной терапии. В условиях отсутствия альтернативы этому препарату данная ситуация означала наличие постоянного высокого риска тромбозмоболических осложнений у пациентов с ФП, ТГВ, ТЭЛА, а также тяжелых соматических больных с длительной иммобилизацией. Констатируя неудовлетворительную ситуацию в области обеспечения эффективной антикоагулянтной терапией пациентов с высоким риском тромбозмоболических событий, эксперты FDA сделали вывод о необходимости скорейшей разработки и внедрения в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов, обладающих стабильным эффектом, не требующих постоянного лабораторного контроля и более безопасных в отношении риска развития кровотечений.

За последние несколько лет действительно произошел колоссальный прорыв в области усовершенствования антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска. В достаточно короткие сроки нескольким фармацевтическим компаниям удалось справиться с нелегкой задачей — предложить реальную альтернативу варфариному в виде современных антикоагулянтов — аписабана, дабигатрана и ривароксабана. Эти препараты продемонстрировали в клинических исследованиях эффективность, сопоставимую с таковой варфарина в профилактике тромбозмоболических событий у пациентов различных категорий: с ТГВ, ФП, ТЭЛА. При этом их применение сопровождалось меньшим риском развития геморрагических осложнений (особенно интракраниальных) по сравнению с варфарином.



А.Н. Пархоменко

Однозначно, современные пероральные антикоагулянты, несмотря на их достаточно высокую стоимость, являются препаратами выбора у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной защите, но имеющих высокий риск возникновения внутримозговых кровотечений или геморрагических осложнений (например, с инсультом в анамнезе).

— Какие показания в кардиологии остаются прерогативой варфарина и насколько велика возможность его замещения в этих нишах современными пероральными антикоагулянтами?

— Необходимо отметить, что в настоящее время новые пероральные антикоагулянты — аписабан, дабигатран и ривароксабан рекомендованы в кардиологии для применения только по одному показанию — профилактика инсультов при неклапанной ФП. Насколько оправданы попытки экстраполировать данные об эффективности вышеперечисленных антикоагулянтов при неклапанной ФП на другие состояния, при которых рекомендован длительный прием варфарина? Как показали последние события, а именно досрочное завершение исследования RE-ALIGN, спланированного с целью сравнения эффективности дабигатрана и варфарина в лечении пациентов с имплантированными механическими клапанами сердца, такие попытки являются преждевременными. Одна из ветвей исследования, в которой лечение пациентов начинали сразу после проведения операции, была досрочно остановлена. И хотя причины прекращения этой части исследования пока не совсем понятны, можно с уверенностью сказать, что понадобится достаточно много времени, чтобы продемонстрировать воз-



В течение 5 лет варфарин использовали в качестве крысиного яда

можность применения дабигатрана при наличии механического клапана в сердце и установить его оптимальные дозы.

Не следует забывать также, что, в отличие от варфарина, для новых антикоагулянтов пока не найдены специфические антитоды, что значительно сдерживает их широкое внедрение в клиническую практику.

Таким образом, варфарин остается препаратом выбора при проведении антикоагулянтной терапии пациентам с патологиями клапанов сердца. Однако и в других клинических ситуациях он до сегодняшнего дня с успехом используется в странах Западной Европы и США, что обусловлено более низкой стоимостью такого лечения даже с учетом необходимости постоянного лабораторного мониторинга по сравнению с применением современных пероральных антикоагулянтов. Следовательно, прощаться с препаратом, являющимся на протяжении нескольких десятилетий олицетворением идеологии антикоагулянтной терапии, пока рано – гораздо разумнее научиться использовать его в клинической практике с максимальной пользой и минимальным риском.

– Какие наиболее частые причины неудовлетворительных результатов применения варфарина в клинической практике?

– Многочисленные исследования последних лет с применением новых антикоагулянтов, в которых новые агенты сравнивали с варфарином, показали, что причинами неудовлетворительных результатов его применения часто являются несоблюдение стандартов контроля эффективности терапии и недостаточная активная работа по выявлению и устранению факторов риска кровотечений. В процессе участия украинских клинических центров в международных проектах, посвященных изучению эффективности и безопасности новых антикоагулянтов, навыки украинских специалистов в области проведения терапии варфарином были значительно усовершенствованы. Более тщательный контроль МНО, коррекция факторов риска кровотечений и другие меры обеспечили увеличение времени удержания МНО в пределах терапевтического окна с 48 до 65%. Это очень важно, учитывая, что пребывание пациента в терапевтическом окне МНО менее 50% времени означает практически полное отсутствие антикоагулянтной защиты. Данный вывод был сделан в ходе повторного анализа результатов исследования SPORTIF AF, согласно которым выраженность терапевтического эффекта варфарина зависит от длительности пребывания пациентов в терапевтическом окне МНО.

Кроме того, важным является установленный факт, что частота кровотечений на фоне терапии варфарином увеличивается вследствие неудовлетвори-

тельного контроля МНО и увеличения активности этого препарата. В хорошо спланированных клинических исследованиях по изучению новых пероральных антикоагулянтов варфарин, применявшийся в группах контроля, обуславливал гораздо меньшую частоту кровотечений по сравнению с таковой в реальной клинической практике.

Как это ни парадоксально, но исследование, посвященное новым антикоагулянтам, научили нас правильно применять варфарин, продемонстрировав возможности этого препарата. Однако этот опыт был получен в нескольких клинических центрах Украины, и его необходимо распространять как можно шире. Не преувеличу, если скажу, что в некоторых лечебных учреждениях ситуация в области проведения антикоагулянтной терапии варфарином и контроля ее эффективности выглядит катастрофически плохо.

Отсутствие у врачей глубокого понимания сущности процессов, происходящих в свертывающей системе крови, и возможностей влияния на них приводит к безграмотным действиям и назначениям, которые в лучшем случае не оказывают никакого эффекта, в худшем – приводят к развитию осложнений, которых легко можно было бы избежать. Например, нередки случаи, когда врачи назначают пациентам антикоагулянт, не рекомендованный при данной патологии, или пытаются осуществлять лабораторный мониторинг эффективности терапии варфарином путем определения ПТИ, трансформируя его значения в МНО. В таких ситуациях не может идти речь о каком-либо качестве контроля антикоагулянтной терапии.

– Какие факторы, обуславливающие низкую эффективность терапии варфарином, не зависят от врача?

– В Украине существует такая проблема, как использование нестандартизированных реактивов для определения уровня МНО, что связано с высокой стоимостью качественных стандартизированных реактивов. Это приводит к ошибкам в определении уровня МНО и существенным отличиям результатов тестирований, осуществляемых в разных лабораториях. Кроме того, в наших реалиях специалист не всегда может убедить пациента потратить время и силы на ожидание очереди в государственном медицинском учреждении для определения уровня МНО или финансовые средства на проведение тестирования в частной лаборатории.

Безусловно, организация адекватного контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов высокого риска тромбозов и атеротромботических событий должна осуществляться с помощью государства. В настоящее время известен опыт таких стран, как Швеция, Канада и Великобритания, в которых обеспечен наилучший в мире контроль терапии варфарином и пребывание пациентов в терапевтическом окне МНО >70% времени. При этом показав-

но, что самостоятельный аппаратный мониторинг МНО пациентам является менее эффективным по сравнению с контролем, осуществляемым в условиях хорошо налаженной системы специализированных клиник и лабораторий, нацеленных на обслуживание больных высокого риска.

Таким образом, варфарин – это препарат, который помогает нам понять, как много в достижении положительных результатов лечения зависит от настойчивости, профессионализма и ответственности врача. Без прошлого нет будущего, и я убежден, что важным условием успешного применения в клинической практике новых антикоагулянтов является умение врачей использовать все уникальные возможности, которые предоставляет нам известный и хорошо изученный антикоагулянтный препарат варфарин. Терапия любыми антикоагулянтными препаратами требует вдумчивого подхода, умения пользоваться шкалами для определения риска тромбозов и риска кровотечений. Приобретение навыков контроля терапии варфарином, тщательное выявление и коррекция факторов риска кровотечений могли бы способствовать значительно увеличению количества пациентов, получающих жизненно важную антикоагулянтную терапию, и переходу на качественно новый этап ее развития в нашей стране. Только тогда лечение наших пациентов высокого риска могло бы отвечать современным рекомендациям, согласно которым высокий риск кровотечений означает необходимость тщательной работы с больным и мониторинга его состояния, но не отказ от антикоагулянтной терапии.

– В чем состоит стратегия будущего в ведении пациентов высокого тромботического и тромбозового риска?

– Стратегия будущего – это не просто новые более эффективные и безопасные препараты, хотя этот аспект также важен. Стратегия будущего заключается, прежде всего, в понимании важности своевременной профилактики тромботических и тромбозовых осложнений путем выявления факторов риска, в том числе с помощью генетических исследований. Количество генетических факторов, влияющих на риск тромбозов и тромбозов, не так велико. В частности, выявление лейденской мутации гена V фактора свертывания крови и мутации гена протромбина 20210A, а также дополнительных факторов риска, таких как курение, ожирение и другие, позволит прогнозировать и предотвращать тромботические и тромбозовые события у таких пациентов, начиная в молодом возрасте. Создание тромботического паспорта сегодня уже не выглядит фантазией; это необходимость, учитывая, что специализированная медицина часто оказывается в тупиковой ситуации, пытаясь увеличить продолжительность жизни у тяжелых пациентов, которые попадают в медицинское учреждение на этапе бурной клинической манифестации процессов, скрыто протекавших многие годы и даже десятилетия.

Внедрение будущей эффективной стратегии снижения риска тромботических и тромбозовых событий возможно только при условии проведения постоянной многолетней целенаправленной работы и объединения усилий кардиологов, сосудистых хирургов, кардиохирургов, специалистов в области интенсивной кардиологии и врачей общей практики.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

• Новини

Дабигатран в сравнении с фибрилляцией предсердий, подвергающихся радиочастотной катетерной абляции

На сегодня не ясно, является ли дабигатран таким же безопасным и эффективным, как и непрерывная антикоагуляция варфарином, при радиочастотной катетерной абляции (РЧА) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

В исследовании с дизайном «случай-контроль» 763 пациента (средний возраст 61 ± 10 лет) подверглись РЧА с использованием дабигатрана ($n=191$) или непрерывной терапии варфарином ($n=572$). У всех больных антикоагулянтную терапию начинали не менее чем за 4 нед до РЧА. Дабигатран отменяли после приема утренней дозы в день, предшествующий вмешательству, с возобновлением приема через 4 ч после достижения сосудистого гемостаза.

Трансэзофагеальная эхокардиография, проведенная всем пациентам, получившим дабигатран, ни в одном случае не выявила внутрисердечного тромба. Тромбоэмболические осложнения не регистрировались в обеих группах. Частота больших ($4/191$; $2,1\%$) и малых кровотечений ($5/191$; $2,6\%$) в группе дабигатрана была такой же, как и в группе варфарина ($12/572$; $2,1\%$; $p=1,0$ и $19/572$; $3,3\%$; $p=0,8$ соответственно). Тампонада перикарда произошла у $2/191$ пациентов (1%), получивших дабигатран, и у $7/572$ больных ($1,2\%$), которые принимали варфарин ($p=1,0$). У всех пациентов с тампонадой перикарда последняя была успешно и без осложнений купирована с помощью перикардицентеза. Многомерный анализ показал, что международное нормализованное отношение (относительный риск – ОР – $4,0$; $p=0,04$), применение клопидогреля (ОР $4,2$; $p=0,01$) и оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc (ОР $1,4$; $p=0,01$) были независимыми предикторами риска геморрагических осложнений только в группе варфарина.

Выводы. При перипроцедурной антикоагуляции у пациентов, подвергающихся РЧА по поводу ФП, дабигатран, назначаемый по новой схеме (отмена примерно за 24 ч до вмешательства с возобновлением через 4 ч после достижения сосудистого гемостаза), продемонстрировал такие же показатели эффективности и безопасности, как и непрерывная терапия варфарином.

Kim J.S., She F., Jongnarangsin K. et al. Dabigatran vs Warfarin for Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. Heart Rhythm. Опубликовано онлайн 10 декабря 2012 г.

У женщин с СПКЯ оральные контрацептивы могут повышать риск венозной тромбоземболии

Ученые из Управления по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) установили, что среди 43 506 пациенток с диагнозом синдром поликистозных яичников (СПКЯ; синдром Штейна-Левенталя), получающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), риск развития нефатальной венозной тромбоземболии (ВТЭ) был более чем в 2 раза выше по сравнению с таковым у 43 506 сопоставимых по основным клиничко-демографическим показателям женщин, принимающих КОК, но не страдающих СПКЯ. Заболеваемость ВТЭ составила 237 случаев на 100 тыс. в год у больных СПКЯ vs 109 случаев на 100 тыс. в год у женщин без СПКЯ. Наличие диагноза СПКЯ в отсутствие приема КОК ассоциировалось с повышением риска развития ВТЭ в 1,5 раза. По мнению экспертов CDC, прием КОК у женщин с СПКЯ может оказывать синергетическое неблагоприятное влияние на частоту ВТЭ, причины которого остаются не установленными [1].

Несколько иные данные получили ученые из Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), которые проанализировали крупную медицинскую базу данных за 2003-2008 гг. Было установлено, что частота ВТЭ у женщин в возрасте 18-46 лет с СПКЯ составляет 374,2 случая на 100 тыс. в год, в то время как у женщин без СПКЯ этот показатель равняется 193,8 случая на 100 тыс. в год [2]. Тем не менее в отличие от исследования, проведенного FDA, в анализе CDC применение КОК у пациенток с СПКЯ не увеличивало риска ВТЭ, а даже демонстрировало протекторный эффект (относительный риск 0,8).

Таким образом, для подтверждения наличия либо отсутствия повышенного риска ВТЭ вследствие приема КОК у женщин с СПКЯ необходимы дальнейшие исследования.

1. Bird S.T., Hartzema A.G., Brophy J.M. et al. Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis. Canadian Medical Association Journal. Опубликовано онлайн 3 декабря 2012 г.

2. Okoroh E.M., Hooper W.C., Altrash H.K. et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003-2008. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2012; 207 (5): 377.

Подготовил **Алексей Терещенко**

