

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

**Е. Горбунова**, доктор медицинских наук,  
**О. Барбараш**, доктор медицинских наук, профессор  
Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово  
**E-mail:** e.v.gorbunova@yandex.ru

*Проблемы антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца (ПКС) обусловлены, с одной стороны, типом протеза, а с другой – различиями лекарственного ответа на прием непрямого антикоагулянта варфарина под влиянием внешних, внутренних и генетически обусловленных факторов. До сих пор не решены проблемы качества контроля уровня гипокоагуляции, ограничено применение фармакогенетического тестирования чувствительности к варфарину, не разработаны подходы к повышению приверженности лечению пациентов с ПКС.*

**Ключевые слова:** кардиология, проблемы, антикоагулянтная терапия, протезированные клапаны сердца.

Каждый практикующий врач неоднократно сталкивался с проблемами, возникающими при назначении антикоагулянтной терапии (АКТ) пациентам с протезами клапанов сердца (ПКС). Эти проблемы связаны не только с наличием у пациента искусственного клапана, но и с особенностями взаимодействия с пищей и лекарствами варфарина, характеризующегося узким терапевтическим диапазоном гипокоагуляции, при отклонении от которого высок риск возникновения геморрагических и тромботических осложнений [1].

### ТИПЫ ПКС

Существуют 2 типа ПКС: механические – с жестким запирательным механизмом – и биологические – с гибкими створками из тканей животных (свиной аортальный клапан или бычий перикард).

Биологические протезы имеют ряд преимуществ, обусловленных наличием естественного трехстворчатого запирательного элемента биологической природы. Для них характерны близкие к естественным гемодинамические свойства, низкое сопротивление току крови и соответственно меньшая нагрузка на миокард, минимальная травматизация форменных элементов крови [2].

Бесспорное преимущество биологических протезов – возможность отмены варфарина, однако развитие у них структурно-дегенеративных изменений ограничивает их использование из-за высокого риска повторных операций, частота которых составляет 25% при биологических протезах и 3% – при механических; риск развития кровотечений, напротив, составляет соответственно 12 и 41%. При этом если риск развития кровотечений у пациентов, получающих варфарин, индивидуален и не обусловлен наличием протеза того или иного типа, то риск тромботических осложнений больше связан с основными кардиологическими особенностями ПКС [3].

### ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫБОР СТРАТЕГИИ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ

При назначении АКТ реципиентам ПКС необходимо учитывать тип протеза (механический или биологический), его месторасположение (аортальная, митральная, трикуспидальная позиция), а также коморбидный фон. Известно, что наибольшей тромбогенностью обладает трикуспидальная позиция, при которой используются только биологические протезы, наименьшей – аортальная, промежуточной – митральная. При определении рекомендуемой величины международного нормализованного отношения (МНО) необходимо учитывать факторы риска (ФР) развития тромботических осложнений: фибрилляция предсердий (ФП); предшествующие тромбозы в анамнезе; дисфункция левого желудочка; состояние гиперкоагуляции.

Наличие ФР развития тромботических осложнений диктует необходимость достижения более высоких значений МНО и, напротив, при отсутствии ФР значения МНО могут быть ниже (см. таблицу).

Общепризнанный подход при сочетании митрального порока и ФП – протезирование клапана сердца и радиочастотная процедура «Лабиринт» [4], позволяющая восстановить синусовый ритм в 65–80% случаев [5], но не исключающая возможности рецидивирования ФП. Стратегия последовательного восстановления синусового ритма включает в себя само кардиохирургическое лечение – одномоментную коррекцию порока митрального клапана и ФП, плановую электроимпульсную терапию через 1,5–2,0 мес после операции на сердце и катетерную радиочастотную абляцию у пациентов с биологическими ПКС [6].

Если возможность отмены АКТ является преимуществом биологических протезов, то у пациентов с механическими протезами процедура «Лабиринт», способствуя восстановлению ритма, улучшает показатели внутрисердечной гемодинамики и соответственно уменьшает риск развития тромботических осложнений [7]. Кроме того, восстановление синусового ритма при механических протезах позволяет снизить уровень гипокоагуляции до нижней границы целевого диапазона, уменьшая риск развития кровотечений.

Определены предикторы неэффективности восстановления синусового ритма. При больших длительности аритмического анамнеза, возрасте пациентов и дилатации левого предсердия эффективность восстановления синусового ритма после протезирования митрального клапана и процедуры «Лабиринт» снижается через 2 нед. Большие длительность аритмического анамнеза и объем левого предсердия обуславливают неэффективность восстановления синусового ритма через 1,2 мес после кардиохирургического лечения. Глав-

### Рекомендуемые величины МНО в зависимости от типа ПКС

Позиция клапана сердца	ФР развития тромбозов	
	отсутствуют	присутствуют
<i>Механические клапаны сердца</i>		
Аортальная	2,0–3,0	2,5–3,5
Митральная	2,5–3,5	3,0–4,0
<i>Биологические клапаны сердца</i>		
Аортальная	2,0–2,5	2,5–3,0
Митральная	2,5–3,0	3,0–3,5
Трикуспидальная	2,5–3,0	3,0–3,5

ный фактор неэффективности восстановления синусового ритма — длительность аритмического анамнеза, которую необходимо учитывать при отборе больных с ПКС на таких этапах стратегии, как наружная электроимпульсная терапия через 1,5 мес и катетерная радиочастотная абляция через 6 мес после операции на сердце [6]. При восстановлении ритма у пациентов с биологическими протезами варфарин отменяют при подтверждении эффективной систолы левого предсердия (волна А трансмитрального кровотока) [8].

#### ВАРФАРИН – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» АКТ

Несмотря на то, что использование варфарина связано с рядом ограничений (наличие узкого терапевтического диапазона; необходимость контроля МНО; особенности взаимодействия с лекарствами и пищей), у пациентов с ПКС он остается «золотым стандартом» АКТ [1]. Международное рандомизированное исследование RE-ALIGN, в котором пациентам с механическими протезами назначали новый антикоагулянт дабигатрана этексилат, было преждевременно остановлено из-за развития жизнеугрожающих тромботических и геморрагических осложнений [9]. Назначение новых антикоагулянтов пациентам с биологическими протезами не противопоказано, однако данных о их применении недостаточно [10].

Варфарин — непрямого антикоагулянт, блокирующий синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови, а именно факторов II, VII, IX и X; он снижает их концентрацию в плазме и замедляет процесс свертывания крови. Оптимальное антикоагулянтное действие варфарина наблюдается на 3–5-й день от начала терапии и прекращается через 3–5 дней после приема последней дозы. Варфарин представляет собой рацемическую смесь, содержащую практически равные количества 2 изомеров — R- и S-форм, которые метаболизируются при участии изоферментов цитохрома P450, являющегося основным ферментом метаболизма, что вносит существенный вклад в особенности лекарственного и пищевого взаимодействия антикоагулянта [11].

При назначении варфарина применяется схема с расчетом его недельной дозы, что достаточно сложно не только для пациентов, но и для врачей. Однако практический опыт и анализ динамики уровня гипокоагуляции при регулярном контроле МНО пациентами с ПКС позволили нам разработать правило «одной четверти», которое помогает корректировать суточную дозу варфарина.

Известно, что на фоне терапии варфарином необходимо достижение целевого диапазона гипокоагуляции при индивидуально подобранной дозе препарата. Так, одному пациенту достаточно 1 таблетки варфарина, другому — 2, а 3-му — до 10–15 таблеток в день, чтобы поддерживать терапевтический диапазон МНО.

Суть правила «одной четверти» заключается в том, что если суточная доза индивидуальна, то и  $\frac{1}{4}$  этой суточной дозы тоже индивидуальна. При незначительном отклонении величины МНО от целевого диапазона необходимо увеличить или уменьшить суточную дозу варфарина на  $\frac{1}{4}$  той дозы, которую накануне принимал пациент.

#### ПРИМЕР ДОЗИРОВАНИЯ ВАРФАРИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРАВИЛА «ОДНОЙ ЧЕТВЕРТИ»:

- при незначительном увеличении МНО, например, при аортальном клапане до 4,0 (должное значение — 2,0–3,0) или митральном до 5,0 (должное значение — 2,5–3,5), необходимо уменьшить суточную дозу варфарина на  $\frac{1}{4}$  той дозы, которую пациент принимал ранее;

**MEDICA®** 14–17 НОЯБРЯ 2016  
ДЮССЕЛЬДОРФ ГЕРМАНИЯ  
www.medica-tradefair.com

требуется  
онлайн-  
регистрация

## ВСЕМИРНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ

Ежегодно в ноябре MEDICA предоставляет исключительный опыт специалистам со всего света. На всемирном медицинском форуме широкий ассортимент своей продукции предлагают свыше 5000 экспонентов.

Воспользуйтесь преимуществами выставки MEDICA и предлагаемым на ней ассортиментом продукции именно для Вашей сферы деятельности.

### НЕ ОСТАВАЙТЕСЬ В СТОРОНЕ!



000 «Мессе Дюссельдорф Москва»  
119021 Россия \_ Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 3, стр. 1  
Тел.: +7 495 955 91 99 (доб. 202 или 648)  
PikulevaE@messe-duesseldorf.ru  
www.messe-duesseldorf.ru

  
Messe  
Düsseldorf

- при значении МНО у пациента с аортальным клапаном около 4,0–4,5 или с митральным — около 5,0–5,5 необходимо уменьшить суточную дозу варфарина на 1/2 дозы, которую больной принимал ранее;
- при больших значениях МНО (>5,0–6,0) необходимо пропустить прием варфарина (в течение  $\geq 1$  дня) и после достижения целевого значения МНО возобновить прием препарата с 0,5 дозы, на которой регистрировалось высокое значение МНО.

Этим правилом можно пользоваться при подборе дозы варфарина, изменении сопутствующей терапии или злоупотреблении продуктами с повышенным содержанием витамина К. Применение правила «одной четверти» позволило увеличить на 12,5% время нахождения МНО в целевом диапазоне, обеспечивало повышение эффективности и безопасности АКТ у пациентов с ПКС.

### ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ И САМОКОНТРОЛЬ

Регулярный и правильный контроль МНО необходим для достижения терапевтического диапазона гипокоагуляции. Во время подбора дозы варфарина контроль МНО осуществляется 1 раз в 2–3 дня. Если целевой диапазон достигается дважды, доза варфарина считается подобранной, после чего тестирование МНО проводится не менее 1 раза в месяц. При изменении лекарственного или пищевого рациона показаны внеочередное определение уровня гипокоагуляции и консультация лечащего врача.

Однако на практике доступность получения результатов и его своевременность далеки от совершенства. Традиционная система контроля МНО при внутривенном заборе крови имеет ряд недостатков. В некоторых медицинских организациях на амбулаторно-поликлиническом этапе пациенты могут только на следующий день получить результат определения МНО, что недопустимо, так как важно оценить значение МНО именно в день забора крови с последующей коррекцией дозы варфарина.

Особого внимания заслуживает проблема различия результатов лабораторных исследований в разных лечебных учреждениях, поскольку используется тромбопластин с разным международным индексом чувствительности (МИЧ). На оценку МНО, кроме того, влияет правильность выполнения процедуры забора крови, транспортировки и хранения материала [12].

В настоящее время, помимо традиционного определения МНО при внутривенном заборе крови с использованием цитрата натрия, подчас применяют портативные аппараты для экспресс-диагностики МНО в капиллярной крови. Встроенная в тест-полоску функция контроля качества при использовании человеческого рекомбинантного тромбопластина с МИЧ=1,0 позволяет добиться высокой точности результата.

Портативные аппараты для контроля МНО успешно используются в антикоагулянтных центрах, основная цель которых — повысить качество контроля АКТ в практическом здравоохранении. Полученная в течение 1 мин величина МНО оценивается врачом-кардиологом с последующей коррекцией дозы антикоагулянта [13].

Использование портативных аппаратов для самостоятельного измерения МНО позволяет пациентам регулярно и качественно контролировать состояние свертывающей системы крови на фоне приема варфарина. Доказано, что применение портативных аппаратов — коагулометров — повышает приверженность лечению, снижает частоту геморагиче-

ческих и тромботических осложнений и в результате стабилизации целевого диапазона МНО улучшает качество жизни больных с ПКС. Самостоятельный контроль МНО пациентами с механическими ПКС увеличивает терапевтический диапазон МНО до 76% [14]. Самостоятельное определение МНО — эффективное средство профилактики осложнений АКТ, которая стала возможной благодаря обучению пациентов и динамическому наблюдению в специализированных лечебных учреждениях.

### ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Фармакогенетическое тестирование чувствительности к варфарину способствует уменьшению сроков подбора дозы антикоагулянта, снижению в 3 раза частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, в 4,5 раза — частоты кровотечений и уменьшению на 43% частоты госпитализаций по поводу кровотечений и тромботических осложнений [15].

По результатам фармакогенетического тестирования можно рассчитать начальную и терапевтическую дозы варфарина с помощью программы, размещенной на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org). Применение алгоритмов дозирования варфарина позволяет практическому врачу в реальных клинических условиях, интерпретируя результаты фармакогенетического тестирования, рекомендовать пациенту эффективную и безопасную дозу варфарина.

Наибольший вклад в вариабельность чувствительности к варфарину, влияя на его эффективность и безопасность, вносят полиморфные варианты гена цитохрома P450 CYP2C9 (*CYP2C9*) и гена субъединицы I витамин-К-эпоксидредуктазы (*VKORC1*). Определение генетических маркеров чувствительности к варфарину оправдано перед началом терапии антагонистом витамина К и может существенно снизить риск осложнений АКТ [16].

Применение фармакогенетического подхода у пациентов с ПКС позволяет выявить предикторы высокого риска развития осложнений на фоне терапии варфарином, которыми являются генотипы *GGAA* и *AAAC* по сочетанию генов *VKORC1/CYP2C9\*3*, генотипы *AA* гена *CYP2C9\*3* и *GG* гена *VKORC1*. Внедрение фармакогенетического подхода при назначении варфарина пациентам с ПКС в раннем послеоперационном периоде способствует уменьшению в 2 раза сроков подбора терапевтической дозы варфарина и увеличению на 25,2% времени терапевтического диапазона уровня гипокоагуляции [6].

### ПОВЫШЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ПАЦИЕНТОВ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

В литературе приводятся данные о роли обучающих программ, направленных на повышение приверженности лечению варфарином, обучение лабораторным методам самоконтроля с помощью портативных аппаратов и выявление первых признаков передозировки варфарина [17]. Обучение проходят пациенты с разными видами сердечно-сосудистой патологии, принимающие антикоагулянты для профилактики тромботических осложнений. Однако пациенты с ПКС имеют особенности, обусловленные наличием ПКС и перенесенной операцией на сердце; поэтому разработка обучающей программы для пациентов с ПКС актуальна и своевременна.

Необходимость разработки специализированной обучающей программы для пациентов с ПКС подтверждают оптимистичные результаты создания антикоагулянтных клиник, способствующих улучшению качества АКТ при уменьшении



экономических затрат [18]. Выявлено, что у пациентов, посещающих антикоагулянтные центры, в результате обучения и регулярного контроля МНО увеличивается время терапевтического диапазона, снижается частота развития геморрагических и тромботических осложнений [19].

Низкая приверженность лечению обуславливается не только плохой осведомленностью пациентов, но и отсутствием мотивации. Важно не только предоставлять пациентам информацию, но и убеждать их в необходимости выполнения врачебных рекомендаций. Убежденность в целесообразности приема лекарственного препарата и его эффективности — решающий фактор в формировании приверженности лечению [20].

С апреля 2010 г. на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний разработана и внедрена обучающая программа для пациентов с ПКС, основанная на преимущественности стационарного и амбулаторного этапов их ведения. Первый урок проводится в кардиологическом отделении до операции на сердце с целью повышения мотивации пациентов к хирургическому лечению и обучения правилам поведения в раннем послеоперационном периоде. Цель 2-го урока, который проводится после операции в кардиохирургическом отделении, — мотивация к последующему динамическому наблюдению и выполнению рекомендаций. Последующие 3 урока проводятся на амбулаторном этапе теми же врачами по разработанной программе. На заключительном уроке через 6 мес после выписки из стационара оценивается уровень знаний больных.

Применение обучающей программы Школы больных с ПКС на 70% увеличило информированность пациентов, в 1,8 раза повысило их приверженность лечению, способствовало улучшению качества их жизни преимущественно за счет психологического компонента здоровья, позволило через 2 года после установки ПКС в 1,8 раза снизить риск тромботических и в 2,6 раза — геморрагических осложнений [6].

Таким образом, при назначении АКТ пациентам после коррекции клапанных пороков сердца необходимо учитывать тип протеза и наличие ФР развития тромботических осложнений. Применение последовательной стратегии восстановления синусового ритма после одномоментной коррекции порока сердца и процедуры «Лабиринт» позволяет отменить варфарин у пациентов с биологическими протезами и уменьшить суточную дозу антикоагулянта при механических ПКС. Сочетание стратегии последовательного восстановления синусового ритма, информационно-мотивационного и фармакогенетического подходов, использование метода самоконтроля МНО и наблюдение врачами в антикоагулянтном центре способствует улучшению качества контроля АКТ и снижает частоту геморрагических и тромботических осложнений.

## Литература

1. Дземешкевич С.Л., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца // Рус. мед. журн. — 2001; 10: 427–30.
2. Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца / М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАН, 2009; 356 с.
3. Thourani V., Gunter R., Hurst S. et al. Postoperative warfarin following mitral valve repair or bioprosthetic valve replacement // J. Heart Valve Dis. — 2013; 122 (5): 716–23.

4. Myrdko T., Sniezek-Maciejewska M., Rudzinski P. et al. Efficacy of intraoperative radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation undergoing concomitant mitral valve replacement // Kardiol. Pol. — 2008; 66 (9): 932–8.

5. Бокерия Л.А., Никонов С.Ф., Олофинская И.Е. Хирургическое лечение заболеваний сердца у больных пожилого возраста: современные подходы к лечению, качество жизни и прогноз / М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012; 120 с.

6. Горбунова Е.В. Пути повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2015; 46 с.

7. Araki Y., Oshima H., Usui A. et al. Long-term results of the Maze procedure in patients with mechanical valve // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2012; 60 (6): 326–33.

8. Szalay Z., Skwara W., Kloevekorn W. et al. Long-term follow-up after the mini-maze procedure // Ann. Thorac. Surg. — 2004; 77: 1277–81.

9. Eikelboom J., Connolly S., Brueckmann M. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves // N. Engl. J. Med. — 2013; 369: 1206–14.

10. Baron T., Kamath P., McBane R. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures // N. Engl. J. Med. — 2013; 368 (22): 2113–24.

11. Момот А.П., Беспалова О.В., Воробьева Е.Н. Эффективность терапии непрямых антикоагулянтами: роль содержания витамина К в пищевых продуктах // Рациональная фармакотер. — 2006; 3: 51–5.

12. Лечение оральными антикоагулянтами. Методические рекомендации / М.: ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава», ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова», 2009; 48 с.

13. Kong M., Lim T., Ng H. et al. Feasibility, cost-effectiveness and patients' acceptance of point-of-care INR testing in a hospital-based anticoagulation clinic // Ann. Hematol. — 2008; 87 (11): 905–10.

14. Brehm K., Schack J., Heilmann C. et al. Mechanical heart valve recipients: anticoagulation in patients with genetic variations of phenprocoumon metabolism // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2013; 44 (2): 309–14.

15. Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В. и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования // Кардиология. — 2010; 5: 42–6.

16. Ferder N., Eby C., Deych E. et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. // J. Thromb. Haemost. — 2010; 8: 95–100.

17. Van Berkel M., Crannage A., Murphy J. Evaluation of education on the appropriate use of vitamin k in warfarin reversal in adult inpatients // Hosp. Pharm. — 2013; 48 (8): 662–7.

18. Chambers S., Chadda S., Plumb J. How much does international normalized ratio monitoring cost during oral anticoagulation with a vitamin K antagonist? A systematic review // Int. J. Lab. Hematol. — 2010; 32 (4): 427–42.

19. Nutescu E., Bathija S., Sharp L. et al. Anticoagulation patient self-monitoring in the United States: considerations for clinical practice adoption // Pharmacotherapy. — 2011; 31 (12): 1161–74.

20. Rajpura J., Nayak R. Medication adherence in a sample of elderly suffering from hypertension: evaluating the influence of illness perceptions, treatment beliefs, and illness burden // J. Manag. Care Pharm. — 2014; 19 (1): 58–65.

## ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

*E. Gorbunova, MD; Professor O. Barbarash, MD*

*Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo*

*The problem of anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves (PHV) is due to the type of a prosthesis, on the one hand, and to the differences in a drug response to the indirect anticoagulant warfarin, caused by external, internal, and genetic factors, on the other. So far the problems associated with the quality of controlling the level of hypocoagulation have not been solved; the use of pharmacogenetic tests relevant for warfarin susceptibility has been limited; approaches to enhancing treatment adherence in patients with PHV have not been elaborated.*

**Key words:** cardiology, problems, anticoagulant therapy, prosthetic heart valves.