



ГОО ВПО ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО  
Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им. В.К. Гусака  
Кафедра педиатрии №3

## ***Применение варфарина в лечении детей с врожденными пороками сердца***



Донник лекарственный  
(*Melilotus officinalis* L.)

Бордюгова Е.В.,  
Марченко Е.Н.,  
Конов В.Г.

# Актуальность

В мире ежегодно имплантируют примерно 300 000 протезов клапанов сердца.

(Yacoub M.H. , Takkenberg J.J., 2005)

В Германии в год выполняют около пяти тысяч операций по замене клапанов сердца, в США, по разным данным, - от 50 до 182 тысяч.

(Beckmann et al. German Heart Surgery Report 2017)

Соотношение замененных клапанов (митральный-аортальный-трикуспидальный) составляет 41,3 : 54,9 : 3,7.

(Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2016)



# Актуальность



- После протезирования клапанов сердца показан пожизненный прием антикоагулянтов непрямого действия, т.к. вероятность тромбоэмболических осложнений очень высока, особенно в первые несколько лет после протезирования.
- Особое место в решении вопросов профилактики тромбозов принадлежит оральным антикоагулянтам.
- Антикоагулянты непрямого действия могут длительно (месяцами, годами) применяться как в стационарах различного профиля, так и в амбулаторных условиях.
- Одним из них является варфарин – препарат с ранним гипокоагуляционным эффектом (через 10-12 часов от начала приема), и быстрым устранением отрицательных проявлений при снижении дозы или полной его отмены (около двух суток).

# Профилактика тромбозов

## Показания к антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Механические протезы</b>		
Пероральная антикоагулянтная терапия с использованием АВК рекомендуется пожизненно всем пациентам [179, 180].	I	B
В случае, если лечение АВК требует перерыва, на время переходного периода рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или НМГ.	I	C
Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК следует рассматривать, если при адекватном МНО развился эпизод тромбоземболии.	Ila	C
Добавление низкодозового аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК можно рассматривать при сопутствующем атеросклерозе.	Ilb	C
Самоконтроль МНО рекомендуется при условии адекватного обучения и контроля качества выполнения [181].	I	B
У пациентов с имплантированными коронарными стентами следует рассматривать тройную терапию аспирином (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК в течение 1 мес., независимо от типа используемого стента и клинической манифестации (то есть ОКС или стабильная ИБС) [182].	Ila	B
Тройная терапия, включающая аспирин (75-100 мг/сут.), клопидогрель (75 мг/сут.) и АВК от 1 до 6 мес. следует рассматривать у пациентов с высоким ишемическим риском в связи с ОКС или другими анатомическими/процедурными особенностями, которые превышают риск кровотечения [182].	Ila	B
Двойная терапия, включающая АВК и клопидогрель (75 мг/сут.), следует рассматривать как альтернативу тройной антиагрегантной терапии в течение 1 мес. у пациентов, у которых риск кровотечения перевешивает ишемический риск [183, 184].	Ila	A
У пациентов, перенесших ЧКВ, через 12 мес. должно быть рассмотрено прекращение антиагрегантной терапии [185].	Ila	B
У пациентов, нуждающихся в аспирине и/или клопидогреле в дополнение к АВК, дозировка АВК должна тщательно поддерживаться в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО и сроки должны быть >65-70% терапевтического времени [182, 184].	Ila	B
Использование НОАК противопоказано [45].	III	B
<b>Биопротезы</b>		
Пожизненная пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с биопротезами, имплантированными хирургически или транскатетерно, и которые имеют другие показания к антикоагуляции. <sup>c</sup>	I	C
Пероральную антикоагулянтную терапию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической имплантации митрального или трикуспидального биопротеза.	Ila	C
Пероральную антикоагулянтную терапию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической пластики	Ila	C

Примечания: АВК – антагонисты вит. К

# История препарата



1920 г. – канадский ветеринар Ф. Шофилд установил связь случаев развития спонтанных кровотечений у коров с употреблением заплесневелого силоса, сделанного из донника (доная трава, буркун, сладкий клевер).

1939 г. - американский химик К.П. Линком выделил из корма химическое вещество, вызывающее кровотечение (дикумарол).

1941 г. - Дикумарол запатентован в качестве фармакологического препарата.



1948 г. - синтезирован Варфарин, первоначально использовавшийся как ядовитое средство для борьбы с грызунами. Название препарата является производным от аббревиатуры WARF (от англ. Wisconsin Alumni Research Foundation), которая расшифровывается как «Фонд для проведения научных исследований, созданный выпускниками Университета Висконсин).

1951 г. – начата работа по применению Варфарина в терапевтической практике в качестве антикоагулянта (служащий американской армии пытался покончить жизнь самоубийством путем приема нескольких таблеток варфарина. В качестве антидота использован витамин К).

1954 г. - Варфарин одобрен для использования в медицинской практике в качестве средства, снижающего свертываемость крови.

# Фармакологическое действие варфарина

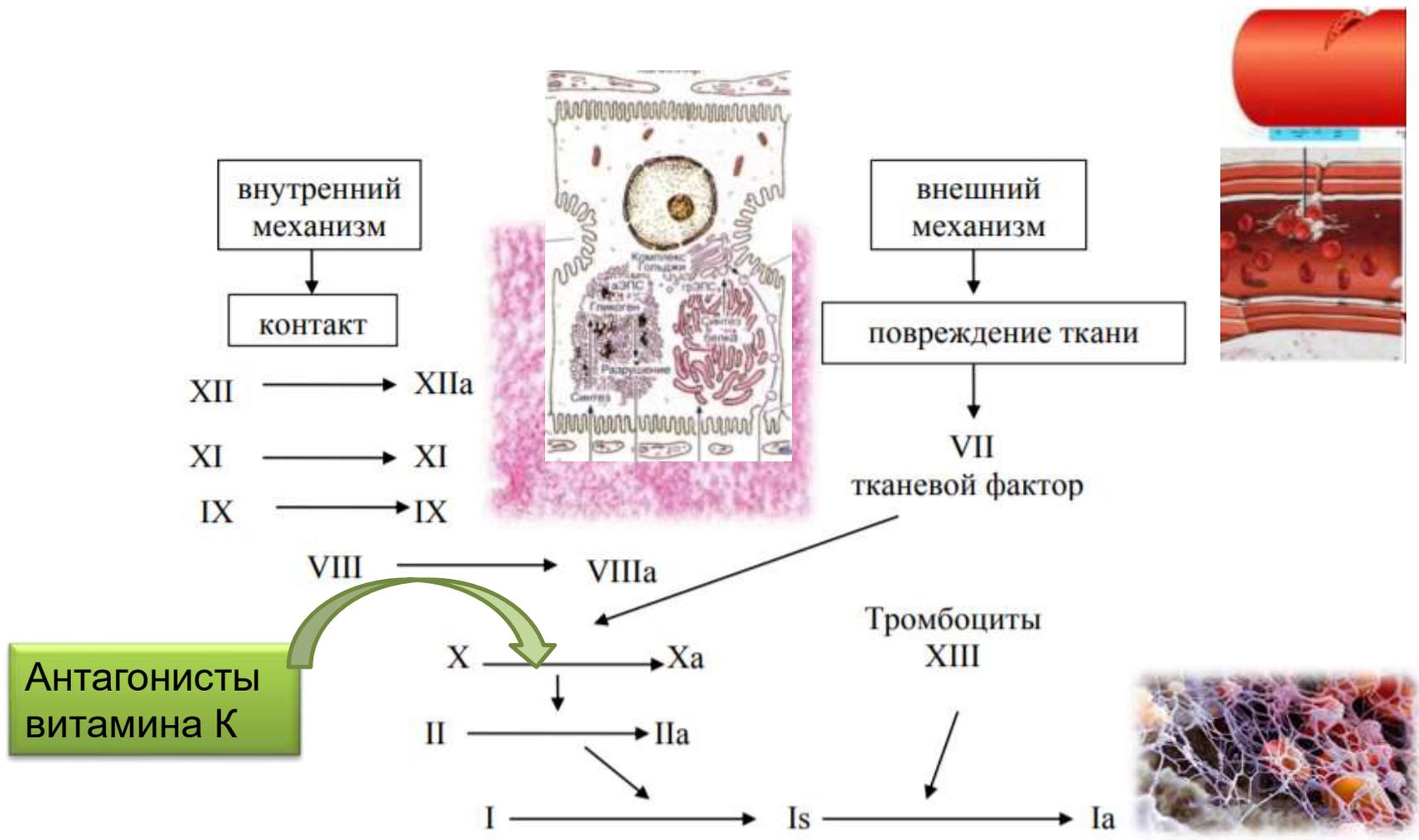


Рисунок 1. Каскадная схема свертывания крови по R.G. Macfarlane

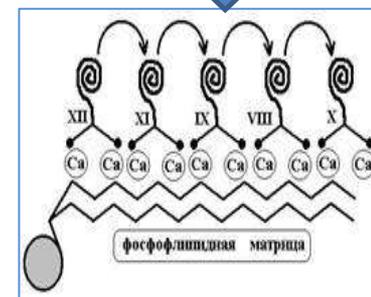


# Биологическая активность витамина К

Неактивные факторы II, VII, IX, X

Активные факторы II, VII, IX, X

+Ca



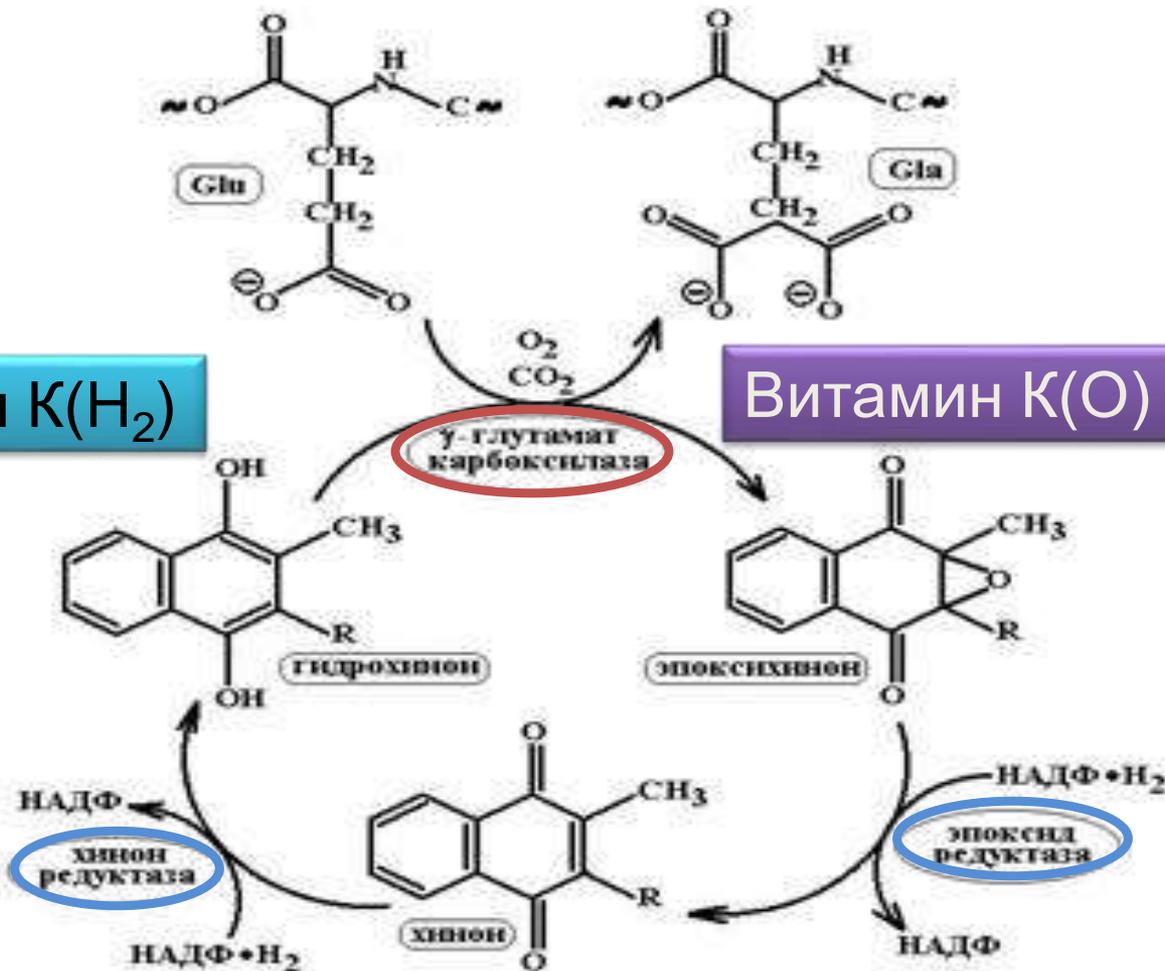
Активация свертывания

Естественные антикоагулянты - протеин С и протеина S

Витамин К(H<sub>2</sub>)

Витамин К(O)

Витамин К



# Механизм действия антагонистов витамина К

Неактивные факторы II, VII, IX, X

Активные факторы II, VII, IX, X

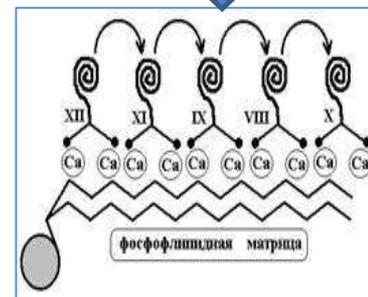
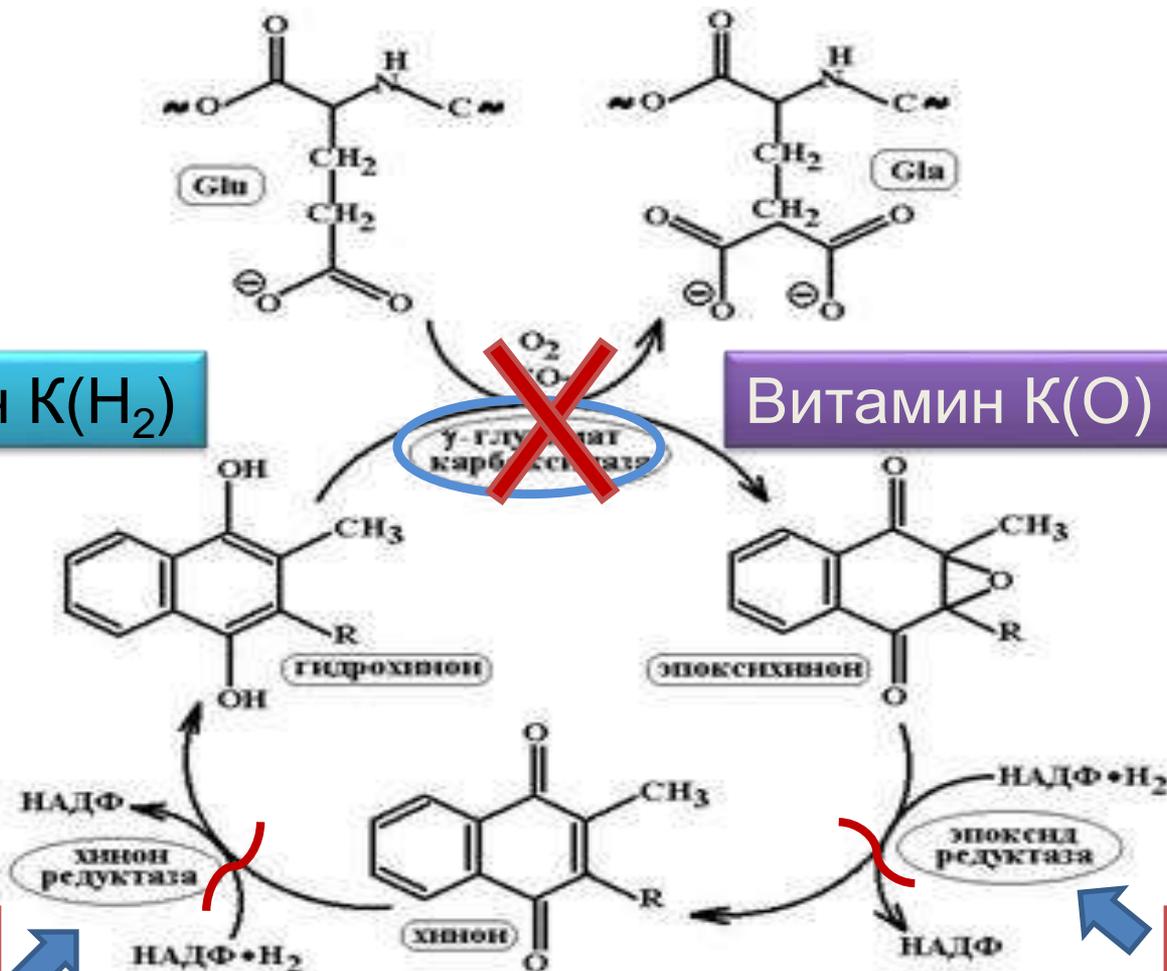
+Ca



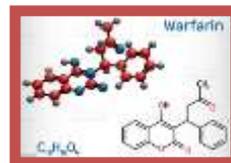
Витамин К(H<sub>2</sub>)

Активная форма

Витамин К(O)



Активация свертывания



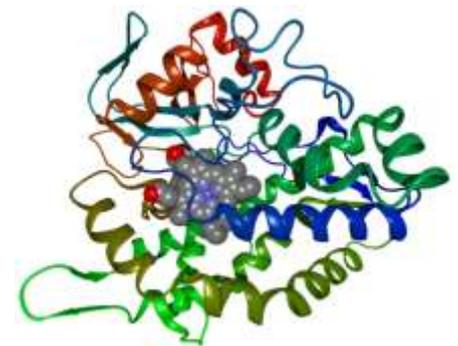
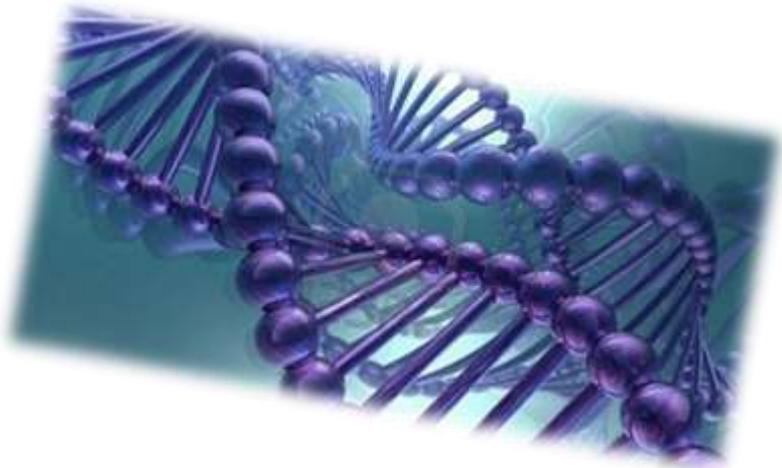
Витамин К

Индивидуальная доза варфарина зависит от:

- 1) использования других медикаментов;
- 2) характера питания;
- 3) генетических факторов.

Вариабельности дозы варфарина определяют:

- генетические факторы до 53-54 %;
- клинические факторы - на 17-21 %.



Молекула цитохрома  
P450eryF

# Взаимодействие варфарина с другими лекарственными средствами

## Усиливают эффект

ацетилсалициловая кислота, мефенаминовая кислота, парацетамол, аллопуринол, амиодарон, эритромицин, этакриновая кислота, сульфаниламиды, тетрациклины, токоферол, метронидазол, азоксипропазон, хлоралгидрат, хлорамфеникол, циметидин, котримоксазол, даназол, дипиридамола, дисульфирам, фенофибрат, этилестрола, глюкагона, кетоконазола, меклофенамата, миконазола, норэтандролона, цефамандола, оксифенбутазона, этилового спирта, фенилбутазона, пироксикама, сулиндака, сульфипиразона, и др.



## Снижают эффект

Спиронолактон, колестирамин, барбитураты, рифампицин, карбамазепин, гризеофульвин, пероральные контрацептивные средства, аминоглутетимид, глутетимид, фитоменадион, примидон, витамин С и др.

# Содержание витамина К в продуктах питания

## ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА К



*Овощи  
листовые  
зеленые*



*Зеленые  
томаты*



*Шиповник*



*Шпинат*



*Брюссельская  
капуста*



*Цветная  
капуста*



*Крапива*



*Хвоя*



*Овес*



*Соя*



*Рожь*



*Пшеница*



*Люцерна*



*Зелёный чай*



*Ламинария*



*Печень*



*Яйца*



*Пастушья сумка*

# Содержание витамина К в продуктах питания

<b>ОЧЕНЬ ВЫСОКОЕ (более 500 мкг на порцию)</b>	<b>Порция</b>	<b>мкг на порцию</b>
Свекольная ботва	1 чашка	697
Капуста брюссельская, замороженная, отварная	1 чашка	300
Капуста листовая, замороженная, приготовленная	1 чашка	1059
Шпинат, замороженный, приготовленный	1 чашка	1027
<b>ВЫСОКОЕ (200-250 мкг на порцию)</b>	<b>Порция</b>	<b>мкг на порцию</b>
Капуста брокколи, отварная	1 чашка	220
Лук, репчатый и зеленый, сырой	1 чашка	207
<b>СРЕДНЕЕ (25-199 мкг на порцию)</b>	<b>Порция</b>	<b>мкг на порцию</b>
Ежевика, сырая	1 чашка	29
Брокколи, сырая	1 чашка	89
Капуста кочанная, приготовленная	1 чашка	163
Вермишель, в том числе яичная и шпинатная	1 чашка	161
Горошек	1 чашка	48
Томатный соус к макаронам	1 чашка	35

# Генетические полиморфизмы, ассоциированные с метаболизмом фармакологических препаратов

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные генотипы	Ассоциации/эффекты
<b>CYP2C9</b> – цитохром P 450	Кодирует фермент, участвующий в метаболизме S-изомера «Варфарина»	430 C>T (Arg144Cys)	rs1799853	C/C	<i>Без особенностей</i>
				C/T	Снижение функциональной активности фермента, увеличение времени метаболизма «Варфарина»
				T/T	Снижение функциональной активности фермента, увеличение времени метаболизма «Варфарина»
		1075 A>C (Ile359Leu)	rs1057910	A/A	<i>Без особенностей</i>
				A/C	Снижение функциональной активности фермента, увеличение времени метаболизма «Варфарина»
				C/C	Снижение функциональной активности фермента, увеличение времени метаболизма «Варфарина»
<b>CYP4F2</b> – лейкотриен В4 омега – гидроксилаза 1, семейства цитохрома P 450	Кодирует фермент, участвующий в цикле витамина К, как регулятор образования и активации факторов свертывания крови	1347 C>T (Val433Met)	rs2108622	C/C	<i>Без особенностей</i>
				C/T	Снижение функциональной активности фермента
				T/T	Снижение функциональной активности фермента
<b>VKORC1</b> – субъединица 1 фермента эпоксидредуктазы витамина К	Кодирует субъединицу фермента, который участвует в образовании активной формы витамина К и последующей активации факторов свертывания крови	-1639 G>A	rs9923231	G/G	<i>Без особенностей</i>
				G/A	Дефицит фермента, снижение интенсивности образования активной формы витамина К
				A/A	Дефицит фермента, снижение интенсивности образования активной формы витамина К

\* Обозначение в базе данных dbSNP Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI)

Для расчета индивидуальной дозы «Варфарина» разработаны специальные алгоритмы, наиболее известный находится на сайте WarfarinDosing.org

The screenshot shows the WarfarinDosing.org website interface. At the top, the URL is <http://www.warfarindosing.org/Source/InitialDose.aspx>. The main heading is "WARFARINDOSING" with the website address [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org) to the right. A left sidebar contains navigation links: Warfarin Dosing, Outcomes, Hemorrhage Risk, Patient Education, Contact Us, References, Glossary, and About Us. The main content area is titled "Required Patient Information" and contains the following fields:

- Age:
- Sex:
- Ethnicity:
- Race:
- Weight:  lbs or  kgs
- Height: ( feet and  inches) or ( cms)
- Smokes:  Liver Disease:
- Indication:
- Baseline INR:  Target INR:   Randomize & Blind
- Amiodarone/Cordarone® Dose:  mg/day
- Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:
- Any azole (eg. Fluconazole):
- Sulfamethoxazole/Septre/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Below this is the "Genetic Information" section with the following fields:

- VKORC1-1639/3673:
- CYP4F2 V433M:
- GGCX rs11676382:
- CYP2C9\*2:
- CYP2C9\*3:
- CYP2C9\*5:
- CYP2C9\*6:

At the bottom left of the page, it says: User: Patient: Version 17.4 Build : June 29, 2009

Рис. 3. WarfarinDosing.org

# Контроль эффективности варфаринотерапии

Контроль адекватности применения антикоагулянтов непрямого действия осуществляют по международному нормализованному отношению (МНО) протромбинового теста, с учетом «индекса чувствительности» (МИЧ) реагента-тромбопластина.

Показатели	МНО	Особенности тромбопластинов		
		МИЧ=1	МИЧ=1,8	МИЧ=2,8
ТГВ	2,0-3,0	33-50%	56-67%	67-77%
		Протромбиновый индекс		
МНО=	$\frac{\text{Время свертывания плазмы больного)}}{\text{Время свертывания N плазмы}}$			МИЧ

# Контроль эффективности варфаринотерапии

Таблица 1. Примеры расчета МНО в зависимости от величины МИЧ

Тромбо-пласт...ин	МИЧ	ПВ больного	ПВ контроль	МНО	ПИ
1	2,8	17 сек	12 сек	2,6	70%
2	2,4	18 сек	12 сек	2,6	66%
3	2,0	21 сек	13 сек	2,6	61%
4	1,2	24 сек	11 сек	2,6	45%
5	1,0	38 сек	15 сек	2,6	39%

Противотромботическая активность варфарина одинакова при поддержании МНО в пределах 2,0-3,0, а при повышении этого индекса до 3,5-4,5 существенно возрастает частота и выраженность геморрагических осложнений.

# Подбор дозы варфарина в зависимости от показателей протромбинового времени (МНО) у детей

Первый день	Если базовое значение INR от 1,0 до 1,3, то ударная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела
Дни с 2 по 4, если значения INR составляют:	Мероприятия:
1-1,3	повторить прием в ударной дозе
1,4-1,9	50% ударной дозы
2,0-3,0	50% ударной дозы
3,1-3,5	25% ударной дозы
> 3,5	прекратить прием препарата до достижения INR < 3,5, потом возобновить лечение в дозе, составляющей 50% предыдущей
Поддерживающая терапия, если значения INR составляют:	Мероприятия (недельная доза):
1-1,3	повысить дозу на 20%
1,4-1,9	повысить дозу на 10%
2,0-3,0	без перемен
3,1-3,5	снизить дозу на 10%
> 3,5	прекратить введение препарата до достижения INR < 3,5, затем возобновить лечение в дозе, составляющей 20% предыдущей

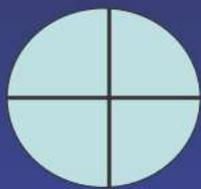
# Подбор дозы варфарина у взрослых

Первые 2 дня – 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3-й день	Утром определить МНО	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 1,5 – 2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 2,0 – 3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 3,0 – 4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 табл. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить один прием, далее уменьшить суточную дозу на 1/2 табл. Определить МНО через 1-2 дня
4-5-й день	Утром определить МНО. Дальнейшие действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО – 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

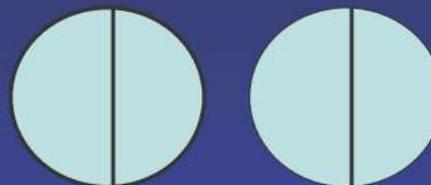
# Подбор дозы варфарина

## Правило «Одной четверти»

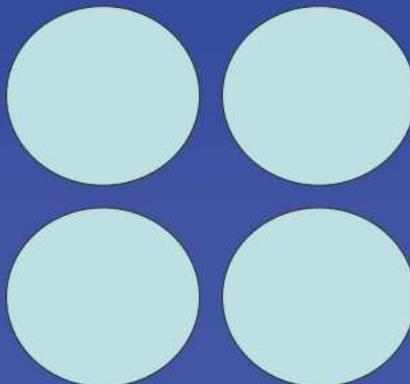
Пациент А.



Пациент Б.



Пациент В.



# Портативные аппараты для самостоятельного контроля МНО



CoaguChek XS

**1** Вставляете тест-полоску в прибор



**2** Наносите каплю на тест-полоску



**3** И получаете результат в течение минуты





# Побочные эффекты варфарина

- Кровотечение, не прекращающееся более 10 минут
- Кровоточивость десен
- Более сильная, чем обычно, склонность к образованию синяков
- Меноррагия
- Носовые кровотечения
- Аллергические реакции (крапивница или зуд)

## Редко

- Кожная сыпь
- Выпадение волос
- Болезненность, побугровение или потемнение пальцев ног (ладонно-подошвенный синдром)



## Клинический пример 1

Девочка Алена, 5 лет, получает варфаринотерапию с целевым уровнем МНО 2,5-3,5 после протезирования митрального клапана механическим протезом Medtronic Mitral AP 22 мм с 3-х-летнего возраста.

Протезирование проведено в связи недостаточностью митрального клапана III ст., возникшей в результате перенесенного инфекционного эндокардита на фоне ВПС - вторичного ДМПП.

Получает 1 табл. (2,5 мг) варфарина. За последний год выросла и прибавила в массе. При обследовании МНО – 2,18. Доза варфарина увеличена на  $\frac{1}{4}$  табл. (0,625 мг). Через 3 дня МНО – 1,75 ??? В рационе был апельсин.

Проведена коррекция дозы варфарина: + $\frac{1}{4}$  табл. (0,626 мг).  
Всего – 1,5 табл. В 18.00.



Митральный  
(двухстворчатый)  
искусственный  
клапан

## Клинический пример 2

Подросток Екатерина, 17 лет, страдающая синдромом Марфана, перенесла протезирование восходящей аорты, в связи с чем в течение 6 мес. должна получать варфарин.

При выписке из кардиохирургического стационара рекомендован прием 1,5 табл. варфарина в 18.00.

Через 3 нед. после выписки появился диастаз краев раны, что потребовало наложения 4 швов и назначения амоксиклава, нимесулида, продолжения приема верошпирона, торасемида, сорбифера.

Исследовано МНО – 3,75, доза варфарина уменьшена на  $\frac{1}{4}$  табл.

Через 3 дня МНО – 3,3, доза варфарина уменьшена на  $\frac{1}{4}$  табл.

Через 3 дня МНО – 3,0, доза варфарина уменьшена на  $\frac{1}{4}$  табл.

Отменен антибиотик, нимесулид, торасемид, снижена доза сорбифера – МНО – 1,75. Доза варфарина повышена на  $\frac{1}{4}$  табл.

Пример демонстрирует влияние противовоспалительных и мочегонных препаратов на увеличение показателей МНО и объясняет необходимость уменьшения дозы варфарина. После отмены противовоспалительной терапии возникает необходимость возврата к исходной дозе антикоагулянта.

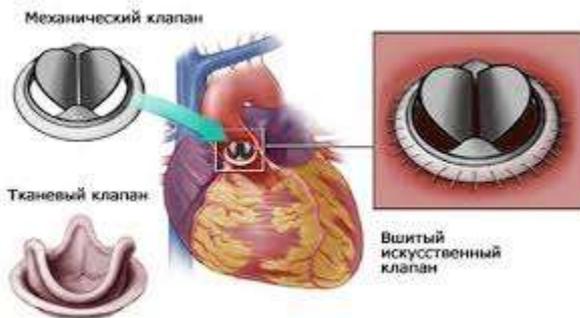
## Клинический пример 3

Подросток Игорь, 14 лет, после протезирования аортального клапана (ВПС- двухстворчатый аортальный клапан, аортальный порок с преобладанием недостаточности) в течение 2 лет получает варфарин в дозе 1,5 табл. Контроль МНО проводит в плановом порядке 1 раз в мес.

При очередном определении МНО – 1,2.

Анализ ситуации: мама с целью профилактики ОРВИ давала ребенку по 1,0 г аскорбиновой кислоты в сутки.

Высокая доза витамина С снизила активность варфарина, несмотря на регулярный прием препарата в расчетной дозе.





«Всё есть яд и всё есть лекарство.

Только доза делает лекарство ядом и яд лекарством».

*Парацельс*

## Выводы:

1. Применение антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) у пациентов с ВПС – актуальная проблема детской кардиологии и педиатрии.
2. При назначении варфарина необходимо учитывать особенности питания пациента и лекарственные взаимодействия с другими препаратами.
3. Педиатры и детские кардиологи должны знать принципы коррекции дозы варфарина в зависимости от клинической ситуации с использованием показателя МНО.

**Спасибо за Ваше внимание!**

