

УДК: 616.36-002.2:616-035.2 ГРНТИ: 76.29.34

DOI: 10.32415/jscientia.2018.10.02

ПРОТИВОВИРУСНАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПОЛИМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

В. А. Воловникова¹, Е. Н. Зиновьева²¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9² Клиника ЭКСПЕРТ

Россия, 197110 г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, 63

✉ Воловникова Виктория Александровна – vict.volovnikova@yandex.ru

В статье изложены современные подходы к лечению хронического вирусного гепатита С генотипа 3, проанализирована обоснованность применения антикоагулянтов при заболеваниях печени, изложены принципы применения антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами и ее особенности при проведении противовирусной терапии с использованием ингибиторов протеаз, рассмотрены особенности межлекарственных взаимодействий и тактика ведения полиморбидного пациента, а также особенности оценки выраженности печеночной дисфункции и прогноза при хронических заболеваниях печени и циррозах у пациентов, получающих лечение антагонистом витамина К. Представлен клинический случай применения комбинированной противовирусной терапии у пациентки с механическим протезом митрального клапана, получающей постоянную терапию антагонистами витамина К.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, ингибиторы протеаз, антикоагулянты, антагонисты витамина К, протезированные клапаны сердца, коморбидный больной.

ANTIVIRAL AND ANTICOAGULANT THERAPY IN A POLYMORBID PATIENT WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C. TACTICS OF MANAGEMENT, FEATURES OF DRUG-DRUG INTERACTIONS

V. A. Volovnikova¹, E. N. Zinovieva²¹ Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² Clinic EXPERT

63 Pionerskaya St., 197110 Saint Petersburg, Russia

✉ Volovnikova Victoriia – vict.volovnikova@yandex.ru

The article describes current approaches to the treatment of chronic viral hepatitis C genotype 3. The validity of the use of anticoagulants for liver diseases is analyzed. The authors discuss the principles for the use of anticoagulant therapy in patients with prosthetic valves and its issues during the conduct of anti-viral therapy using protease inhibitors, as well as the difficulties in assessment of severity of liver dysfunction and prognosis in chronic liver diseases and cirrhosis in patients receiving treatment with vitamin K antagonists. The discussed issues are illustrated by a clinical case of a patient with a mechanical mitral valve prosthesis and chronic hepatitis C who has received a course of combined antiviral treatment while continuing long-term therapy with vitamin K antagonists.

Keywords: Hepatitis C virus, antiviral therapy, protease inhibitors, anticoagulants, Vitamin K antagonists, prosthetic valves, patients with comorbidity.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из ведущих причин тяжелого поражения печени, завершающегося цирротической трансформацией и гепатоцеллюлярной карциномой [1]. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями печени формируются комплексные изменения в системе гемостаза, которые могут приводить к осложнениям, связанным как с повышенной кровоточивостью, так и с тромбозами [2]. При этом отдельные клинические ситуации диктуют необходимость применения определенных групп лекарственных препаратов, в т.ч. определяют выбор как антикоагулянтной (АК), так и противовирусной терапии (ПВТ). В то же время, в случае необходимости применения антагонистов витамина К (АВК), возникают сложности в определении целевых уровней международного нормализованного отношения (МНО) на фоне исходных изменений данного показателя, а также затрудняется оценка выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции при помощи рекомендованных с этой целью шкал.

Ингибиторы протеаз, используемые для лечения ХВГС,

имеют большое количество межлекарственных взаимодействий. Несмотря на современные достижения по изучению ХВГС и методов его лечения, до настоящего времени недостаточно данных по их совместному применению с АВК. Известно, что применение большинства противовирусных препаратов, таких как софосбувир, омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир, теллапревир как в монотерапии, так и в схемах комбинированной терапии, в т.ч. в комбинации с рибавирином, ведет к снижению чувствительности к варфарину, снижению МНО ниже терапевтических значений и требует повышения дозы АК [3, 4]. По даклтасвиру взаимодействие с АВК не изучалось, случаи применения препарата у пациентов, получающих варфарин, не описаны.

Клинический случай. Данный случай является первым описанием лекарственного взаимодействия АВК варфарина и комбинированной ПВТ софосбувир/ даклтасвир.

Пациентка 68 лет. В 2010 г. при обследовании выявлен ХВГС генотип 3а. Проведена ПВТ альгерон/рибавирин 48 недель с рецидивом сразу после окончания ПВТ. В апреле 2012 г. по поводу ревматического порока митрального

клапана с преобладанием митрального стеноза выполнено протезирование клапана, установлен механический протез. Начата терапия варфарином. На дозе препарата 35-43,75 мг/нед (5,0-6,25 мг/сутки) достигнуты целевые уровни МНО, которые были стабильны в течение 5 лет. В 2016 г. при обследовании вирусная нагрузка 2,4x10³ МЕ/мл, высокая активность ХВГС, фиброз IV (фиброскан) (рис. 1). Прогностический класс А по Чайлд-Пью (Child-Pugh). При этом оценка прогностического класса выполнена условно, без учета значения МНО.

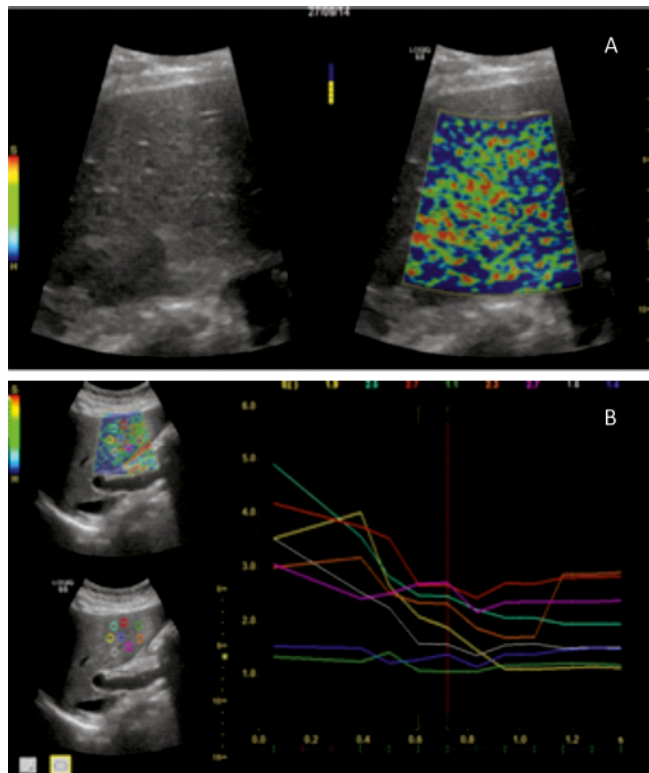


Рисунок 1. Компрессионная фиброэластография печени пациентки

А. Эластографическая неоднородность зон интереса без четких признаков наличия очаговой патологии. При сравнительной мультифокусной компрессионной эластографии печени получен смешанный тип тканевого окрашивания с преобладанием синего спектра, что соответствует F-IV.

В. -F1 – 2,21 (1,92-2,70); -F2 – 2,69 (2,29-2,97); -F3 – 3,42 (3,07-3,65); -F4 – 4,66 (4,40-4,93). Расчетный коэффициент упругости от 2,12 до 3,01 у.е. Среднее значение 4,44 у.е., соответствует F-IV

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки портальной гипертензии, спленомегалии. Конкременты желчного пузыря с акустической тенью 3 мм и 15 мм.

По данным ФГДС: Хронический распространенный эрозивный гастродуоденит. При проведении С13 уреазного теста – данных за хеликобактерную инфекцию не получено.

Принято решение о начале комбинированной терапии софосбувиром и даклатасвиром. Уже на второй неделе ПВТ отмечено снижение МНО, а через 4 недели от начала терапии МНО было ниже целевого значения (менее 2,5), что потребовало увеличения дозы варфарина на 11,1%. Через две недели достигнут целевой уровень МНО, который сохранялся в течение 10 недель, однако, через 20 недель ПВТ вновь потребовалось увеличение дозы варфарина из-за субтерапевтического значения МНО 1,57. Доза варфарина от момента начала ПВТ (софосбувир, даклатасвир) увеличилась на 33% от начальной дозы, с 39,38 мг/нед до 52,5 мг/нед. Терапия ХВГС была завершена, как и планировалось, через 24 недели, получен устойчивый вирусологический

ответ, уменьшение активности воспалительного процесса, выраженности холестаза (табл. 1). После завершения лечения профилактическое снижение дозы варфарина не выполнено, т.к. при контроле МНО вновь составило 1,5. Через 4 недели МНО достигло целевых значений (2,8), а еще через 4 недели выросло до 4,2, что потребовало снижения дозы варфарина до 30,63 мг/нед. Стабильные целевые значения МНО были достигнуты через 4 месяца после окончания ПВТ на дозе варфарина 39,38 мг/нед, что соответствовало начальной дозе препарата, до начала ПВТ. Динамика МНО и дозы Варфарина у пациентки на фоне терапии Даклатасвир/Софосбувир и после ее завершения представлена в табл. 2.

Таким образом, совместное назначение варфарина и комбинированной ПВТ софосбувир/даклатасвир привело к снижению эффективности АК терапии, что потребовало наращивания дозы варфарина. Несмотря на достижение целевых значений МНО, было отмечено снижение показателя ниже терапевтических значений через 2,5 месяца стабильного АК эффекта. С момента начала терапии доза варфарина была увеличена на 33% от исходной. После завершения ПВТ терапии наблюдались существенные колебания МНО с выраженным увеличением его значения, что диктовало необходимость коррекции терапии со снижением дозы варфарина после прекращения ПВТ.

Возможна ли была отмена АК терапии на время лечения ХВГС или возможна ли была замена АВК на другой антикоагулянтный препарат? Была ли вообще безопасна АК терапия у данной пациентки? Кроме того, возможна ли была другая комбинация ПВТ, не оказывающая влияние на эффективность Варфарина?

Цель лечения ХВГС – элиминация ХВГС-инфекции для предотвращения развития и/или декомпенсации цирроза, формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), тяжелых внепеченочных проявлений и смерти. Показателем эффективности является отсутствие через 12 и 24 нед. после завершения лечения РНК ВГС при определении чувствительным методом (≤ 15 МЕ/мл). [5, 6]. У пациентов с декомпенсированным циррозом элиминация ВГС уменьшает необходимость трансплантации печени.

Выбор ПВТ для данной пациентки базировался на рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по лечению гепатита С 2015 г. [7].

В 2014 г. в Европе были одобрены к применению три новые противовирусные препарата прямого действия, после чего для терапии ХВГС широкое применение получили безинтерфероновые схемы лечения. Эти схемы использовались преимущественно для лечения пациентов с тяжелым поражением печени (фиброз 3-4-й стадии по шкале METAVIR [F3, F4]). Несмотря на соответствующие затраты, безинтерфероновые схемы являются наилучшим решением для ВГС-моноинфицированных и ВГС/ВИЧ-коинфицированных лиц без цирроза, с компенсированным циррозом (класс А по шкале Чайлда-Пью), а также с декомпенсированным циррозом (классы В и С по шкале Чайлда-Пью) за счет их вирусологической эффективности, простоты применения и хорошей переносимости [8, 9, 10].

Показания к выбору схем лекарственной терапии зависят от генотипа / подтипа ВГС, тяжести заболевания печени и/или результатов предшествующей терапии. Для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, на 2015 г. было рекомендовано 3 варианта лечения: пегилированный интерферон- α (PegIFN- α)+рибавирин+софосбувир, софосбу-

Таблица 1

Динамика показателей крови до начала лечения, в процессе и после окончания противовирусной терапии

Показатель	До начала терапии	Через 2 недели ПВТ	Через 4 недели ПВТ	Через 12 недель ПВТ	Через 24 недели ПВТ	Через 2 года после ПВТ
PCR Ме/мл	2,4 x 10 ⁵	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	153	96	81	112	150	166
АЛТ (ед/л)	135	78	56	35	48	34,2
АСТ (ед/л)	95	56	32	30	29	27
ЩФ (е/л)	249	250	247	112	120	96
ГГТП (е/л)	109 (N<55)	90	73	45	33	29
Билирубин общий (мкмоль/л)	15	8,9	6,2	12,7	9,8	8,5

Таблица 2

Динамика МНО и дозы Варфарина у пациентки на фоне терапии Даклатасвир/Софосбувир

Продолжительность ПВТ, недели	МНО, ед	Суточная доза Варфарина, мг	Недельная доза Варфарина, мг
До начала ПВТ	2,8	5,625	39,38
1	2,6	5,625	39,38
4	2,3	5,625	39,38
6	3,5	6,25	43,75
16	3,1	6,25	43,75
20	1,57	6,25	43,75
24	1,5	7,5	52,5
4 (после ПВТ)	2,8	7,5	52,5
8 (после ПВТ)	4,2	7,5	52,5
10 (после ПВТ)	2,8	4,375	30,63
16 (после ПВТ)	3,2	5,625	39,38

вир+даклатасвир с рибавирином или без него, при невозможности применения ни одного из указанных вариантов рекомендована комбинация PegIFN-α+рибавирин в соответствии с предыдущими рекомендациями EASL [11].

По данным исследования LONESTAR-2 (IIb фаза) у пациентов с ВГС генотипа 3, получавших ранее лечение, частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) при применении схемы PegIFN-α+рибавирин+софосбувир составила 83% (20/24), включая 10 из 12 пациентов с циррозом [12]. При повторном лечении данной трехкомпонентной комбинацией в течение 24 недель пациентов с ВГС генотипа 3 и рецидивом заболевания после терапии софосбувиром и рибавирином частота УВО составила 91% (20/22) [13].

Комбинация софосбувир+рибавирин при ХВГС генотипа 3 проявила низкую эффективность как при продолжительности лечения 24 недели, так и при 12 и 16-недельных курсах, особенно у пациентов с циррозом, у которых предшествующее лечение оказалось неэффективным. Это было также подтверждено в исследованиях FISSION [14], POSITRON [15], FUSION [15] и VALENCE [16]. УВО был получен по разным данным в 19-87%.

Наиболее предпочтительной представлялась комбинация софосбувир+даклатасвир. Данный режим отличался высокой частотой УВО у пациентов с циррозом (89-93%), хорошей переносимостью, редким развитием побочных эффектов, которые не требовали досрочной отмены терапии. [17, 18]. Кроме того, у пациентов с ВГС с генотипом 3 не установлено влияние на вирусологический ответ имеющихся мутаций гена, кодирующего белок NS5A, а, как известно,

они определяют резистентность к даклатасвиру.

В соответствии с данными на момент 2015-2016 гг. сочетание софосбувира и ледипасвира для пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, было не рекомендовано. В Российской Федерации на указанный период из входящих в вышеуказанные схемы препаратов были лицензированы софосбувир и даклатасвир.

Таким образом, с учетом ХВГС генотипа 3, фиброза IV (фиброскан), прогностического класса А по Чайлд-Пью (Child-Pugh) у представленной пациентки была выбрана 24-недельная схема лечения даклатасвир+софосбувир, как единственно возможная в соответствии с актуальными рекомендациями по лечению ХВГС.

В дальнейшем, в соответствии с обновленными рекомендациями 2016 г. из схем терапии ХВГС были исключены режимы на базе PegIFN-α и одного препарата прямого действия. Пангенотипическая комбинация софосбувир+велпатасвир была рекомендована для терапии всех генотипов ХВГС, в режимы терапии для пациентов, ранее получавших терапию на базе PegIFN-α, был добавлен рибавирин [19].

В июле 2018 г. были обновлены рекомендации по лечению ХВГС с учетом внедрения в клиническую практику пангенотипных вариантов лечения, и схема терапии софосбувир+даклатасвир была исключена из рекомендаций [20]. В соответствии с новыми рекомендациями для лечения ХВГС генотипа 3 с компенсированным циррозом (класс А Чайлд-Пью) рекомендованы две схемы: глекапревир+пибрентасвир 12/16 недель и софосбувир+велпатасвир+воксилапревир 12 недель.

Современные принципы назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца. Известно, что одной из основных проблем пациентов с протезированными клапанами сердца является высокий риск тромбоемболических (ТЭ) осложнений, источником которых является тромбированная поверхность протеза клапана. Наибольший риск ТЭ осложнений приходится на 1 месяц после имплантации протеза клапана. Это диктует необходимость применения немедленной, длительной, в большинстве случаев пожизненной, терапии АК препаратами в сочетании с эффективным контролем модифицируемых факторов риска тромбоемболии. Выбор АК терапии зависит от вида имплантированного протеза клапана и от наличия дополнительных факторов риска, в частности, таких как фибрилляция предсердий (ФП), предшествующие ТЭ, гиперкоагуляция, тяжелая систолическая дисфункция (ФВ<35%) [21].

В первые дни после операции всем пациентам должны быть назначены оральные антикоагулянты. Внутривенное введение нефракционированного гепарина (НФГ) под контролем АЧТВ позволяет добиться быстрой, стабильной гипокоагуляции до достижения целевых уровней МНО. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в настоящее время не используются, хотя, предположительно должны оказывать стабильную и эффективную антикоагуляцию [22, 23].

При необходимости временной отмены пероральных АК перед хирургическими вмешательствами с высоким риском кровотечений рекомендовано применение НМГ, как и терапевтических доз НФГ, в качестве bridge-терапии. У пациентов с механическими протезами в качестве bridge-терапии рекомендовано использование только НФГ, с предпочтительным внутривенным введением препарата [24].

Установка биопротеза митрального или трикуспидального клапанов при отсутствии у больного других факторов риска ТЭ не требует длительной терапии непрямими АК и может быть ограничена трех месячным сроком после имплантации. У пациентов с биопротезами АК предпочтительно применение низких доз аспирина как альтернатива постоперационной АК терапии, хотя это базируется на данных низкого уровня доказательности [25, 26, 27].

У пациентов с биопротезами клапанов, при необходимости длительной АК терапии (при наличии дополнительных факторов риска ТЭ осложнений), предпочтение отдается АВК. Назначение варфарина у данной категории больных позволяет снизить риск ТЭ осложнений на 75% [28]. Несмотря на отсутствие данных клинических исследований, новые оральные АК (НОАК) могут применяться у пациентов с ФП и биопротезом аортального клапана через 3 месяца после имплантации [29].

У пациентов с механическими протезами клапанов АК терапия с использованием АВК должна быть пожизненной [30, 31]. Применение НОАК у них строго противопоказано [25, 26].

Высокий результат от применения АВК достигается только при оптимальном уровне гипокоагуляции. Обще-признанный метод контроля терапии АВК –определение МНО. Повышенная вариабельность МНО является сильным независимым предиктором сниженной выживаемости после замены клапана. У пациентов с механическими протезами клапанов целевые уровни МНО зависят от наличия таких факторов риска как предшествующие тромбоемболии; фибрилляция предсердий; ФВ <35%, а также от тромбогенности установленного протеза клапана (табл. 3) [21]. Уро-

вень антикоагуляции в подавляющем большинстве случаев соответствует уровню МНО от 2,5 до 3,5. Исключение составляет имплантация протеза аортального клапана «Saint-Jude» при условии отсутствия у больного других факторов риска ТЭ (в этом случае допустим уровень МНО 2,0-3,0) [32, 33, 34].

Таблица 3

Целевые уровни МНО для пациентов с механическими протезами [21]

Тромбогенность протеза	Связанные с пациентом факторы риска	
	Нет факторов риска*	≥1 фактора риска*
Низкая	2,5	3
Средняя	3	3,5
Высокая	3,5	4

*Протезирование митрального или трикуспидального клапанов; предшествующие тромбоемболии; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; ФВ <35%

Нарушения системы гемостаза при заболеваниях печени и обоснованность применения антикоагулянтов.

Печень играет решающую роль в каскаде коагуляции. При циррозе печени нарушается функция тромбоцитов, а вследствие вторичной спленомегалии и снижения синтеза тромбопоэтина развивается тромбоцитопения. Дисфункция печени приводит к нарушению синтеза большинства факторов, участвующих в процессе коагуляции и фибринолиза. Ранее это рассматривалось как основная причина повышенного риска кровотечения при хронических заболеваниях печени [35]. Последние исследования продемонстрировали, что пациенты с циррозом печени имеют более сложные изменения гемостаза. Несмотря на снижение уровня факторов свертывания, связанных с первичным гемостазом, коагуляцией и фибринолизом, у пациентов со стабильным циррозом имеются перебалансированные гемостатические свойства, которые, однако, могут быть легко нарушены при декомпенсации или инфекции, как в геморрагическом, так и в тромбогенном направлении [2]. Существует мнение, что риск кровотечения при циррозе в большей степени связан со степенью портальной гипертензии, а не с гемостатическим дисбалансом.

В то же время у пациентов с циррозами имеется склонность к развитию тромботических осложнений, таких как венозные тромбозы и венозные ТЭ. Тромбоз воротной вены (ВВ) у пациентов с циррозом печени по результатам различных исследований возникает в 7,4% – 17,9%, а по некоторым данным и в 50% случаев, и оказывает отрицательное влияние на выживаемость пациентов, в том числе после трансплантации печени [36, 37].

В настоящее время не существует общих рекомендаций по профилактике, лечению и мониторингу тромбоза при циррозе. Считается обоснованным применение АК терапии у пациентов с циррозом для профилактики и лечения тромбозов ВВ. С другой стороны, существуют соображения безопасности в связи с риском кровотечений при применении АК у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени.

По данным проведенного системного обзора и мета-анализа 8 исследований по применению АК терапии (НМГ/варфарин), включавших 353 пациента с циррозом и тромбозом ВВ, применение АК терапии не влияло на частоту кровотечений у данной группы пациентов. НМГ, оральные АК и АВК имели сходный профиль безопасности, не было

выявлено каких-либо преимуществ при выборе определенного препарата [38, 39]. В то же время применение прямых АК не рекомендовано из-за ограниченных данных по их использованию при циррозах [40]. При этом имеются отдельные исследования по применению прямых оральных АК у пациентов с циррозом, которые продемонстрировали безопасность и эффективность данной группы препаратов при хронических заболеваниях печени [41, 42].

Кроме того, существуют данные о том, что применение гепаринов редуцирует фиброзирование печени и снижает риск декомпенсации заболевания. Возможным механизмом является то, что АК улучшает микроциркуляцию в кишечнике, что, в свою очередь, уменьшает бактериальную транслокацию и, следовательно, риск бактериальных инфекций [43]. Аналогичные данные были получены и в отношении варфарина. Предварительные результаты исследования по изучению прогрессирования фиброза после трансплантации печени по поводу гепатита С (WACT-F trial) показали, что назначение варфарина позволяет значительно замедлить этот процесс в трансплантате [44].

На сегодняшний день ведутся два исследования по профилактической антикоагуляции у пациентов с циррозом, одно из них, в частности, касается применения ривароксана для профилактики тромбоза воротной вены при циррозе (Childbenox (NCT02271295), Cirroxaban (NCT02643212)). В 2017 г. опубликованы результаты исследования, подтверждающего, что ривароксбан снижает давление в ВВ. Предполагается, что данный эффект связан с уменьшением внутрипеченочной резистентности сосудов, повышением биодоступности NO, дезактивацией печеночных звездчатых клеток и уменьшением выраженности внутрипеченочного микротромбоза [45].

В то же время было показано, что применение эноксапарина у животных с экспериментальным циррозом печени не приводит к улучшению функции печени, замедлению фиброирования, снижению степени портальной гипертензии, а также не предупреждает развитие спленомегалии, асцита и инфекционных осложнений и не улучшает показатели выживаемости. Наоборот, при циррозе, индуцированном карбонгидрохлоридом, данный препарат вызывал усугубление портальной гипертензии и снижал выживаемость [46].

Взаимодействие противовирусной терапии хронического гепатита С и антагониста витамина К варфарина. Интерферон-свободные противовирусные препараты прямого действия (ПППД), включая софосбувир и даклатасвир, обладают высокой эффективностью в лечении ХВГС, но их влияние на функцию печени до конца не ясно. Это касается и влияния на систему гемостаза. Недавнее исследование A. Tripodi et al. показало, что применение ПППД при циррозе, связанном с ХВГС, приводит к улучшению профиля про-и антикоагулянтов, не изменяя их баланс, но делая его более стабильным и менее восприимчивым к факторам, провоцирующим дисбаланс [47]. Улучшение функции печени, повышение уровня тромбоцитов и снижение уровня МНО, положительное влияние на клинические исходы при применении различных схем ПВТ ХВГС, включавших в том числе софосбувир и даклатасвир, было продемонстрировано многочисленными исследованиями [48, 49]. По мнению J. Wiegand et al., комбинированная терапия ХВГС неинтерфероновыми ПВ препаратами является безопасной и эффективной даже у пациентов с врожденными коагулопатиями [50].

При этом в литературе описаны случаи иммуноаллергического повреждения печени на фоне терапии даклатасвир/асунапревир с развитием синдрома ДВС [51].

Влияние комбинированной ПВТ ХВГС на МНО у пациентов, получающих АВК, варфарин, в настоящее время изучено недостаточно. В литературе представлены отдельные наблюдения, охватывающие малые выборки пациентов, от единичных случаев до 271 пациента. На фоне применения неинтерфероновых противовирусных препаратов (ледипасвир/софосбувир) с рибавирином или без него практически во всех случаях наблюдалось снижение МНО и связанная с этим необходимость коррекции дозы варфарина. При этом после завершения ПВТ вновь требовалась коррекция дозы АВК, т.к. наблюдалось критическое повышение уровня МНО [4].

Аналогичные данные были получены при сочетанном применении варфарина и схемы паритапревир/ритонавир/омбитасвир+дасабувир, а также софосбувир/омбитасвир, паритапревир+ритонавир и дасабувир. Наиболее выраженные изменения наблюдались при применении схемы омбитасвир-паритапревир/ритонавир-дасабувир [3, 52]. Добавление к терапии рибавирина усиливало рост МНО, взаимодействие рибавирина и варфарина описано в том числе и без сопутствующей противовирусной терапии [53]. Механизм этого взаимодействия неизвестен и в настоящее время дискутабелен, предполагается, что он может быть связан с улучшением печеночной функции при лечении ХВГС.

При этом при изучении межлекарственного взаимодействия с использованием двух схем терапии ХВГС генотипа подтипа 1b и генотипов 2 и 4 с применением омбитавира и паритапавира (+ ритонавир в низкой дозе) не отмечена необходимость коррекции дозы варфарина [54].

По даклатасвиру взаимодействие с варфарином не изучалось, случаи применения препарата у пациентов, получающих варфарин, не описаны.

Оценка выраженности печеночной дисфункции и прогноза при хронических заболеваниях печени и циррозах. В последние годы для более точной оценки выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции предлагается множество клинических и биохимических параметров, прогностических шкал и систем. Наибольшее распространение для оценки прогноза у пациентов с хроническим заболеванием печени и циррозом получили две шкалы. Это шкала Чайлд-Пью (Child-Pugh), разработанная в 1973 г., и предложенная в 2000 г. расчетная шкала MELD (Model for EndStage Liver Disease). Оценка по шкале Child-Pugh учитывает пять факторов, три из которых оценивают синтетическую функцию печени (уровень общего билирубина, сывороточный альбумин и МНО), а два основаны на клинической оценке (степень асцита и степень печеночной энцефалопатии) [55]. Шкала MELD, разработанная с помощью регрессионного анализа в США, включает только объективные стандартизованные показатели (уровень билирубина, альбумина, значение МНО, возраст пациента, а также уровень креатинина, натрия и необходимость в диализе) [56].

Как видно, обе шкалы включают такой показатель как МНО. Этот же показатель используется для оценки степени гипокоагуляции при применении АВК.

Однако, у пациентов с хронической патологией печени МНО уже может быть повышено, что, во-первых, затрудняет определение целевого МНО у пациента, получающего варфарин, а во-вторых, затрудняет интерпретацию причин

повышения МНО у пациентов с циррозом, получавших АВК, и может повлиять на оценку тяжести цирроза и определение показаний к трансплантации печени при расчетах по шкалам MELD и Child-Pugh [57, 58, 59].

Важно отметить, что уровень МНО у пациентов с циррозом не отражает истинный фенотип гемостаза. Такие пациенты, несмотря на повышенный уровень МНО, все еще склонны к тромбозам и ТЭ как системы ВВ, так и других локализаций [60, 61, 62].

С другой стороны, доза АК может быть неоптимальной из-за базового увеличения МНО. Описаны случаи тромбозов у пациентов с циррозом, получавших АВК [63]. Наконец, цирротические больные, получавшие АВК, как известно, также имеют повышенный риск геморрагических осложнений [64].

Заключение. Радикальная хирургическая коррекция клапанного порока сердца с имплантацией механического протеза требует пожизненной профилактики ТЭ осложнений с обязательным использованием АВК и поддержанием целевых значений МНО на среднем уровне 3 ед.

АК терапия, в том числе терапия АВК, у пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом является от-

носителем безопасной, а в ряде случаев строго необходимой для профилактики и лечения тромбозов ВВ.

Уровень МНО не всегда позволяет точно оценить эффективность коагуляции у пациента с нарушенной функцией печени, а изменение МНО на фоне проводимой АК терапии затрудняет оценку выраженности печеночной дисфункции и прогноза цирроза у этих пациентов. Это диктует необходимость как разработки более точных тестов для мониторинга терапии АВК, так и внедрения новых клинических шкал или методов для оценки выраженности печеночной дисфункции и прогноза при хронических заболеваниях печени и циррозе для пациентов, получающих АК терапию.

Представленный случай демонстрирует значимое лекарственное взаимодействие и необходимость тщательного мониторинга МНО у пациентов, получающих АВК и ингибиторы протеаз, как на фоне терапии, так и после ее завершения. Кроме того, еще раз показана актуальность проблемы ведения полиморбидного пациента, когда выбор терапии, как антикоагулянтной, так и противовирусной ограничен определенным спектром лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Lavanchy D. *Evolving epidemiology of hepatitis C virus* // Clin. Microbiol. Infect. **2011**. Vol.17. Pp. 107-115.
- Leebeek F.W, Kluft C, Knot E.A., de Maat M.P., Wilson J.H. *A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis* // Gastroenterology. **1991**. Vol. 101. Pp. 1382-1390.
- De Carolis D.D., Westanmo A.D., Chen Y.C. et al. *Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin* // Ann. Pharmacother. **2016**. Vol. 50(11). Pp. 909-917.
- Britnell S.R., Willets A.E., Vanderman A.J., Woodard C.L., Britt R.B. *Influence of Successful Chronic Hepatitis C Virus Treatment with Ledipasvir/Sofosbuvir on Warfarin Dosing Requirements in Four Veterans* // Pharmacotherapy. **2016**. Vol. 36(11). Pp. 1173-1179.
- Chevaliez S., Feld J., Cheng K., Wedemeyer H., Sarrazin C., Maasoumy B., et al. *Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen* // Antivir. Ther. **2016**. [Epub ahead of print].
- Chevaliez S., Soulier A., Poiteau L., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J.M. *Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C* // J. Clin. Virol. **2014**. Vol.61. Pp. 145-148.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015* // Journal of Hepatology. **2015**. Vol. 63. Pp. 199-236.
- Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R., Rodriguez-Torres M., Younossi Z.M., Corregidor A. et al. *Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study* // Lancet. **2014**. Vol. 384. Pp. 1756-1765.
- Doab A., Treloar C., Dore G.J. *Knowledge and attitudes about treatment for hepatitis C virus infection and barriers to treatment among current injection drug users in Australia* // Clin. Infect. Dis. **2005**. Vol. 40. Pp. 313-320.
- Jensen D.M., O'Leary J.G., Pockros P.J., Sherman K.E., Kwo P.Y., Mailliard M.E., et al. *Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort* // Hepatology. **2014**. Vol. 60. Pp. 219A.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection* // J. Hepatol. **2011**. Vol. 55. Pp. 245-264.
- Lawitz E., Poordad F., Brainard D.M., Hyland R.H., An D., Symonds W.T. et al. *Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study* // Hepatology. **2013**. Vol. 58. Pp. 1380A
- Esteban R., Nyberg L., Lalezari J., Ni L., Doehle B., Kanwar B. et al. *Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy* // J. Hepatol. **2014**. Vol. 60. P. 4
- Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S.C. et al. *Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection* // N. Engl. J. Med. **2013**. Vol. 368. Pp. 1878-1887.
- Jacobson I.M., Gordon S.C., Kowdley K.V., Yoshida E.M., Rodriguez-Torres M., Sulkowski M.S. et al. *Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options* // N. Engl. J. Med. **2013**. Vol. 368. Pp. 1867-1877.
- Zeuzem S., Dusheiko G.M., Salupere R., Mangia A., Flisiak R., Hyland R.H. et al. *Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3* // Gastroenterology. **2014**. Vol. 370. Pp. 1993-2001.
- Sulkowski M.S., Gardiner D.F., Rodriguez-Torres M., Reddy K.R., Hassanein T., Jacobson I. et al. *Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection* // N. Engl. J. Med. **2014**. Vol. 370. Pp. 211-221.
- Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N. et al. *Alloral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study* // Hepatology. **2015**. Vol. 61. Pp. 1127-1135.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016* // J. of Hepatology. **2017**. Vol. 66. Pp. 153-194.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018* // J. of Hepatology. **2018**. Vol. 69. Pp. 461-511.
- Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C., Antunes M.J., Tornos P., De Caterina R. et al. *Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac*

- Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery* // Eur. Heart. J. **2005**. Vol. 26:2. Pp. 463-2471.
22. Rivas-Gandara N., Ferreira-Gonzalez I., Tornos P., Torrents A., Permanyer-Miralda G. et al. *Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery* // Heart. **2008**. Vol. 94. Pp. 205-210.
23. Meurin P., Tabet J.Y., Weber H., Renaud N., Ben Driss A. *Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement* // Circulation. **2006**. Vol. 113 Pp. 564-569.
24. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E. et al. *2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and anagement: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)* // Eur. Heart J. **2014**. Vol. 35. Pp. 2383-2431.
25. lung B., Rodes-Cabau J. *The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties* // Eur. Heart J. **2014**. Vol. 35. Pp. 2942-2949.
26. Brennan J.M., Edwards F.H., Zhao Y., O'Brien S., Booth M.E., Dokholyan R.S., Douglas P.S., Peterson E.D., *DECIDE AVR Research Team. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database* // J. Am. Coll. Cardiol. **2012**. Vol. 60. Pp. 971-977.
27. Merie C., Kober L., Skov Olsen P., Andersson C., Gislason G., Skov Jensen J., Torp-Pedersen C. *Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding* // JAMA. **2012**. Vol. 308. Pp. 2118-2125.
28. Дземешкевич С.Л., Панченко Е.П. *Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца* // ПМЖ. **2001**. Т.9. №10. С. 427-430.
29. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation* // Europace. **2015**. Vol. 17. Pp. 1467-1507.
30. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briet E. *Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses* // Circulation. **1994**. Vol. 89. Pp. 635-641.
31. Mok C.K., Boey J., Wang R., Chan T.K., Cheung K.L., Lee P.K., Chow J., Ng R.P., Tse T.F. *Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial* // Circulation. **1985**. Vol. 72. Pp. 1059-1063.
32. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a metaanalysis* // Ann. Intern. Med. **1999**. Vol. 131. Pp. 492-501.
33. Torella M., Torella D., Chiodini P., Franciulli M., Romano G. et al. *LOWERING the INTensity of oral anticoGulant Therapy in patients with bileaflet mechanical aortic valve replacement: results from the "LOWERING-IT" Trial* // Am. Heart. J. **2010**. Vol. 160. Pp. 171-178.
34. Puskas J., Gerdisch M., Nichols D. et al. *Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial* // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **2014**. Vol. 147. Pp. 1202-1210; discussion 1210-1201.
35. Tripodi A., Mannucci P.M. *The coagulopathy of chronic liver disease* // N. Engl. J. Med. **2011**. Vol. 365. P.147-156.
36. Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. et al. *Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation* // Gut. **2005**. Vol. 54. Pp. 691-697.
37. Abdel-Razik A., Mousa N., Elhelaly R., Tawfik A. *De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. **2015**. Vol. 27. Pp. 585-592.
38. Loffredo L., Pastori D., Farcomeni A., Violi F. *Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis* // Gastroenterology. **2017** Aug;153(2):480-487.e1.
39. Goriacko P., Veltri K.T. *Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Chronic Liver Disease and Atrial Fibrillation* //Eur. J. Haematol. **2018**. Feb 14.
40. Turon F., Hernández-Gea V., García-Pagán J.C. *Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy* // BMJ C.e Rep. **2018** Jan 12;2018. pii: bcr-2017-223479.
41. Hum J., Shatzel J.J., Jou J.H., Deloughery T.G., *Dig Dis Sci. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis* // Eur. J. Haematol. **2017** Apr. Vol. 98(4). Pp. 33-397
42. Intagliata N.M., Henry Z.H., Maitland H., et al. *Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation* // Curr. Treat. Options. Gastroenterol. **2016** Jun. Vol. 14(2). Pp. 247-56.
43. Leonardi F., Maria N., Villa E. *Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm?* // Clin. Mol. Hepatol. **2017** Mar. Vol. 23(1). Pp. 13-21.
44. Burroughs A.K. et al. *Anticoagulation after liver transplantation: a retrospective audit and case-control study* // Blood. Coagul. Fibrinolysis. **2009**. Vol. 8 (20). Pp. 615-618.
45. Vilaseca M, García-Calderó H, et al. *The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells* // Hepatology. **2017** Jun. Vol.65(6). Pp. 2031-2044.
46. Fortea J.I., Zipprich A., Fernandez-Mena C. et al. *Enoxaparin does not ameliorate liver fibrosis or portal hypertension in rats with advanced cirrhosis* // Liver. Int. **2018** Jan. Vol. 38(1). Pp. 102-112.
47. Tripodi A., D'Ambrosio R., Padovan L. et al. *Evaluation of coagulation during treatment with directly acting antivirals in patients with hepatitis C virus related cirrhosis* // Liver Int. **2017** Sep. Vol. 37(9). Pp. 1295-1303.
48. Mohamed M.S., Hanafy A.S., Bassiony M.A.A., Hussein S. *Sofosbuvir and daclatasvir plus ribavirin treatment improve liver function parameters and clinical outcomes in Egyptian chronic hepatitis C patients. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. **2017** Dec. Vol. 29(12). Pp. 1368-1372.
49. Elsharkawy A., Eletreby R., Fouad R. et al. *Impact of different sofosbuvir based treatment regimens on the biochemical profile of chronic hepatitis C genotype 4 patients* // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. **2017** Aug. Vol. 11(8). Pp. 773-778.
50. Wiegand J., Schiefke I., Stein K. et al. *Interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection in patients with inherited bleeding disorders* // Hamostaseologie. **2017** May 10. Vol. 37(2). Pp. 127-130.
51. Miyashima Y., Honma Y., Miyagawa K. et al. *Daclatasvir and Asunaprevir Combination Therapy-induced Hepatitis and Cholecystitis with Coagulation*

- Disorder due to Hypersensitivity Reactions // Intern. Med.* **2016**. Vol. 55(24). Pp. 3595-3601.
52. Puglisi G.M., Smith S.M., Jankovich R.D., Ashby C.R. Jr, Jodlowski T.Z. *Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir plus ribavirin therapy and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: a case report // J. Clin. Pharm. Ther.* **2017** Feb. Vol. 42(1). Pp. 115-118.
53. Schulman S. *Inhibition of warfarin activity by ribavirin // Ann. Pharmacother.* **2002** Jan. Vol. 36(1). Pp.72-74.
54. Badri PS, Dutta S, Wang H et al. *Drug Interactions with the Direct-Acting Antiviral Combination of Ombitasvir and Paritaprevir-Ritonavir // Antimicrob. Agents Chemother.* **2015** Oct 12. Vol. 60(1). Pp. 105-114.
55. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Danson J.L. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // Brit. J. Surg.* **1973**. Vol. 8 (60). Pp. 646-648.
56. Flodén A *Calculation and comparison of the model for end-stage liver disease (MELD) score in patients accepted for liver transplantation in 1999 and 2004 // Transplant. Proc.* **2007**. Vol.39. Pp. 385-386.
57. Porte R.J., Lisman T., Tripodi A., Caldwell S.H., Trotter J.F. *Coagulation in Liver Disease Study Group: The international normalized ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions // Am. J. Transplant.* **2010**. Vol. 10. P.1349-1353.
58. Lisman T., van Leeuwen Y., Adelmeijer J. et al. *Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score // Liver Int .* **2008**. Vol. 28. Pp. 1344-1351.
59. Tripodi A., Chantarangkul V., Primignani M. et al. *The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation // Hepatology.* **2007**. Vol. 46. Pp. 520-527.
60. Lisman T., Porte R.J. *Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // Blood.* **2010**. Vol. 116. Pp. 878-885.
61. Tripodi A., Baglin T., Robert A. et al. *Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease // J. Thromb. Haemost.* **2010**. Vol. 8. Pp. 1410-1412.
62. Dabbagh O., Oza A., Prakash S., Sunna R., Saettele T.M. *Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease // Chest.* **2010**. Vol. 137. Pp. 1145-1149.
63. Anthony Lizarraga W., Dalia S., Reinert S.E., Schiffman F.J. *Venous thrombosis in patients with chronic liver disease // Blood Coagul. Fibrinolysis.* **2010**. Vol. 21. Pp. 431-435.
64. Levi M., Hovingh G.K., Cannegieter S.C., Vermeulen M., Büller H.R., Rosendaal F.R. *Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based // Blood.* **2008**. Vol. 111. Pp. 4471-4476.

Поступила в редакцию 08.10.2018