

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ: ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ ТОРАКАЛЬНЫХ ВРАЧЕЙ

И.С. Явелов

Центр атеросклероза и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-химической медицины, г. Москва

В июне 2008 года опубликована обновленная версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии [1-14]. Этот объемный документ, основанный на анализе большого массива накопленных фактов, пользуется большим авторитетом и отражает современные представления об оптимальном клиническом применении антитромботических лекарственных средств.

В данном сообщении будут рассмотрены подходы к использованию антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К — АВК) так, как они представлены в указанном документе.

Чтобы оценить значимость того или иного положения, содержащегося в документах, подготовленных различными группами экспертов, очень важно учитывать не только формулировки, но и суждение о целесообразности использования той или иной рекомендации на практике (ее «уровень» или «класс»), а также убедительность доказательств (фактов), на которых она основывается. В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей использована система оценок, отличающаяся от применяемой Европейским кардиологическим обществом и Американскими Коллегией кардиологов и Ассоциацией сердца (табл. 1). Очевидно, что в основе «сильных» рекомендаций класса 1 (особенно 1А) лежит солидная доказательная база. Соответственно, для того, чтобы их изменить или отвергнуть, требуются достаточно серьезные основания. Напротив, «слабые» рекомендации класса 2 (в особенности 2С) из-за недостаточной изученности содержат большой элемент неопределенности и во многом отражают мнение группы

экспертов, работавших над текстом документа. Очевидно, в подобной ситуации, когда нет оснований для более обоснованного суждения, мнения различных специалистов могут заметно отличаться и при появлении новых фактов предложенный подход может быть пересмотрен. Наконец, нельзя забывать, что рекомендации не могут предусмотреть всех возможных обстоятельств, влияющих на выбор подхода к лечению конкретного больного, не являются предписанием, и принятие окончательного решения всегда остается прерогативой лечащего врача. Подходы к практическому применению рекомендаций разной силы представлены в табл. 2.

Антикоагулянты непрямого действия: общие подходы

АВК активно используются в клинической практике более 60 лет. Их эффективность установлена в хорошо спланированных клинических испытаниях при многих заболеваниях. Однако АВК присущ ряд свойств, затрудняющих их применение на практике. Так, для препаратов этой группы характерны узкое терапевтическое окно, существенное различие индивидуального ответа на препараты из-за генетических особенностей и ряда других факторов, взаимодействие со многими лекарственными средствами и пищей, трудности стандартизации лабораторного контроля, необходимость знания фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, а также хорошего взаимопонимания у больных для поддержания терапевтического уровня антикоагуляции. Тем не менее, АВК в настоящее время — единственная группа препаратов, относящихся к антикоагулянтам, доступных в таблетированном виде (для приема внутрь), что крайне важно в случаях, ког-

Таблица 1

Градация рекомендаций в 8-х практических клинических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по анти тромботическому лечению и тромболитической терапии, основанных на доказанном

Класс рекомендации	Соотношение пользы и риска, весомость	Методологическое качество поддерживающих фактов	Практическое значение
1A = сильная рекомендация, доказательства высокого качества	Желаемые эффекты ¹ явно преобладают нежелательные ² и наоборот.	Непротиворечивые свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований без серьезных ограничений или исключительно сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Рекомендация может быть приложена к большинству больных в большинстве ситуаций. Крайне маловероятно, что дальнейшее изучение изменит нашу уверенность в оценке эффекта.
1B = сильная рекомендация, доказательства среднего качества		Свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, не прямые или неточные) или очень сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Рекомендация может быть приложена к большинству больных в большинстве ситуаций. Исследования более высокого качества могут оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить эту оценку.
1C = сильная рекомендация, доказательства низкого или очень низкого качества		Свидетельства, по крайней мере, для одного критического неблагоприятного исхода в исследованиях, предназначенных для наблюдения, отдельными группами больных или рандомизированных контролируемых исследованиях с серьезными методологическими дефектами или не прямые данные.	Рекомендация может быть приложена к большинству больных во многих ситуациях. Исследования более высокого качества, по-видимому, должны оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут сильно изменить эту оценку.
2A = слабая рекомендация, доказательства высокого качества	Желаемые эффекты ¹ тесно уравновешены нежелательными ² .	Непротиворечивые свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований без серьезных ограничений или исключительно сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Наилучший способ действия может быть различным в зависимости от обстоятельств, больного или социальных ценностей. Крайне маловероятно, что дальнейшее изучение изменит нашу уверенность в оценке эффекта.
2B = слабая рекомендация, доказательства среднего качества		Свидетельства из рандомизированных контролируемых исследований с серьезными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, не прямые или неточные) или очень сильные доказательства из исследований, предназначенных для наблюдения.	Наилучший способ действия может быть различным в зависимости от обстоятельств, больного или социальных ценностей. Исследования более высокого качества могут оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут изменить эту оценку.

Окончание табл.

Класс рекомендации	Соотношение пользы и риска, весомость	Методологическое качество поддерживающих фактов	Практическое значение
2C = слабая рекомендация, доказательства низкого или очень низкого качества		Свидетельства, по крайней мере, для одного критического неблагоприятного исхода в исследованиях, предназначенных для наблюдения, отдельными группами больных или рандомизированных контролируемых исследованиях с серьезными методологическими дефектами или непрямыми данными.	Альтернативные подходы могут быть одинаково резонными. Исследования более высокого качества, по-видимому, должны оказать важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и могут сильно изменить эту оценку.

Примечания.

¹ – желаемые эффекты могут включать благоприятное влияние на исходы, связанные с состоянием здоровья, уменьшение потребности в лечении и снижение использования ресурсов (обычно измеряется в виде стоимости);

² – нежелательные эффекты могут включать серьезные побочные проявления, большую потребность в лечении и больший расход ресурсов.

Таблица 2

Примеры использования сильных и слабых рекомендаций

Сильная рекомендация для конкретного вмешательства	Для больных: большинство лиц в этой ситуации захочет подвергнуться рекомендуемому вмешательству, и только немногие не захотят. Формальная помощь при принятии решения в соответствии с собственными ценностями и предпочтениями, хотя и полезна у полностью информированных больных, будет требоваться редко.
	Для клиницистов: большинство больных должно получить это вмешательство.
	Для оценки качества: приверженность данной рекомендации может быть использована как критерий качества оказания медицинской помощи. Если клиницисты решают не следовать этой рекомендации, они должны документировать причины, повлиявшие на их предпочтения.
Слабая рекомендация для конкретного вмешательства	Для больных: большинство лиц в этой ситуации захочет подвергнуться рекомендуемому вмешательству, но многие не захотят.
	Для клиницистов: очень полезна помощь в принятии решения больными с учетом их ценностей и предпочтений. Врачу следует самому изучить факты или обзор накопленных фактов и быть готовым к обсуждению с больными доказательной базы, а также их индивидуальных ценностей и предпочтений.
	Для оценки качества: в качестве критерия качества можно использовать факт обсуждения клиницистами аргументов «за» и «против» в отношении вмешательства с больными и документацию этого обсуждения.

да необходимо длительное (иногда пожизненное) воздействие на систему свертывания крови.

Среди АВК наиболее широко используется варфарин, поэтому в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей именно он подразумевается в случаях, когда в тексте упоминаются АВК

Особенности действия. АВК влияют на цикл взаимопревращения витамина К и его эпокси-

да преимущественно за счет угнетения в печени фермента витамин К оксид редуктазы, что приводит к нарушению γ-карбоксилирования протеинов, зависящих от витамина К. В результате образуются частично карбоксилированные и декарбоксилированные белки со сниженной функциональной активностью. Среди них как белки, обладающие коагулянтной активностью (факторы свертывания крови II, VII, IX и X), так

и природные антикоагулянты (протеины С, S и Z). В большинстве ситуаций антикоагулянтное действие АВК преобладает. Антикоагулянтное действие АВК можно преодолеть при введении низких доз витамина К₁. При использовании более высоких доз витамина К, который накапливается в печени, больные становятся устойчивыми к действию АВК вплоть до 1 недели или дольше за счет работы фермента, мало чувствительного к воздействию препаратов этой группы. АВК воздействует также на карбоксилирование отдельных протеинов в костях, что связывают с развитием врожденных дефектов костной системы у плода при их приеме во время беременности.

Другие производные кумарина (аценокумарол, фенпрокумон) отличаются от варфарина как по продолжительности действия, так и особенностям метаболизма и выраженности антикоагулянтного действия их изомеров (R- и S-).

Показано, что для выраженности воздействия варфарина имеют значение активность фермента, отвечающего за метаболизм более активного S-энантиомера в печени (изофермент 2C9 цитохрома P450), чувствительность к действию варфарина витамин К оксид редуктазы, а также наличие достаточно редкой генетической мутации, обуславливающей выраженное снижение активности фактора IX под влиянием производных кумарина.

Антитромботическое действие варфарина традиционно связывали со снижением активности четырех указанных выше факторов свертывания крови, зависящих от витамина К. Однако накопленные факты дают основания полагать, что антикоагулянтное и антитромботическое действия препарата могут не совпадать и что последнее в большей степени связано с уменьшением активности протромбина и, возможно, фактора свертывания крови X. В итоге в то время как появление антикоагулянтного эффекта препарата ожидается в первые 6-24 часа, когда уменьшается активность фактора свертывания VII с периодом полужизни примерно 6 часов, полное антикоагулянтное действие ожидается позже, поскольку время полужизни протромбина составляет примерно 60-72 часа. С этим связаны представления о длительности одновременного парентерально-

го ведения антикоагулянтов прямого действия и приема варфарина внутрь в начале использования АВК, которое должно составлять не менее 4 суток. Полагают, что такая продолжительность использования антикоагулянтов прямого действия позволит обеспечить защиту больного пока содержание фактора свертывания крови X и протромбина уменьшится и достигнет уровня плато. Однако если ситуация не неотложная (например, хроническая стабильная фибрилляция предсердий), применение варфарина может быть начато без одновременного введения антикоагулянтов прямого действия, в том числе амбулаторно. Использовать последние для предупреждения возможного состояния гиперкоагуляции, вызванного снижением содержания антикоагулянтных протеинов в начале приема варфарина, считают разумным у больных с известным дефицитом протеина С или другой тромбофилией.

Для контроля лечения АВК рекомендуется использовать Международное нормализованное отношение (МНО), для расчета которого необходимо знать Международный индекс чувствительности тромбопластина (МИЧ), применяемого для определения протромбинового времени. МИЧ сообщается производителем. Рекомендуется применять тромбопластины как минимум с умеренным ответом (МИЧ <1,7). Вместе с тем при клиническом использовании МНО имеется ряд проблем. Так, значения МИЧ определяются на плазме больных, получающих стабильную дозу АВК как минимум 6 недель, и высокие значения МНО исключаются из процесса калибровки. Поэтому значения МНО менее надежны в период подбора дозы, а также когда оно превышает 4,5, особенно если результаты получены в разных лабораториях. Однако даже здесь МНО предпочтительнее показателей, не учитывающих чувствительность тромбопластина. Кроме того, на некоторые тромбопластины оказывают влияние присутствие волчаночного антикоагулянта, значения МНО зависят от особенностей оборудования для выполнения теста (что может потребовать дополнительной калибровки на местах), а также нюансов, связанных с забором крови (при относительном увеличении количества цитра-

та, связанным с недостаточным наполнением пробирки, МНО растет).

Подбор дозы. При начале использования АВК рекомендуется в первые 1 или 2 суток у большинства больных использовать дозы варфарина между 5 и 10 мг [1В]. У лиц пожилого возраста или больных со сниженным интеллектом, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, заболеванием печени, недавней крупной операцией или принимающих препараты, повышающие чувствительность к варфарину (например, амиодарон), рекомендуются более низкие начальные дозы (не более 5 мг) [1С] с последующим подбором дозы в зависимости от МНО. Кроме того, у пожилых советуют чаще контролировать МНО чтобы период времени, когда оно находится в границах терапевтического диапазона, были максимален. Во время подбора дозы одни клиницисты предпочитают использовать таблетки с фиксированной дозировкой, которые при необходимости надо дробить на части, другие предпочитают предоставить больному таблетки с различным содержанием действующего вещества. Отмечают, что эти подходы дают одинаковые результаты, однако первый может быть более сложным для больного.

В настоящее время предполагают, что в начале использования АВК подход с индивидуальным выбором доз на основании результатов фармакогенетического исследования, широко применять не следует из-за недостаточной изученности (отсутствия данных рандомизированных исследований) [2С]. Предполагают, что мониторингирование МНО будет начато после приема двух или трех доз АВК [2С]. При этом у госпитализированных больных МНО обычно определяют ежедневно до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2-3 раза в неделю в первые 1-2 недели и затем реже в зависимости от стабильности МНО. При амбулаторном начале приема варфарина частота определения МНО в начале лечения может быть уменьшена до 1 раза в несколько дней, пока не будет подобрана стабильная доза препарата. После того, как доза АВК станет стабильной, предполагаемая частота определения МНО составляет не реже, чем каждые 4 недели [2С]. При этом более частое опре-

деление МНО способствует более эффективному поддержанию его в границах терапевтического диапазона. В частности, такого подхода советуют придерживаться у больных с неустойчивым ответом на АВК. Если требуется коррекция дозы препарата, следует повторить цикл более частого мониторингирования МНО, пока снова не будет достигнут стабильный ответ на подобранную дозу.

Выбор того, кто будет определять МНО (сам больной или медицинский работник) зависит от многих факторов. У надлежащим образом отобранных и обученных больных самостоятельное определение МНО и коррекция дозы АВК — эффективная альтернативная модель лечения. Предполагают внедрение подобной модели там, где это приемлемо [2В]. По имеющимся данным применение компьютерных программ для подбора дозы АВК в сравнении с традиционным («ручным») способом как минимум столь же эффективно. Эксперты полагают, что выбор данного подхода зависит от многих факторов и воздерживаются от рекомендаций.

Не терапевтические значения МНО. Причинам изменений МНО многообразны и включают неточность его определения, изменения количества поступающего в организм витамина К, изменения абсорбции витамина К, изменения метаболизма варфарина, изменение синтеза или метаболизма факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, другие эффекты сопутствующего медикаментозного лечения, а также недостаточную приверженность больного к лечению. Рекомендуемые подходы к ведению больных с чрезмерно увеличенным МНО представлены в таблице 3.

Если принято решение использовать витамин К₁, его следует применять в дозе, обеспечивающей быстрое снижение МНО, но не до субтерапевтического уровня, избегать слишком высоких доз, вызывающих резистентность к последующему воздействию варфарина, а также анафилактических реакций. Ответ на подкожное введение витамина К менее предсказуем и наступает позже, чем при приеме внутрь, и поэтому в настоящее время речь идет либо о приеме препарата внутрь, либо о его медленной внутривенной инфузии.

При угрожающих жизни кровотечениях необходимо немедленное снижение МНО. Этой ситуации можно использовать свежзамороженную плазму, однако для полного эффекта требуется ее большое количество, на инфузию которого требуются часы. Немедленной и полной коррекция МНО можно добиться только с использованием концентратов факторов свертывания крови (по некоторым данным для быстрой нормализации МНО $<5,0$ требуется 500 МЕ препарата). На небольшом числе больных было установлено, что быстрого снижения МНО можно добиться после введения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. Однако с другой стороны использование двух последних подходов может быть связано с возникновением тромбоэмболических осложнений. Указанные способы обычно сочетаются с витамином К, стимулирующим продукцию факторов свертывания крови, необходимым для продолжительного эффекта.

Специальных исследований по оценке подходов к ведению больных с субтерапевтическими значениями МНО не проводилось. Поскольку в среднем каждодневный риск возникновения тромбоза при большинстве показаний к АВК невысокий, полагают, что в этот период большинство больных не нуждается в переводе на быстро действующие антикоагулянты (гепарин). Обычно на 10-20% увеличивают совокупную недельную дозу варфарина и чаще определяют МНО, пока оно не стабилизируется. В отдельных случаях более высокая доза варфарина может быть дана однократно с последующим более частым мониторингом МНО и изменением общей недельной дозы или без него.

При длительном применении варфарина у больных с выраженными изменениями значений МНО, не связанными ни с одной из известных причин колебания показателя, предлагают попробовать использовать ежедневный прием низкой дозы витамина К₁ (100-200 мкг) с тщательным мониторингом МНО и коррекцией дозы варфарина с учетом первоначального снижения МНО в ответ на использование витамина К [2В].

Антифосфолипидный синдром. У больных с волчаночным антикоагулянтом, не имеющих дополнительных факторов риска и отвечающих на

лечение, рекомендуются поддерживать МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. При повторных тромбоэмболических осложнениях на фоне терапевтического МНО или наличии других факторов риска тромбоэмболических осложнений предполагается увеличение целевых значений до 3 (от 2,5 до 3,5) [2С].

Геморрагические осложнения. Наиболее важный фактор, влияющий на частоту кровотечений — интенсивность антикоагулянтного лечения. Во многих исследованиях установлена взаимосвязь между частотой кровотечений и временем, в течение которого МНО находится в границах терапевтического диапазона. Однако из-за недостаточной изученности ни один из способов оценки времени, в течение которого МНО находится в границах терапевтического диапазона, пока не может быть рекомендован для широкого клинического применения. Среди других факторов риска кровотечений — пожилой возраст (это установлено для больных с фибрилляцией предсердий [ФП], причем риск растет вне зависимости от применения антикоагулянтов), кровотечение в анамнезе (в особенности желудочно-кишечное), инсульт в анамнезе, наличие серьезных сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, анемия, артериальная гипертензия). Существует ряд моделей (индексов риска), позволяющих оценить вероятность крупного кровотечения у конкретного больного на основании учета различных факторов риска.

У больных с кровотечениями на фоне использования варфарина, нуждающихся в продолжении использования антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений (в частности, с механическими протезами клапанов сердца, ФП в сочетании с дополнительными факторами риска), советуют попытаться выявить и устранить причину кровотечения, а также оценить возможность уменьшения интенсивности антикоагуляции (поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона). Следует также переоценить необходимость одновременного использования антиагрегантов у соответствующих больных и обеспечить более частое определение МНО с использованием тромбопластина с умеренным ответом (МИЧ

Таблица 3

Рекомендации по ведению больных получающих АВК, с высоким МНО или кровотечениями

Состояние	Вмешательство
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения.	Снизить или пропустить дозу варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если варфарин только немного выше верхней границы терапевтического диапазона, снижения дозы может не требоваться [1С].
МНО ≥ 5 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Пропустить одну или 2 дозы варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить дозу и дать витамин К ₁ (1-2,5 мг внутрь), особенно если риск кровотечений повышен [1С]. Если требуется более быстрое устранение действия варфарина из-за необходимости неотложного хирургического вмешательства, можно дать витамин К ₁ (≤ 5 мг внутрь) с ожиданием, что снижение МНО произойдет в ближайшие 24 часа. Если МНО все еще остается высоким, можно дать дополнительную дозу витамина К ₁ (1-2 мг внутрь) [2С].
МНО ≥ 9 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Приостановить лечение варфарином и дать более высокую дозу витамина К ₁ (2,5-5 мг внутрь) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24-48 часов [1В]. Мониторировать МНО более часто и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина К ₁ . Возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Приостановить лечение варфарином и использовать витамин К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), дополненный свежемороженой плазмой, концентратом протромбинового комплекса или рекомбинантным фактором свертывания крови VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости витамин К ₁ можно повторить через 12 часов [1С].
Угрожающее жизни кровотечение	Приостановить лечение варфарином и использовать свежемороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, дополненные витамином К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО [1С].

Примечания. У больных с небольшим и умеренным увеличением МНО без крупных кровотечений, следует использовать витамин К для приема внутрь, а не подкожно [1А]. Если показано продолжение лечения варфарином после применения высоких доз витамина К₁, можно вводить НФГ или НМГ до тех пор, пока действие витамина К₁ не прекратиться и больной станет восприимчив к варфарину. Значения МНО выше 4,5 менее надежны, чем уровень показателя в районе терапевти-

<1,7). У больных с сохраняющимся риском кровотечений советуют рассмотреть возможность уменьшения уровня антикоагуляции, при котором эффективность защиты от тромбоэмболических осложнений снизится, но полностью не исчезнет. При механических искусственных клапанах сердца разумной целью является МНО 2-2,5 (в качестве альтернативы в отдельных случаях можно рассмотреть замену механического клапана на биологический), при ФП — 1,5-2 или переход на АСК. Решение уменьшить интенсивность антикоагуляции следует обсудить с боль-

ным, чтобы понять его предпочтения и значение, которое он придает более высокому риску тромбоза при снижении уровня антикоагуляции и риску кровотечений при стандартном подходе к лечению.

Некроз кожи и гангрена конечности. Эти нечастые осложнения обычно возникают с третьего по восьмой день использования АВК и связаны с массивной обструкцией подкожных вен и капилляров (при некрозе кожи) и венозной сети конечностей (при гангрене). Патогенез этих осложнений и причина их локализации до кон-

ца не ясны. Ряд фактов указывает на их связь с дефицитом антикоагулянтных протеинов С и реже S. Очевидно, появление подобных осложнений можно считать противопоказанием к АВК и основанием для перехода на лечебные дозы гепарина, однако длительное введение последних неудобно и связано с возникновением остеопороза. В качестве разумного подхода к ведению больных предлагают возобновить прием низкой дозы варфарина (в частности, 2 мг) под прикрытием терапевтической дозы гепарина и постепенно увеличивать дозу варфарина за 1 неделю или более длительный срок. Такой подход позволяет избежать выраженного снижения уровня протеина С до уменьшения содержания в крови полноценных факторов свертывания крови II, IX и X и по отдельным сообщениям не приводил к повторному возникновению некроза кожи.

Хирургические вмешательства у больных, получающих антикоагулянты непрямого действия

Для принятия решения о ведении больных, получающих АВК, которым планируется проведение хирургического или инвазивного вмешательства, необходимо ответить на два вопроса.

1. Есть ли необходимость в прекращении использования антикоагулянтов в периоперационный период? Обычно это требуется, чтобы уменьшить риск периоперационного кровотечения. Однако при небольших процедурах (некоторые вмешательства в стоматологии, на коже, глазах) прекращения приема АВК может не потребоваться.

2. Если прием АВК прерван, есть ли необходимость в использовании других антикоагулянтов в качестве «моста»? Под последним понимают применение короткодействующих антикоагулянтов (подкожное введение низкомолекулярных гепаринов или внутривенную инфузию нефракционированного гепарина), обычно применяемых в лечебной дозе примерно в течение 8-10 суток в период отмены АВК, пока МНО не вернется в границы терапевтического диапазона. Необходимость такого подхода определяется риском тромбоэмболических

осложнений во время прекращения действия АВК. Его цель состоит в минимизации времени, на протяжении которого больной не получает лечения антикоагулянтами таким образом, чтобы максимально уменьшить риск периоперационных кровотечений.

В целом проблема по применению антитромботических препаратов в периоперационный период мало изучена — рандомизированные клинические испытания немногочисленны и факты в основном получены в исследованиях по наблюдению за результатами тех или иных стратегий ведения больных. Поэтому данные о сравнении некоторых подходов отсутствуют (например, использование антикоагулянтов в качестве «моста» и отказ от такого подхода). Другие подходы более изучены (в частности, продолжение или отмена приема АВК перед небольшими инвазивными процедурами). Кроме того, многие исследования с наблюдением за больными невелики и могут быть недостаточно надежными, чтобы оценить как эффективность, так и безопасность предложенного способа действия. Наконец, нет стандартного определения, что такое использование антикоагулянтов в качестве «моста». Так, хотя обычно под этим подразумевают во время перерыва в приеме АВК применение лечебных доз низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или нефракционированного гепарина в виде внутривенной инфузии, сюда могут также относить режим, предусматривающий подкожное введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина.

При стратификации риска тромбоэмболических осложнений в период отмены АВК в периоперационный период учитывают клинические показания к антитромботической терапии у конкретного больного и наличие сопутствующих заболеваний. Проверенной шкалы стратификации риска в этой ситуации не существует. Экспертами Американской коллегии торакальных врачей предлагается подход, изложенный в таблице 4.

Особенности использования антикоагулянтов в периоперационный период зависят от риска кровотечений, клиническое значение которых в настоящее время представляется более существенным, чем ранее. В частности, наряду

с другими неблагоприятными последствиями, послеоперационное кровотечение задерживает возобновление активного антитромботического лечения, что может еще больше повысить риск тромбоэмболических осложнений. Стратификации больных по риску периоперационного кровотечения может основываться на учете характера самого вмешательства и должна сочетаться с оценкой надежности послеоперационного гемостаза. Проверенной системы стратификации риска в настоящее время не разработано. Полагают, что с высоким риском кровотечений связаны операции коронарного шунтирования или протезирования клапанов сердца; операции в полости черепа или на спинном мозге; операции по поводу аневризмы аорты, шунтирование периферических артерий и другие крупные сосудистые вмешательства; крупные ортопедические операции (такие как замена тазобедренного или коленного суставов); реконструктивная пластическая хирургия; крупная операция по поводу рака; операция на простате и мочевом пузыре. Инвазивные процедуры с нарушением целостности покровов могут быть сопряжены с низким риском кровотечений, однако при периоперационном применении антикоагулянтов в ряде случаев следует соблюдать осторожность. К таким ситуациям относят резекцию полипов толстой кишки (особенно полипы на широком основании, не имеющие ножки, >2 см в диаметре), биопсию простаты или почек, а также имплантацию искусственного водителя ритма сердца или дефибрилятора.

У больных с высоким риском инсульта или других тромбоэмболических осложнений возможные последствия этих осложнений, включающие смерть или стойкую инвалидизацию, перевешивают возможные неблагоприятные последствия кровотечений и оправдывают необходимость продолжения применения антикоагулянтов в периоперационный период (в качестве «моста»). Тем не менее, этот подход должен предусматривать разумное использование антикоагулянтов после операции, чтобы не сделать риск кровотечений слишком высоким. Не менее важна и оптимизация подходов к интраоперационному гемостазу.

У больных с умеренным риском тромбоэмболических осложнений единственная стратегия применения антикоагулянтов в периоперационный период не должна преобладать и подход должен в большей степени зависеть от индивидуальной оценки риска. В частности, необходимость предупреждения тромбоэмболических осложнений доминирует в меньшей степени, чем у больных высокого риска, и в случаях, когда при инвазивной процедуре повышена опасность кровотечения, может применяться измененный, менее агрессивный подход к использованию антикоагулянтов в качестве «моста».

У больных с низким риском необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений доминирует в еще меньшей степени и при высоком риске кровотечений клиницисты могут вообще отказаться от применения антикоагулянтов в качестве «моста» или ограничить послеоперационное применение антикоагулянтов.

При использовании антикоагулянтов в периоперационный период, предлагают придерживаться следующих принципов.

1. Если существует необходимость в полном прекращении антитромботического эффекта во время операции или другой инвазивной процедуры, АВК должны быть отменены заранее, чтобы во время вмешательства их остаточное действие было минимальным или отсутствовало, и за счет этого снизился риск интраоперационных кровотечений.

2. Использование короткодействующих антикоагулянтов, таких как низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин, после операции или другой инвазивной процедуры повышает риск кровотечений. Этот риск зависит от дозы антикоагулянтов (терапевтические дозы опаснее более низких доз) и времени после окончания инвазивной процедуры до начала введения антикоагулянтов (с уменьшением этого времени риск кровотечений растет). Уменьшить риск кровотечений можно за счет отсрочки возобновления введения терапевтических доз гепарина (на 48-72 часа после процедуры), снижения их дозы или отказа от их применения в послеоперационный период, а также сочетания этих приемов.

3. Хотя существуют свидетельства, что низкие (профилактические) дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина в периперационный период эффективны в предупреждении венозных тромбозов и легочной тромбоэмболии, отсутствуют свидетельства, что такой подход способен предупреждать артериальные тромбоэмболические осложнения.

4. При возобновлении антитромботического лечения после операции или другой инвазивной процедуры проходит 2-3 суток до начала антикоагулянтного эффекта варфарина и 3-5 часов до пика действия низкомолекулярных гепаринов.

5. Большинство операций или других инвазивных процедур выполняются без госпитализации или длительного пребывания в стационаре. В результате возможные тромбоэмболические или геморрагические осложнения, скорее всего, возникнут, когда больной уже будет дома, особенно в первые 2 недели после вмешательства. Поэтому в это время необходимо тщательное наблюдение больными,

чтобы своевременно выявить и начать лечить возможные осложнения.

При необходимости временного перерыва в использовании АВК перед операцией или другой инвазивной процедурой с нормализацией МНО, рекомендуется прекратить прием варфарина за 5 суток до вмешательства по сравнению с меньшим интервалом времени до операции, чтобы дать адекватное время для нормализации МНО [1В]. Если прием АВК временно прекращался, рекомендуется возобновить их использование примерно через 12-24 часа (вечером или на следующее утро) после вмешательства, когда будет обеспечен адекватный гемостаз, по сравнению с более ранним возобновлением приема АВК [1С]. Когда требуется временный перерыв в использовании АВК перед операцией или другой инвазивной процедурой и МНО все еще остается повышенным ($\geq 1,5$) за 1-2 суток до вмешательства, предполагается прием низкой дозы витамина К₁ внутрь (1-2 мг), чтобы обеспечить нормализацию МНО, по сравнению с не назначением витамина К [2С].

Таблица 4

Предполагаемая стратификация риска артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболий в периперационный период

Степень риска	Механический протез клапанов сердца	Фибрилляция предсердий	Венозные тромбозы и тромбоэмболии
Высокая	- Любой протез митрального клапана - Старые (шариковые или дисковые) протезы аортального клапана - Недавний (в ближайшие 6 мес.) инсульт или ПНМК	- Количество баллов по шкале CHADS₂ 5 или 6 - Недавний (в ближайшие 3 месяца) инсульт или ПНМК - Ревматическое поражение клапанов сердца	- Недавний (в ближайшее 3 месяца) венозный тромбоз или тромбоэмболия - Тяжелая тромбофилия (например, дефицит протеина С, протеина S, антифосфолипидные антитела или множественные нарушения)
Умеренная	Двустворчатые протезы аортального клапана в сочетании как минимум с одним: фибрилляция предсердий, инсульт или ПНМК в анамнезе, АГ, СД, ХСН, возраст ≥ 75	Количество баллов по шкале CHADS₂ 3 или 4	- Венозный тромбоз или тромбоэмболия от 3 до 12 месяцев назад - Не тяжелые тромбофилии (например, гетерозиготы по фактору V Лейдена, гетерозиготы с мутацией фактора II)
Низкая	Двустворчатые протезы аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска инсульта	Количество баллов по шкале CHADS₂ от 0 до 2 (и отсутствие инсульта или ПНМК в анамнезе)	Единственный эпизод венозного тромбоза или тромбоэмболии более 12 месяцев назад при отсутствии других факторов риска

Примечание. ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения.

У больных с механическими протезами клапанов сердца или ФП или венозным тромбозом/легочной тромбоэмболией и высоким риском тромбоэмболических осложнений, в качестве «моста» рекомендуется использование лечебных доз низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или нефракционированного гепарина в виде внутривенной инфузии по сравнению с отказом от применения антикоагулянтов во время перерыва в лечении АВК [1С]. При этом эксперты предполагают, что подкожное введение терапевтической дозы низкомолекулярного гепарина предпочтительнее внутривенной инфузии нефракционированного гепарина [2С].

У больных с механическими протезами клапанов сердца или ФП или венозным тромбозом/легочной тромбоэмболией и умеренным риском тромбоэмболических осложнений, в качестве «моста» предполагается использование лечебных доз низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или нефракционированного гепарина в виде внутривенной инфузии, а также введение низкой дозы низкомолекулярного гепарина по сравнению с отказом от применения антикоагулянтов во время перерыва в лечении АВК [2С]. Предполагается, что подкожное введение лечебной дозы низкомолекулярного гепарина превосходит другие подходы к применению антикоагулянтов [2С].

У больных с механическими протезами клапанов сердца или ФП или венозным тромбозом/легочной тромбоэмболией и низким риском тромбоэмболических осложнений, предполагается применение низкой дозы низкомолекулярного гепарина, вводимого подкожно, или отказ от применения антикоагулянтов в качестве «моста» по сравнению с введением лечебных доз низкомолекулярного или нефракционированного гепаринов [2С].

Данные рекомендации для больных с высоким и умеренным риском тромбоэмболических осложнений отражают представления об относительно высоком значении предупреждения тромбозов и тромбоэмболий и относительно низкой роли стремления избежать кровотечений. У больных с низким риском тромбоэмболических

осложнений на первый план выходит стремление избежать кровотечений.

Если необходимо временное прекращение приема АВК в сочетании с использованием антикоагулянтов в качестве «моста», с точки зрения стоимости лечения рекомендуется использовать подкожное введение низкомолекулярного гепарина амбулаторно, когда это возможно, а не внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в стационаре [1С]. В основе данной рекомендации лежит не только компромисс между преимуществами и недостатками подкожных инъекций низкомолекулярного и внутривенной инфузии нефракционированного гепарина с точки зрения их влияния на клинические исходы (низкомолекулярные гепарины как минимум столь же хороши и возможно лучше). Учтены также данные об использовании ресурсов (стоимости лечения) в репрезентативной группе стран, которое существенно ниже на низкомолекулярных гепаринах.

У больных, получающих лечебную дозу низкомолекулярного гепарина в качестве «моста», рекомендуется осуществить последнее подкожное введение за 24 часа до операции или другого инвазивного вмешательства по сравнению с меньшим интервалом времени от последней инъекции до процедуры [1С]. При этом рекомендуется, чтобы последняя дооперационная доза низкомолекулярного гепарина составляла примерно половину суточной вместо введения 100% суточной дозы [1С]. Если в качестве «моста» используется внутривенное введение нефракционированного гепарина, рекомендуется прекратить ее примерно за 4 часа до вмешательства по сравнению с меньшим интервалом времени от прекращения инфузии до процедуры [1С].

После небольших операций или других инвазивных процедур у больных, получающих лечебную дозу низкомолекулярного гепарина в качестве «моста», рекомендуется возобновить введение препарата примерно через 24 часа после процедуры (на следующий день), когда будет обеспечен адекватный гемостаз, по сравнению с более ранним возобновлением подкожных инъекций препарата (в первые 12 часов) [1С]. При крупных операциях или высоком риске кровотечений при

выполнении инвазивных вмешательств в случаях, когда планируется использование лечебных доз низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, рекомендуются следующие подходы: отсрочить начало введения лечебной дозы до 48-72 часов, когда будет гарантирован надлежащий гемостаз; использовать низкую дозу препаратов после обеспечения гемостаза; отказаться от использования этих антикоагулянтов после операции по сравнению с введением терапевтической дозы препаратов в близкие сроки после процедуры [1С]. Для определения времени возобновления введения гепарина рекомендуется рассмотреть ожидаемый риск кровотечений и адекватность послеоперационного гемостаза у конкретного больного вместо начала применения препаратов в фиксированный срок, прошедший после операции, во всех случаях [1С].

При выполнении небольших стоматологических процедур (экстракция одного или нескольких зубов, процедуры на каналах корня зуба) у больных, получающих АВК, рекомендуется продолжить прием препаратов этой группы и во время вмешательства наряду с использованием гемостатических агентов в ротовой полости [1В]. Небольшие дерматологические процедуры (удаление базальноклеточной или сквамозной карциномы, актинического кератоза, малигнизированных или не малигнизированных невусов), а также удаление катаракты рекомендуют выполнять, не прерывая лечения АВК [1С].

Если у больных, получающих АВК, требуется немедленно устранить их действие для проведения неотложной операции или другой инвазивной процедуры, рекомендуют применять низкую дозу витамина К₁ (2,5-5 мг внутривенно медленно или внутрь). Для более быстрого прекращения эффекта АВК в дополнение к низкой дозе витамина К внутривенно или внутрь предполагается использовать свежезамороженную плазму или концентраты протромбина [2С].

Антикоагулянты непрямого действия при патологии клапанов сердца

Тромботические осложнения у больных с патологией клапанов сердца могут быть более

разрушительными, чем артериальная тромбоэмболия (в частности, тромбоз протеза клапанов сердца). Антитромботическое лечение способно уменьшить, хотя, как представляется, и не устранить риск этих катастроф. Однако с другой стороны длительное применение высоких доз антикоагулянтов сопряжено со значительным увеличением риска серьезных кровотечений, включая геморрагический инсульт. При этом, хотя выигрыш от лечения антикоагулянтами максимален у больных с наиболее высоким риском тромбоэмболических осложнений, данное преимущество может сойти на нет из-за чрезмерно высокого риска кровотечений. В целом, за исключением крупного внутричерепного кровотечения, стойкие последствия тромбоэмболического события более серьезны, чем потенциальные геморрагические осложнения, связанные с использованием антикоагулянтов. Большинство больных признает этот компромисс и готово принять существенный риск кровотечений с тем, чтобы предупредить инсульт.

Ревматическое поражение (стеноз) митрального клапана. У больных с ревматическим поражением митрального клапана, осложненным ФП, артериальной тромбоэмболией в анамнезе или тромбом в левом предсердии, рекомендуется лечение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. Больных с ревматическим поражением митрального клапана в сочетании с ФП, которые перенесли артериальную тромбоэмболию или имеют тромб в левом предсердии, несмотря на использование АВК с терапевтическими значениями МНО, предполагается дополнительное использование АСК в дозе 50-100 мг/сут после учета дополнительного риска кровотечений, связанного с таким подходом [2С]. Альтернативный подход может заключаться в изменении дозы АВК до достижения более высоких значений МНО — 3,0 (от 2,5 до 3,5) [2С].

У больных с ревматическим поражением митрального клапана, синусовым ритмом и диаметром левого предсердия больше 55 мм предполагается использование АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [2С]. Эта рекомендация сформулирована с учетом представлений об относительно большем значении предупреждения артериальной тромбоэм-

болии и сравнительно низкой роли желания избежать кровотечений и сложностей, связанных с длительным использованием антикоагулянтов.

Чрескожная баллонная митральная вальвулопластика. У больных, направляемых на чрескожную баллонную митральную вальвулопластику, рекомендуется до процедуры выполнить чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца (ЧПЭХО) для исключения наличия тромба в левом предсердии [1С]. При выявлении тромба в левом предсердии, рекомендуется отсрочить вмешательство и начать прием АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) пока при повторном ЧПЭХО не будет документировано исчезновение тромба [1С]. Если тромб в левом предсердии не исчезнет, проведение чрескожной баллонной митральной вальвулопластики не рекомендуется [1С].

Пролапс митрального клапана. Применение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) возможно у больных с пролапсом митрального клапана в сочетании с ФП, документированными артериальными тромбоэмболиями или повторными ПНМК, возникшими несмотря на прием АСК [2С].

Кальцификация кольца митрального клапана. Применение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) рекомендуется у больных с кальцификацией кольца митрального клапана, сочетающейся с ФП [1С]. При отсутствии ФП аналогичный подход может рассматриваться, когда несмотря на использование АСК рецидивируют артериальная тромбоэмболия, ишемический инсульт или ПНМК [2С].

Атеросклероз аорты. У больных с ишемическим инсультом, связанным с подвижными тромбами в дуге аорты, предполагается использование АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) или низкой дозы АСК (50-100 мг/сут) [2С].

Открытое овальное окно. У больных с криптогенным ишемическим инсультом и открытым овальным окном, имеющих свидетельства тромбоза глубоких вен нижних конечностей или другие показания к АВК (такие как ФП или состояние гиперкоагуляции), рекомендуется применение АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1С].

Механические протезы клапанов сердца. У больных с механическими протезами клапанов

сердца необходимо лечение АВК [1А]. При этом немедленно после установки протеза (с учетом клинических опасений относительно послеоперационного кровотечения) предлагается начать внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина, пока МНО не будет находиться в границах терапевтического диапазона 2 последовательных дня [2С].

Для больных с двустворчатым протезом или протезом Medtronic Hall с качающимся (tilting) диском в аортальной позиции, у которых сохраняется синусовый ритм и нет увеличения левого предсердия, рекомендуются АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1В]. Для больных с двустворчатым протезом или протезом с качающимся диском в митральной позиции рекомендуются АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) [1В]. При протезах с шариком или диском, перемещающимися внутри каркаса (caged), рекомендуются АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) [1В].

У больных с механическими протезами клапанов сердца, как в аортальной, так и в митральной позициях, имеющих дополнительные факторы риска тромбоэмболических осложнений (ФП, инфаркт миокарда с подъемами сегмента ST передне-верхушечной локализации, увеличение левого предсердия, состояние гиперкоагуляции или низкая фракция выброса левого желудочка) рекомендуются АВК с целевым МНО 3 (от 2,5 до 3,5) [1В].

При наличии таких дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений как ФП, состояние гиперкоагуляции или низкая фракция выброса, или атеросклеротического заболевания сосудов в анамнезе, к длительному использованию АВК рекомендуется добавить низкую дозу АСК (50-100 мг/сут) [1В]. Предполагают, что добавлять АСК к АВК не следует у больных с особенно высоким риском кровотечений (в частности, с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе или в возрасте старше 80 лет) [2С].

Если у больных с механическими протезами клапанов сердца артериальная тромбоэмболия возникает, несмотря на терапевтические значения МНО, предполагают дополнительное использование АСК в дозе 50-100 мг/сут (если она

не была добавлена ранее) и/или увеличение дозы АВК для поддержания более высоких значений МНО. Так, если целевое значение МНО раньше составляло 2,5, предлагают увеличить его до 3,0 (от 2,5 до 3,5), а при исходном целевом значении 3,0 — до 3,5 (от 3 до 4) [2С].

Биологические протезы клапанов сердца. У больных с биологическим протезом в митральной позиции в первые 3 месяца после операции рекомендуется использовать АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. При этом в ранний послеоперационный период, при отсутствии опасений относительно возникновения серьезных кровотечений, предлагается начать внутривенную инфузию лечебной дозы нефракционированного гепарина или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина, пока МНО не будет находиться в границах терапевтического диапазона 2 последовательных дня [2С].

У больных с биологическим протезом клапанов сердца и артериальной тромбоэмболией в анамнезе, рекомендуются АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) как минимум 3 месяца после имплантации протеза с последующей повторной клинической оценкой необходимости более длительного приема препаратов этой группы [1С].

Если во время операции имелись свидетельства тромбоза левого предсердия, рекомендуется использовать АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) пока не будет документировано исчезновение тромба [1С]. Использование АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) рекомендуется также у больных с биологическими протезами клапанов сердца и дополнительными факторами риска артериальной тромбоэмболии, включающие ФП, состояние гиперкоагуляции или низкую фракцию выброса левого желудочка [1С]. При этом можно рассмотреть добавление к АВК низкой дозы АСК (50-100 мг/сут), особенно у больных с атеросклеротическим заболеванием сосудов в анамнезе [2С]. Предполагают, что добавлять АСК к АВК не следует у больных с особенно высоким риском кровотечений (в частности, с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе или в возрасте старше 80 лет) [2С].

Тромбоз протеза клапанов сердца. У больных с успешно разрешившимся тромбозом протеза

клапанов сердца (на фоне фибринолитической терапии) предполагается начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина и одновременно прием АВК внутрь. Предполагают, что инфузия нефракционированного гепарина будет продолжена, пока не будут достигнуты терапевтические значения МНО. При механическом протезе в аортальной позиции предлагают поддерживать более высокие значения МНО — 3,5 (от 3 до 4) в сочетании с АСК (50-100 мг/сут), при механическом протезе в митральной позиции — 4,0 (от 3,5 до 4,5) в сочетании с АСК (50-100 мг/сут) [2С].

Инфекционный эндокардит. При инфекционном эндокардите применение антикоагулянтов не рекомендуется, если к ним нет специальных показаний [1В]. Если инфекционный эндокардит развивается у больного, получающего АВК, рекомендуют отменить препараты этой группы и перейти на нефракционированный гепарин, пока не станет ясно, что инвазивные процедуры не требуются, и больной стабилизировался без неврологического дефицита. Когда больной кажется стабильным, нет противопоказаний или неврологических осложнений, предполагают, что АВК можно возобновить [2С].

Антикоагулянты непрямого действия при фибрилляции/трепетании предсердий

Фибрилляция предсердий. Приведенные ниже рекомендации относятся к больным с постоянной, персистирующей или пароксизмальной ФП, за исключением лиц с коротким эпизодом аритмии, возникшим из-за обратимой причины (например, острая легочная инфекция).

У больных с ФП и ишемическим инсультом, ПНМК или эмболией в сосуды большого круга кровообращения в анамнезе, риск повторного ишемического инсульта высокий. Поэтому в данном случае показано длительное (если не появится противопоказаний — пожизненное) применение АВК, таких как варфарин, с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1А]. Выбор времени начала лечения в ранние сроки инсульта зависит от соотношения рисков геморрагической трансформации и повторной тромбоэмболии,

которая может произойти в ближайшее время. Данные о наилучшем времени начала использования антикоагулянтов ограничены. На основании косвенных данных одного клинического испытания эксперты рекомендуют начать давать АВК в первые 2 недели кардиоэмболического инсульта, однако у больных с обширным инфарктом головного мозга или другими факторами риска геморрагической трансформации, возможны большие отсрочки.

В остальных случаях аналогичный подход рекомендуется в случаях, когда сумма баллов по шкале CHADS₂ составляет 2 и более. (Как минимум два из следующих факторов риска — (1) возраст старше 75 лет, (2) артериальная гипертензия в анамнезе, (3) сахарный диабет, (3) умеренное или тяжелое нарушение сократительной функции левого желудочка и/или сердечная недостаточность) [1A]. У больных с умеренным риском ишемического инсульта (только с одним из указанных факторов риска) рекомендуется длительная антитромботическая терапия с использованием АВК, таких как варфарин, с целевым значением МНО 2,5 (от 2 до 3) [1A], или АСК в дозе 75-325 мг/сут [1B]. При этом предполагается, что АВК предпочтительнее [2A].

В целом в профилактике ишемического инсульта (в особенности тяжелого) АВК, такие как варфарин, эффективнее АСК. Вместе с тем у больных с более низким риском ишемического инсульта ожидаемая польза от АВК может не превосходить риск возникновения геморрагических осложнений. Соответственно, выбор АВК у конкретного больного позволяет обеспечить большую защиту от ишемического инсульта и представляется рациональным, когда это намного более значимо, чем снижение риска кровотечений и устранение сложностей, связанных с длительным использованием антикоагулянтов. При этом предполагается, что больной не имеет высокого риска кровотечений и у него удалось достичь хорошего контроля воздействия антикоагулянтов (в частности, стабильных значений МНО).

Трепетание предсердий. Подход к антитромботической терапии при трепетании предсердий такое же, как при фибрилляции [1C].

Поражение клапанов сердца. Больным с ФП и митральным стенозом показано длительное применение АВК, таких как варфарин; целевое МНО 2,5 (от 2 до 3) [1B]. При сочетании ФП и искусственных клапанов сердца показаны АВК, такие как варфарин, а целевое МНО зависит от типа протеза [1B].

Аритмия после операции на сердце. Если аритмия возникла после операции на открытом сердце и продолжается как минимум 48 часов, предполагается, что возможно использование АВК, таких как варфарин, если риск кровотечений приемлем [2C]. При этом целевое МНО составляет 2,5 (от 2 до 3). Предполагаемая длительность использования АВК составляет 4 недели после восстановления синусового ритма, особенно если у больного имеются факторы риска артериальных тромбоэмболий [2C].

Кардиоверсия. При плановой медикаментозной или электрической кардиоверсии у больных с длительностью пароксизма ≥ 48 часов или ФП неизвестной давности рекомендуется применение АВК, таких как варфарин, с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) на протяжении 3 недель до процедуры и как минимум 4 недель после успешного восстановления синусового ритма [1C].

Если возможно выполнение ЧПЭХО, у больных с длительностью пароксизма ≥ 48 часов или ФП неизвестной продолжительности рекомендуется либо немедленное начало введения антикоагулянтов прямого действия (внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ до 50-70 сек [что соответствует увеличению АЧТВ в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории], или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в полной лечебной дозе, применяемой при тромбозе глубоких вен нижних конечностей), либо как минимум 5 суток использования АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) до времени выполнения многопланового ЧПЭХО и кардиоверсии. Если при ЧПЭХО тромба в левом предсердии (включая его ушко) найдено не будет, рекомендуемая длительность применения АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) после успешного восстановления синусового ритма составляет как минимум 4

недели. Если при ЧПЭХО выявляется тромб, кардиоверсию следует отложить и неопределенно долго продолжать использование антикоагулянтов. До новых попыток кардиоверсии рекомендуется повторить ЧПЭХО [все рекомендации класса **1B** для эквивалентности подходов с использованием ЧПЭХО и без него].

Указанные рекомендации имеют отношение ко всем больным с ФП, включая лиц, в других условиях имеющих низкий риск артериальных тромбозов. Применимость подходов с использованием ЧПЭХО и без него представляется сопоставимой.

Если известная продолжительность ФП не достигает 48 часов, предполагают, что кардиоверсию можно выполнять без длительного использования антикоагулянтов [2C]. Однако у больных, не имеющих противопоказаний к антикоагулянтам, при первом контакте (at presentation) можно начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ до 50-70 сек, или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина в полной лечебной дозе, применяемой при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [2C]. При этом у больных с факторами риска инсульта особенно важно быть уверенным, что длительность ФП не достигает 48 часов. У подобных больных разумной альтернативой представляется использование ЧПЭХО, как это описано выше.

При неотложной кардиоверсии у больных с нестабильной гемодинамикой советуют как можно быстрее начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина (в дозе, обеспечивающей удлинение АЧТВ до 50-70 сек), или подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина (в полной лечебной дозе, применяемой при тромбозе глубоких вен нижних конечностей). После успешной кардиоверсии предлагают перейти на АВК, такие как варфарин, и продолжать использовать лечебную дозу препаратов как минимум на протяжении 4 недель [2C].

В последующем во всех указанных случаях у больных с повторным эпизодом ФП и факторами риска артериальных тромбозов использование антикоагулянтов должно продолжаться более 4 недель так, как это описано выше.

Предполагается, что подходы к использованию антикоагулянтов при кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий такие же, как и с ФП [2C].

Антикоагулянты непрямого действия в профилактике и лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии

К преимуществам АВК при профилактике венозного тромбоза у хирургических больных наряду с возможностью перорального приема относят отсроченное начало действия, что дает время на обеспечение надежного гемостаза, и возможность продолжить применение после выписки из стационара (там, где есть надлежащая инфраструктура, позволяющая осуществлять это эффективно и безопасно). Вместе с тем в ряде стран АВК предпочитают парентеральное введение антикоагулянтов, позволяющих избежать отсрочки в наступлении антитромботического действия (что, очевидно, вносит заметный вклад в их более высокую эффективность, но способствует некоторому увеличению частоты кровотечений из послеоперационного разреза), а также проблем, связанных с подбором дозы и поддержанием необходимого уровня антикоагуляции.

При операциях плановой замены тазобедренного сустава рекомендуется широкое использование АВК в дозе, подобранной для поддержания МНО 2,5 (от 2 до 3). При этом первый раз АВК следует принять до операции или вечером в день вмешательства [1A]. Альтернативные подходы включают использование низкомолекулярного гепарина [1A], фондапаринукса [1A], а также инструментальных механических методов профилактики (венозного насоса для стопы, перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей), пока нельзя использовать антикоагулянты из-за высокого риска кровотечений [1A]. Аналогичный подход к применению антикоагулянтов рекомендуется при плановой замене коленного сустава [1A]. АВК с тем же терапевтическим диапазоном МНО рекомендуется при операциях по поводу перелома бедра [1B] (альтернативные подхо-

ды здесь включают введение фондапаринукса [1A], низкомолекулярного гепарина [1B], подкожные инъекции низкой дозы нефракционированного гепарина [1B], а также механические способы профилактики, пока нельзя использовать антикоагулянты из-за высокого риска кровотечений [1A]). Длительность применения антикоагулянтов при указанных ортопедических операциях должна составлять как минимум 10 суток [1A] и рекомендуется продлить ее вплоть до 35 суток (по крайней мере, у больных с сохраняющимися факторами риска венозного тромбоза) [1A для плановой замены тазобедренного сустава и операции при переломе бедра, 2B для плановой замены коленного сустава]. Один из способов профилактики при этом — продолжить использование АВК [1B для плановой замены тазобедренного сустава, 1C для плановой замены коленного сустава и операции при переломе бедра].

У больных с крупной травмой и нарушенной подвижностью, которые проходят реабилитацию в стационаре, предполагается продление профилактики венозного тромбоза до выписки с использованием низкомолекулярного гепарина или АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [2C]. При этом АВК — возможный способ длительной профилактики у больных с низким риском кровотечения, у которых в ближайшем будущем не планируется выполнения хирургических вмешательств. У больных с острой травмой спинного мозга рекомендуется продление профилактики венозного тромбоза с использованием низкомолекулярного гепарина или переходом на АВК с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) [1C]. Рекомендуемая длительность профилактики при этом — как минимум 3 месяца или до окончания фазы реабилитации в стационаре. При неполном повреждении спинного мозга длительное применение полной дозы АВК, очевидно, стоит отложить как минимум на 1 неделю из-за непредсказуемого ответа на дозу этих препаратов.

И хотя у многих категорий нехирургических больных риск венозного тромбоза также сохраняется достаточно долго, доказательная база для рекомендаций по применению АВК в этих клинических ситуациях отсутствует.

Антикоагулянты непрямого действия в лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или легочная тромбоэмболия. Подходы к использованию антикоагулянтов при тромбозе глубоких вен нижних конечностей и легочной тромбоэмболии, как сопровождающихся клиническими проявлениями, таи и бессимптомных, одинаковы.

Лечение рекомендуется начинать при сильном клиническом подозрении на тромбоз глубоких вен нижних конечностей или легочную тромбоэмболию в период ожидания результатов диагностических тестов [1C]. При этом с первого дня лечения наряду с низкомолекулярным или нефракционированным гепарином или фондапаринуксом рекомендуется начать использовать АВК [1A]. Парентеральное введение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина или фондапаринукса следует отменить не менее чем через 5 суток и не ранее, чем МНО будет составлять 2 и выше на протяжении 24 часов [1C].

У больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболией, вторичным по отношению к обратимому фактору риска, длительность применения АВК должна составлять 3 месяца [1A].

При первом, не спровоцированном эпизоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии, рекомендуемая длительность применения АВК составляет как минимум 3 месяца [1A]. После 3-х месяцев приема АВК у всех больных с не спровоцированным эпизодом тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии необходимо оценить соотношение пользы и риска продолжения использования АВК [1C]. У больных, перенесших первый не спровоцированный эпизод проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии, у которых отсутствуют факторы риска кровотечений и достижим хороший мониторинг уровня антикоагуляции, рекомендуется длительное лечение АВК [1A]. Эта рекомендация основана на представлениях об относительно высоком значении предупреждения повторно-

го венозного тромбоза или легочной эмболии и низком значении проблем, связанных с длительным использованием антикоагулянтов. У больных с первым не спровоцированным эпизодом изолированного тромбоза дистальных глубоких вен нижних конечностей предполагается, что достаточно 3-месячного применения антикоагулянтов и более длительное лечение не требуется [2В].

При повторном эпизоде тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии рекомендуется длительное применение АВК [1А]. У больных с раком в первые 3-6 месяцев длительной антикоагулянтной терапии рекомендуется использовать низкомолекулярный гепарин [1А]. В последующем использовать АВК или низкомолекулярный гепарин рекомендуется неопределенно долго или до излечения рака [1С]. При установке кава-фильтра в качестве альтернативы антикоагулянтам из-за высокого риска кровотечений, в последующем, если их опасность уменьшится, следует проводить общепринятый курс антикоагулянтной терапии [1С]. У больных, подвергнутых оперативной венозной тромбэктомии, рекомендуется такая же интенсивность и длительной антикоагуляции, как у сопоставимых больных, которым этого вмешательства не проводилось [1С].

При длительном применении антикоагулянтов у каждого больного следует периодически оценивать соотношение пользы и риска при продолжении подобного лечения [1С].

Дозу АВК рекомендуется подбирать таким образом, чтобы поддерживать значения МНО 2,5 (от 2 до 3) вне зависимости от продолжительности лечения [1А]. Для больных с не спровоцированным эпизодом тромбоза глубоких вен нижних конечностей или легочной тромбоэмболии, которые решительно предпочитают более редкое определение МНО, после 3-х месяцев лечения обычной интенсивности (МНО от 2 до 3) рекомендуется предпочесть менее интенсивное лечение (МНО от 1,5 до 1,9) с более редкими определениями МНО, а не прекращение использования АВК [1А]. Высокая интенсивность лечения АВК (МНО от 3,1 до 4,0) взамен поддержания МНО от 2 до 3 не рекомендуется [1А].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. У всех больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией рекомендуется длительное применение АВК с целевым МНО от 2 до 3 [1С].

Тромбофлебит после инфузий. У больных с тромбофлебитом после инфузий системное применение антикоагулянтов не рекомендуется [1С].

Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей. Предполагается, что альтернативой 4-х недельному курсу использования профилактических или промежуточных доз низкомолекулярного гепарина [2В] или промежуточных доз нефракционированного гепарина [2В] может быть 4-х недельное использование АВК с целевым МНО от 2 до 3 [2С]. При этом переходу с гепарина на АВК должно предшествовать их совместное использование в течение 5 суток. Возможно, что менее распространенный тромбоз поверхностных вен нижних конечностей (в частности, короткие сегменты или участки, отдаленные от сафено-фemorального соустья) не требует лечения антикоагулянтами и в этих случаях есть смысл ограничиться применением нестероидных противовоспалительных препаратов внутрь или местно для контроля симптомов.

Острый тромбоз глубоких вен верхних конечностей. При остром тромбозе глубоких вен верхних конечностей после применения антикоагулянтов прямого действия (также как при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [1С]) рекомендуется лечение АВК как минимум в течение 3 месяцев [1С]. Подходы к определению длительности использования АВК такие же, как при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. При остром тромбозе глубоких вен верхних конечностей, связанных с постоянным венозным катетером, не рекомендуется уменьшать длительность использования АВК до менее 3 месяцев [1С].

Антикоагулянты непрямого действия при коронарной болезни сердца

Обострение коронарной болезни сердца. Из-за медленного наступления эффекта и малой управляемости АВК в раннем (остром) ле-

чении обострений коронарной болезни сердца не используются. Для большинства больных после острого коронарного эпизода рекомендуется АСК (в дозе 75-100 мг/сут), а не АВК или их сочетания с АСК, за исключением больных из групп высокого риска [1В]. Это суждение основано на представлении о сравнительно низком значении предупреждения тромбоэмболических осложнений и относительно высокой роли желания избежать неудобства, повышенной стоимости и риска кровотечений, связанных с применением АВК. Если система организации медицинской помощи такова, что возможно тщательное мониторирование МНО и высококвалифицированное титрование дозы АВК, вместо изолированного применения АСК у большинства больных после инфаркта миокарда предполагается длительное (вплоть до 4 лет) использование АВК с целевым МНО 3,5 (от 3 до 4) без одновременного приема АСК или с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3) в сочетании с АСК (≤ 100 мг/сут) [2В]. Однако следует учитывать, что эффективность и безопасность длительного использования подходов, предполагающих прием АВК, и сочетания АСК и клопидогрела, не сопоставлялась.

У больных инфарктом миокарда и высоким риском тромбоэмболических осложнений (обширный передний инфаркт, существенная сердечная недостаточность, тромбы в полостях сердца, видимые при трансторакальном ультразвуковом исследовании, ФП, тромбоэмболии в анамнезе) предполагается применение АВК с целевым МНО от 2 до 3 в сочетании с низкой дозой АСК (≤ 100 мг/сут) как минимум в ближайшие 3 месяца [2А].

Стентирование коронарных артерий. Если коронарное стентирование выполнено у больных с сильными сопутствующими показаниями для АВК, предполагается применение тройной антитромботической терапии (АСК, клопидогрел и АВК) [2С]. При этом предлагается использовать клопидогрел 4 недели после установки обычного металлического стента и 1 года после для стента, выделяющего антиролиферативные лекарства [2С]. Эта рекомендация основана на представлениях о большом значении предупреждения

тромбоэмболических осложнений и меньшей роли минимизации риска кровотечений. При чрескожном коронарном вмешательстве у больных, не имеющих других показаний к АВК, применение препаратов этой группы не рекомендуется [1А].

Операция коронарного шунтирования. У больных, подвергнутых операции коронарного шунтирования (включая маммаро-коронарное) и не имеющих других показаний к АВК, применение препаратов этой группы не рекомендуется [1С]. В случаях, когда есть показания к АВК (например, протез клапанов сердца), предполагается, что клиницисты будут использовать АВК в добавление к АСК [2С].

Первичная профилактика атеротромботических осложнений. В большинстве случаев у больных с как минимум умеренным риском коронарного осложнения (более 10% в ближайшие 10 лет) рекомендуется использовать АСК в дозе 75-100 мг/сут, а не АВК [2А]. Эта рекомендация основана на представлениях о сравнительно низком значении небольшого абсолютного снижения частоты коронарных осложнений и смерти и относительно высокой роли желания избежать неудобства, увеличения стоимости лечения и риска небольших кровотечений, связанных с использованием АВК. Вместе с тем отмечают, что более низкие целевые значения МНО при первичной профилактике требуют более редких определений показателя (в среднем каждые 2-3 месяца) и связаны с более низким риском кровотечений, чем при применении высоких доз АВК.

При наиболее высоком риске коронарных осложнений в случаях, когда МНО может мониторироваться без затруднений, вместо АСК предполагают применение низкой дозы АВК с целевым МНО около 1,5 [2А]. Больные, особенно из групп наиболее высокого риска, для которых доступно тщательно мониторировать лечение АВК, которые придают сравнительно большое значение снижению частоты коронарных осложнений и на решение которых не влияет неудобство и возможность кровотечений, связанные с АВК, скорее всего получают наибольшую общую пользу от применения АВК вместо АСК.

Антикоагулянты непрямого действия при периферическом атеросклерозе

У больных с острой артериальной тромбоэмболией или тромбозом, подвергнутых эмболектмии, в дальнейшем предполагается системная антикоагуляция с использованием нефракционированного гепарина и переходом на длительный прием АВК [2А].

При аутогенном инфраингвинальном венозном шунтировании рекомендуется использование АСК [1А] и предполагается, что АВК не будут применяться во всех случаях [2В]. Однако у больных с высоким риском окклюзии шунта и потери конечности предусматривается возможность добавления АВК к АСК [2В]. При использовании протеза при данной операции рекомендуется использовать АСК [1А] и отказаться от широкого применения АВК [2А]. Эти рекомендации основаны на суждении об относительно малом значении небольшого увеличения частоты проходимости шунта в отдаленном периоде, которое может быть статистически неопределенным, и относительно большой роли желания избежать кровотечений.

Антикоагулянты непрямого действия и беременность

АВК проникают через плаценту и потенциально способны вызвать задержку развития (wastage), кровотечения и уродства у плода. Нарушения развития плода, называемые кумариновой эмбриопатией, обычно появляются при использовании АВК в первый триместр беременности. При этом есть свидетельства, что применение АВК в первые 4-6 недели беременности безопасно, а основной риск связан с использованием препаратов между 6-й и 12-й неделями. Вместе с тем прием АВК связан с опасностью возникновения нарушений развития центральной нервной системы в любом триместре беременности, которые, скорее всего, достаточно редки. Поскольку у плода печень незрелая и уровень факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, в норме низкий, АВК, проникающие через плаценту, способны вы-

звать фетальную коагулопатию. Эти изменения создают особую проблему при родах, когда дополнительная травма может привести к кровотечению у новорожденного. Риск кровотечения можно уменьшить, если перейти с АВК на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин примерно за 3 недели до планируемых родов, прекратив использование гепарина незадолго до них. Другие специалисты настаивают на плановом кесаревом сечении на 38-й неделе беременности с краткосрочным (на 2-3 суток) прекращением антикоагулянтной терапии. Однако следует учитывать, что кесарево сечение тоже не лишено риска и не рекомендуется для широкого использования при других состояниях, связанных с высоким риском внутричерепного кровотечения у плода в родах (в частности, иммунной тромбоцитопенической пурпуре). С учетом приведенных обстоятельств подчеркивают, что АВК во время беременности следует использовать, только если польза для матери оправдывает возможные риски для плода. При этом, хотя гепарин аналогичен АВК в лечении венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии, последние могут быть предпочтительны при механических искусственных клапанах сердца.

Рекомендации, содержащиеся в соответствующем разделе документа, подготовленного Американской коллегией торакальных врачей [14], основаны на представлении, что в среднем женщина, нуждающаяся в использовании антикоагулянтов, придает крайне высокое значение предотвращению осложнений у плода. Если это не так, даже некоторые сильные из сформулированных рекомендаций могут быть неприменимы. Указывают, что для большинства рекомендаций принятие оптимального решения предполагает объяснение больной возможных подходов к лечению, включая их относительную эффективность, последствия для матери и плода, метод использования и мониторингования, возможные побочные проявления и неясность, связанную с оценкой всех этих эффектов. Получив такую информацию, женщина может участвовать в выборе метода лечения, в наибольшей степени соответствующего ее предпочтениям и ценностям.

Во время беременности у женщин, получающих антикоагулянты для лечения венозного тромбоза или легочной тромбоэмболии, рекомендуется заменить АВК на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [1A].

У беременных с механическими протезами клапанов сердца предполагается применение лечебной дозы низкомолекулярного гепарина (подкожное введение 2 раза/сут) или нефракционированного гепарина до 13-й недели беременности с их заменой на АВК в последующем и возобновлением гепарина незадолго до беременности [1C]. При этом предполагается, что доза низкомолекулярного гепарина должна быть подобрана таким образом, чтобы обеспечить рекомендуемый производителем пик анти-Ха активности через 4 часа после подкожной инъекции [2C]. У беременных с очень высоким риском тромбоза механических клапанов сердца (в частности, при протезах старых конструкций в митральной позиции или тромбоэмболиях в анамнезе), когда есть опасения относительно эффективности и безопасности нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, предполагается применение АВК после обсуждения с больной потенциальных

рисков и преимуществ, связанных с таким подходом [2C]. Предположение о применении АВК в первые 12 недель беременности основано на представлении о равном значении предупреждения тромбоэмболических осложнений у матери и предотвращении осложнений у плода.

Если женщина нуждается в длительном использовании АВК, планирует забеременеть и в этом случае является кандидатом на замену АВК на гепарин, предполагают выполнение частых тестов на беременность и заменить АВК на низкомолекулярный или нефракционированный гепарин, когда беременность наступит [2C]. Эта рекомендация основана на представлении о более высоком значении желания избежать рисков, неудобства и дополнительной стоимости, связанных с длительным использованием гепарина в ожидании беременности в сравнении с минимизацией риска ранних нарушений развития плода, связанной с применением АВК. Альтернативным подходом является переход с АВК на гепарин перед планируемым зачатием.

В период лактации у женщин, желающих кормить грудью и получающих варфарин, его прием рекомендуется продолжить [1A].

Литература

1. Guyatt G.H., Cook D.J., Jaeschke R., et al. Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 123S-131S.
2. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 160S-198S.
3. Douketis J.D., Berger P.B., Dunn A.S., et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 299S-339S.
4. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 257S-298S.
5. Salem D.N., O'Gara P.T., Madias C., Pauker S.G. Valvular and Structural Heart Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 593S-629S.
6. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S-453S.
7. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S-545S.
8. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 546S-592S.
9. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D., et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 630S-669S.

10. *Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B., et al.* The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 776S-814S.
11. *Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P., et al.* Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 670S-707S.
12. *Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P., et al.* Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 708S-775S.
13. *Sobel M., Verhaeghe R.* Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 815S-843S.
14. *Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I., et al.* Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 844S-86S.