

# Кровотечения при длительном использовании антитромботических лекарственных средств: как уменьшить риск?

И.С.Явелов

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ  
им. Н.И.Пирогова

В статье рассматриваются подходы к снижению риска кровотечений при использовании антитромботических препаратов: ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, пероральные антикоагулянты, кровотечения.

## Bleeding during prolonged use of antithrombotic drugs: how to reduce the risk?

I.S.Yavelov

Department of Clinical Pharmacology,  
N.I.Pirogov RNRMU

The article describes different approaches to reduction on bleeding risks in patients prescribed to long-term intake of antithrombotic drugs, such as acetylsalicylic acid, clopidogrel, and oral anticoagulants.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, clopidogrel, and oral anticoagulants, bleeding.

Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений невозможна без применения антитромботических лекарственных средств. При этом для достижения наилучшего результата часто требуется достаточно выраженное угнетение функциональной активности тромбоцитов и/или свертывающей системы крови, что приводит к возрастанию опасности кровотечений. В итоге при выборе необходимого антитромботического лечения на практике зачастую возникают серьезные затруднения, поскольку риск неблагоприятного течения заболевания при недостаточно активном лечении тромбоэмболических осложнений нередко сопоставим с риском клинически значимых кровотечений, столь же неблагоприятно влияющих на прогноз. Последнее может быть обусловлено как последствиями самого кровотечения, так и отказом от дальнейшего применения

необходимого медикаментозного лечения (антитромботических препаратов и других лекарственных средств, положительно влияющих на прогноз) (рис. 1). В подобной ситуации чтобы обеспечить оптимальное соотношение пользы и риска у конкретного больного следует учитывать следующие обстоятельства.

1. В типичных случаях соотношение пользы и риска антитромботического лечения достаточно хорошо охарактеризовано и для широкого применения на практике рекомендованы подходы, положительный эффект которых существенно превышает возможность возникновения и ожидаемые неблагоприятные последствия геморрагических осложнений.
2. Чем выше опасность тромбоэмболических осложнений и их неблагоприятных последствий у конкретного больного, тем больше оснований сохранить активное антитромботическое лечение, несмотря на повышенный риск кровотечений. В настоящее время не существует строгих указаний, при какой степени риска кровотечений (оцененного, например, с использованием распространенных шкал стратификации риска) следует отказаться от надлежащей антитромботической терапии (пожертвовать эффективностью в пользу безопасности). Тем не менее, применение таких шкал крайне полезно для поиска обратимых предрасполагающих факторов и выявления больных с диспропорционально высоким риском кровотечений.
3. Для уменьшения опасности кровотечений следует искать и устранять все обратимые предрасполагающие факторы, использовать более безопасные лекарственные средства и/или режимы их дозирования, а также в ряде случаев предпринимать дополнительные меры воздействия на потенциальные источники кровотечения.

В данном сообщении рассматриваются подходы, обеспечивающие снижение частоты кровотечений при длительном использовании антитромботических лекарственных средств. Вопросы соотношения пользы и риска, а также основания для принятия решения об отказе от наиболее эффективных режимов антитромботической терапии из-за неприемлемо высокой опасности спровоцировать клинически важное кровотечение обсуждаться не будут.

### Антиагреганты

**Ацетилсалициловая кислота (АСК).** Наиболее частым осложнением при применении АСК являются кровотечения, в основном желудочно-кишечные. В целом частота кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом АСК, невысока (до 2 случаев на каждую 1000 леченных в год) [1]. Однако при наличии предрасполагающих факторов (пожилой возраст, курение, диспепсия, не осложненная и особенно неосложненная язва, одновременное использование нестероидных противовоспалительных средств) риск подобных осложнений заметно возрастает [2–4]. Соответственно, защита желудка – насущная задача при длительном приеме АСК.

Известно, что частота крупных кровотечений связана с дозой АСК – она наименьшая при применении низких доз и растет по мере их увеличения [5]. Поскольку клиническая эффективность АСК не за-

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рис. 1. Возможные последствия выраженного кровотечения

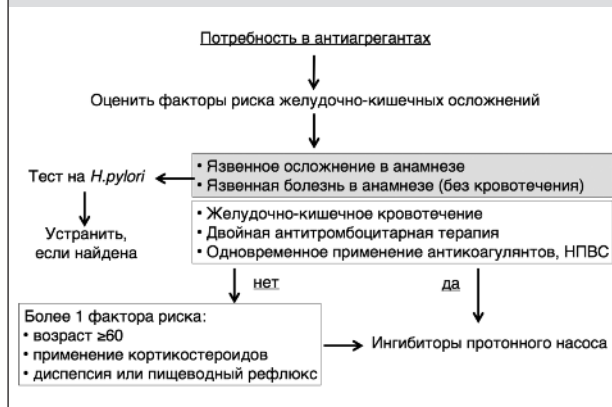


висит от дозы [6], для уменьшения риска кровотечений рекомендуют использовать минимальные эффективные дозы этого лекарственного средства. Однако полностью устранить геморрагические осложнения за счет уменьшения дозы АСК нельзя: даже при использовании минимальных эффективных доз риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта увеличивается в два-четыре раза, что сопряжено с основным фармакологическим действием АСК (угнетение циклооксигеназы и нарушение заживления слизистой оболочки желудка) [2, 7]. Поэтому необходимы дополнительные меры по защите желудка. Наиболее действенным из них является применение ингибиторов протонного насоса. Так, в трех небольших контролируемых исследованиях у больных с состоявшимся язвенным кровотечением, возникшим на фоне приема АСК, было показано, что возобновление приема АСК в низкой дозе (80–100 мг/сут) в сочетании с эзомепразолом (20 мг 1–2 раза/сут) или лансопразолом (30 мг/сут) достаточно безопасно: повторные кровотечения в ближайшие 1–2 года отмечались в единичных случаях [8–10]. При этом обязательным условием возобновления использования АСК являлось заживление язвы, подтвержденное при гастроскопии (противоязвенное лечение как минимум 6–8 нед с обязательной эрадикацией *Helicobacter pylori*).

На практике частота повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при использовании АСК может быть достаточно высокой. Так, по данным исследования FAMOUS, у 404 больных за 3 мес регулярного приема АСК (более в 90% случаев в дозе 75 мг/сут) язвы желудка выявлены при гастроскопии у 15% больных, язвы в двенадцатиперстной кишке – у 8,5%, а эрозивный эзофагит – у 19% [11]. Очевидно, это во многом обусловлено частым наличием факторов риска возникновения подобных осложнений – исходно курили почти четверть больных, алкоголь употребляли 70%, изжога исходно отмечалась у 30%, боль в эпигастрии почти у 20%, при гастроскопии эрозии слизистой оболочки, а также наличие *H. pylori* отмечались практически у каждого третьего пациента.

Эти и другие факты стали основой для рекомендации при приеме АСК у больных с повышенным риском желудочно-кишечных осложнений широко использовать ингибиторы протонного насоса (рис. 2) [2]. Отмечают также, что в данной ситуации могут быть полезными  $H_2$ -блокаторы и даже антациды. Однако действенность антацидов здесь не очевидна, а  $H_2$ -блокаторы уступают по эффективности ингибиторам протонного насоса.

Рис. 2. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений. Соглашение экспертов Американских Коллегии кардиологов, Коллегии гастроэнтерологов и Ассоциации сердца (2008) [2]



Очевидно, дополнительную пользу может принести применение особых лекарственных форм АСК (содержащих магния гидроксид или покрытых кишечнорастворимой оболочкой) [12–17]. Хотя нет свидетельств, что препараты такого рода способствуют снижению частоты кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при повторных гастроскопиях показано, что они реже провоцируют возникновение повреждения слизистой оболочки желудка как начального этапа язвообразования. Отмечено также более редкое возникновение различных проявлений диспепсии, что может способствовать увеличению приверженности к лечению. Кроме того, преимущество данного подхода состоит в отсутствии необходимости приема дополнительных лекарственных средств.

Таким образом, защита желудка у больных, принимающих АСК, особенно актуальна в случаях, когда имеются факторы риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, представляет собой комплексную задачу, включающую применение минимальных эффективных доз препарата, использование особых лекарственных форм, а также добавление ингибиторов протонного насоса у больных с повышенным риском кровотечения.

Ожидаемая частота внутричерепных кровотечений при использовании АСК незначительна (менее 1 случая на каждую 1000 леченных в год) [1]. Однако она может быть выше у пожилых, при наличии артериальной гипертензии, а также у больных с цереброваскулярным заболеванием. В настоящее время представляется, что наиболее действенный способ профилактики внутричерепных кровотечений – поддержание нормального артериального давления [18]. Кроме того, можно ожидать, что определенную пользу способно принести применение более низких доз АСК [5].

**Клопидогрел.** Достаточно крупных клинических исследований по сопоставлению низких доз АСК и клопидогрела не проводилось. В эпидемиологическом исследовании A.Lanas и соавт. риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне клопидогрела и АСК в дозе 100 мг/сут увеличивался в равной степени [19]. По данным национального регистра Дании, у больных с фибрилляцией предсердий риск кровотечений при монотерапии клопидогрелом и монотерапии АСК существенно не различался [20]. Причиной подобных находок считают угнетение заживления слизистой оболочки желудка из-за дефицита про-ангиогенных факторов роста, выделяемых тромбоцитами, в ответ на угнетение их функции

клопидогрелом [2]. Соответственно, при монотерапии клопидогрелом у больных с соответствующими факторами риска разумно придерживаться подходов, разработанных для АСК.

Сочетание АСК и клопидогрела приводит к увеличению риска кровотечений. По данным исследования CURE, при добавлении к АСК клопидогрела в среднем на 9 мес относительный риск (ОР) крупных кровотечений увеличился на 38% (10 на каждую 1000 леченных;  $p=0,001$ ), в основном за счет желудочно-кишечных [21]. Аналогичный результат был получен в исследованиях CHARISMA при медиане наблюдения 28 мес (увеличение ОР на 25%;  $p=0,09$ ) и ACTIVE A при медиане наблюдения 3,6 лет (увеличение ОР на 57%;  $p<0,001$ ) [22, 23]. С другой стороны, в достаточно крупном (3761 больной) контролируемом исследовании COGENT, преждевременно остановленном из-за банкротства спонсора, добавление омепразола в дозе 20 мг/сут к сочетанию АСК с клопидогрелом обеспечивало достоверное снижение риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 87% [24]. Поэтому широкое использование ингибиторов протонного насоса в добавление к сочетанию АСК и клопидогрела представляется вполне оправданным (рис. 2). Одновременно существует обеспокоенность, что некоторые ингибиторы протонного насоса (омепазол и, по-видимому, лансопразол) способны препятствовать реализации ожидаемого антитромбоцитарного воздействия клопидогрела [25, 26]. И хотя клиническое значение этого лабораторного феномена продолжает оставаться не выясненным, большое разнообразие ингибиторов протонного насоса дает возможность выбрать лекарственные средства, для которых нет сведений о подобных потенциально нежелательных взаимодействиях (например, пантопразол).

**Тикагрелор.** Сведений об эффективности и безопасности монотерапии тикагрелором нет. В крупном контролируемом исследовании PLATO на фоне сочетания АСК с тикагрелором по сравнению с сочетанием АСК с клопидогрелом ОР крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, за 1 год повысился на 19% (на 7 случаев на каждую 1000 леченных;  $p=0,03$ ) [27]. Роль ингибиторов протонного насоса при сочетании АСК с тикагрелором пока остается неясной.

### Пероральные антикоагулянты

**Антагонисты витамина К (АВК).** По данным метаанализа результатов 6 плацебо-контролируемых исследований у больных с неклапанной фибрилля-

цией предсердий, частота внутричерепных кровотечений составляла 0,3% в год при использовании АВК против 0,1% в год у получавших плацебо, а частота крупных внечерепных кровотечений – 0,9 и 0,6% в год соответственно [28]. В исследованиях, выполненных на аналогичном контингенте больных в последние годы, частота крупных кровотечений на варфарине составляла 2,21–3,4% в год, внутричерепных – 0,74–1,18% в год, геморрагического инсульта – 0,36–0,70% в год [39–31]. При метаанализе 33 исследований по длительному лечению и вторичной профилактике тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии частота крупных кровотечений на фоне использования АВК составляла 2,74% в год, внутричерепных – 0,65% в год [32]. В дальнейшем было подсчитано, что ожидаемая частота крупных кровотечений, связанных с длительным использованием антикоагулянтов, в данной клинической ситуации составляет 0,5% в год у больных без predisposing факторов и может превышать 4% в год при наличии многочисленных факторов риска [33].

Помимо наличия у больного predisposing факторов, частота крупных кровотечений во многом зависит от особенностей использования варфарина (и других АВК).

1. Крайне важны целевые значения Международного нормализованного отношения (МНО). Так, ОР внутричерепных кровотечений при значениях МНО 3,5–4,0 достоверно возрастет в 4,6 раза, а при более высоких значениях МНО – в 8,8 раз (у пожилых – в 19,3 раза) [34].
2. Не меньшее значение имеет показатель качества лечения АВК – время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона. При объединенном анализе исследований SPORTIF III и IV частота крупных кровотечений в случаях, когда МНО находилось в границах терапевтического диапазона <60% времени, составляла 3,67% в год, а при достаточно хорошо подобранной дозе варфарина (МНО от 2,0 до 3,0 более 75% времени) – 1,47% в год (для геморрагического инсульта – 0,2 и 0,06% в год соответственно) [35]. Известно, что более успешному поддержанию МНО в границах целевого диапазона, снижению частоты кровотечений и даже смертности способствует регулярное определение МНО самим больным с помощью портативных приборов (по крайней мере, в случаях, когда пациент может быть этому обучен) [36].
3. Особенно опасен период подбора дозы АВК, когда возможны существенные колебания МНО в ту или иную сторону. Этот уязвимый период может

| Информация о препарате                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ВАРФАРИН НИКОМЕД<br>варфарин натрия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА</b><br/>Антикоагулянт непрямого действия</p> <p><b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b><br/>Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином), послеоперационный тромбоз, повторный инфаркт миокарда, при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий, рецидивирующий венозный тромбоз, наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов, тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий, вторичная профилактика тромбоза и тромбоемболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.</p> | <p><b>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</b><br/>Начальные дозы Варфарин Никомед составляют 2,5–5 мг/сут. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от результатов определения международного нормализованного соотношения (МНО). При протезировании клапанов сердца, остром венозном тромбозе вен или эмболии (на начальных этапах), тромбозе левого желудочка и для профилактики сердечного приступа МНО должно достигать 2,8–4,5. В случае мерцания предсердий и при проведении поддерживающей терапии при тромбозе вен и эмболии – МНО 2,8–3,0. При совместном применении варфарина с препаратами ацетилсалициловой кислоты показатель МНО должен находиться в пределах 2,0–2,5.</p> <p>Подробнее – см. в инструкции по применению препарата.</p> |

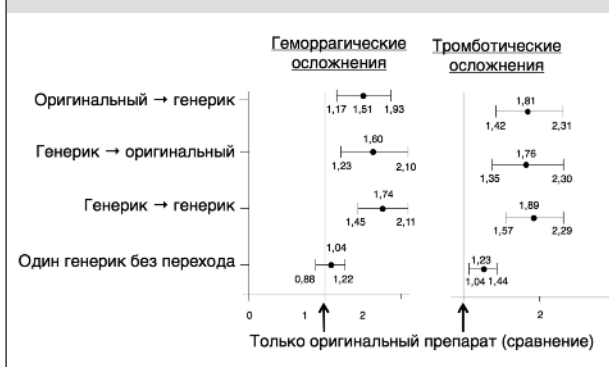


| Антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий |                                         |                                                             |                                                             |                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Показания                                                                            | Препарат                                |                                                             |                                                             |                                                             |
|                                                                                      | Антагонисты<br>витамина К<br>(варфарин) | Апиксабан                                                   | Дабигатрана<br>этексилат                                    | Ривароксабан                                                |
| Неклапанная фибрилляция предсердий                                                   | +                                       | +                                                           | +                                                           | +                                                           |
| Протезы клапанов сердца                                                              | +                                       | –                                                           | –                                                           | –                                                           |
| Не скорригированные гемодинамически (клинически) значимые пороки клапанов сердца     | +                                       | Митральный стеноз                                           | +                                                           | Митральный стеноз                                           |
| Подготовка к кардиоверсии (у ранее не получавших препарат)                           | +                                       | Нет сведений                                                | ±                                                           | Нет сведений                                                |
| Вторичная профилактика ОКС                                                           | +                                       | –                                                           | –                                                           | –                                                           |
| Тройная антитромботическая терапия                                                   | +                                       | –                                                           | ±                                                           | –                                                           |
| Недавний ишемический инсульт                                                         | +                                       | <7 дней                                                     | <14 дней; тяжелый<br><6 мес                                 | <14 дней; тяжелый<br><3 мес                                 |
| Тяжелая почечная недостаточность                                                     | Не исключено                            | Противопоказан                                              | Противопоказан                                              | Противопоказан                                              |
| Отдельные лекарственные взаимодействия                                               | Обычно возможно<br>с контролем МНО      | Противопоказан/<br>с осторожностью<br>(нет метода контроля) | Противопоказан/<br>с осторожностью<br>(нет метода контроля) | Противопоказан/<br>с осторожностью<br>(нет метода контроля) |
| Хорошо изученный метод. Контроль эффективности/безопасности                          | Доступен (МНО)                          | Отсутствует/ориенти-<br>ровочное суждение<br>об эффекте     | Отсутствует/<br>ориентирующее<br>суждение об эффекте        | Отсутствует/<br>ориентирующее<br>суждение об эффекте        |
| Нейтрализация эффекта                                                                | +                                       | Предложено/<br>малоизучено                                  | Предложено/<br>малоизучено                                  | Предложено/<br>малоизучено                                  |

продолжаться вплоть до 3 мес от начала лечения. Так, у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, ранее не принимавших АВК, в первые 3 мес после начала подбора дозы частота крупных кровотечений была выше, чем при использовании антиагрегантов (сочетания АСК с клопидогрелом) [37]. Согласно данным метаанализа 33 исследований, в первые 3 мес лечения тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии частота крупных кровотечений на фоне использования АВК составляла 2,06%, внутричерепных – 1,48% [32]. По другим данным, ожидаемая частота крупных кровотечений в этот период времени составляет 1% у больных без predisposing факторов и 8% при наличии многочисленных факторов риска [33]. Аналогичная закономерность отмечена и при начале использования варфарина в коагуляционной клинике, при этом особенно уязвимыми оказались больные старше 80 лет [38]. Таким образом, частота серьезных кровотечений в первые 3 мес после начала лечения АВК как минимум сопоставима с ежегодной частотой подобных осложнений в дальнейшем. Очевидно, помимо уточнения оптимальной дозы, не последнюю роль здесь играет и формирование у больного навыков и привычек, необходимых для поддержания стабильного эффекта при использовании АВК. Один из способов избежать длительной чрезмерной антикоагуляции в начале подбора дозы варфарина – использовать низкие начальные дозы препарата (до 5 мг) при ожидаемой повышенной чувствительности к нему, среди которых: высокий риск кровотечений, старческий возраст, хроническая сердечная недостаточность, болезни печени, недавняя крупная операция, прием препаратов, повышающих чувствительность к варфарину (в частности, амиодарона), а также неизвестная генетическая чувствительность.

4. Стабильный уровень антикоагуляции удается лучше поддерживать при использовании длительно действующих препаратов. Так, при сопоставлении 1-годового применения варфарина и аценокумарола у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, первый обеспечивал менее выраженные колебания МНО [39]. При этом непри-

**Рис. 3. Клинические последствия смены препарата варфарина у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий. Ретроспективный анализ базы данных страховых компаний в США (n=37 756) [41]**



емлемо высоким (более 4,0) МНО было существенно реже (11,4 и 48,6% соответственно;  $p=0,013$ ).

5. Появляются свидетельства нежелательности замены одного препарата варфарина на другой. Так, при ретроспективном анализе базы данных страховых компаний в США (37756 больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий) оказалось, что по сравнению с продолжающейся выпиской рецептов на варфарин одного производителя (оригинального или генерика) любая смена препарата (оригинального на генерик, генерика на оригинальный или генерика на генерик) сопровождалась увеличением риска как геморрагических, так и тромботических осложнений [40]. Это было особенно заметно у лиц с более тяжелыми сопутствующими заболеваниями (рис. 3). Характерно, что риск тромботических осложнений у больных, которым за анализируемый период выписывали только оригинальный препарат, оказался ниже, чем при использовании генериков (в РФ оригинальным препаратом варфарина с многолетней историей является Варфарин Никомед). Можно предположить, что, по меньшей мере, дозы препаратов варфарина различных производителей, необходимые для поддержания стабильного МНО у конкретного больного, различаются.

Поэтому при смене препарата (производителя) варфарина в процессе лечения может потребоваться повторение цикла подбора дозы. Кроме того, бесконтрольная замена одного препарата варфарина на другой (в том числе «механическая» на уровне аптеки) представляется крайне нежелательной.

Таким образом, уменьшить частоту серьезных кровотечений при применении АВК можно за счет строгого поддержания МНО в границах терапевтического диапазона, повышенного внимания к больным в период подбора дозы, а также исключения бесконтрольной смены препарата варфарина в процессе лечения.

**Новые пероральные антикоагулянты.** При изучении новых пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий оказалось, что частота геморрагического инсульта и внутричерепных кровотечений при применении апиксабана, дабигатрана этексилата и ривароксабана достоверно ниже, чем у больных, получавших варфарин (снижение ОР на 33–74%) [30–32]. Кроме того, при использовании апиксабана и дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки отмечалась более низкая частота крупных кровотечений, при использовании дабигатрана была ниже частота угрожающих жизни, а ривароксабана – смертельных кровотечений и кровотечений в критическую анатомическую область. С другой стороны, в группах дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана чаще возникали крупные желудочно-кишечные кровотечения (увеличение ОР на 50 и 46% соответственно). Отсутствие прямого сопоставления не позволяет с определенностью судить о сравнительной безопасности новых пероральных антикоагулянтов, однако очевидно, что у каждого из них есть преимущества в безопасности перед АВК. Вместе с тем, помимо несомненных достоинств у препаратов этой группы имеются особенности, потенциально способные ограничить их применение у ряда категорий больных с фибрилляцией предсердий, по крайней мере, на начальных этапах их практического использования (таблица).

#### Литература

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
2. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–1909.
3. Lanas A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M.T. et al., on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006; 55: 1731–1738.
4. Patrono C., García Rodríguez L. A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2373–2383.
5. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. Analysis of risk of bleeding complication after different doses of aspirin in 192036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 1218–1222.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71–86.

7. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143: 1–13.
8. Chuen K., Lam H.K., Chu R.M. et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002; 346: 2033–2038.
9. Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C., et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005; 352: 238–244.
10. Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 860–865.
11. Taha A.S., McCloskey C., Prasad R., Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119–125.
12. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996; 348: 1413–1416.
13. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: metaanalysis. *BMJ*. 2000; 321: 1183–1187.
14. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2007; 6: 519–522.
15. de Abajo F.J., García Rodríguez L.A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001; 1: 1.
16. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакол. тер.* 2004; 13 (3): 40–43.
17. Пак Л.С., Чудаков С.Ю. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения препаратов АСК у пациентов с ИБС. *Доктор Py*. 2008; 3: 20–24.
18. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351: 1755–1762.
19. Lanas A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M.T., et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006; 55: 1731–1738.
20. Hansen M.L., Sørensen R., Clausen M.T., et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–1441.
21. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 494–502.
22. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1706–1717.
23. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med*. 2009; 360: 10.1056/NEJMoa0901301.
24. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al., for the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2010; 10.1056/NEJMoa1007964.
25. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *JACC*. 2010; 56: doi:10.1016/j.jacc.2010.09.010.
26. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2012; 654–690.



27. Wallentin L., Becker R., Budaj A. et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045–1057.

28. Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1999; 131: 492–501.

29. Connolly S.J., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. et al., for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139–1351.

30. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al., for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883–891.

31. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al., for the ARI-STOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992.

32. Kearon C. Long-Term Management of Patients After Venous Thromboembolism. Circulation. 2004; 110[suppl I]: I–10–I–18.

33. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: A merican College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: e419S–e494S.

34. Hart R.G., Tonarelli S.B., Pearce L.A. Avoiding Central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. Recent Data and Ideas. Stroke. 2005; 36: 1588–1593.

35. White H.D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Results From SPORTIF III and V. Arch Intern Med. 2007; 167: 239–245.

36. Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006; 367: 404–411.

37. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 367: 1903–1912.

38. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation. 2007; 115: 2689–2696.

39. Кропачева Е.С., Панченко Е.П., Атауллаханова Д. М. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных мерцательной аритмией. Клиническая медицина. 2005; 1: 24–27.

40. Ghathe S.R., Biskupiak J.E., Ye X. et al. Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Analysis. Ann Pharmacother. 2011; 45: 701–712.

# ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



## Лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда



### Сокращённая информация по медицинскому применению:

**Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика предрасполагающих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острая кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговыми кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромбинного протеина C или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: зозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



Nycomed: a Takeda Company