

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИЙ НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э., Седов А.Н.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии №1 факультета последиplomного образования

Проблема профилактики и лечения тромбозов является актуальной для современной медицины. Тромбоэмболии сосудов разной локализации занимают во всех странах важное место среди причин инвалидизации, смертности и сокращения средней продолжительности жизни населения. Нарушения свертываемости крови играют существенную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, ухудшения микроциркуляции и других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов, согласно современным представлениям, включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, морфо-функционального состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев гемостаза и др. [2,6].

В последние годы значительно возросло число исследований по вопросам лекарственной регуляции функции гемостаза. Процесс гемостаза обеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и в зависимости от конкретных условий преобладает одна из них. При этом может возникать либо повышенная кровоточивость, либо распространенный тромбоз. Оба состояния требуют медикаментозной коррекции.

Лекарственные средства заняли прочное место в комплексной терапии тромбоэмболических и геморрагических состояний, нарушений микроциркуляции. Получены эффективные соединения, снижающие агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Выявлены новые антикоагулянтные, фибринолитические, прокоагулянтные вещества. Открылись новые возможности в связи с прогрессом в изучении метаболизма непредельных жирных кислот, в частности, арахидоновой кислоты, установлением свойств простогландинов и лейкотриенов. Активно изучаются структуры и функции рецепторов форменных элементов крови, противотромботических свойств стенки сосудов. Предположение о значимости сосудистого фактора в формировании тромба получило не только морфологическое подтверждение, в частности в связи с изучением атеросклероза, но и

было обосновано на молекулярно-клеточном уровне в связи с изучением тканевых факторов свертывания различного происхождения, содержащихся в интиме и адвентиции сосудов, тромбоцитах и моноцитах, являющихся компонентами цитокиновой системы.

Достигнуты значительные успехи в развитии теоретических представлений о механизмах функционирования системы гемостаза и совершенствовании подходов к антитромботической терапии. В конце XX века определена ведущая роль тромбоцитов в патогенезе артериального тромбоза, изучен их рецепторный аппарат. Расшифровка механизмов регуляции гемостаза обнаружила принципиальную роль тромбоцитов, тканевого фактора и дисфункции эндотелия в развитии артериального тромбоза. Основным пусковым механизмом активации свертывания является экспозиция тканевого фактора в области повреждения эндотелия. Эндотелию принадлежит основная роль в регуляции гемостаза. Именно эти клетки определяют направленность действия ключевого фермента системы гемостаза — тромбина, образующегося в результате активации свертывания, системы противосвертывания и фибринолиза. Под действием тромбина формируется фибриновая сеть. Этот фермент участвует также в регуляции роста клеток и тонуса сосудов.

Совершенствуются методы исследования гемостаза. Определены коагуляционные факторы риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Морфологические и клинико-ангиографические исследования, определившие тромботическую природу острых коронарных синдромов, убедительно доказали взаимосвязь атеросклероза и тромбоза, послужили созданию концепции атеротромбоза.

Выяснение механизмов тромбообразования, антикоагулянтного и фибринолитического процессов привело к созданию препаратов, воздействующих на различные звенья коагуляции. Современная антитромботическая терапия представлена тремя классами препаратов: тромболитиками, ингибиторами агрегации тромбоцитов и антикоагулянтами. Тромболитики оказывают прямое действие на тромбы, активируя тромболитическую систему. Ингибиторы агрегации (дезагре-

Классификация антитромботических препаратов

Антикоагулянты	
Непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар)	Снижают образование четырех факторов свертывания крови: VII, IX, X, II, а также протеинов C и S
Нефракционированный гепарин	В комплексе с антитромбином III ингибируют тромбин и Ха фактор
Низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксин, фраксипарин и др.)	В комплексе с антитромбином III ингибирует преимущественно Ха фактор
Тромболитические препараты	
Стрептокиназа	Активация плазминогена в кровотоке
Тканевой активатор плазминогена (актилизе)	Активирует плазминоген, связанный с фибрином
Проурокиназа (пулолаза)	Локальная активация плазминогена на поверхности тромба
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	
Абцисимаб (Рео-Про)	Ингибируют IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов
Фрамон	Ингибирует циклооксигеназу-1
Аспирин	Ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, снижает образование тромбосана A2
Производные тиенопиридина (тиклид, плавикс)	Ингибирует АДФ-стимулируемую активацию IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

ганты) блокируют агрегацию тромбоцитов. Антикоагулянты ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка. На сегодняшний день антикоагулянты в ряду противотромботических средств являются наиболее распространенной и широко применяемой группой препаратов. Это вещества, снижающие свертываемость крови, используются в медицине для предупреждения возникновения тромбов в сосудах, а также для прекращения роста уже возникших. Растворение сгустка происходит за счет эндогенных или вводимых извне препаратов, активизирующих фибринолитические ферменты.

В настоящее время для продолжительного снижения свертываемости крови в клинической практике применяются антикоагулянты непрямого действия – оральные антикоагулянты (ОАК). Необходимо отметить, что профилактика и терапия тромбозов непрямыми антикоагулянтами начала использоваться врачами в первой половине прошлого столетия (в СССР инициаторами их применения были Кушелевский Б.П., Лукомский П.Е. и Чазов Е.И.). В последние десятилетия их применение стало очень ограниченным, что было связано, с одной стороны, с широким внедрением в практику антикоагулянтов прямого действия, а с другой – с недостаточно полноценным лабораторным контролем терапии ОАК и неотработанностью оптимальных доз этих препаратов, что приводило к появлению большого числа весьма серьезных геморрагических осложнений.

В последние годы интерес к использованию в меди-

цинской практике ОАК возродился, чему способствовали следующие обстоятельства:

1. Стало очевидным, что при многих видах патологии необходима пролонгированная (в течение 3-12 мес. и более), а в ряде случаев – и пожизненная антикоагулянтная терапия.

2. Разработка новой эффективной методологии мониторинга дозировок на основе использования стандартизированных по чувствительности к ним тромбопластинов и учета действия препаратов данной группы не на обычный протромбиновый индекс, как это делалось еще до недавнего времени, а на международное нормализованное отношение (МНО), что значительно снизило риск развития геморрагических осложнений у больных, получающих ОАК.

3. Создание методики контроля за действием ОАК по исследованию не плазмы, полученной из венозной крови, а цельной капиллярной крови с помощью специальных коагулометров, в том числе по одной из разработанных методик [7].

4. В ряде рандомизированных международных исследований последних лет (ASPECT, APRICOT-2; OASIS-2, WARIS II, SPORTIF III и др.) установлено, что кумарины в умеренных и практически безопасных дозах (МНО 2,0-3,0) высоко эффективны и при необходимости длительной или пожизненной антикоагуляции пока незаменимы [6,9]. В большом числе сравнительных исследований было показано, что при вторичной профилактике тромбозов в условиях правильного мониторинга эффективность этих препаратов не

уступает таковой при использовании гепаринов, но существенно облегчает проведение продолжительного лечения, в том числе и в домашних условиях, при несравненно большей экономичности такой терапии.

5. При многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при мерцательной аритмии и после операций на коронарных сосудах и клапанах сердца, а также после хирургических вмешательств у ортопедических, онкологических больных и при многих других клинических ситуациях необходима длительная антикоагулянтная профилактика и терапия, которая пока может быть реализована только приемом ОАК. Таким образом, актуальность проблемы лечебно-профилактического применения ОАК очевидна.

ОАК (антивитамины К) – производные оксикумарина, индандиола – конкурентно ингибируют редуказу витамина К, чем тормозят активирование последнего в организме и прекращают синтез К – витаминзависимых плазменных факторов гемостаза – II, VII, IX, X, причем вначале снижается активность факторов VII и X. Витамин К (от немецкого «*coagulation*») является стимулятором образования в печени протромбина (II фактор) и еще трех факторов, участвующих в его активации (VII, IX, X). Механизм действия витамина К связан с его участием в процессах пострибосомального превращения полипептидных предшественников факторов свертывания в собственно плазменные факторы. Под влиянием витамина К у предшественников протромбина появляется способность связывать ионы кальция, при этом эпоксиредуктаза обеспечивает обратимый переход витамина К в К-эпоксид. ОАК блокируют эпоксиредуктазу и, выключая обратимую трансформацию витамина К, нарушают биосинтез вышеназванных факторов свертывания крови [11]. Образующиеся в отсутствие витамина К протеины не взаимодействуют с ионами кальция и не обладают прокоагулянтной активностью. В медицинской практике показаниями к применению витамина К являются патологические состояния, сопровождающиеся геморрагическим синдромом и гипопротромбинемией. Кумариновые антикоагулянты вызывают гипопротромбинемия, угнетая γ -карбоксилирование белка-предшественника витамина К. Состояние недостаточности витамина К (ниже 70% от нормального уровня) можно отличить от гипопротромбинемии, связанной с заболеваниями печени, путем измерения некарбоксилированных предшественников протромбина, которые накапливаются в плазме крови.

Механизм действия варфарина

Варфарин (кумадин, мареван) обладает высокой антикоагулянтной активностью. Эффект начинается через 12-16 часов, его максимум достигается через 48-72 часа. При отмене варфарина содержание протромбина возвращается к исходному уровню через нес-

колько дней. Среди производных с одним 4-оксикумариновым циклом следует упомянуть изученный Jurgens (1953) маркумар, который по антикоагулянтным свойствам практически аналогичен варфарину. Так, максимум действия при однократном введении маркумара наступает через 48-72 часа. Убывая, эффект постепенно снижается и свертываемость крови нормализуется на 3-4 день.

Синкумар (аценокумарол, тромбостоп) в отличие от варфарина начинает действовать через 10-12 часов, максимальный антикоагулянтный эффект развивается через 24-48 часов. Он имеет меньшую тенденцию к кумуляции и менее токсичен. После отмены препарата содержание протромбина восстанавливается на 2-4 день. Синкумар выводится через 48-72 часа, таким образом эффект наступает быстро, но сохраняется непродолжительное время, что позволяет отнести препарат к короткодействующим средствам с незначительно выраженным кумулятивным эффектом по сравнению с другими препаратами этой группы.

На сегодняшний день в мире наиболее широко применяются производные монокумарина – варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nicoumadin, Sincumar), что обусловлено их оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью. Варфарин является препаратом выбора, обеспечивая более стабильное воздействие на процесс свертывания крови, чем аценокумарол.

Показания

Назначение антикоагулянтов при кардиоваскулярной патологии показано при инфаркте миокарда, артериальных и венозных эмболиях, тромбоэмболиях, коагулопатиях потребления, а также с лечебно-профилактической целью при ишемической болезни сердца, аритмиях, артериитах и тромбоартериитах и наличии факторов риска: атеросклероза, ожирения, полиглобулии и т.д. ОАК нашли также применение и в сердечно-сосудистой хирургии [4,16,22]. Они используются как в пре-, так и в послеоперационном периоде. Показаниями к назначению антикоагулянтов после операции служат фибрилляция предсердий, оперативные вмешательства на венечных и магистральных сосудах. К числу патологических состояний, при которых назначается антикоагулянтная терапия, относятся протезирование клапанов сердца, проведение эндокардиальной стимуляции сердца, аритмии и митральный стеноз с постоянной или пароксизмальной формами мерцательной аритмии [19].

ОАК оказывают терапевтический эффект при некоторых неврологических и кожных заболеваниях, острой нейропатии и остром панкреатите, дистрофии сетчатки и при многих других патологических состояниях, этиология, патогенез либо симптоматика которых связаны с гиперкоагуляционными сдвигами

системы гемостаза [17]. Вследствие наличия тесной корреляции между сердечно-сосудистой патологией и нарушениями гемостаза антикоагулянтная терапия приводит к снижению частоты тромбоэмболических осложнений (ТЭО), способствует ограничению зоны инфаркта, уменьшает показатели ранней и поздней смертности от инфаркта миокарда.

Бесперывное длительное применение варфарина показано при пароксизмальной или постоянной мерцательной аритмии, особенно атеросклеротического генеза, и в случаях наличия внутрисердечного тромбоза, высокой угрозе эмболических мозговых инсультов [18,21]. Длительное применение варфарина в комплексе с селективными b - блокаторами показано также при гипертрофической кардиомиопатии, поскольку тромбоэмболии наряду с прогрессирующей сердечной недостаточностью являются главным осложнением этого заболевания [5].

В комплексной терапии острого инфаркта миокарда варфарин вместе с малыми дозами аспирина (75-160 мг/сут) или более широко действующими антиагрегантами (тиклопидин, плавикс) может назначаться вслед за тромболитиками и (или) после начальных введений низкомолекулярного гепарина (НМГ) и пентасахаридов (арикстра) [12,15]. С этой же целью указанная терапия используется вслед за ангиопластикой и шунтированием сосудов. Добавление варфарина к аспирину (МНО=2,0-2,5) и монотерапия варфарином (МНО=2,0-3,0) имеют преимущества у больных с острым коронарным синдромом [8]. Варфарин существенно дешевле стоимости клопидогреля, что также немаловажно для пациентов. У больных с искусственными клапанами сердца преимущество имеет комбинированная терапия (варфарин+аспирин, варфарин+ тиклопидин), особенно у больных после протезирования митрального и аортального клапанов с постоянной формой мерцательной аритмии [10].

Непрямые антикоагулянты противопоказаны при исходно сниженной активности факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагических диатезах, при повышенной проницаемости сосудов, при беременности, нарушении функции печени и почек, язвенных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перикардитах, бактериальном эндокардите, злокачественной артериальной гипертензии, неопластических процессах. Осторожность необходимо соблюдать в раннем послеродовом периоде, у пожилых людей, при заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, синдроме мальабсорбции, приеме антибиотиков. Не должны применяться ОАК (в отличие от гепаринов) при остром и подостром ДВС-синдроме любого происхождения (особенно инфекционно-септического), поскольку для этого синдрома характерно снижение уровня в плазме бел-

ков С и S, синтез которых ингибируется непрямыми антикоагулянтами. Назначение варфарина противопоказано при недавно перенесенном (6 мес. до начала лечения) геморрагическом инсульте, а также при недавних желудочно-кишечных кровотечениях, особенно повторяющихся, при гематурии.

Побочные эффекты ОАК терапии

Несмотря на положительные аспекты применения, антикоагулянтная терапия не лишена осложнений и побочных эффектов, к которым относятся кровоизлияния (>1%), редко - васкулит, диарея, повышение активности печеночных ферментов, экзема, некроз кожи и других тканей вследствие локальных тромбозов, выпадение волос. Наиболее серьезным осложнением при лечении ОАК являются кровотечения (частота которых, по результатам крупных исследований, колеблется от 9% до 26,5%), связанные не только с изменением свертываемости крови, но и с повышением проницаемости капилляров [20]. В случаях кровоточивости и возникновения кровотечения, как при выраженной гипокоагуляции, так и при нормальных лабораторных показателях, для восстановления полноценного гемостаза ОАК немедленно отменяются и назначается витамин К. Тенденция к кровотечению имеется при язвенных поражениях ЖКТ, при заболеваниях мочевого пузыря и дыхательной системы. При лечении ОАК может отмечаться головная боль, тошнота, аллергические реакции.

Все геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии подразделяются согласно данным Баркагана З.С.(1980, 1988), а также данным многоцентрового исследования Fihn и соавт. (1993) и 6-го АССР американского консенсуса (2000) на следующие группы [1]:

1) *Минимальные*, куда включаются микрогематурия, появление петехий и синячков на травмируемых одеждой, мочалкой или манжетой для измерения АД участках кожи, положительная проба Кончаловско-Румпель-Леэдо;

2) *Малые* - более выраженная синячковость, видимая на глаз гематурия (окраска мочи в розовый цвет), умеренные носовые кровотечения без анемизации;

3) *Большие*, характеризующиеся обильными геморрагиями: профузными желудочно-кишечными, почечными (нередко с коликой и отхождением сгустков крови) или носовыми кровотечениями, ретроперитонеальными и внутричерепными кровоизлияниями, требующими срочной госпитализации больных и интенсивной терапии.

Геморрагии могут провоцировать некоторые сочетания лекарственных средств. Так, геморрагический эффект ОАК возрастает при их сочетании с препаратами гормонов щитовидной железы, анаболическими стероидами, нестероидными противовоспалительными

ми средствами, трициклическими антидепрессантами, ПАСК, амиодароном, клофибратом, хинидином, глюкогоном, антидиабетическими сульфонидами, цитостатиками, химиотерапевтическими средствами (сульфаниламиды длительного действия, препараты пенициллинового ряда, тетрациклины).

При правильно налаженном лабораторном контроле частота минимальной и малой кровоточивости при терапевтическом применении варфарина в прошлом составляла около 4%, а в наши дни, в связи со снижением применяемых доз препарата и улучшением контроля, до 1-2%, а больших геморрагий — лишь 0,1%.

Применение варфарина требует систематического контроля дозировки, что необходимо для подбора и поддержания оптимальной дозы препарата во избежание развития геморрагических осложнений, либо, наоборот, получения недостаточной гипокоагуляции. Необходимо уделять особое внимание и тактике антикоагулянтной терапии, которая предполагает сочетанное использование антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого (кумарины) типа действия. После 2-10 дней терапии гепарином за 2 дня до его отмены назначают препарат из группы ОАК с учетом сроков достижения терапевтической концентрации. Гепарин отменяется постепенно и его назначение прекращается при достижении терапевтического диапазона МНО от 2,0 до 3,0. Необходимо периодически определять АЧТВ (должно удлиняться, но не более чем в 1,5-2 раза), фибриноген и число тромбоцитов в течение первого месяца терапии. Большее увеличение АЧТВ чревато геморрагическими осложнениями. Сочетание кумаринов с антиагрегатными препаратами позволяет снизить дозу ОАК, не уменьшая клинический эффект. С осторожностью и в меньших дозах препарат должен применяться у больных старше 70-75 лет. Убедительных данных о том, что в старческом возрасте частота геморрагических осложнений при приеме варфарина выше, чем у людей среднего возраста, в литературе нет, но следует учитывать, что элиминация кумаринов из крови у стариков замедлена, поэтому у них МНО следует поддерживать на уровне 1,4-1,7. Из других осложнений, изредка возникающих под влиянием кумаринов, заслуживают упоминания кожные некрозы, развитие которых наблюдается обычно между третьим и восьмым днями приема препарата. Это осложнение связано с избыточной депрессией протеина С (ПрС) в первые дни приема варфарина, вследствие чего тромбируются микрососуды кожи. Такое осложнение обычно возникает у людей с нераспознанным наследственным дефицитом этого антикоагулянта. Оно требует прекращения приема варфарина и трансфузий свежезамороженной плазмы, либо внутривенных введений концентрата ПрС.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии достигается точным соблюдением методики применения лекарств. Она предполагает учет показаний и противопоказаний к назначению того или иного препарата, определение индивидуальной чувствительности, выбор адекватной схемы лечения и постоянный контроль показателей гемокоагуляции.

Реакция организма на антикоагулянт весьма вариативна, она зависит от многих факторов: дозы препарата, пола и возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, функционального состояния печени, почек и т.д. Лечение ОАК должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением с обязательным контролем содержания в крови протромбина и других факторов свертывания крови. Систематически проводят также анализы мочи для раннего выявления возможной гематурии. Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы ОАК определяются не ранее, чем через 8-12 часов, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней (табл.1). Этот факт объясняется различным временем полужизни в крови II, III, X факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов С и S.

Активное вещество варфарин представляет собой рацемическую смесь изомеров, которые метаболизируются в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений, реабсорбирующихся из желчи. Выводится почками. S-изомер является более активным и быстрее метаболизируется, чем R-изомер. Метаболизм происходит при участии изоферментов цитохрома P450.-2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 и 3A4, 2C9. Период полувыведения в среднем составляет 40 ч, в терминальной фазе — приблизительно 1 неделю. Клиренс R-изомера обычно составляет половину от клиренса S-изомера при близких значениях объема распределения, период полувыведения R-изомера (37-89ч) больше, чем у S-изомера (21-43ч). Исследования с радиоактивной меткой показали, что после однократного приема внутрь около 92% варфарина выводится с мочой в виде метаболитов и только небольшое количество — в неизменном виде. Препарат быстро всасывается, максимальная концентрация в крови отмечается через 1,5 часа после приема; связывается с белками плазмы (97-99%) и быстро накапливается в печени. Эффект начинается через 12 часов — 3 суток, его оптимальное противосвертывающее действие наблюдается на 3-й-5-й день.

Лабораторный контроль ОАК состоит в необходимости достижения и поддержания на оптимальном уровне гипокоагуляционного эффекта этих препаратов при минимизации риска развития геморрагических осложнений. Последние должны строго учитываться лечащим врачом и регистрироваться в медицинских документах (истории болезни, амбулаторной

Таблица 1

Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина

Особенности	Варфарин
Время полужизни	30-80
Путь выведения	Почки (92% с мочой в виде метаболитов)
Время достижения оптимальной гипокоагуляции (сут.)	3-5
Биодоступность (%)	95
Связь с белками плазмы(%)	97-99
Концентрация в плазме (мкг/мл)	1-5
Абсорбция (%)	ЖКТ (97-98),кожа
Метаболизм	печень
Реабсорбция	желчь
Стартовая доза (мг)	2,5-5
Поддерживающая доза (мг)	2,5-10

Примечание: с увеличением возраста пациента повышается чувствительность к варфарину.

карте, карте учета дозировок и действия антикоагулянтов). Определение индекса протромбина тест по Квику недостаточно для выявления сдвигов, произошедших в свертывающей системе крови. Для стандартизации результатов определения протромбинового времени (ПВ) в 1983 году ВОЗ рекомендовано использовать международное нормализованное отношение (МНО; International Normalized Ratio), которое учитывает влияние используемого тромбопластина на величину ПВ, а для характеристики активности различных тромбопластинов применяется международный индекс чувствительности (МИЧ; International Sensivity Index) [13].

$$МНО=(ПО)^n.$$

где ПО=ПВ пациента/ ПВ контрольной нормальной плазмы

n-величина МИЧ используемого тромбопластина.

Протромбиновое время (ПВ) – высокочувствительный и простой скрининговый тест, который отражает состояние внешнего пути коагуляционной системы и рекомендуется для:

- мониторинга терапии оральными антикоагулянтами;
- диагностики наследственных и приобретенных коагулопатий;
- диагностики заболеваний печени.

ПВ повышено при: болезнях печени, дефиците витамина К, внутрисосудистом свертывании, циркуляции антикоагулянта, массивных трансфузиях варфарина. Кровотечения в три раза чаще имеют место у пациентов с МНО 3,0-4,5, чем у пациентов с МНО 2,0-3,0. Тест наиболее чувствителен в отношении выявления дефицита факторов свертывания, зависимых от витамина К: II, VII, IX и X. Он также чувствителен в отношении установления дефицита фактора V. Не чувствителен к дефициту фибриногена, гепарин не оказывает влияние на тест. Определение ПВ используется при мониторинге терапии варфарином; при болезнях печени ПВ быстро реагирует на изменение

печеночной функции, так как период полужизни факторов II и VII короток (часы). Протромбиновое время в норме – 11-15с, опасно ≥30с. Тест определения ПВ мало чувствителен к снижению факторов VII, IX, X до 50% нормы, но значительно более чувствителен к легкому снижению двух или более факторов. Таким образом, пациенты, начинающие получать варфарин или страдающие болезнями печени, могут иметь повышенное ПВ без значительных дефектов коагуляции на уровне организма. Величина протромбинового индекса (ПИ) может варьировать в зависимости от характеристик используемого тромбопластина. В одном образце крови, используя тромбопластины с разными МИЧ, можно определить сильно отличающиеся величины ПИ, что лежит в основе большинства геморрагических осложнений при терапии ОАК.

Зависимость величины протромбинового индекса от характеристики используемого тромбопластина

Образец	Целевое значение	Характеристика тромбопластинов (МИЧ)		
		МИЧ=1	МИЧ=1,8	МИЧ=2,8
плазма больного, получающего ОАК	МНО 2,0-3,0	33-50%	56-67%	67-77%
Протромбиновый индекс (%)				

МИЧ указывается в аттестате для каждой серии реагента. Чем выше значение МИЧ, тем менее чувствителен тромбопластин к изменению содержания компонентов протромбинового комплекса и тем больше может быть ошибка результата протромбинового теста. Тромбопластины с МИЧ ≥ 2,0 лучше вообще не использовать. Наиболее оптимальным является использование тромбопластинов с МИЧ не более 1,5. Это означает, что МИЧ должен превышать индекс чувствительности эталонного образца, МИЧ которого близок к 1,0, не более, чем в полтора раза.

Оценка результатов протромбинового теста с помощью МНО позволяет контролировать эффектив-

ность и безопасность применения ОАК. Величина МНО прямо пропорциональна степени достигнутой антикоагуляции. Терапевтический уровень антикоагуляции, при котором имеет место оптимальное соотношение эффективности лечения и риска кровотечений, достигается при $MNO=2,0-3,0$. Для удобства расчетов МНО предложены номограммы (J.Hirsh, V.Fuster, 1994). В соответствии со значениями МНО, различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (от 2,5 до 3,5), средний (от 2,0 до 3,0), низкий (от 1,6 до 2,0).

При выборе тактики лечения необходимо определять степень риска ТЭО, частота которых связана с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Перед назначением ОАК необходимо сделать общий анализ мочи и крови (включая подсчет тромбоцитов), определить ПВ, АЧТВ, функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, гамма-ГТТ) и почек (креатинин). Эти исследования могут выявить противопоказания к приему ОАК или факторы риска кровотечений – такие, как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность.

Терапию ОАК рекомендуется начинать с поддерживающих доз: 2,5-5 мг для варфарина, 0,75-3 мг для маркумара, 1-4 мг для синкумара. Более низкие стартовые дозы показаны лицам старше 60 лет, пациентам с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект ОАК [14]. Препарат (варфарин или синкумар) принимается один раз в день в фиксированное время после еды. Контроль МНО проводится через 8-10 часов после приема препарата, на 3-е сутки, далее – каждые 2 дня до получения результатов МНО дважды в терапевтическом диапазоне. Алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО – через 5-10 дней, второе – через 2 недели, третье – через 3 недели, четвертое и все последующие – через 4 недели (месяц). Кроме контроля МНО и анализов мочи в течение первого месяца, терапия ОАК ничего не требует. В дальнейшем коррекция дозы варфарина проводится с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью полезно учитывать суммарную недельную дозу препарата (от 27,5 до 42,5 мг).

Внеочередное определение МНО должно быть выполнено при:

- изменении дозы ОАК или переходе на другой препарат;
- появлении жалоб на повышенную кровоточивость (носовые и маточные кровотечения, кровоточивость десен, появление гематом, гематурия);
- после перенесенных острых инфекций, при наличии диареи;

- при изменении или дополнении терапии другими лекарственными средствами (например, барбитураты, антибиотики и др.)

Причинами увеличения протромбинового времени могут быть как эндогенные факторы (карцинома, коллагенозы, сердечная недостаточность, диарея, дефицит витамина К, лихорадка, нарушение функции печени), так и экзогенные факторы (алкоголь, индометацин, хинидин и др.).

Причинами уменьшения протромбинового времени также являются как эндогенные факторы (гиперлипидемия, гипотиреозидизм, некоторые злокачественные заболевания), так и экзогенные факторы (диуретики, галоперидол, пероральные контрацептивы и др.).

При избыточной гипокоагуляции или повышенной кровоточивости дозу варфарина уменьшают или отменяют препарат на 1-2 дня под контролем ежедневной коагулограммы до получения терапевтического значения МНО, далее – ежемесячно. Больные при обострении ИБС, прогрессировании недостаточности кровообращения, выраженной гематурии, обострении язвенной болезни и др.) должны госпитализироваться. Геморрагические осложнения при длительном приеме варфарина и поддержании МНО не выше 3,0 крайне редки и в большинстве своем ограничиваются минимальными или малыми кровотечениями. Установлена зависимость между возрастом пациента и переносимостью препарата: с увеличением возраста достоверно ($p<0,05$) растет частота побочных эффектов, развитие геморрагических осложнений. Также имеется связь между возрастом и антикоагулянтной активностью варфарина, снижение которой у больных старше 65 лет связано с особенностями метаболизма и переносимости препарата, поэтому у таких больных следует придерживаться низкого уровня гипокоагуляции (МНО 1,6 - 2,0). Прием варфарина во избежание геморрагических осложнений нельзя сочетать с употреблением клюквенного сока в связи с потенцированием действия варфарина при его употреблении. Как известно, клюквенный сок содержит антиоксиданты, ингибирующие активность цитохрома P450, а варфарин метаболизируется преимущественно изоформой CYP2C9 цитохрома P450.

Выявлен генный полиморфизм, который определяет различную чувствительность пациентов к варфарину [3]. Это значит, что предварительное генетическое исследование даст возможность избежать геморрагических осложнений и сделать прием препарата более безопасным. Индивидуальная чувствительность к варфарину генетически детерминирована и тесно связана с микросомальным энзимом семейства P450 - CYP2C9. Идентифицированы полиморфизмы гена CYP2C9 и выявлены аллельные варианты -

Таблица 2

Средние дозы варфарина и значение МНО ($M \pm m$)

Диагноз	Варфарин мг/сутки	МНО	Варфарин мг/сутки + аспирин	МНО	Варфарин мг/сутки + тиклопидин	МНО
ОКС	6,4±0,3	2,7±0,03	3,3±0,3	2,3±0,02		
Вторичная профилактика ИБС	5,9±0,4	2,7±0,05	3,75±0,2	2,1±0,03		
ИКС	6,1±0,3	2,9±0,03	5,0±0,3	2,4±0,03	5,4±0,3	2,76±0,02
ПМК	6,3±0,3	3,0±0,03	5,0±0,3	2,52±0,02	5,6±0,3	2,83±0,03
ПАК	5,9±0,3	2,86±0,03	4,75±0,6	2,37±0,04	5,3±0,4	2,69±0,02
ПМАК	6,1±0,3	2,81±0,02				
ПТК	5,6±0,5	2,63±0,04				
МА	4,4±0,3	1 год 2,28±0,08 2 год 2,34±0,07	3,75±0,4	2,3±0,06		
ТЭЛА и ТГВ	5,3±0,3	2,45±0,03	3,4±0,3	2,35±0,06		
Кава-фильтры	5,0±0,3	2,51±0,04	4,4±0,3	1,97±0,03		

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром, ПМК – протезирование митрального клапана, ПАК – протезирование аортального клапана, ПМАК – протезирование митрального и аортального клапанов, ПТК – протезирование трикуспидального клапана.

CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu), которые снижают каталитическую активность фермента по сравнению с диким типом – CYP2C9*1 (Arg144/Ile359). Время (дни) достижения терапевтического уровня МНО и средние поддерживающие недельные дозы варфарина составляют у больных с CYP2C9*3 аллелем для *1/*1 генотипа – 43,7(±2,2) мг/нед против 31,9(±2,3) мг/нед для *1/*2 генотипа, $p=0,007$; и 22,8(±3,5) мг/нед для *1/*3 генотипа, $p=0,002$. Время достижения целевого значения МНО увеличено у больных с диким генотипом (5,40±0,45 дня) в сравнении с носителями *2 и *3 аллелей (4,22 ±0,64 дня и 2,75±1,03 дня соответственно), $p=0,038$. Полиморфизмы гена CYP2C9 встречаются в российской популяции у 32% больных, получающих варфарин. Тестирование полиморфизмов гена CYP2C9 может выявлять пациентов с высокой чувствительностью к препарату – кандидатов для более низкой дозы варфарина и частого мониторинга, особенно в начале терапии.

К факторам риска кровотечений относятся:

- возраст старше 65 лет;
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения;
- артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 110 мм рт. ст.);
- цереброваскулярные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- злокачественные опухоли;
- алкоголизм;
- совместно принимаемые медикаменты (аспирин более 300 мг в сутки, гепарин, ингибиторы тромбоцитарных рецепторов).

Если во время терапии ОАК возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, значе-

ние МНО, уточнить режим приема препарата и прием иных лекарств.

Оптимизация доз варфарина

Для снижения риска ТЭО следует проводить комплексную оценку системы гемостаза, включающую МНО, количество тромбоцитов, концентрацию фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с целью последующей коррекции антикоагулянтной терапии и определения показаний к назначению дезагрегантов. Для уточнения функционального состояния системы гемостаза и прогнозирования его изменений необходим комплекс методов, включающих проведение коагуляционных, реологических и биохимических исследований крови, а также поиск лабораторных предикторов геморрагических осложнений, дополняющих определение МНО при контроле антикоагулянтной терапии варфарином. Средние значения МНО у больных с ОКС и искусственными клапанами сердца (ИКС) составляют 2,8; у больных с мерцательной аритмией (МА) – 2,3; у больных с тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозом глубоких вен (ТГВ) – 2,4 (табл.2). Необходимо также подчеркнуть, что возможность общения пациентов с врачом по телефону, позволяющая оперативно изменять дозу варфарина под контролем МНО и при необходимости корректировать другие факторы риска, повышает эффективность антикоагулянтной терапии и качество жизни пациента.

Режим дозирования варфарина строго индивидуален. Отношение доза/ответ различается у отдельных больных. Чувствительность больных к ОАК значительно варьирует, что обусловлено как индивидуальными особенностями больных, так и их взаимодействием со многими лекарственными препаратами,

Таблица 3
Алгоритм стартового лечения варфарином

Дни	МНО (в 9.00-10.00)	Дозы варфарина мг/сут (прием в 17-19 часов)	Комментарии
1-й день	Исходное МНО	2,5-5	
3-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	5,0 2,5-3,75 1,25-2,5	*
5-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	7,5 6,25 2,5-5,0	*
7-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,5 >2,5	7,5 5-7,5 2,5-5,0 2,5	
14-й день	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,4 2,5-3,5 >3,5	7,5-8,75 7,5 5-6,25 1,25-5	*
месяц	<1,5 1,5-1,9 2,0-2,4 2,5-3,5 >3,5	7,5-10 5,0-7,5 2,5-7,5 1,25-5	**

Примечание: * при хорошей переносимости и отсутствии геморрагических осложнений уменьшить дозу на 10%; ** уменьшить дозу на 20%.

которые могут как усиливать, так и ослаблять антикоагулянтное действие.

При МНО менее 1,5 доза увеличивается на 10-20%, при МНО от 1,5-1,9 – на 5-10%, при МНО от 2,0-3,0 – доза не меняется; при МНО от 3,1 до 3,9 – снижается на 5-10%, при МНО от 4,0-4,9 необходимо пропустить прием препарата на 1-2 дня и последующую дозу уменьшить на 10%, при МНО >6,0 – пропустить прием препарата в течение 2-х дней с уменьшением дозы на 15% и дальнейшей ее коррекцией каждые три дня до получения уровня МНО дважды в терапевтическом диапазоне (табл.3). При терапевтическом уровне МНО (2,0-3,0) достигается оптимальное соотношение профилактики тромбозов и риска кровотечений. Имеется наличие прямой зависимости развития кровотечений от интенсивности антикоагуляции: опасно повышение МНО выше 4,0.

У больных с кровотечениями имеют место более высокие средние и максимальные значения МНО, а также чаще регистрируется бессимптомное повышение МНО, отмечается разброс значений МНО от измерения к измерению. Нестабильная антикоагуляция рано или поздно проявляется у больных кровотечением, кроме того, необходимо исключить повышенную чувствительность к факторам, усиливающим антикоагуляцию (злоупотребление алкоголем,

самостоятельный прием НПВС и др. препаратов). В части случаев кровотечения возникают на фоне адекватной антикоагуляции, т.е. не все случаи развития геморрагических осложнений можно объяснить повышением уровня антикоагуляции. Фактором, способствующим развитию кровотечений, является прием пациентом более трех классов сердечно-сосудистых препаратов одновременно, что, вероятнее всего, обусловлено невозможностью прогнозировать взаимодействие нескольких групп лекарственных препаратов.

Комбинация варфарина и аспирина снижает риск развития системных эмболий, но способствует некоторому увеличению геморрагических осложнений. Необходимо сокращать дозу варфарина у бессимптомных пациентов, имеющих МНО >3,3 или увеличенный риск кровотечений; при умеренно увеличенном МНО избегать уменьшения дозы варфарина больше, чем на 20%; для оценки переносимости варфарина, выраженности побочных эффектов ежемесячно определять клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели крови (АСТ, АЛТ, гГТТ, креатинин, мочевины), коагулологические показатели крови, МНО.

Максимальная частота геморрагических осложнений регистрируется в 1-й месяц терапии, причем за первые полгода происходит 3/4 всех геморрагий, зафиксированных в течение года, что, вероятно, связано с передозировкой варфарина в начале терапии при подборе дозы препарата.

К угрожающим жизни кровотечениям относят: внутричерепное кровоизлияние, а также кровотечения, сопровождающиеся большой кровопотерей (Нт менее 20%), которые приводят к необратимым состояниям - инсульт, инфаркт миокарда и др. Серьезными кровотечениями считают желудочно-кишечные, выраженную гематурию, кровохарканье.

К малым кровотечениям относят: носовые, геморроидальные кровотечения, кровоточивость десен, микрогематурию, подкожные гематомы, симптоматическую анемию, хронические кровопотери. Учитывают факторы, повышающие риск кровотечений: возраст больных, интенсивность антикоагуляции, сопутствующую терапию.

Предикторами развития кровотечений при длительной терапии варфарином является одновременный прием больным трех и более лекарств, бессимптомное повышение МНО более 4,0 и широкий разброс его значений (величина σ – среднее квадратическое отклонение показателя МНО >1). Первые месяцы лечения обычно сопряжены с большим риском кровотечений (до 3%) вследствие неустойчивого уровня коагуляции при подборе дозы препарата.

При кровотечении следует отменить препарат и немедленно приступить к внутривенному введению ви-

тамина К (конаксион) в дозе 5-10 мг со скоростью 1 мг/мин [23]. Нормализация ПВ происходит в течение 6 часов. В последующие дни витамин К назначается по 5 мг. С целью профилактики кровотечений витамин К (фитоменадион) назначают внутрь по 1-2 мг. Также назначают препараты группы витамина Р, аскорбиновую кислоту, при массивных кровотечениях вводят свежзамороженную плазму (75-150 мл).

Передозировка. Оптимальный уровень лечения лежит на границе развития кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурию, кровоточивость десен и т.п., если он не имеет «местных» причин для кровотечения, например, мочекаменную болезнь, серьезной опасности от такого кровотечения нет до тех пор, пока протромбиновое время составляет более 5%. В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок.

Антидот. В случае значительного кровотечения можно назначить небольшие дозы витамина К до восстановления коагулянтной активности. При жизнеугрожающих кровотечениях необходимо немедленное переливание концентрата факторов протромбинового комплекса или свежзамороженной плазмы, или цельной крови.

Таким образом, непрямыми антикоагулянтами являются препаратами выбора в профилактике и лечении тромботических и тромбоемболических осложнений, требуют строгого лабораторного контроля состояния свертываемости крови (МНО ежемесячно), назначаются по индивидуальным схемам с учетом особенностей организма, течения патологического процесса, а также реакции на тот или иной препарат. Преимущество варфарина перед другими ОАК обусловлено его более низкой токсичностью и длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ 30-80 часов), что обеспечивает оптимальную продолжительность антикоагулянтного эффекта и возможность однократного приема препарата. С увеличением возраста пациента отмечается изменение антикоагулянтной активности варфарина, что связано с количеством и употреблением других лекарственных препаратов, с их взаимодействием, с ослаблением ферментативных систем и реакции организма, вследствие чего замедляется абсорбция ЖКТ, нарушается связь с белками, снижается скорость биотрансформации препаратов в печени. В результате чаще развиваются побочные эффекты, выше риск передозировки непрямыми антикоагулянтами. Тяжелые тромбоемболии связаны с колебаниями индивидуального МНО около средних значений: при $MNO < 2$, риск повторных ИИ существенно увеличивается.

Пациентам с ОКС, мерцательной аритмией, инфарктом миокарда и заболеваниями периферических артерий следует отдавать предпочтение варфарину и его комбинации с аспирином при высоком риске раз-

вития тромбоемболий. Необходимо определение исходных показателей системы гемостаза для оценки риска осложнений и выбора индивидуальной тактики лечения. Больным с высоким риском ТЭО показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Больным с механическими ИКС - пожизненная терапия с целью профилактики ТЭ, источником которых является тромбированная поверхность протеза клапана. У больных, перенесших венозный тромбоз, длительность терапии зависит от соотношения риска повторных эпизодов и геморрагических осложнений (от 3 до 6 мес.), а в ряде случаев продолжается пожизненно.

Выводы

1. Варфарин является эффективным препаратом для профилактики тромбозов, обладает управляемым уровнем гипокоагуляции (минимизация возможности геморрагических осложнений при редком лабораторном контроле – определение МНО ежемесячно). Различное отношение доза/эффект конкретного больного, отличия в фармакокинетике (всасывание, метаболизм, клиренс) и фармакодинамике (реакция со стороны системы свертывания) требует учета возраста, исходного состояния гемостаза, взаимодействия варфарина с другими лекарственными средствами, влияющими на его антикоагулянтную активность.

2. Средняя доза варфарина, обеспечивающая терапевтические значения МНО, а также частота возникновения побочных эффектов связаны с возрастными особенностями пациентов – тенденция увеличения малых геморрагий. У пациентов до 65 лет достижение оптимальной гипокоагуляции наблюдается на 7-14 день, старше 65 лет – на 14-21 день терапии варфарином. Стартовая доза варфарина зависит от возраста, цели назначения, необходимости комбинации его с дезагрегантами.

3. Комбинированная терапия (варфарин+аспирин) наиболее эффективна у больных с высоким риском тромбообразования и угрозой ишемических событий ($PrC < 0,7$, $RФМК > 4$ г %, $САТ > 3,5$ отн.ед., повышение фибриногена, С-РБ, наличие факторов риска ≥ 2), имеет преимущества у больных с инфарктом миокарда при отсутствии разницы в числе серьезных геморрагических осложнений. Длительный прием не сопровождается значимым возрастанием частоты геморрагий.

4. У больных с неклапанной фибрилляцией предсердий достоверными факторами риска ишемических кардиоэмболических нарушений мозгового кровообращения являются: снижение фракции выброса менее 50%, наличие в анамнезе ТЭЛА и/или тромбоза глубоких вен. С целью профилактики ТЭО необходим постоянный прием варфарина.

5. Терапия варфарином под контролем МНО обеспечивает предупреждение рецидивов венозных тромбозов в 100% случаев. Последствия ТГВ и ТЭЛА жизнеопасны и включают инвалидизирующие проявления хронической легочной гипертензии, посттромбофлебитического синдрома, высокий риск рецидивов и определяют необходимость длительного применения высоких доз антикоагулянтов, что сопряжено с опасностью геморрагических осложнений, поэтому требуют оценки угрозы развития ТГВ и ТЭЛА и отношения «польза-риск» при профилактическом назначении варфарина.

6. Риск артериальных тромбозов повышен у больных с обширным или передним инфарктом миокарда, тромбом в полости левого желудочка, сохраняющейся МА и трепетанием предсердий. Для профи-

лактики этого осложнения в ранние сроки инфаркта миокарда (как минимум в первые 48 час.) проводится постоянная в/в инфузия гепарина, затем индивидуально для каждого больного принимается решение о продолжении п/к введения гепарина, назначении варфарина или продолжении приема аспирина. При наличии тромба в полости левого желудочка после гепаринотерапии показан прием варфарина в течение 3-6 месяцев (МНО $2,5 \pm 0,03$), при этом гепарин отменяют не ранее, чем достигнуты терапевтические значения МНО, которые должны сохраняться при повторном определении с интервалом как минимум в 24 часа.

7. Необходимо учитывать, что около 20% больных могут быть резистентны к варфарину и для достижения терапевтического уровня МНО им требуются большие дозы препарата.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.-М.: Ньюдиамед-АО.- 2001.- С.296.
2. Бокарев И.Н., Козлова Т.В. Принципы рациональной терапии оральных антикоагулянтами // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000.- №4(4). - С.16-22.
3. Вавилова Т.В., Кадинская М.И. Контроль качества лабораторных коагулологических исследований - путь к объективной оценке состояния системы гемостаза //Лабораторные аспекты диагностики нарушений гемостаза. СПб. — 1998.-С.69-75.
4. Лечение оральными антикоагулянтами. Проект рекомендации: Материалы УП Национальной конференции «Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза». //Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов.-2002.- №1. Приложение 1.-С.5-21.
5. Методические рекомендации. Лечение оральными антикоагулянтами/ Под ред. проф. Лазебника Л.Б. и проф. Бокарева И.Н. Москва.2003.
6. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. /Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва.- 1999.-С. 296-299.
7. Тараненко И.А., Момот А.П. Лабораторный контроль за терапией антикоагулянтами непрямого действия при исследовании капиллярной крови/ Современные методы диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новосибирск — 2001.- С.164.
8. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis // JAMA.1999.-V.282.- P.2058-2067.
9. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction // Lancet.1994.-V.343.-P.499-503.
10. Altman R., Rouvier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant // Circulation.- 1996; 94: 2113-2116.
11. Choonara I.A., Malia R.G., Haynes B.P. et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin //Br J Clin Pharmacol.- 1988; 25: 1-7.
12. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction // Lancet.-1997.-V.350.- P.389-396.
13. Eckman M.H., Levine H.J., Pauker S.G. Effect of laboratory variation in the prothrombin-time ratio on the results of oral anticoagulant therapy. //N.Engl.J.Med.-1999; 329: 696-702.
14. Harrison L., Johnston M., Massicotte M.P. et al. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy //Ann. Intern. Med.-1997.- V.126.- P.133-136.
15. Huller M., Abdelnoor M., Smith P. et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction // N. Engl. J. Med.- 2002;347: 964-974.
16. Levine M.N., Hirsh J., Gent M. et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis //Thromb. Haemat.-1995.-V.74.- P. 606-611.
17. Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M. et al. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke //N. Engl. J. Med. -2001.- V.345.- P.1444-1451.
18. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study // Lancet. 1994.- V.343.-P.687-691.
19. Turpie A. G. Antithrombotic therapy following heart valve replacement // Thromb Haemost 1997, 78(1): p.382-385.
20. The Veterans Administration Cooperative Study Program Trial. Combination, hemotherapy and mortality prevention (CHAMP) rates of major hemorrhage. Poster presented at: 39th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; March 12-17, 2000. Anaheim, CA, 2000.
21. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease at increased risk. The medical research council's general practice research framework // Lancet 1998; 351:233-41.
22. Turpie A.G. Anticoagulants in acute coronary syndromes // Am J. Cardiol, 1999 Sep 2, 84(5A), 2M-6M.
23. White R.H., Mc Kittrick T, Takakuwa J, et a. Management and prognosis in life - treating, bleeding during warfarin therapy //Arch intern Med.- 1996.-V.156.- P.1197-1201.

Поступила 20/02-2007