

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА

Подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, г. Москва

Признание атеротромбоза основной патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, успехи в изучении молекулярных механизмов тромбообразования оказали влияние на развитие антитромботической терапии и способствовали появлению новых препаратов. Современные антитромботические препараты воздействуют на процесс свёртывания крови, подавляя функцию тромбоцитов и угнетая каскад коагуляции, а также способны разрушать сформировавшиеся тромбы и восстанавливать проходимость артерий.

Данные рекомендации посвящены антитромботической терапии стабильных клинических ситуаций, связанных с атеротромбозом, и адресованы практическим врачам, ежедневно контактирующим с пациентами, страдающими хроническими формами ишемической болезни сердца, мерцательной аритмией, а также постоянно увеличивающимся контингентом больных, подвергнутых инвазивному лечению ИБС. В основе рекомендаций лежат принципы медицины доказательств, рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных мерцательной аритмией, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии АССР (American College of Chest Physicians), опубликованные в июне 2008 года. Данные рекомендации находятся в соответствии с опубликованными рекомендациями ВНОК по лечению пациентов с острыми коронарными синдромами и стабильной стенокардией.

1. Что такое атеротромбоз, его клинические проявления. Антитромботическая терапия как компонент патогенетического лечения атеротромбоза.

Понятие атеротромбоза сформировалось в результате достаточного количества доказательств тому, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на её повреждённой поверхности тесно связаны друг с другом. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбом различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тром-

ба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности, при коронарной локализации атеротромбоза — проявлениям ишемической болезни сердца — от стабильных форм до острых коронарных синдромов (ОКС), при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, — симптомам перемежающейся хромоты.

Атеротромбоз — не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Стабильные формы его проявлений (например, стенокардия напряжения или перемежающаяся хромота) связаны с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, постепенно суживающей просвет артерии. Пока сохранены покрывающая и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза

носят стабильный характер, однако, при появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Появление на поверхности атеромы тромба, размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создаёт условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании тромба развивается окклюзия артерии, что может завершиться развитием инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гангрены нижней конечности.

Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Об этом свидетельствует факт обнаружения фибрина и скопления тромбоцитов в самой атероме. Считается, что появление микротрещин и других повреждений монослоя эндотелия сопровождается образованием первичной «тромбоцитарной пробки» и фибрина, предназначенных для прикрытия образовавшегося дефекта впредь до разрастания соединительной ткани.

Тромбообразование на поверхности повреждённой атеромы происходит за счёт активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. По современному представлению активация тромбоцитов начинается с их адгезии (приклеивания) к повреждённому деэндоотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация (склеивание) с формированием т.н. первичных тромбоцитарных «пробок». Тромбоцитарные тромбы непрочные и легко «размываются» потоком крови и могут быть причиной микрососудистой обструкции.

Активация каскада коагуляции связана с экспозицией на поверхности атеромы тканевого фактора, содержащегося, наряду с холестерином и его эфирами, в макрофагах атеросклеротической бляшки. Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин — ключевой фермент свёртывания крови.

В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад ко-

агуляции, представляются теоретически обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

2. Препараты, подавляющие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции

С позиций медицины доказательств у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза доказана эффективность нижеперечисленных антитромбоцитарных препаратов: аспирин, клопидогреля, тиклопидина и комбинации медленно освобождающейся формы дипиридамола и аспирин, а также антагониста витамина К — варфарина.

2.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота) эффективный антитромботический препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 — индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Назначение аспирина позволяет на 15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и на 30% частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Тромбоциты — безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность её ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также лишь 10% ежедневное обновление пула тромбоцитов приводит к тому, что блокада синтеза тромбоксана на терапии аспирином сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (в течение 7-10 дней).

Циклооксигеназа имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50-100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления.

Для осуществления противовоспалительного (ЦОГ-2 зависимого) эффекта требуются значительно большие дозы аспирина, нежели для ингибирования функции тромбоцитов. Это связано с одной стороны с меньшей чувствительностью ЦОГ-2 к аспирину, а с другой с более коротким действием аспирина на

ЦОГ-2 в лейкоцитах, вследствие возможности ресинтеза ЦОГ-2 в период жизни лейкоцитов в кровотоке.

Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простаглицлин — важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия аспирина на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как эффекты аспирина на образование простаглицлина осуществляются за счёт ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Малые и даже средние дозы аспирина, при достаточном эффекте на образование тромбоксана, минимально угнетают синтез простаглицлина — как за счёт возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к аспирину.

Имеются доказательства тому, что приём препаратов — ингибирующих ЦОГ-2, в два-три раза увеличивает риск сосудистых эпизодов, а назначение традиционных НПВС также ассоциируется с увеличением риска сосудистых событий, что связано с уменьшением образования простаглицлина.

Аспирин быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, его $T_{1/2}$ в кровотоке — составляет всего 15-20 минут. Концентрация аспирина в плазме достигает пика через 30-40 минут, а подавление функции тромбоцитов через час после приёма. У широко используемых в последние годы кишечнорастворимых форм аспирина всасывание замедленно и пиковая концентрация в плазме наступает лишь через 3-4 часа.

Аспирин снижает частоту инфаркта миокарда (ИМ) и /или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с наличием и без зубца Q, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), после аортокоронарного шунтирования (АКШ), у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказана эффективность комбинации аспирина с другими антиагрегантами:

1. аспирин + дипиридамо́л у больных с ишемическим инсультом атеротромботической природы;
2. малые дозы аспирина + гепарин у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом;
3. аспирин + клопидогрель — профилактика тромбоза стента у пациентов, подвергнутых ЧКВ, а также у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда;
4. аспирин + варфарин профилактика тромбоэмболии и сосудистой смерти у больных с механическими протезами клапанов сердца.

Аспирин немного увеличивает риск внутричерепных геморрагий, однако его положительное влияние в отношении профилактики ишемического инсульта (ИИ) у больных высокого риска, несомненно, превалирует.

Эффективность аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана для широкого диапазона доз: от 30-50 мг до 1000-1500 мг и нет оснований полагать, что антитромботический эффект малых доз (50-100 мг в день) уступает эффекту больших (650-1500 мг/день). При использовании малых доз действие аспирина на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина. Кроме этого, при использовании малых доз аспирина в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и простаглицдина E_2 слизистой желудка, что может ослаблять его местный ультраструктурный эффект.

В последние годы был выявлен феномен, получивший название «аспиринорезистентность», подразумевающий отсутствие снижения синтеза тромбоксана на терапии аспирином. Клиническое значение данного феномена до конца не изучено, стандартизованного теста по выявлению «аспиринорезистентных» пациентов, который можно было бы рекомендовать в широкую практику, в настоящее время нет. Аспирин должен назначаться с учётом клинических показаний и противопоказаний.

2.2 Дипиридамо́л — представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилати-

рующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах ц-АМФ за счёт ингибирования фосфодиэстеразы — фермента, превращающего ц-АМФ в 5^1 -АМФ, второй с блокадой захвата аденозина, и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамола с улучшенной биодоступностью в комбинации с малыми дозами аспирина, данная лекарственная форма одобрена FDA в США и зарегистрирована в РФ.

Дипиридамола выводится с желчью. Период полужизни составляет около 10 часов, поэтому его принимают дважды в день. Результаты исследований ESPS-2, ESPRIT показали эффективность комбинации дипиридамола (форма с модифицированным освобождением) и малых доз аспирина у больных с ишемической болезнью мозга.

У коронарных больных с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием. Исследований, показавших эффективность дипиридамола у больных ИБС нет.

2.3. Производные тиенопиридина. Тиклопидин и Клопидогрель относятся к производным тиенопиридина, механизм действия которых связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Оба препарата превращаются в печени в активные метаболиты. Тромбоциты имеют три вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал $P2X_1$, связанный с G-белком рецептор $P2U_1$ и изученный в меньшей степени рецептор $P2U_{12}$. Тиклопидин и клопидогрель необратимо модифицируют $P2U_{12}$ рецептор, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты.

Тиклопидин — эффективное антитромботическое средство, но обладающее нежелательными побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии и нейтропении. На терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры.

Клопидогрель, созданный тем же разработчиком, что и тиклопидин, имеет лучший профиль безопасности и, практически, заменил последний в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрель быстро всасывается и превращается в активный метаболит — SR 26334 с периодом выведения из плазмы равным 8 часам. Начало действия у клопидогреля наступает быстрее, чем у тиклопидина. Так, при использовании нагрузочной дозы в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает пика через 48 часов. Подавление АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов зависит от дозы клопидогреля, после приёма первой дозы агрегация тромбоцитов подавляется на 40%. На фоне регулярного приёма препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается, а через 7 дней после отмены препарата полностью исчезает.

Величина нагрузочной дозы клопидогреля окончательно не установлена и составляет 300–600 мг, поддерживающая доза в большинстве случаев составляет 75 мг, однако в ряде случаев она может быть увеличена до 150 мг в сутки. Известны случаи значительной индивидуальной вариабельности подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогреле. Три самостоятельных исследования обнаружили, что одновременное с клопидогрелем назначение липофильных статинов (аторвастатина и симвастатина), которые метаболизируются с помощью того же, что и клопидогрель цитохрома P3A4, может влиять на способность последнего подавлять функцию тромбоцитов.

Клопидогрель сравнивался с аспирином в исследовании CAPRIE и показал большую эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой).

Комбинация клопидогреля с аспирином оказалась эффективной при острых коронарных синдромах и чрескожных коронарных вмешательствах. Однако, комбинация клопидогреля с аспирином не обнаружила преимуществ по сравнению с монотерапией клопидогрелем у пациентов, перенесших ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения. Комбинация клопидогреля с аспирином не обнаружила преимуществ по сравнению с аспирином у больных с высоким риском атеротромботических событий и по сравнению с варфарином, в отношении профилактики системных эмболий, у пациентов с мерцательной аритмией.

2.4. Антагонисты витамина К

Варфарин относится к антагонистам витамина К (АВК), называемым также непрямыми антикоагулянтами. Известны две группы АВК: производные индандиона (к которым относится фенилин) и кумарина. К кумариновым производным относятся зарегистрированные в нашей стране аценокумарол (Синкумар) и варфарин (Варфарин Никомед, Варфарекс Гриндекс, Мареван Орион).

Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: (S)- и (R)- варфарина. Клинический эффект варфарина в большей степени зависит от (S)- варфарина, который в 3-5 раз фармакологически более активен, чем (R)- варфарин. (S)- варфарин метаболизируется посредством изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), R-варфарин — посредством CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2. Таким образом, ключевым ферментом биотрансформации варфарина можно считать именно CYP2C9. Молекулой- мишенью для АВК является субъединица 1 витамин К-эпоксид редуктазного комплекса (витамин К-эпоксидредуктаза, VKORC1). С помощью витамин К-эпоксидредуктаза происходит превращение витамин К-эпоксида в его активную форму (витамин К-гидрохинон), которая является кофактором для реакции карбоксилирования, необходимой для синтеза полноценных витамин К-зависимых факторов свертывания.

После приема внутрь производные кумарина абсорбируются в желудке и тощей кишке, при этом изменение кишечной бактериальной

флоры, синтезирующей витамин К, как в результате эндогенных причин, так и при приеме лекарств, оказывает антагонистическое действие в отношении антикоагулянтного эффекта кумаринов.

После всасывания производные кумарина прочно и обратимо связываются с плазменным альбумином. Препарат, связанный с альбумином, не попадает в печень, достигает с кровотоком почек и фильтруется клубочками. На превращения витамина К в печени оказывают влияние молекулы свободного кумарина.

Начало действия АВК наступает через 12-72 часа. Антикоагулянтный эффект реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования витамин К-зависимых факторов свертывания — протромбина (II), VII, IX и X факторов. При терапии АВК факторы свертывания крови, секретируемые гепатоцитами, содержат сниженное количество остатков γ-карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA — белки, образующиеся при дефиците витамина К). Они обладают сниженной способностью к активации в Ca²⁺-зависимых реакциях системы свертывания крови, что приводит к развиту состоянию гипокоагуляции.

Антагонисты витамина К уменьшают образование в печени белков противосвертывающей системы — протеинов С и S. При этом снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С опережает снижение содержания трёх витамин К зависимых факторов свертывания (II, IX и X факторов). Высокие стартовые дозы варфарина (10 мг и более) приводят к быстрому снижению протеина С, что может послужить причиной тромботических осложнений. Варфарин не является препаратом для создания быстрого антикоагуляционного эффекта, с этой целью следует использовать парентеральные антикоагулянты. У больных высокого риска тромбозомболических осложнений варфарин следует назначать на фоне гепаринотерапии, который в период насыщения варфарином создаст необходимый антикоагуляционный эффект.

Элиминация неизмененного препарата осуществляется через печень, а метаболитов — че-

рез почки. Для варфарина характерно наличие энтеропеченочной рециркуляции и период его полужизни составляет 40-50 часов. Пик действия у варфарина наступает на 3-6-й день, продолжительность эффекта — 36-72 часа, максимально до 5 дней. Действие АВК сохраняется в течение некоторого времени после отмены препарата.

На сегодняшний день единственно возможным способом контроля терапии АВК является протромбиновый тест, с представлением результатов в виде Международного нормализованного отношения (МНО).

Протромбиновый тест моделирует часть физиологических реакций активации системы свертывания крови. Методика его выполнения была предложена *Quick A.J. и соавт.* в 1935 г. и состоит в определении времени свертывания цитратной плазмы после добавления тромбопластина и ионов Ca^{2+} . Чувствительность тромбопластинов зависит от способа их производства и различается у тромбопластинов разных фирм. Система МНО утверждена ВОЗ для стандартизации протромбинового теста и позволяет учесть характеристики разных используемых тромбопластинов, выраженные в так называемом международном индексе чувствительности тромбопластина. Величина МНО в норме равна 1,0, его значения возрастают на терапии АВК, для большинства клинических ситуаций терапевтический диапазон МНО от 2,0 до 3,0.

3. Антитромботическая терапия при стабильных проявлениях атеротромбоза

3.1 Антитромботическая терапия у больных ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией

Всем больным со стабильной стенокардией при отсутствии абсолютных противопоказаний (желудочно-кишечное кровотечение, аллергия к аспирину) рекомендован неограниченно долгий приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.

У больных стабильной стенокардией клопидогрель в суточной дозе 75 мг может быть альтернативой аспирину при наличии противопоказаний к его приёму.

3.2. Антитромботическая терапия у больных, перенесших острые коронарные синдромы

3.2.1. Больным, перенесшим острые коронарные синдромы с наличием и без подъёма сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.

3.2.2. Больным, перенесшим ОКС с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, независимо от того проводилась ли им тромболитическая терапия, рекомендуется продолжить приём клопидогреля в течение 2-4-х недель в суточной дозе 75 мг. Имеются данные о целесообразности продления терапии клопидогрелем в течение 12 месяцев.

3.2.3. Больным, перенесшим ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется комбинация аспирина (75-100 мг в день) и клопидогреля (75 мг в день) в течение 12 месяцев.

3.2.4. Больным, перенесшим ИМ с дополнительными факторами риска тромботических эпизодов (обширный передний ИМ, наличие ХСН, тромб в полости сердца, мерцательная аритмия, тромбоэмболии в анамнезе), целесообразна комбинация антагонистов витамина К (МНО 2,0-3,0) с малыми дозами аспирина (не более 100 мг в день) по меньшей мере в течение трёх месяцев после ИМ.

3.3 Антитромботическая терапия у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)

3.3.1. Всем пациентам, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (баллонная ангиопластика и/или стентирование) рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.

3.3.2. У пациентов с установленным металлическим (без лекарственного покрытия) стентом рекомендуется комбинация аспирина с клопидогрелем, так как она эффективнее монотерапии аспирином в отношении развития тромбоза и рестеноза стента.

3.3.3. Длительность приёма комбинации аспирина (75-100 мг в сутки) и клопидогреля (75 мг в сутки) составляет 12 месяцев.

3.3.4. У пациентов с установленным стентом с лекарственным покрытием длительность

приёма комбинации аспирина (75-100 мг в сутки) и клопидогреля (75 мг в сутки) составляет 12 месяцев. Результаты немногочисленных наблюдательных исследований показали, что при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия может быть продолжена, однако её длительность не определена.

3.3.5. Для пациентов с установленным стентом и имеющих абсолютные показания к приёму антагонистов витамина К предлагается использовать тройную антитромботическую терапию: варфарин (целевое МНО=2,0) + аспирин 75 мг + клопидогрель 75 мг в день. В случае установки непокрытого стента длительность приёма клопидогреля составляет 4 недели, а при установке стента с лекарственным покрытием — 1 год.

3.3.6. У пациентов, перенесших стентирование, рекомендуется использовать клопидогрель, а не тиклопидин.

3.3.7. У пациентов, страдающих непереносимостью аспирина и перенесших ЧКВ, назначение тииенопиридинов предпочтительней, чем назначение дипиридамола.

3.3.8. У пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии иных абсолютных показаний, применение антагонистов витамина К не рекомендовано.

3.4. Антитромботическая терапия у больных, перенесших операцию аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования.

3.4.1. Всем пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ) рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг. Существует мнение, что терапию аспирином лучше начинать после операции.

3.4.2. У пациентов, перенесших АКШ, не рекомендуется к аспирину добавлять дипиридамола.

3.4.3. У больных, перенесших АКШ и имеющих аллергию к аспирину, в качестве антиагреганта рекомендуется назначение клопидогреля. Нагрузочная доза в 300 мг через 6 часов после операции, а затем 75 мг в день неограниченно долго.

3.4.4. Существует мнение экспертов, что у больных, подвергнутых АКШ в связи с острым

коронарным синдромом без подъёма ST, к постоянному приёму аспирина следует добавить клопидогрель в дозе 75 мг в сутки на период от 9 до 12 месяцев.

3.4.5. У пациентов, имеющих показания к АКШ и постоянно получающих клопидогрель в связи с острым коронарным синдромом, его следует отменить за 5 дней до предполагаемой операции.

3.4.6. У пациентов, перенесших АКШ при отсутствии других показаний, применение антагонистов витамина К не рекомендовано.

3.4.7. У пациентов, перенесших АКШ и имеющих показания к назначению антагонистов витамина К (например, искусственные клапаны сердца) предлагается использовать комбинацию аспирина и антагонистов витамина К.

3.4.8. Всем пациентам, перенесшим маммарокоронарное шунтирование (МКШ), рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-162 мг.

3.4.9. У пациентов, перенесших МКШ при отсутствии других показаний, применение антагонистов витамина К не рекомендовано.

3.5. Антитромботическая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

3.5.1. У больных с хронической сердечной недостаточностью, сочетающейся с наличием постоянной или пароксизмальной формами мерцательной аритмии и отсутствием противопоказаний, рекомендована терапия антагонистами витамина К (МНО 2,0-3,0).

3.5.2. Антагонисты витамина К рекомендованы также больным с хронической сердечной недостаточностью, имеющим тромб в полостях сердца или эпизод системной тромбоэмболии в анамнезе.

3.5.3. Антитромбоцитарные препараты уступают варфарину в снижении риска тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией.

3.5.4. Объединённый анализ двух небольших исследований, сравнивших эффективность варфарина и аспирина у больных ХСН, выявил, что риск госпитализаций больных в связи с усугуб-

лением симптомов ХСН был выше у пациентов, принимавших аспирин.

3.5.5. Нет доказательств тому, что назначение антитромбоцитарных препаратов снижает сердечно-сосудистый риск у больных ХСН.

3.6. Анти тромботическая терапия у больных артериальной гипертонией

3.6.1. Больным с артериальной гипертонией, перенесшим сердечно-сосудистые события, следует назначать анти тромбоцитарные препараты (аспирин 75-100 мг/сут) при условии отсутствия чрезмерного риска кровотечений.

3.6.2. Возможность назначения малых доз аспирина следует также рассмотреть у больных артериальной гипертонией, не переносивших ССЭ, если они старше 50 лет и у них умеренно повышен креатинин или имеется высокий риск ССЭ. Во всех этих случаях при назначении аспирина снижение риска развития инфаркта миокарда превышает риск кровотечений.

3.6.3. В целях снижения риска геморрагического инсульта анти тромбоцитарную терапию следует начинать после стабилизации уровня артериального давления.

3.7. Анти тромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией

В основе анти тромботической терапии у больных мерцательной аритмией (МА) лежит оценка риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Данные о тромбоэмболиях у пациентов, вошедших в группы контроля исследований, посвящённых изучению эффективности анти тромботической терапии у больных МА, послужили основой для выявления у них факторов риска ишемического инсульта. Факторы риска сформулированы в таблице 1.

На основе факторов риска создана удобная шкала, позволяющая врачу оценить риск ишемического инсульта у каждого пациента с мерцательной аритмией. Шкала получила название CHADS₂. Каждая буква данной аббревиатуры соответствует английскому названию одного из факторов риска. Сумма баллов складывается из

Таблица 1

Факторы, повышающие риск ишемического инсульта и системных эмболий у больных мерцательной аритмией (рекомендации по лечению больных мерцательной аритмией АСС/АНА/ESC 2001)

Фактор	Относительный риск по сравнению с больными без фактора риска
Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2,5
Артериальная гипертония	1,6
Хроническая сердечная недостаточность	1,4
Пожилыи возраст	1,4
Сахарный диабет	1,7
Ишемическая болезнь сердца	1,5

«стоимости» каждого фактора риска. Все факторы, за исключением перенесенного инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения оцениваются в один балл, а последний в два балла. Оценив сумму баллов у каждого пациента с мерцательной аритмией, врач легко может сориентироваться в риске развития у него инсульта в течение года и принять решение о необходимости адекватной анти тромботической терапии.

Последний консенсус, подписанный в 2006 году тремя ведущими мировыми кардиологическими обществами (Американская ассоциация сердца, Американский колледж кардиологов и Европейское общество кардиологов) создал рекомендации для всех возможных больных с МА. Все факторы риска разделены на три категории: слабые или менее значимые, факторы риска средней значимости и факторы, ассоциированные с высоким риском тромбоэмболий (см. табл. 2).

Для большинства больных МА варфарин является препаратом выбора для профилактики инсульта, назначение аспирина возможно только при отсутствии каких либо факторов риска, либо при наличии у больного не более одного фактора риска средней значимости (см. табл.2).

Таблица 2

Антитромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией (рекомендации ACC/AHA/ESC 2006)

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет ФР	Аспирин 81-325 мг	
1ФР средней значимости	Аспирин 81-325 мг/день или варфарин (МНО 2,0-3,0, цель — 2,5)	
1ФР высокой значимости или ≥ 1 ФР средней значимости	Варфарин (МНО 2,0-3,0, цель — 2,5)	
Менее значимые или «слабые» ФР	ФР средней значимости	ФР высокой значимости
• Женский пол • Возраст 65-74 лет • ИБС • Тиреотоксикоз	• Возраст ≥ 75 лет • АГ • ХСН • ФВ $\leq 35\%$ • СД	• ИИ/ПНМК/СЭ в анамнезе • Митральный стеноз • Протезированные клапаны*

Примечание. * — в случае механических протезов целевое МНО $> 2,5$

Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией

3.7.1. Антитромботическая терапия для профилактики инсульта рекомендована всем больным с мерцательной аритмией за исключением пациентов с идиопатической формой МА, не имеющих заболевания сердца, а также пациентов имеющих абсолютные противопоказания.

3.7.2. Выбор антитромботического препарата для профилактики инсульта у больных МА осуществляется на основе оценки риска инсульта и геморрагических осложнений у конкретного пациента.

3.7.3. У больных МА, имеющих высокий риск инсульта, определяющийся наличием хотя бы одного ФР высокой значимости (ишемический инсульт/ПНМК в анамнезе, митральный стеноз, механические протезы клапанов сердца) рекомендована неопределённо долгая терапия антагонистами витамина К (варфарином) со значениями МНО в диапазоне 2,0-3,0.

3.7.4. У больных МА, имеющих не менее одного фактора риска средней значимости (возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка с фракцией выброса не более 35%), показана неопределённо долгая терапия антагонистами витамина К (варфарином) со значениями МНО в диапазоне 2,0-3,0.

3.7.5. Контроль за подобранной дозой АВК (определение МНО) в начале терапии осуществляется еженедельно, после достижения стабильного уровня антикоагуляции — один раз в месяц.

3.7.6. Аспирин в суточной дозе 81-325 мг рекомендован больным МА с низким риском развития ишемического инсульта (не имеющим факторов риска ишемического инсульта).

3.7.7. У больных МА и механическими протезами клапанов сердца целевое значение МНО зависит от вида протеза, но не может быть меньше 2,5.

3.8.8. У больных с трепетанием предсердий антитромботическая терапия с целью профилактики инсульта проводится аналогично больным, имеющим мерцательную аритмию.

3.7.9. С целью первичной профилактики тромбоэмболий у больных МА с одним ФР средней значимости (возраст старше 75 лет (особенно у женщин), артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка с фракцией выброса не более 35%) альтернативой варфарину может быть аспирин. При выборе препарата учитываются риск кровотечений, возможность достижения устойчивой и безопасной антикоагуляции и предпочтения пациента. Однако, степень доказательности данной рекомендации уступает предыдущим.

3.7.10. При наличии у больного МА не менее одного из «слабых» факторов риска ИИ (возраст

65-74 лет, женский пол, ишемическая болезнь сердца) в качестве альтернативы варфарину может быть рассмотрен аспирин.

3.7.11. Выбор антитромботического препарата у больных с пароксизмальной и персистирующей формой мерцательной аритмии осуществляется аналогично больным с постоянной формой МА.

3.7.12. Потребность в антитромботической терапии у пациентов мерцательной аритмией должна регулярно пересматриваться, особенно, в связи с возникающими вновь показаниями и противопоказаниями у больного.

3.7.13. У больных пожилого возраста с риском геморрагических осложнений и наличием показаний к АВК с целью первичной профилактики инсульта и системных эмболий, целевые значения МНО, по мнению экспертов, могут быть снижены до 2,0 (терапевтический диапазон 1,6-2,5).

3.7.14. Тактика ведения больных МА, получающих варфарин и подвергнутых стентированию коронарных артерий, изложена в разделе, посвященном антитромботической терапии у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства.

3.8. Инвазивные вмешательства, у больных, длительно принимающих варфарин

У больных МА с низким риском тромбоэмболий (отсутствие факторов риска тромбоэмболических осложнений) варфарин может быть отменен на срок от 5 до 7 дней.

Инвазивное вмешательство можно безопасно проводить при значениях МНО $<1,5$. Если перед проведением вмешательства, несмотря на отмену варфарина, сохраняется МНО $\geq 1,5$, то в течение одного — двух дней перед вмешательством могут быть назначены небольшие дозы витамина К (2-3 мг *per os*).

После временной отмены АВК, в связи с инвазивным вмешательством, рекомендуется возобновить терапию варфарин через 12-24 часа после вмешательства или после достижения адекватного гемостаза.

В случае необходимости прервать терапию АВК у больных МА с высоким риском тромбоэмболий на период более 7 дней (например,

при плановом хирургическом вмешательстве) антагонисты витамина К следует заменить нефракционированным гепарином (НФГ) или низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в дозах, применяемых для лечения венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии. НФГ и НМГ имеют достаточно короткий период полужизни и их можно отменить непосредственно перед вмешательством, тем самым уменьшить длительность периода без антикоагулянтной терапии. Предпочтительней подкожное введение НМГ, особенно в случае амбулаторного ведения пациентов.

Для больных МА, имеющих средний риск тромбоэмболий, при переходе на парентеральные антикоагулянты можно использовать как терапевтические дозы НФГ или НМГ, так и профилактическую дозу НМГ.

Низкомолекулярный гепарин следует отменить за 24 часа до оперативного вмешательства, при этом при последней перед вмешательством инъекции лучше ввести половинную дозу препарата. При использовании НМГ необходимости в рутинном контроле активности против фактора Ха нет.

В случае перехода с варфарина на внутривенное введение НФГ его следует отменить не менее чем за 4 часа до вмешательства.

После малых хирургических вмешательств или после инвазивных процедур НМГ можно возобновить через 24 часа. После большого хирургического вмешательства или при повышенном риске кровотечения рекомендуется отложить возобновление терапии НМГ или НФГ на 48-72 часов для обеспечения адекватного гемостаза. В особых случаях, после индивидуальной оценки риска кровотечения и возможности осуществления адекватного гемостаза время возобновления терапии НМГ или НФГ может быть отложено на более длительный период.

Алгоритм возобновления терапии варфарин после инвазивного вмешательства представлен в табл. 3.

Существует мнение экспертов, что при проведении малых хирургических вмешательств (стоматологические, дерматологические, удаление катаракты) можно не отменять АВК на период вмешательства, однако это возможно в

Таблица 3

Алгоритм насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии

Назначить гепарин (нефракционированный или гепарин с низким молекулярным весом в лечебной дозе) + варфарин в дозе 5 мг в течение 2-х дней	
Измерить МНО на третий день	
МНО	Действие
< 1,8	• Продолжить гепарин в лечебной дозе • Увеличить дозу варфарина на 1/2 таблетки • Определить МНО через 1 день
1,8-2,0	• Продолжить гепарин в половинной лечебной дозе • Дозу варфарина не менять • Определить МНО на следующий день
2,0-3,0	• Отменить гепарин • Дозу варфарина не менять • Определить МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы АВК по стандартной схеме под контролем МНО

случае использования местно гемостатической губки и уверенности в обеспечении адекватного гемостаза. Тем не менее, по нашему мнению, более безопасным является отмена варфарина на 2-3 дня с возобновлением терапии сразу же после процедуры.

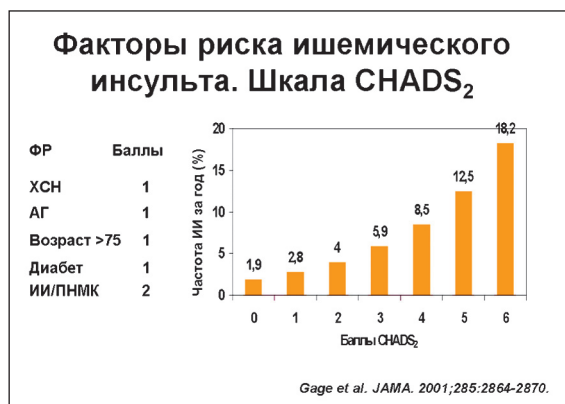
В случае проведения экстренного хирургического или инвазивного вмешательства

у больного, принимающего адекватную дозу АВК, рекомендуется назначить витамин К₁ (2,5-5мг) в/в или *per os*. Если существует необходимость в более быстром снижении МНО, показано введение свежезамороженной плазмы или концентрата протромбинового комплекса в сочетании с в/в введением небольших доз витамина К.

Литература

1. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 2375-2414.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008; 29: 2388-2442.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non- ST- segment elevation acute coronary syndrome 2008. Eur Heart J 2007; 28: 1598-1660.
4. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2008. Eur Heart J 2007; 28: 1462-1536.
5. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133 (Suppl): 67S-887S.

Приложения



ПЛАН ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА

Для верификации противопоказаний и уточнения состояния потенциальных источников кровотечений до назначения антикоагулянтов рекомендуется проведение обследования больного.

1. Общий анализ крови (признаки анемии).
2. Биохимический анализ крови (печеночные ферменты, общий белок, билирубин, креатинин).
3. Коагулограмма (МНО и протромбин).
4. Анализ кала на скрытую кровь.
5. Общий анализ мочи/ анализ мочи по Нечипоренко.
6. Ультразвуковое исследование почек.
7. Осмотр гинеколога.

ПЛАН ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО ДО НАЗНАЧЕНИЯ ВАРФАРИНА (при наличии показаний)

1. Эзофагогастродуоденоскопия для больных с анамнезом язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки/положительным результатом анализа кала на скрытую кровь/болевым синдромом в животе.

2. Осмотр окулистом для больных с высокой артериальной гипертензией для исключения кровоизлияний на глазном дне.

3. Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография у больных, перенесших инсульт для исключения геморрагического характера инсульта.

Противопоказания к назначению антагонистов витамина К

Перед назначением варфарина необходимо оценить наличие противопоказаний.

Абсолютными противопоказаниями к назначению варфарина являются аллергия на препарат, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение, тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тысяч в 1 мм³).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ВАРФАРИНА

1. Непереносимость или аллергия на препарат	
2. Наличие заболеваний и состояний, потенциально опасных развитием кровотечений	• внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации • геморрагический инсульт в анамнезе • активное кровотечение любой локализации • недавняя травма или операция • язвенная болезнь желудка или 12 п.к. в стадии обострения • гиповитаминоз витамина К • злоупотребление алкоголем • портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода • нарушение функции почек (креатинина крови > 200 ммоль/л) • нарушение функции печени с более чем 3-х кратным повышением уровня гепатоспецифичных ферментов • высокая АГ, устойчивая к медикаментозному лечению (уровень АД $\geq 160/100$ мм рт. ст.) • тромбоцитопения • необходимость постоянного приема НПВС • злокачественные новообразования • тяжелые нарушения ЦНС в анамнезе • деменция • отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции

Все остальные состояния являются относительными противопоказаниями, и выбор осуществляется на основании индивидуальной оценки отношения пользы и риска кровотечения.

Перед назначением варфарина необходимо уточнить, были ли у больного геморрагические осложнения в анамнезе, такие как кровотечение из желудочно-кишечного тракта, макрогематурия, метроррагии в менопаузе у женщин. Варфарин может быть назначен после проведения соответствующего обследования, подтверждающего отсутствие риска кровотечения в настоящее время.

Подбор дозы варфарина

Начало терапии варфарином предусматривает назначение насыщающей дозы 5-7,5 мг в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы ориентируясь на достигнутый уровень МНО. Меньшие стартовые дозы варфарина (5 мг и менее) рекомендуются больным старше 70 лет, имеющим низкую массу тела, хроническую сердечную недостаточность или почечную недостаточность, а также при исходном нарушении функции печени, совместном приеме амиодарона а также у больных, недавно перенесших хирургическую операцию.

В период подбора индивидуальной дозы варфарина, контроль МНО осуществляется один раз

Таблица

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО* (таблетки, содержащие 2,5 мг действующего вещества)

Первые два дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3 день	Утром определить МНО	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 2,0-3,0*	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня
4-5 день	Пропустить 1 приём, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня	
	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Примечание. * — терапевтический диапазон МНО при применении варфарина без антиагрегантов составляет для больных мерцательной аритмией неклапанной этиологии 2,0-3,0, при имплантации искусственных клапанов сердца 2,5-3,5, при их сочетании с одним антиагрегантом 2,0-3,0, при сочетании с двумя антиагрегантами 2,0-2,5.

в 2-3 дня. При получении двух последовательных значений МНО в целевом диапазоне, следующее измерение следует провести через 1 неделю, а в дальнейшем уровень МНО измеряется 1 раз в месяц. При изменении дозы варфарина, а также в случае назначения препаратов, влияющих на

метаболизм АВК, следует проконтролировать МНО через 3-7 дней. Алгоритм подбора дозы варфарина представлен в таблице. До получения результатов проводимых в настоящее время специальных рандомизированных исследований рутинное использование фармакогенетического

МЕДИКАМЕНТЫ, ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ И СОСТОЯНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

	Увеличивают эффект АВК	Уменьшают эффект АВК
Лекарства	Антибиотики • пенициллины • цефалоспорины 2-3-го поколения • монолактамы • эритромицин • тетрациклин • метронидазол Кардиологические препараты • амиодарон • пропafenон • хинидин • дизопирамид Аспирин Нестероидные противовоспалительные средства Анаболические стероиды H₂-блокаторы и ингибиторы протонной помпы: • циметидин • омепразол Противотуберкулезные препараты: • изониазид Ловастатин Аллопуринол	Седативные и противосудорожные • барбитураты • карбамазепин Цитостатики • азатиоприн • циклоспорин Гастроэнтерологические препараты • сукральфат • антациды Противотуберкулезные препараты • рифампицин
Пищевые продукты	Гинко Билоба, чеснок, дягиль, экстракт папаи, витамин Е, Дьяволов коготь (входит в состав БАД для лечения артрита), шалфей краснокорневищный (входит в состав Болюсов Хуато)	• Продукты, содержащие большое количество витамина К: зеленые бобы, шпинат, листья зеленого салата, авокадо. • Женьшень, Коэнзим Q10
Состояния	• однократное употребление алкоголя • печеночная недостаточность • плохая усвояемость и усиленная потеря белка в кишечнике • гипертиреоз • лихорадочное состояние • почечная недостаточность *	• хроническое употребление алкоголя • почечная недостаточность **

Примечания. * — снижение уровня альбумина плазмы приводит к тому, что большее число молекул кумарина находится в свободном состоянии, что повышает чувствительность к АВК; ** — за счет снижения скорости связывания кумаринов с альбумином из-за качественных изменений в последнем.

подхода к назначению АВК не рекомендовано.

Доза варфарина на протяжении терапии может изменяться, в зависимости от показателя МНО (кратность измерения которого, в среднем, составляет 1 раз в месяц) и других факторов (сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия и др.).

Существуют медикаменты и вещества растительного происхождения, влияющие на метаболизм АВК. Предпочтение следует отдавать препаратам, действие эффект которых на антикоагулянтный эффект незначим. Использование

препаратов, влияющих на метаболизм варфарина, требует коррекции дозы последнего и контроля МНО через 3-5 дней.

Существуют пациенты, значения МНО у которых значительно различаются от измерения к измерению. Для больных, длительно принимающих варфарин, и имеющих значительные колебания МНО, которые нельзя объяснить стандартными причинами, эксперты рекомендуют использование ежедневно небольших доз витамина К₁ (100-200 мкг), что может способствовать стабилизации уровня МНО.

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К

Основной опасностью терапии АВК является возможность развития кровотечения любой локализации. Очень редко встречаются аллергические реакции (зуд, сыпь), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в животе), проходящее облысение.

Возникновение большого кровотечения (т.е. приведшего к смерти, нарушениям сердечной или дыхательной деятельности, другим необратимым последствиям, потребовавшего хирургического лечения или переливания крови) всегда требует срочной госпитализации больного для поиска причины кровотечения и его остановки. Возобновление терапии АВК после большого кровотечения возможно лишь в случае обнаружения и устранения причины кровотечения. Целевой диапазон МНО у пациентов, перенесших кровотечение, должен быть снижен до 2,0-2,5.

Возникновение малых геморрагических осложнений (любого внутреннего или наружного кровотечения, не потребовавшего госпитализации, дополнительного обследования и лечения, требует временной отмены АВК впредь до остановки кровотечения, поиска его возможной причины и коррекции дозы варфарина. В случае рецидивирования малых геморрагий целевой уровень МНО необходимо снизить до 2,0-2,5.

Наиболее часто кровотечения возникают в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах,

поэтому во время насыщения АВК необходим контроль анализов мочи для исключения микрогематурии и исследование кала на скрытую кровь.

У больных с анамнезом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих АВК, целесообразно один раз в год проводить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и дважды в год курсы противоязвенной терапии. При появлении жалоб, подозрительных в отношении обострения язвенной болезни или гастрита, целесообразно проведение внеочередной ЭГДС.

Назначение варфарина больным с артериальной гипертонией возможно только после достижения адекватного артериального давления. В период дестабилизации артериальной гипертонии варфарин необходимо отменить и возобновить лечение только после коррекции гипотензивной терапии и стабилизации артериального давления.

Наиболее частой проблемой у больных с артериальной гипертонией, принимающих АВК, являются носовые кровотечения, возникающие при повышении артериального давления. Необходимо разъяснить пациенту, что развившееся носовое кровотечение, в первую очередь может быть обусловлено повышением артериального давления. Быстрый дополнительный прием больным гипотензивных препаратов часто спо-

способствует прекращению кровотечения в домашних условиях.

Необходимо проинформировать пациента, что в случае развития большого кровотечения ему необходимо срочно связаться с врачом. В случае развития незначительной кровоточивости (кровоточивость десен, носовое кровотечение, синяки, потемнение цвета мочи, появление незначительного количества крови в кале при дефекации) необходимо проинформировать врача и самостоятельно пропустить прием варфарина.

Тактика врача при бессимптомном повышении МНО определяется степенью его повы-

шения, наличием потенциальных источников кровотечений и необходимостью инвазивных вмешательств в ближайшее время, и в соответствии с последними рекомендациями [АССР, 2008 г.] предусматривает отмену антикоагулянтов, пероральное назначение фитоме-надиона (витамина K_1), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса, рекомбинантного VII фактора, свежезамороженной плазмы. (смотри таблицу). К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену антагонистов витамина К и введение свежезамороженной плаз-

Таблица

Тактика врача в случае повышения МНО или развития кровотечения

МНО	Кровотечение	Тактика
<5,0	Нет большого	• ↓ очередную дозу или пропустить • дополнительно МНО • при небольшом ↑ МНО, особенно при наличии причины, ничего не менять, дополнительно МНО
>5,0, но <9,0	Нет большого	• пропустить 1-2 приёма • участить МНО • продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе
>5,0, но <9,0	Нет большого	• если высокий риск кровотечения • пропустить очередной приём • витамин К (1-2,5 мг <i>per os</i>) • участить МНО • продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе
>5,0, но <9,0	Нет большого	• если нужно о. Быстро ↓ МНО (экстр. хирург. вмеш.) • витамин К до 5 мг <i>per os</i> • МНО должно нормализоваться в течение 24 часов • если МНО не снизилось то 1-2мг витамина К <i>per os</i>
>9,0	Нет большого	• приостановить терапию варфарином • витамин К (2,5 -5,0 мг <i>per os</i>) • МНО должно снизиться в течение 24-48 часов (1В) • участить МНО, при необходимости витамин К, возобновить терапию в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО
>5,0	Да большое	• прервать лечение варфарином • витамин К 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП, концентрат ПК, рекомб. фVIIa. Повторить вит. К каждые 12 часов для стабильности МНО
> терапевтического уровня	Да жизнеугрожающее	• прервать лечение варфарином • витамин К 10 мг в/в медленно + СЗП, концентрат ПК, рекомб. фVIIa, в зависимости от экстренности ситуации. Повторять при необходимости
>5,0, но <9,0	Нет большого	• если принято решение дать витамин К, то лучше <i>per os</i> чем п/к

мы. Концентрат протромбинового комплекса и пероральная форма витамина K_1 (в дозе 1-2 мг), назначение которых позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрированы в России и отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.

Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина K_1 . Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания *de novo* за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приёма наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К-зависимых факторов свертывания. Имеющийся в распоряжении врачей отечественный препарат фитоменадион в капсулах по 0,1 г, содержащий 10% масляный раствор витамина

K_1 , не может использоваться с целью снижения уровня МНО, так как доза витамина К, равная 10 мг, вызывает резистентность к действию АВК в течение 7-10 дней.

Риск кровотечений возрастает при проведении любых инвазивных вмешательств — стоматологические офтальмологические, урологические процедуры, фиброскопия с проведением биопсии, любые операции, ангиография, внутримышечные инъекции.

Проведение любых инвазивных вмешательств на фоне продолжающейся терапии варфарином способствует повышению риска периперационных кровотечений. Альтернативой варфарину в период подготовки и проведения хирургического вмешательства является гепарин, как нефракционированный, так и низкомолекулярный.