

**КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Факультет повышения квалификации и профессиональной
переподготовки специалистов**

Кафедра кардиологии ФПК и ППС

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ
АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К**

*Учебное пособие
для врачей, обучающихся по программам
дополнительного профессионального образования
по специальности «Кардиология»*

Казань
2022

УДК 616-085:615.273.53(075.8)

ББК 54.10я73

A72

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России

Составители:

**А.С. Галявич, Р.Н. Хайруллин, З.М. Галеева, Л.В. Балеева,
А.Ф.Галимзянов, М.Слейтер, С.В.Акимова, Д.Д. Сафин,
А.А.Сабирзянова**

Рецензенты:

Г.С. Галяутдинов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

И.В. Абдульянов, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

A72 Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К : учебное пособие для врачей, обучающихся по программам дополнительного профессионального образования по специальности «Кардиология» / Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации ; составители: А.С. Галявич [и др.] – Казань : КГМУ, 2022. – 133 с.

В учебном пособии изложены современные представления по антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К: показания и противопоказания к назначению, подбор эффективной и безопасной дозы, контроль МНО, осложнения и их лечение, применение при сопутствующих состояниях и заболеваниях.

Учебное пособие содержит тесты и задачи для самоконтроля усвоения материала.

УДК 616-085:615.273.53(075.8)

ББК 54.10я73

© Казанский государственный медицинский университет, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Антагонисты витамина К и витамин К	23
Нормальный гемостаз, тромбоз, и антитромботические препараты	23
Механизм действия и метаболизм антагонистов витамина К и витамина К, влияние полиморфизмов ферментов	26
Свойства антагонистов витамина К и витамина К	29
Международное нормализованное отношение, определение протромбинового времени и расчет МНО	32
Список литературы к главе 1	34
Глава 2. Терапевтические диапазоны, показания и противопоказания к назначению антагонистов витамина К	34
Оптимальные терапевтические диапазоны	34
Обследование пациентов перед назначением антикоагулянтной терапии	35
Алгоритм подбора дозы варфарина	36
Список литературы к главе 2	38
Глава 3. Фибрилляция и трепетание предсердий	38
Основные положения по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий	38
Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий	46
Комбинированная терапия пероральными антикоагулянтами и ингибиторами агрегации тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам или перенесшим острый коронарный синдром	50
Список литературы к главе 3	53
Глава 4. Клапанные пороки сердца	53
Клапанные пороки сердца (не оперированные, нативные)	53
Клапанные протезы. Профилактика тромбозов.	54
Список литературы к главе 4	59
Глава 5. Венозные тромбоэмболии	62

Длительная терапия и профилактика рецидива венозной тромбоземболии	66
Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия	68
Тромбоз глубоких вен (антикоагулянтная терапия)	69
Список литературы к главе 5	70
Глава 6. Антикоагулянтная терапия у пациентов с инсультом	74
Список литературы к главе 6	75
Глава 7. Тромб в полости левого желудочка	79
Список литературы к главе 7	80
Глава 8. Значения МНО за пределами терапевтического диапазона	80
Значения МНО за пределами терапевтического диапазона без возникновения кровотечения	80
Причины нестабильности значения МНО	83
Интеркуррентные заболевания	87
Взаимодействие лекарственных средств	91
Список литературы к главе 8	101
Глава 9. Осложнения, связанные с кровотечением	101
Вмешательства при высоких значениях МНО или геморрагических осложнениях на фоне использования АВК	105
Список литературы к главе 9	111
Глава 10. Антитромботическая (антиагрегантная и/или антикоагулянтная) терапия и инвазивные вмешательства	112
Прерывание и возобновление антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах	116
Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах	116
Экстренное прерывание эффектов антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах	119
Алгоритм смены антикоагулянта	121
Список литературы к главе 10	122
Тесты и задачи	123
Приложение	131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВК - антагонист(ы) витамина К
АДФ - аденозиндифосфот
АКГ - антикоагулянты
АКШ - аорто-коронарное шунтирование
АСК - ацетилсалициловая кислота
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
ВТ - венозный тромбоз
ВТЭ - венозная тромбоэмболия
ЕОК – европейское общество кардиологов
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца ОКС - острый коронарный синдром
ИИ - ишемический инсульт
ИЛАГ- идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИМпST - инфаркт с подъемом сегмента ST
КПК - концентрат протромбинового комплекса
ЛП - левое предсердие
МИЧ - международный индекс чувствительности
МНО - международное нормализованное отношение
НМГ - низкомолекулярный гепарин
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
НСПВ - среднее нормальное протромбиновое время
НФГ - нефракционированный гепарин
ОАК - пероральные антикоагулянты
ОИМ - острый инфаркт миокарда
ОКС - острый коронарный синдром
ОШ - отношения шансов
П/К - подкожно
П/О - послеоперационный
ПВ - протромбиновое время
ПОАК - пероральные антикоагулянты
ПОАК- новые оральные антикоагулянты
РКД - радиочастотная катетерная деструкция

СЗП - свежемороженая плазма
СИОЗ - селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ТАТ - тройная антитромбоцитарная терапия
ТВ - тромбиновое время
ТГВ - тромбоз глубоких вен
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ТИА - транзиторная ишемическая атака
ТЭГ - тромбоз эластограмма
ТЭЛА - тромбоз эмболия легочной артерии
ТЭО - тромбоз эмболические осложнения
ТЭО - тромбоз эмболические осложнения
УДД - уровень достоверности доказательств
УУР - уровень убедительности рекомендаций
ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка
ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка
ФП - фибрилляция предсердий
ФР - фактор риска
ХБП - хроническая болезнь почек
ЦМС - цельнометаллический стент
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
ЧП-Эхо-КГ - чреспищеводная эхокардиография
СУР - цитохром Р450
ТАVI - транскатетерная имплантация аортального клапана
VKORC1 - субъединица 1 комплекса эпоксиэдуктазы витамина-К

ВВЕДЕНИЕ

При антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК) добиться оптимальной эффективной и безопасной дозы – процесс нелегкий. У разных пациентов дозировка лекарственного препарата может значительно различаться, также может варьироваться доза у одного и того же пациента.

АВК имеют узкую терапевтическую широту и на их действие влияет большое количество факторов. Определить точную индивидуальную дозу для пациента в начале лечения практически невозможно. Дозировка и период контроля определяются, исходя из времени свертывания крови, выраженного в виде международного нормализованного отношения (МНО), а также клинически значимых сведений о пациенте. Лечащий врач может определить правильную дозировку, опираясь на свои знания о действии АВК и терапевтический диапазон МНО пациента при разных показаниях и факторах, влияющих на уровень МНО. Тщательный контроль терапии АВК и обучение пациентов ассоциировано с меньшим числом тромбоэмболических событий и увеличением времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО.

Настоящее руководство содержит необходимые указания и информацию, призванные в этом помочь. Внедрение структурированного контроля приводит к увеличению времени нахождения в терапевтическом окне антикоагуляции и улучшению клинических исходов.

В учебном пособии изложены современные представления по антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К: показания и противопоказания к назначению, подбор эффективной и безопасной дозы, контроль МНО, осложнения и их лечение, применение при сопутствующих состояниях и заболеваниях. Учебное пособие содержит тесты и задачи для самоконтроля усвоения материала.

Актуальность. Антикоагулянтная терапия является обязательной для лечения и профилактики тромбоза и эмболии кровеносных сосудов. В определенных клинических ситуациях АВК остаются препаратами первого ряда, но имеют узкую терапевтическую широту, поэтому для эффективного и безопасного их назначения требуются данные, изложенные в этом учебном пособии.

Цель издания: обучить врачей эффективному и безопасному назначению антагонистов витамина К.

Задачи издания:

1. изучить современные знания об антагонистах витамина К и витамине К;
2. изучить современные знания о терапевтических диапазонах, показаниях и противопоказаниях к назначению антагонистов витамина К;
3. изучить современные принципы применения антагонистов витамина К при следующих заболеваниях/состояниях:
 - a. фибрилляция и трепетание предсердий
 - b. клапанные пороки сердца
 - c. венозные тромбозы
 - d. антикоагулянтная терапия у пациентов с инсультом
 - e. тромб в полости левого желудочка
4. изучить принципы ведения пациентов со значениями МНО за пределами терапевтического диапазона;
5. изучить осложнения, связанные с кровотечением и принципами ведения таких пациентов.

Учебное пособие «Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К» составлено в соответствии с требованиями к дополнительному профессиональному образованию (дополнительной профессиональной программе профессиональной переподготовки и дополнительным профессиональным программам повышения квалификации) по специальности «Кардиология»:

- дополнительной профессиональной программе профессиональной переподготовки по специальности «Кардиология» (модуль 14. «нарушения ритма и проводимости при хронической коронарной недостаточности», тема «принципы и методы лечения больных с нарушениями ритма», 5 академических часов. Модуль 8. Инфаркт миокарда (ИМ), тема «Диагностика и лечение осложнений инфаркта миокарда», 13 академических часов; тема «профилактика рецидивов и повторных инфарктов миокарда, реабилитация больных инфарктом миокарда», 9 академических часов

- дополнительной профессиональной программе повышения квалификации по специальности «кардиология» (срок обучения – 144 академических часов), Модуль 8. Инфаркт миокарда

(ИМ), тема лечение неосложненного ИМ 12 академических часов, тема «диагностика и лечение осложнений ИМ», 12 академических часов, Модуль 14. Нарушения ритма и проводимости «принципы и методы лечения больных с нарушениями ритма, 9 академических часов

- дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «фибрилляция предсердий» по специальности «кардиология» (срок обучения – 36 академических часов). **Модуль 1** «Фибрилляция предсердий, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение»; **Модуль 2** «Антикоагулянтная терапия»

После изучения пособия врач должен приобрести новые (или усовершенствовать) **профессиональные компетенции** – знания, умения и практические навыки:

Профессиональная компетенция ФГОС ВО 31.08.36	Трудовая функция	Описание	
Диагностическая деятельность. ПК-5 готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной	A/01.8	Проведение обследования пациентов при заболеваниях и (или) состояниях сердечно-сосудистой системы с целью постановки диагноза	
		Трудовые действия	Направление пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы на инструментальное обследование в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи

<p>статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем</p>			<p>Направление пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на лабораторное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, порядками оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
			<p>Направление пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы на консультацию к врачам-специалистам в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
			<p>Проведение повторных осмотров и обследований пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Проведение мониторинга безопасности диагностических манипуляций</p>
			<p>Осуществлять сбор жалоб, анамнеза жизни у пациентов (их законных представителей) с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Интерпретировать и анализировать информацию, полученную от</p>	
		<p>Необходимые умения</p>	

		<p>пациентов (их законных представителей) с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p> <p>Использовать методики осмотра и обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы с учетом анатомо-функциональных особенностей и, в частности, проводить:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сбор анамнеза и жалоб при патологии сердечно-сосудистой системы; - визуальный осмотр; - физикальное обследование (пальпацию, перкуссию, аускультацию); - измерение артериального давления; - анализ сердечного пульса; - определение заболеваний и (или) патологических состояний органов и систем организма человека, вызванных нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе базисное неврологическое обследование, обследование органов дыхания, органов брюшной полости, щитовидной железы <p>Использовать медицинское оборудование:</p> <ul style="list-style-type: none"> - электрокардиограф; - эхокардиограф; - прибор для измерения артериального давления <p>Производить манипуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> - проведение лабораторной диагностики экспресс-методами, в том числе анализ крови на тропонины; - регистрацию электрокардиограммы;
--	--	--

			- трансторакальную эхокардиографию
			Оценивать тяжесть состояния пациента, стратифицировать риск развития жизнеопасных осложнений, определять медицинские показания для оказания медицинской помощи в стационарных условиях
			Определять медицинские показания для направления пациента для оказания медицинской помощи в стационарных условиях или в условиях дневного стационара
			Интерпретировать и анализировать результаты осмотра и обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
			Обосновывать и планировать объем инструментального обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
			Интерпретировать и анализировать результаты инструментального обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
			Обосновывать и планировать объем лабораторного обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
			Интерпретировать и анализировать результаты лабораторного обследования пациентов с

		заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Обосновывать необходимость направления к врачам-специалистам пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Интерпретировать и анализировать результаты осмотра врачами-специалистами пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Определять медицинские показания для направления на хирургическое лечение пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Анализировать результаты дополнительных методов диагностики (электрокардиограмма, двумерная эхокардиография, компьютерная томография сердца, магнитно-резонансная томография сердца)
		Применять методы дифференциальной диагностики у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Обосновывать и планировать объем дополнительных инструментальных исследований пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Интерпретировать и анализировать результаты дополнительного инструментального обследования

		<p>пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Обосновывать и планировать объем дополнительного лабораторного обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Интерпретировать и анализировать результаты дополнительного лабораторного обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Обосновывать и планировать объем дополнительных консультаций врачами-специалистами пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Интерпретировать и анализировать результаты дополнительных консультаций врачами-специалистами пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Выявлять клинические симптомы и синдромы у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Выявлять у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы основные клинические проявления заболеваний и (или) патологических состояний со стороны нервной, иммунной, эндокринной, дыхательной, пищеварительной, мочеполовой систем и крови, в том</p>

			<p>числе инфекционные и онкологические, способные вызвать тяжелые и (или) угрожающие жизни осложнения</p>
			<p>Выявлять симптомы и синдромы осложнений, побочных действий, нежелательных реакций, в том числе серьезных и непредвиденных, возникших в результате диагностических процедур у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Необходимые знания</p>	<p>Порядок оказания медицинской помощи больным с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Стандарты первичной специализированной медико-санитарной помощи, стандарты специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Методика осмотра и обследования у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Современные классификации, симптомы и синдромы заболеваний сердечно-сосудистой системы</p>

		<p>Методы клинической и параклинической диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Клиническая картина, особенности течения осложнений у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Медицинские показания и медицинские противопоказания к использованию современных методов инструментального обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Медицинские показания и медицинские противопоказания к использованию современных методов лабораторного обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Клиническая картина состояний, требующих направления к врачам-специалистам пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Медицинские показания для направления на хирургическое лечение пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Заболевания и (или) патологические состояния сердечно-сосудистой системы, требующие медицинской помощи в неотложной форме</p>

			<p>Симптомы и синдромы осложнений, побочных действий, нежелательных реакций, в том числе серьезных и непредвиденных, возникших в результате диагностических процедур у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
<p>лечебная деятельность: готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании кардиологической медицинской помощи (ПК-6);</p>	<p>А/02.8</p>		<p>Назначение лечения пациентам при заболеваниях и (или) состояниях сердечно-сосудистой системы, контроль его эффективности и безопасности</p>
		<p>Трудовые действия</p>	<p>Разработка плана лечения пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы с учетом диагноза, возраста и клинической картины в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
			<p>Назначение лекарственных препаратов и медицинских изделий пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
			<p>Оценка эффективности и безопасности назначения</p>

		<p>лекарственных препаратов и медицинских изделий для пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Назначение немедикаментозной терапии пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
		<p>Оценка эффективности и безопасности немедикаментозной терапии пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Определение медицинских показаний к хирургическому лечению, оценка послеоперационного периода</p>
		<p>Назначение лечебного питания пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>

			<p>Оказание медицинской помощи пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в неотложной форме</p>
			<p>Профилактика или лечение осложнений, побочных действий, нежелательных реакций, в том числе серьезных и непредвиденных, возникших в результате диагностических или лечебных манипуляций, применения лекарственных препаратов и (или) медицинских изделий, немедикаментозной терапии</p>
		<p>Необходимые умения</p>	<p>Разрабатывать план лечения пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы с учетом диагноза, возраста и клинической картины в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
			<p>Обосновывать применение лекарственных препаратов, немедикаментозного лечения и назначение хирургического вмешательства пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>

		<p>Определять последовательность применения лекарственных препаратов, немедикаментозной терапии, хирургического вмешательства для пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Назначать лекарственные препараты и медицинские изделия пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы, анализировать действие лекарственных препаратов и медицинских изделий на пациентов с заболеваниями (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Анализировать фармакологическое действие и взаимодействие лекарственных препаратов</p>
		<p>Проводить мониторинг эффективности и безопасности использования лекарственных препаратов и медицинских изделий для пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Назначать лечебное питание пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Проводить мониторинг эффективности и безопасности немедикаментозной терапии у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
		<p>Определять медицинские показания и медицинские противопоказания для</p>

		хирургических вмешательств, разрабатывать план подготовки пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы к хирургическому вмешательству
		Выполнять разработанный врачами-хирургами план послеоперационного ведения пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Проводить мониторинг клинической картины заболевания и (или) состояния сердечно-сосудистой системы, корректировать план лечения в зависимости от особенностей течения заболевания и (или) состояния сердечно-сосудистой системы
		Назначать и контролировать лечение пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
		Оказывать медицинскую помощь пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в неотложной форме
		Предотвращать или устранять осложнения, побочные действия, нежелательные реакции, в том числе серьезные и непредвиденные, возникшие в результате диагностических или лечебных манипуляций, применения лекарственных препаратов и (или) медицинских изделий, немедикаментозной терапии, хирургических вмешательств

		Необходимые знания	<p>Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями</p>
			<p>Стандарты первичной специализированной медико-санитарной помощи, стандарты специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Методы лечения пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, с учетом стандартов медицинской помощи</p>
			<p>Механизмы действия лекарственных препаратов и медицинских изделий, применяемых в кардиологии; медицинские показания и медицинские противопоказания к назначению; возможные осложнения и побочные действия, нежелательные реакции, в том числе серьезные и непредвиденные у пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы</p>
			<p>Принципы и методы немедикаментозной терапии</p>

			(рациональное питание) заболеваний и (или) состояний сердечно-сосудистой системы; медицинские показания и медицинские противопоказания; возможные осложнения и побочные действия
			Порядок предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы
			Способы предотвращения или устранения осложнений, побочных действий, нежелательных реакций, в том числе серьезных и непредвиденных, возникших при обследовании или лечении пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Издание содержит обобщенную информацию по современным данным доказательной медицины (назначение антагонистов витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий, клапанными пороками, венозными тромбозами, инсультом и тромбами в полостях сердца; прерывание и возобновление терапии при инвазивных вмешательствах; осложнения терапии антагонистов витамина К и их лечение) по сравнению с базовыми учебниками.

ГЛАВА 1. АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К (АВК) И ВИТАМИН К

Нормальный гемостаз, тромбоз, и антитромботические препараты

Организм способен быстро реагировать на повреждение сосудов, чтобы предотвратить потерю крови. Данный процесс называется гемостазом. В случае повреждения начинается процесс свертывания крови и взаимодействия сосудистой стенки,

тромбоцитов, белков-коагулянтов (факторов свертывания крови и ингибиторов свертывания крови) и белков, участвующих в фибринолизе. Это позволяет снизить потери крови и восстановить сосудистую стенку. В процессе коагуляции участвует большое количество белков-коагулянтов, а также белков-прокоагулянтов и белков-антикоагулянтов. Белки, участвующие в свертывании крови, стимулируют и ингибируют друг друга в тесном сотрудничестве с тромбоцитами и сосудистой стенкой. В результате процесс остается локальным и проходит с требуемой скоростью.

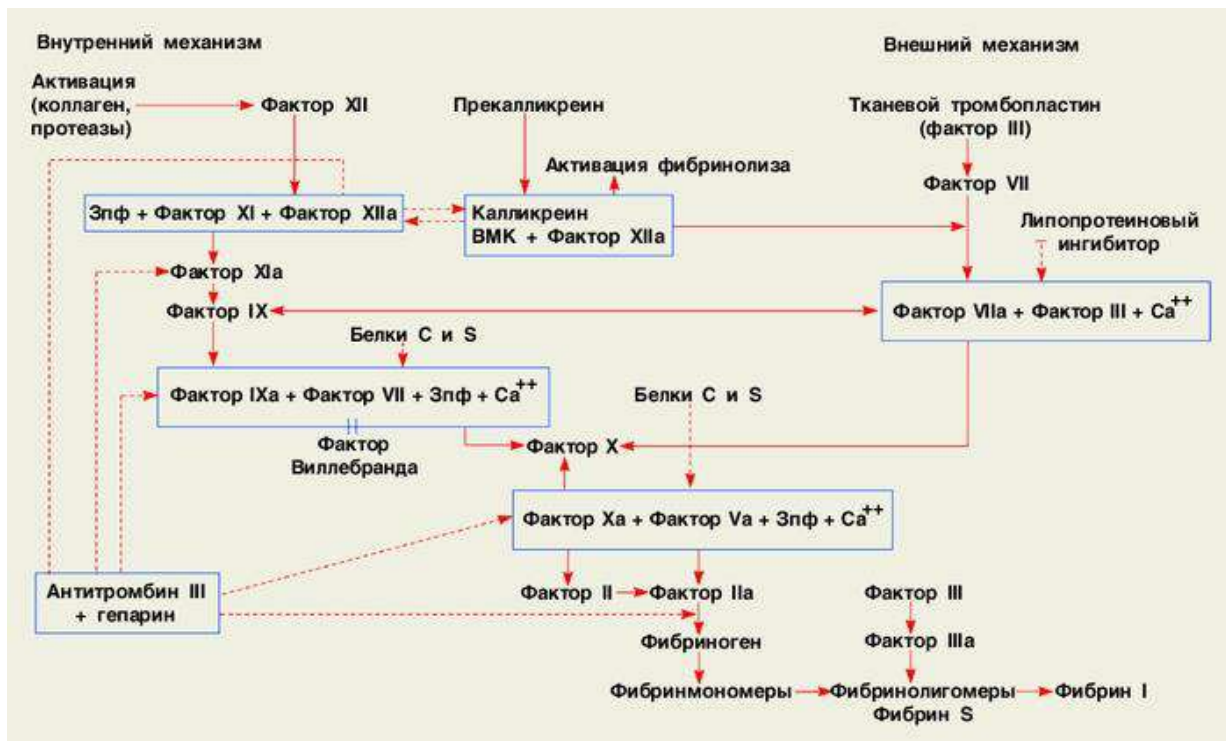
Белки-коагулянты производятся в печени. Некоторые прокоагулянтные и антикоагулянтные белки, участвующие в свертывании крови, зависят от витамина К, то есть для их синтеза необходим коэнзим витамина К. Такими белками являются следующие факторы свертывания крови: протромбин (фактор II), VII, IX и X и ингибиторы коагуляции S и C. На приведенной ниже упрощенной схеме (Рис.1) показаны гемостатические процессы сосудистой стенки, кровяных пластинок, факторов и ингибиторов свертывания крови. В действительности эти процессы тесно переплетаются, активируют и ингибируют друг друга.

Тромбоз и эмболия

Мы говорим о «тромбозе», когда процесс свертывания крови начинается в кровеносном сосуде именно в том месте и в то время, где и когда это нежелательно. Тромб может полностью или частично перекрыть кровоток. Три причины образования тромбов, которые получили название «Триада Вирхова»: изменения в сосудистой стенке, изменения кровотока, изменения в составе крови. Они могут возникать как по отдельности, так и в сочетании друг с другом.

Эмбол – это оторвавшаяся часть тромба, которая перемещается с кровотоком, застревает в каком-либо месте и перекрывает кровоток.

Рис.1. Схематическое изображение нормального гемостаза



Антитромботические препараты

Антитромботическими препаратами называются лекарственные средства, назначаемые для первичной и вторичной профилактики и лечения артериальных и венозных тромбоэмболических заболеваний.

Антитромботические препараты по-разному влияют на работу системы свертывания крови и классифицируются в соответствии с их механизмом действия.

Классификация антикоагулянтов и антиагрегантов, используемых в практике

Антикоагулянты прямого действия:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ);
- ингибиторы активированного X (Xa) фактора свёртывания крови: непрямые- фондапаринукс натрия и прямые - ривароксабан, апиксабан, эдоксабан;
- ингибиторы тромбина прямого действия - дабигатран, аргатробан, бивалирудин, лепирудин (гирудин).

Антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина K):

- производные индан-1-3-диона [фениндион (например, фенилин)];

- производные 4-гидрокси-кумарина (**варфарин**, аценокумарол). В настоящее время в мировой практике и в России наиболее широко применяется препарат варфарин.

Антиагреганты:

- ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты: Неселективные ингибиторы ЦОГ - АСК, индобуфен, трифлузал. Блокаторы тромбосана - пикотамид, ридогрел;

- препараты, увеличивающие содержание циклического АДФ в тромбоцитах: ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов - дипиридамола, трифлузал;

- блокаторы АДФ-рецепторов: Стимуляторы аденилатциклазы – илопрост;

- антагонисты рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов: необратимые - тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел), прасугрел; обратимые - циклопентилтриазолпиримидин (тикагрелор);

- антагонисты П₂/П₃ гликопротеиновых рецепторов: абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон.

Механизм действия и метаболизм антагонистов витамина К и витамина К, влияние полиморфизмов ферментов

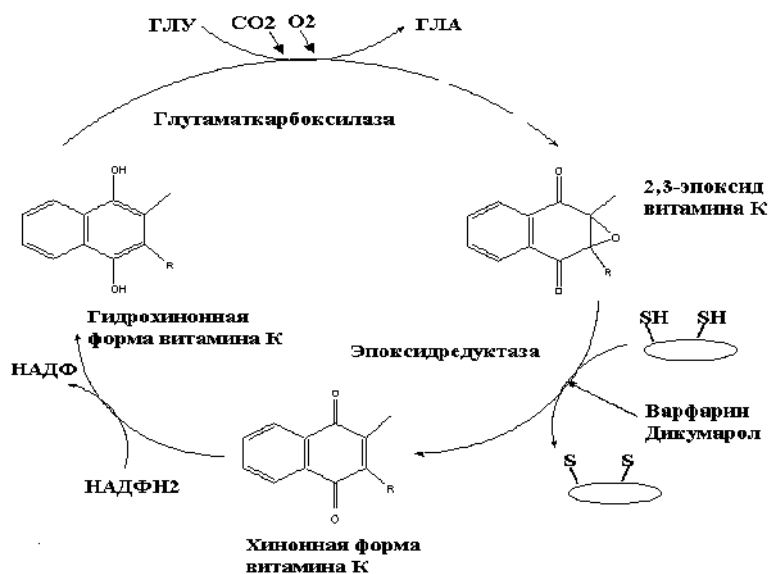
Механизм действия антагонистов витамина К и витамина К

Витамин К является коэнзимом для синтеза витамин К-зависимых белков, участвующих в свертывании крови, в клетках печени. В клетках печени витамин подвергается многократной переработке в ходе так называемого «цикла витамина К», показанного на рис.2.

Уровень витамина К редуцируется до уровня витамина КН₂. γ -карбоксилирование происходит с помощью этого редуцированного витамина К, СО₂, О₂ и фермента карбоксилазы. В результате данного процесса группа -СООН присоединяется к витамину К, который необходим для биосинтеза некоторых факторов системы свертывания крови, а также белков костной ткани. Он действует как кофактор глутаматкарбоксилазы, которая участвует в γ -карбоксилировании поверхностно расположенных остатков глутамата II, VII, IX и X-го факторов тромбообразования. Благодаря указанной модификации белки приобретают способность взаимодействовать с ионами кальция, что необходимо для проявления их биологической активности.

Витамин К-зависимая реакция карбоксилирования осуществляется в эндоплазматической сети клеток многих тканей, требует присутствия молекулярного кислорода, углекислого газа и восстановленной гидрохинонной формы витамина К.

Рис.2. Цикл витамина К



АВК препятствуют процессу рециркуляции, блокируя работу VKORC1. Это вызывает дефицит витамина К в клетках печени, даже в случае поступления витамина К, принимаемого с пищей, в нормальном количестве.

Прием витамина К с пищей во время лечения АВК в дозах, превышающих нормальное количество, приводит к снижению МНО. Образование полноценных витамина К-зависимых факторов свертывания крови становится возможным благодаря высоким дозам витамина К.

Витамин К также играет важную роль в образовании других белков, не участвующих в свертывании крови. Например, в костях - остеокальцин, хрящах и сосудистой системе - матричный белок Gla. АВК могут влиять на действие витамина К в этих тканях, что, в том числе, объясняет тератогенный эффект данных препаратов в первом триместре беременности.

Метаболизм антагонистов витамина К

Разница в полувыведении АВК определяется процессом метаболизма. АВК метаболизируются в клетках печени различными ферментами системы цитохрома Р (СУР) 450. Эти ферменты

подразделяются на группы и имеют свое название, как, например, СYP2C9 и СYP3A4. Не все АВК метаболизируются одинаково:

- Аценокумарол метаболизируется главным образом ферментом СYP2C9, а также СYP2C19.

- Фенпрокумон также метаболизируется посредством СYP2C9, но в меньшей степени, чем аценокумарол. Наряду с этим важную роль играет метаболизм за счет СYP3A4. Кроме того, фенпрокумон выделяется в желчь и в мочу.

- Варфарин, как и аценокумарол, метаболизируется главным образом посредством СYP2C9, а также СYP1A2 и СYP3A4.

Влияние полиморфизмов ферментов

Существует ряд генетических вариантов, известных как так называемые полиморфизмы - ферменты VKORC1 и СYP2C9. Варианты VKORC1 являются причиной различий в чувствительности VKORC1 к ингибированию посредством АВК и, тем самым, они влияют на разницу в индивидуальной дозе. Эти варианты также отвечают за спорадически возникающую (частичную) резистентность к АВК. Влияние, оказываемое полиморфизмами VKORC1, является практически одинаковым для трех АВК.

Полиморфизмы СYP2C9 отвечают за отсрочку периода стабилизации после начала антикоагулянтной терапии аценокумаролом и варфарином. Часто наблюдаются нестабильные и высокие уровни МНО, что увеличивает риск кровотечения. Поскольку фенпрокумон в меньшей степени метаболизируется посредством СYP2C9, чем два других АВК, влияние полиморфизмов СYP2C9 в случае фенпрокумона менее выражено, но, конечно, должно приниматься во внимание.

В определенных этнических группах свои варианты полиморфизмов. Например, у кавказцев наиболее распространенным является «нормальный» генетический тип СYP2C9*1 (дикий тип), который встречается у \pm 65% людей. Вариантами являются СYP2C9*2 - у \pm 22% и СYP2C9*3 – у \pm 13%.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в сочетании с одним из вариантов СYP2C9 дает увеличение уровня МНО.

Также было обнаружено сочетание полиморфизмов VKORC1 и СYP2C9. Они могут увеличить риск нестабильности и

возникновения повышенного уровня МНО и геморрагических осложнений.

Свойства антагонистов витамина К и витамина К

Варфарин

- Является наиболее широко используемым АВК
- Варфарин представляет собой препарат длительного действия, период полувыведения составляет 38-42 (в среднем 40) часов.
- Таблетки принимают перорально один раз в день, предпочтительно около 18:00-19:00.
- Одна таблетка может содержать 2,5 мг, 5 мг активного вещества и может быть разделена.
- Полное всасывание ($\pm 98\%$), как у аценокумарола и фенпрокумона.
- Лечебный эффект после первого приема (проявляющийся в достижении МНО терапевтического диапазона) наступает через ± 24 часа и достигает максимума через 36-72 часа.
- При терапевтическом уровне концентрация варфарина в плазме составляет $\pm 2,2$ мг/л.
- Действие препарата заканчивается через 4-5 дней после приема последней дозы.
- Колебания уровня МНО находятся в диапазоне между колебаниями у аценокумарола и фенпрокумона.

Аценокумарол

- Аценокумарол является АВК короткого действия. Период полувыведения составляет 8-14 (в среднем 11) часов.
- Таблетки принимают перорально один раз в день, предпочтительно в одно и то же время, желательно ближе ко времени ужина по причине логистики в отношении дозировки.
- Одна таблетка может содержать 2 мг, 4 мг активного вещества и не делится.
- Всасывание почти полное ($\pm 98\%$). До поступления аценокумарола в кровоток проходит от 20 минут до 4 часов, в зависимости от количества пищи в желудке. Время приема препарата - до, во время или после еды - не влияет на степень всасывания.

- Лечебный эффект после первого приема (проявляющийся увеличением МНО) наступает через 18-24 часа и достигает максимума через 36-48 часов.
- При терапевтическом уровне концентрация аценокумарола в плазме составляет $\pm 30-90$ мкг/л.
- Действие препарата заканчивается примерно через 48 часов после приема последней дозы.
- Поскольку аценокумарол является препаратом короткого действия, быстро проявляется взаимосвязь «доза-эффект». Уровень МНО колеблется больше, чем при приеме фенпрокумона, имеющего длительное действие.

Фенпрокумон

- Фенпрокумон является АВК длительного действия. Период полувыведения составляет 120-200 (в среднем 160) часов.
- Таблетки принимают перорально один раз в день, предпочтительно в одно и то же время, желательно ближе ко времени ужина по причине логистики в отношении дозировки.
- Одна таблетка содержит 3 мг активного вещества и может быть разделена пополам.
- Полное всасывание, как и у аценокумарола ($\pm 98\%$).
- Лечебный эффект после первого приема (проявляющийся увеличением МНО) наступает через 24-48 часов и достигает максимума через 48-72 часа.
- При терапевтическом уровне концентрация фенпрокумона в плазме составляет $\pm 1-3$ мг/л.
- Действие препарата заканчивается примерно через 1-2 недели после приема последней дозы.
- Уровень МНО колеблется меньше по сравнению с аценокумаролом, имеющим короткое действие.

Витамин К

- Витамин К является микроэлементом и присутствует в продуктах питания, особенно в зеленых овощах и некоторых растительных маслах.
- Пища является самым важным источником витамина К, но витамин К также продуцируется бактериями в кишечнике.

– Ежедневная потребность витамина К, поступающего с пищей, составляет примерно 1 мкг/кг в день, взрослые имеют суточную потребность 90-110 мкг.

– Витамин К является жирорастворимым витамином. Витамин всасывается в кишечнике с помощью жиров. Например, в результате обструкции желчных путей всасывание уменьшается. Диета с низким содержанием жиров также влияет на наличие витамина К.

– Референтное значение концентрации сыворотки витамина К₁ в крови составляет 0,10-2,20 нг/мл.

– Витамин К метаболизируется в печени, период полувыведения для исчезновения из клеток печени составляет ± 60 часов.

– Если витамин К назначается пациенту, принимающему АВК, будут производиться витамин К-зависимые белки, участвующие в свертывании крови, и уровень МНО снизится.

– Витамин К также участвует в формировании остеокальцина в костях, в хрящах, а также в формировании матрицы Gla-белка в сосудистой системе.

Особенности антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К

– АВК имеют узкий терапевтический диапазон.

– Существует большая межиндивидуальная разница в зависимости «доза-эффект», вызванная генетическими и экологическими факторами.

– Подбор правильной поддерживающей дозы после начальной дозы может занять некоторое время.

– АВК не оказывают немедленного эффекта после приема начальной дозы. Имеющиеся факторы свертывания крови исчезают с разной скоростью в зависимости от их периода полураспада. Это значит, что фактор VII (период полураспада ± 6 часов) снижается очень быстро, а протромбин (фактор II) медленно (период полураспада ± 60 часов). Это влияет на эффект антикоагулянтной терапии в первые дни.

– На стабильность ситуации, помимо прочего, может влиять уровень приверженности к терапии, взаимодействие с рядом других лекарственных средств и продуктами питания, а также наличие интеркуррентных заболеваний.

- На основании показаний МНО и клинических данных необходимо каждый раз заново определять дозировку и период контроля.
- Качество лечения также зависит от квалификации врачей, а также от правильного предварительного информирования пациентов.
- Контроль антикоагулянтной терапии является обязательным требованием и проводится лабораторным путем с помощью определения протромбинового времени (ПВ), которое пересчитывается в международное нормализованное отношение (МНО).
- У пациентов есть возможность самим определять уровень МНО с помощью прибора для самостоятельного измерения. При желании они также могут определять для себя дозировку в определенных пределах. Обучение самостоятельному измерению и определению дозировки проводится специалистами антикоагулянтного кабинета.

Международное нормализованное отношение (МНО), определение протромбинового времени (ПВ) и расчет МНО

В лаборатории контроль действия АВК осуществляется путем определения ПВ. В пробирке, в которую происходит забор крови, находится цитрат натрия. Цитрат натрия связывает кальций, делая кровь несворачиваемой. В лаборатории в пробирку одновременно добавляют кальций и тромбопластин (тканевой фактор), в результате чего начинается процесс свертывания крови. ПВ чувствительно к изменениям активности трех зависимых от витамина К факторов свертывания крови: II, VII и X, а также чувствительно к активности других факторов свертывания (фактор V, фибриногены) и к некоторым ингибиторам. Поскольку предполагается, что фактор V, фибриногены и ингибиторы остаются в крови пациентов, получающих АВК, более или менее постоянными, изменение ПВ будет главным образом определяться изменением факторов свертывания крови II, VII и X. Поскольку стандартизировать определение ПВ при применении различных тромбопластинов было сложно, то ПВ стали пересчитывать в МНО. МНО рассчитывается следующим образом:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента/НСПВ})^{\text{МИЧ}}$$

НСПВ (нормальное среднее ПВ) определяется самой лабораторией при начале использования новой партии реагентов, используя свежие образцы крови 20 здоровых добровольцев.

ПВ зависит от многих факторов: используемых реагентов, метода измерения и аппарата для определения свертываемости крови. МИЧ (международный индекс чувствительности) выступает в качестве поправочного коэффициента. Все результаты сравниваются со стандартом ВОЗ, и, если результат отклоняется от этого стандарта, он корректируется с помощью МИЧ. Если местный метод измерения и реагент идентичны стандарту ВОЗ, МИЧ составляет 1,0.

МНО применяется на международном уровне и в принципе не зависит от реагента, оборудования или метода. Однако лабораторное определение показателя сложно стандартизировать, различия между реагентами и измерительными системами все еще существуют. Проблема заключается в достоверности результатов высоких МНО ($> 4,5$), потому что МИЧ определяется с использованием плазмы крови у пациентов, уровень МНО, которых находится в терапевтическом диапазоне.

Проблемы, связанные с МНО

Существует ряд факторов, которые могут привести к получению неверного показателя МНО:

1. преаналитические факторы: неправильная концентрация цитрата, неправильное заполнение пробирки для забора крови, слишком низкий или слишком высокий гематокрит, гемолиз, температура и разница во времени между забором крови и проведением анализа;

2. аналитические факторы: недостаточный внутренний и внешний контроль качества, неверное определение НСПВ и МИЧ, недостаточная надежная автоматическая или ручная техника, ненадежность МИЧ при $\text{МНО} > 4,5$, неверный способ хранения тромбопластина, в результате чего может истечь срок действия МИЧ после калибровки;

3. влияние волчаночного антикоагулянта на некоторые тромбопластины;

4. ненадежность МНО в первые дни после начала терапии.

Список литературы:

1. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist / A.J. ten Cate-Hoek, H.J. Adriaansen, C. Kroon [et al.]. – Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2020. – 179 p. URL: <http://www.fnt.nl/> (дата обращения: 26.04.2022)

ГЛАВА 2. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДИАПАЗОНЫ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ АВК

Оптимальные терапевтические диапазоны

Для того чтобы антикоагулянтная терапия АВК была эффективной и безопасной, важно определить оптимальные пределы интенсивности, так называемые терапевтические диапазоны, для разных показаний. АВК имеют узкую терапевтическую широту, то есть существует лишь ограниченный диапазон МНО, при котором будет самый низкий риск возникновения тромбоза - с одной стороны, и кровотечений - с другой стороны. Если МНО ниже терапевтического диапазона, то лечение является малоэффективным или неэффективным, повышается риск развития тромбоза. Если МНО выше терапевтического диапазона, то лечение менее безопасно или небезопасно, и при этом увеличивается риск кровотечений.

Используются два терапевтических диапазона - с высокой и низкой интенсивностью. Во всем мире терапевтический диапазон для низкой интенсивности МНО составляет 2,0-3,0, для высокой - 2,5-3,5. [1]

Рис. 3. Взаимосвязь между интенсивностью антикоагуляции и частотой возникновения тромбоза и геморрагических осложнений.



Обследование пациентов перед назначением антикоагулянтной терапии

Перед назначением любого антикоагулянта рекомендовано провести обследование пациента, направленное на исключение анемии, определение функции печени и почек, а также выявление потенциальных источников кровотечений. Особое внимание стоит обращать на наличие эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, заболеваний печени, мочекаменной болезни и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, хронического геморроя, злокачественных новообразований, миомы матки, аневризмы аорты и ее ветвей, включая интракраниальные артерии. Всем пациентам с эритроцитурией показано проведение ультразвукового исследования почек и мочевыводящих путей для исключения мочекаменной болезни, опухолей, воспалительных заболеваний и т.п. Женщинам с анамнезом аномальных маточных геморрагий показан осмотр гинеколога с целью исключения дисфункциональных кровотечений и опухолей как причины кровотечений. Пациентам с рефрактерной артериальной гипертонией или сахарным диабетом показан осмотр окулиста. В сложных случаях решение о назначении антикоагулянтов должно приниматься консилиумом экспертов заинтересованных специальностей. [1]

Всем пациентам перед назначением пероральных антикоагулянтов рекомендовано:

- проведение развернутого клинического анализа крови (с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества тромбоцитов) для исключения анемии и

тромбоцитопении; (уровень убедительности рекомендаций (УУР) С, уровень достоверности доказательств (УДД) 5, см. приложение 1)

- определение уровня гепатоспецифических ферментов (АСТ, АЛТ), общего билирубина, общего белка для исключения патологии печени; (УУР С, УДД 5)

- определение уровня креатинина крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта — Голта для исключения хронической болезни почек; европейское общество кардиологов (ЕОК) — IA (см. приложение 1) (УУР С, УДД 5)

- определение исходного значения международного нормализованного отношения (МНО) для исключения нарушения синтеза факторов свертывания в печени; (УУР С, УДД 5)

- исследование клинического анализа мочи (для исключения эритроцитурии и альбуминурии); (УУР С, УДД 5)

- пациентам с анамнезом желудочно-кишечного кровотечения, эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии для исключения обострения язвенной болезни и наличия острых эрозий. (УУР С, УДД 5)

Комментарии: Пациентам, у которых диагностирована железодефицитная анемия, но отсутствуют явные источники кровотечения, следует рассмотреть необходимость проведения колоноскопии.

- Пациентам, недавно перенесшим инсульт (в предыдущие 8 недель), а также при выраженном остаточном неврологическом дефиците и отсутствии данных нейровизуализации для исключения геморрагического характера инсульта и сосудистых мальформаций рекомендовано провести компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию головного мозга и интракраниальных артерий. (УУР С, УДД 5) [2]

Алгоритм подбора дозы варфарина (таблетки по 2,5 мг) [2]

Первые 2–3 дня — 2 таблетки (5 мг) однократно в одно и то же время		
3–4 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.

	МНО $\geq 2,0$	Пропустить 1–2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0–2,5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1–2 дня.
	МНО $> 3,0$	Пропустить 2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0–2,5 в дозе 1/2 табл. Контроль МНО через 1–2 дня.
5–6 день	МНО $< 1,5$	Увеличить суточную дозу на 1/2 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 табл. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,0–2,5	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,5–3,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО $> 3,0$	Пропустить 1–2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0–2,5 в дозе 1 таблетка. Контроль МНО через 1–2 дня.
7–8 день	МНО $< 1,5$	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Контроль МНО через 2 дня.
	МНО $> 3,0$	Пропустить 1–2 приема варфарина. Возобновление терапии при МНО 2,0–2,5. Уменьшить дозу на 1/2 таблетки. Контроль МНО через 1–2 дня.
В дальнейшем контроль МНО 1 раз в 2–3 дня с использованием алгоритма 7–8 дней.		

Комментарии: во время подбора индивидуальной дозы варфарина необходимо контролировать значение МНО каждые 3–4 дня до получения двух последовательных близких значений МНО в пределах целевого диапазона. Это позволяет говорить о достижении терапевтического диапазона антикоагуляции. В дальнейшем контроль МНО необходимо осуществлять 1 раз в 4–6 недель. В случае развития чрезмерной гипокоагуляции, изменения дозы варфарина или назначения сопутствующей терапии, способной повлиять на уровень МНО, его значение необходимо определить через 4–5 дней для подтверждения пребывания МНО в терапевтическом диапазоне. Оптимальным считается время пребывания значений МНО в терапевтическом диапазоне $\geq 65\%$.

Список литературы:

1. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist / A.J. ten Cate-Hoek, H.J. Adriaansen, C. Kroon [et al.]. – Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2020. – 179 p. URL: <http://www.fnt.nl/> (дата обращения: 26.04.2022)

2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С.45-94. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.

ГЛАВА 3. ФИБРИЛЛЯЦИЯ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ [1]

Основные положения по профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП)

Важнейшей проблемой для пациентов с ФП является высокий риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, которые чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с тромбообразованием в ушке, реже — полости левого предсердия.

- Всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc для оценки риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) (ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак и системных тромбоэмболий). ЕОК - IA (УУР В, УДД 2)

Факторы риска инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA₂DS₂-VASc) [1]

Факторы риска	Баллы
С — хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
Н — артериальная гипертензия	1
А — возраст ≥ 75 лет	2

D — диабет	1
S — ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/ системные эмболии в анамнезе	2
VASc — сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Примечание. Максимальная сумма баллов составляет 9, поскольку возраст оценивается в 0, 1 или 2 балла.

- Постоянный прием пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA2DS2- VASc ≥ 2 и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 3 . ЕОК - IA (УУР А, УДД 2)

- Назначение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО рекомендовано мужчинам с CHA2DS2-VASc =1, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента. ЕОК - IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии: Основное преимущество пероральных антикоагулянтов, по данным рандомизированных клинических исследований, показано, в первую очередь, у пациентов с высоким риском ТЭО (CHA2DS2-VASc ≥ 2 у мужчин и CHA2DS2-VASc ≥ 3 у женщин).

- Назначение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ТЭО рекомендовано женщинам с CHA2DS2-VASc =2, принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента. ЕОК - IIaB (УУР В, УДД 2).

- Всем пациентам перед назначением антитромботической терапии рекомендовано оценивать риск кровотечения, выявлять немодифицируемые и модифицируемые факторы риска кровотечения. ЕОК - IIaB (УУР С, УДД 5).

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED [1]

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Гипертония	1

A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

* Первые буквы английских названий.

H — гипертония, систолическое АД >160 мм рт.ст. A — нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 ммоль/л; хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.). S — инсульт в анамнезе. B — кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д. L — лабильное МНО: нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона. E — возраст старше 65 лет. D — лекарства/алкоголь, сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или злоупотребление алкоголем.

Сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений. Тем не менее, расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным ограничением к назначению антикоагулянтов. В первую очередь необходимо провести обследование пациента, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений, и скорректировать модифицируемые факторы риска, а при наличии немодифицируемых факторов, выбрать антикоагулянт, наиболее подходящий пациенту в соответствии с клиническими характеристиками (сопутствующие заболевания, риск инсульта, предпочтительный режим дозирования).

Для оценки риска геморрагических осложнений могут быть использованы любые валидированные шкалы, например, HAS-BLED, ABC, HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT. Чаще всего используется шкала HAS-BLED.

Расшифровка аббревиатур шкал оценки риска кровотечений:

Шкала ABC (возраст, анамнез кровотечений, биомаркеры).

Шкала HEMORR2HAGES (нарушение функции печени/почек, алкоголь, онкология, пожилой возраст, тромбоцитопения, повторные кровотечения, артериальная гипертония, инсульт в анамнезе, анемия, генетика для варфарина, риск падения).

Шкала ATRIA (анемия, тяжелое нарушение функции почек, пожилой возраст, кровотечение в анамнезе, артериальная гипертония).

Шкала ORBIT (анемия, возраст >74 лет, анамнез кровотечений, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², прием антиагрегантов).

Факторы риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты [1]

<u>Модифицируемые факторы риска</u>
Артериальная гипертония (особенно если САД >160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне менее 60% (для принимающих антагонисты витамина К (АВК))
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (ингибиторы агрегации тромбоцитов или НПВС)
Злоупотребление алкоголем (≥8 порций в неделю)*
Частично модифицируемые факторы риска
Анемия
Нарушенная функция почек
Нарушенная функция печени
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции
Не модифицируемые факторы риска
Возраст (>65 лет), (≥75 лет)*
Большое кровотечение в анамнезе

Инсульт в анамнезе
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Биомаркеры — факторы риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста и дифференцировки 15
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина

* для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т.е. на 0,789 (соотношение между плотностью алкоголя и плотностью воды).

- В случае назначения антагонистов витамина К рекомендовано достижение максимального времени пребывания значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0–3,0), которое следует регулярно оценивать. ЕОК — IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии: во время подбора индивидуальной дозы варфарина необходимо контролировать значение МНО каждые 3–4 дня до получения двух последовательных близких значений МНО в пределах целевого диапазона. Это позволяет говорить о достижении терапевтического диапазона антикоагуляции. В дальнейшем контроль МНО необходимо осуществлять 1 раз в 4–6 недель. В случае развития чрезмерной гипокоагуляции, изменения дозы варфарина или назначения сопутствующей терапии, способной повлиять на уровень МНО, его значение необходимо определить через 4–5 дней для подтверждения пребывания МНО в терапевтическом диапазоне.

Необходимо стремиться к поддержанию МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0 у всех (в том числе у пожилых) пациентов. Оптимальным считается время пребывания значений МНО в терапевтическом диапазоне $\geq 65\%$. К более низким значениям МНО в пределах целевого диапазона (2,0–2,5) следует стремиться при приеме варфарина в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или

клопидогрелом, или при возобновлении терапии после кровотечения.

- Пациентам с неклапанной ФП, не получавшим ранее антикоагулянтную терапию, в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — апиксабана или дабигатрана этексилата, или ривароксабана (при отсутствии противопоказаний к их назначению). ЕОК — IA (УУР–А, УДД 1)

- Если на фоне терапии варфарином значения МНО часто находятся за пределами целевого диапазона (время в терапевтическом диапазоне $\leq 70\%$), рекомендовано назначение ПОАК (если нет противопоказаний). ЕОК — IIaA (УУР А, УДД 1) (См. Алгоритм смены антикоагулянта)

- Рутинное сочетание антикоагулянтов с ингибиторами агрегации тромбоцитов повышает риск кровотечений, поэтому не рекомендовано пациентам при отсутствии дополнительных показаний. ЕОК — IIIВ (УУР А, УДД 3)

- Не рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии мужчинам и женщинам с ФП при отсутствии факторов риска тромбоэмболических осложнений. ЕОК — IIIВ (УУР С, УДД 4)

- Ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и их комбинация не рекомендованы для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. ЕОК — IIIА (УУР А, УДД 1)

- Пациентам с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени, либо с механическим искусственным клапаном сердца с целью профилактики ТЭО рекомендованы только антагонисты витамина К (АВК). ЕОК — IV (УУР С, УДД 4)

Комментарии: В случае назначения варфарина пациентам с митральным стенозом умеренной или тяжелой степени терапевтический диапазон МНО составляет 2,0–3,0; у пациентов с механическим протезом клапана сердца целевое МНО определяется позицией и типом протеза. Длительность терапии варфарином у пациентов с ФП без ревматического поражения сердца после установки биопротеза составляет 3 месяца, после чего допустимо назначение ПОАК.

- ПОАК не рекомендованы для профилактики ТЭО пациентам с механическими клапанами сердца. ЕОК — ШВ (УУР С, УДД 4)
- ПОАК не рекомендованы для профилактики ТЭО пациентам с умеренным и тяжелым митральным стенозом. ЕОК — ШС (УУР А, УДД 1)

Алгоритм назначения антикоагулянтов при сопутствующей патологии [1]

Показатель		Рекомендуемый препарат
Наличие беременности		В
Фибрилляция предсердий при наличии механического клапана		В
Наличие хронической болезни почек	СКФ >30 мл/мин	В Д — 150 мг 2 раза в сутки; А — 5 мг 2 раза в сутки, Р — 15 мг в сутки
	СКФ >15–30 мл/мин	В А — 2,5 мг 2 раза в сутки, Р в дозе 15 мг в сутки
	СКФ <15 мл/мин	В
Наличие печеночной недостаточности	Чайлд-Пью А	Д, Р, А, В
	Чайлд-Пью В	Д, А, В
	Чайлд-Пью С	В с осторожностью под строгим контролем МНО
Возраст пациента	<18 лет	В
	18–80 лет	В, Д, Р, А
	>80 лет	В, Р — 20 мг в сутки, А — 5 мг 2 раза в сутки, Д — 110 мг 2 раза в сутки
	Для апиксабана — если 2 из 3: возраст более 80 лет, масса тела менее 60 кг, креатинин более 1,5 мг/дл (133	В, А — 2,5 мг 2 раза в сутки

	мкмоль/л)	
Примеры лекарственных взаимодействий	Карбамазепин	В
	Верапамил	Д в дозе 110 мг в сутки с осторожностью при патологии почек
	Кетоконазол	В
	Зверобоя трава	В
	Амиодарон	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Кларитромицин	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Фенобарбитал	Д, Р с осторожностью
	Дилтиазем	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Ранолазин	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Фелодипин	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Азитромицин	Д, Р, А с осторожностью при патологии почек
	Ритонавир	В
Наличие аллергической реакции на предшествующий прием	Дабигатрана этексилат	Р, А, В
	Ривароксабан	Д, А, В
	Апиксабан	Д, Р, В

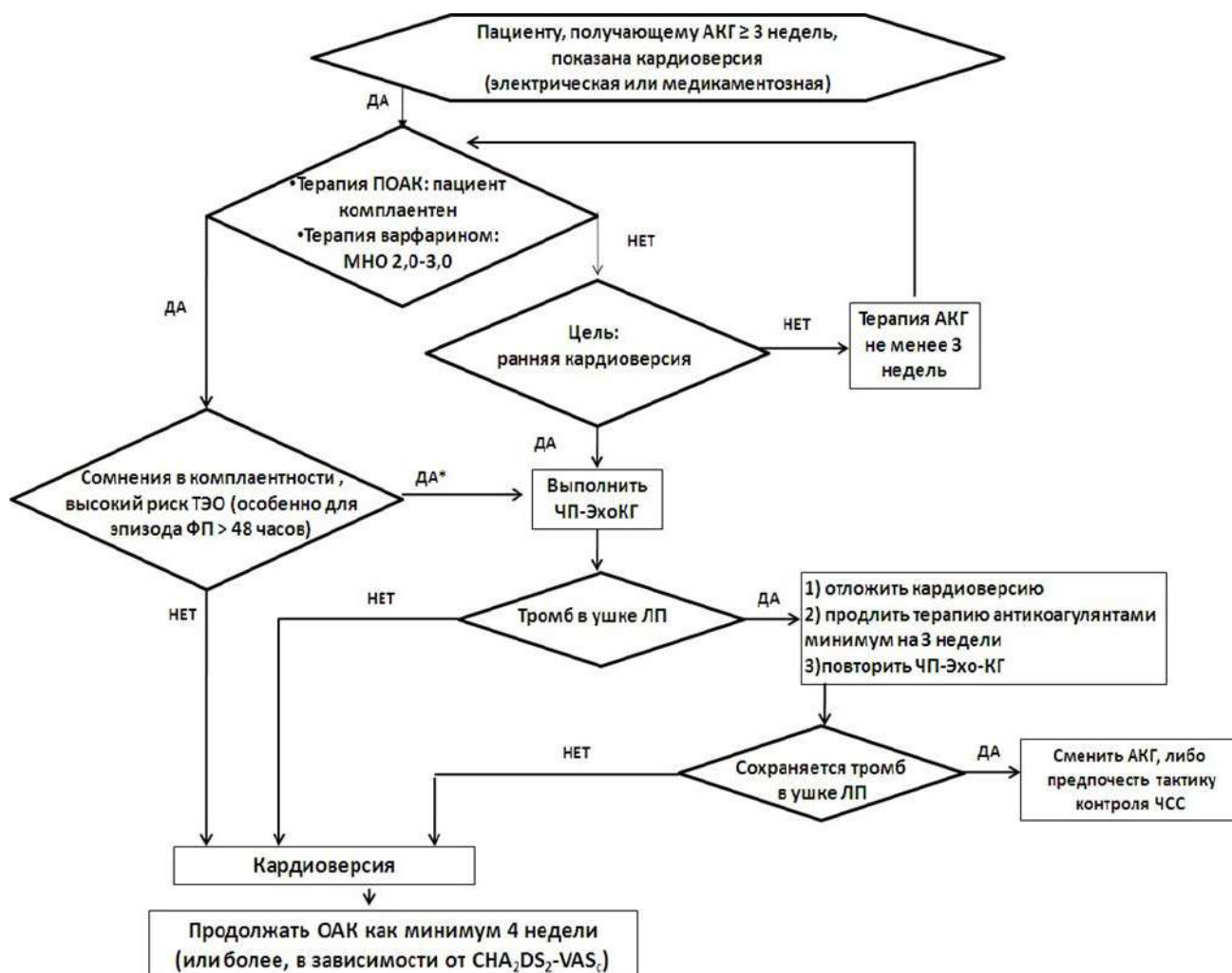
А — апиксабан, В — варфарин, Д — дабигатрана этексилат, Р — ривароксабан.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Восстановление синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий может осложниться инсультом или системной тромбоэмболией.

Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергаемых кардиоверсии

Алгоритм для пациентов, получающих антикоагулянты не менее 3 недель [1]

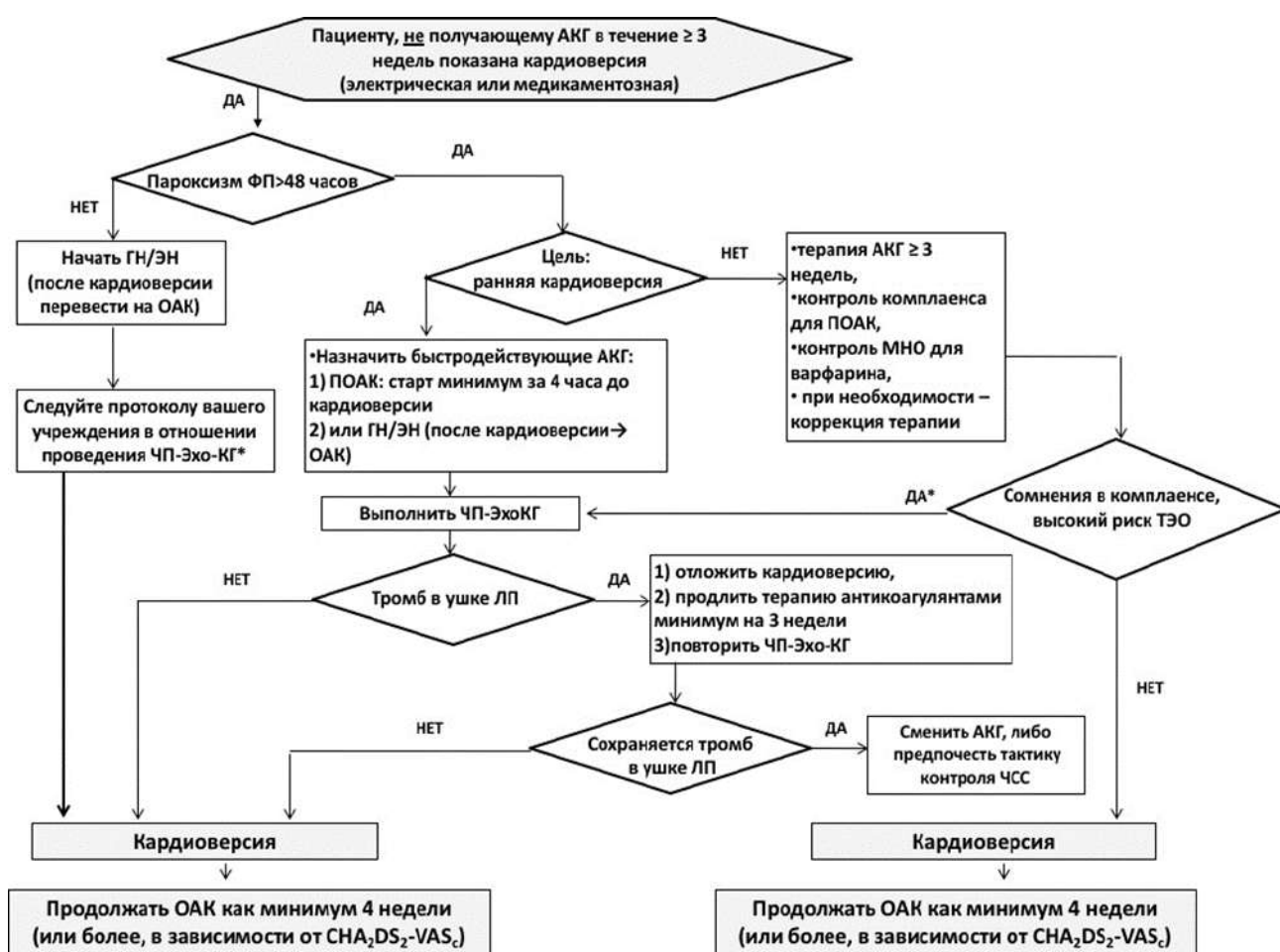


* выполнение ЧПЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным, но предпочтительно. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для

каждой конкретной клиник с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

АКГ-антикоагулянты, ЛП-левое предсердие, ОАК-пероральные антикоагулянты, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП-Эхо-КГ – чреспищеводная эхокардиография.

Алгоритм для пациентов, не получающих антикоагулянты в течение минимум 3 недель [1]



* выполнение ЧПЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным, но предпочтительно. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиник с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

*АКГ-антикоагулянты, ЛП-левое предсердие, ГН — гепарин натрия**, ЭН — эноксапарин натрия**, ОАК-пероральные антикоагулянты, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП-Эхо-КГ – чреспищеводная эхокардиография.*

- В случае планирования кардиоверсии всем пациентам, которые не получают антикоагулянты, рекомендовано как можно быстрее начать терапию эноксапарином натрия или гепарином натрия в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза, или ПОАК. ЕОК — IV (УУР А, УДД 2)

- Если длительность эпизода ФП составляет 48 часов и более, либо если продолжительность эпизода нарушения ритма неизвестна, рекомендовано проводить антикоагулянтную терапию перед кардиоверсией не менее 3 недель. С этой целью рекомендовано использовать пероральные антикоагулянты — варфарин (МНО 2,0–3,0) или ПОАК (апиксабан, дабигатрана этексилат или ривароксабан). Начало терапии варфарином рекомендовано сочетать с лечением гепарином натрия или эноксапарином натрия в дозах, рекомендованных для лечения венозного тромбоза до достижения МНО целевого диапазона (не менее 5 суток). Антикоагулянтная терапия показана независимо от индекса CHA2DS2-VASc и метода восстановления синусового ритма (медикаментозного или электрического). ЕОК — IV (УУР А, УДД 2)

- Если планируется кардиоверсия в связи с эпизодом ФП длительностью менее 48 часов пациенту, который не получает антикоагулянтную терапию, рекомендовано как можно быстрее начать введение гепарина натрия или эноксапарины натрия в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза. ЕОК — IV (УУР В, УДД 3)

Если у пациента, который не получает антикоагулянтную терапию, есть показания к экстренной кардиоверсии в связи с гемодинамической нестабильностью (острая левожелудочковая недостаточность, отек легких) или острой ишемией миокарда, следует как можно быстрее начать введение гепарина натрия или эноксапарины натрия в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза.

- После проведения любой кардиоверсии рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию в течение как минимум 4-х недель. Если исходно назначались гепарин и его производные,

рекомендовано перевести пациента на пероральные антикоагулянты. ЕОК — ІВ (УУР С, УДД 4)

- По истечении 4 недель после кардиоверсии рекомендовано принять решение о необходимости постоянной антикоагулянтной терапии, основываясь на риске ТЭО (шкала CHA2DS2-VASc). У пациентов с высоким риском ТЭО (для мужчин 2 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc и для женщин 3 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc), а также у пациентов, имевших когда-либо внутрисердечный тромб, терапию пероральными антикоагулянтами рекомендовано продолжать неопределенно долго — даже в случае сохранения синусового ритма после кардиоверсии. ЕОК — ІВ (УУР С, УДД 4)

- При кардиоверсии у пациентов с трепетанием предсердий рекомендуется такая же схема антикоагулянтной терапии, как и у пациентов с ФП. ЕОК — ІС (УУР А, УДД 3).

- В качестве альтернативы длительной антикоагуляции перед кардиоверсией рекомендовано исключение наличия тромба в левом предсердии и его ушке с помощью чреспищеводной эхокардиографии на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции. ЕОК — ІВ (УУР А, УДД 2)

- Если при чреспищеводной эхокардиографии выявлен тромб в левом предсердии, кардиоверсию выполнять не рекомендовано. ЕОК — ІВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии: В случае если кардиоверсия отложена в связи с выявленным тромбозом ушка или полости левого предсердия, контроль чреспищеводной эхокардиографии с целью оценки динамики тромбоза целесообразно проводить через 3–4 недели лечения АКГ.

- Если при повторной чреспищеводной эхокардиографии тромб не выявляется, рекомендовано провести кардиоверсию и продолжить антикоагулянтную терапию. ЕОК — ІВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии: если при повторной чреспищеводной эхокардиографии сохраняется тромб, кардиоверсию выполнять нельзя. Следует рассмотреть вопрос об альтернативной тактике лечения (контроле частоты желудочковых сокращений).

- У пациентов с длительностью эпизода ФП менее 48 часов рекомендовано рассмотреть возможность выполнения ранней

кардиоверсии без проведения ЧПЭхоКГ. ЕОК — ПвВ (УУР В, УДД 2)

- Прямые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан) не рекомендовано использовать для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с механическим протезом клапана сердца. ЕОК — ШС (УУР А, УДД 2)

Комментарии: ПОАК не рекомендованы для антикоагулянтной поддержки кардиоверсии у пациентов с митральным стенозом умеренно-тяжелой или тяжелой степени.

Комбинированная терапия пероральными антикоагулянтами и ингибиторами агрегации тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам или перенесшим острый коронарный синдром

С целью снижения риска возникновения тромботических осложнений после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), в том числе тромбоза стента, назначают двойную антиагрегантную терапию. Терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов недостаточно для снижения риска инсульта у пациентов с ФП, что является основанием для того, чтобы пациенту с ФП, перенесшему ОКС или подвергнутому плановому ЧКВ, была назначена так называемая тройная антитромботическая терапия. Тройная антитромботическая терапия, состоящая из ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, в 2–4 раза опаснее двойной антитромботической терапии в отношении риска крупных и фатальных кровотечений.

- После планового ЧКВ пациентам с ФП и высоким риском инсульта рекомендовано рассмотреть назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем) на 1 месяц независимо от типа стента. ЕОК — ПаВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии: Оптимальная длительность тройной антитромботической терапии (ТАТ) после планового ЧКВ у пациента с ФП за последние годы претерпела ряд существенных изменений и продолжает оставаться предметом дискуссий. По общему мнению экспертов, изложенному в коллегиальном

европейском документе 2018 года, длительность ТАТ может составлять от 1 до 6 месяцев, а минимальный срок (для пациентов с очень высоким риском кровотечения) может быть ограничен периодом госпитализации с назначением двойной антитромботической терапии (комбинация полной дозы ПОАК и клопидогрела) сразу после выписки пациента из стационара.

Факторами, способствующими удлинению ТАТ, являются использование стентов с антипролиферативным покрытием 1-го поколения и наличие факторов риска тромботических осложнений (таких как стентирование ствола левой коронарной артерии или проксимального сегмента передней нисходящей артерии, бифуркационное стентирование, инфаркт миокарда или тромбозстента в анамнезе, высокий балл по шкале SYNTAX). В пользу сокращения сроков ТАТ указывают наличие высокого риска кровотечений и низкий атеротромботический риск (определенный, в том числе с использованием шкал REACH или SYNTAX).

Алгоритм выбора режима антитромботической терапии после ЧКВ у пациентов с ФП и показаниями к длительной антикоагулянтной терапии [1]



- При ОКС у пациентов с ФП и высоким риском инсульта, которым проводится ЧКВ со стентированием, рекомендовано назначение тройной антитромботической терапии (пероральные антикоагулянты в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем) на срок 1–6 месяцев. ЕОК — ПаС (УУР В, УДД 2)

Комментарии: в последнее время появились данные о том, что комбинация клопидогрела с антикоагулянтом может быть не менее эффективна, но более безопасна по сравнению с тройной антитромботической терапией у пациентов с ФП и острым коронарным синдромом.

- Двойная антитромботическая терапия пероральным антикоагулянтом в сочетании с клопидогрелом 75 мг в сутки как альтернатива тройной антитромботической терапии рекомендована, когда риск геморрагических осложнений намного превышает риск ишемических осложнений. ЕОК — ПЬС (УУР В, УДД 2)

В случаях высокого риска кровотечений назначение двойной антитромботической терапии может рассматриваться как альтернатива тройной сразу после выписки пациентов.

- Всем пациентам, которым выполняется ЧКВ со стентированием, перипроцедурно рекомендовано назначение ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля. ЕОК — ІС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ФП и показаниями к тройной антитромботической терапии рекомендовано предпочесть назначение ПОАК, а не варфарина. ЕОК — ПаА (УУР А, УДД 2)

- Если пациент получает АВК в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, рекомендовано поддерживать уровень МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона 2,0–2,5. ЕОК — ПаВ (УУР В, УДД 3)

- Через 12 месяцев после ЧКВ пациентам с ФП рекомендован переход на монотерапию пероральными антикоагулянтами. ЕОК — ПаВ (УУР А, УДД 2)

- ПОАК в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и/или клопидогрелом рекомендовано назначать в дозах, одобренных для профилактики инсульта. ЕОК — ПЬВ (УУР В, УДД 2)

К факторам высокого риска кровотечений относят внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другую внутричерепную патологию; недавнее ЖКТ - кровотечение или анемию из-за потери крови из ЖКТ или другую патологию ЖКТ, повышающую риск кровотечения; печёночную недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст (особенно в сочетании с другими проявлениями старческой астении); ХБП, требующую диализа или когда расчетная скорость клубочковой фильтрации <15мл/мин/1,73м².

К факторам высокого риска тромбоза стента относят - субоптимальное позиционирование стента, стентирование ствола левой коронарной артерии/проксимального отдела передней нисходящей артерии/единственной оставшейся артерии, длина стента >60 мм, бифуркационная установка 2-х стентов, лечение хронических окклюзий, тромбоз стента в прошлом на адекватной двойной антиагрегантной терапии, сахарный диабет и ХБП.

• Тикагрелор и прасугрел не рекомендовано использовать в составе тройной антитромботической терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и пероральным антикоагулянтом. ЕОК — ШС (УУР В, УДД 2)

Список литературы:

1. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С.45-94. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.

ГЛАВА 4. КЛАПАННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Клапанные пороки сердца (не оперированные, нативные)

- Для предотвращения острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ФП и наличием аортального стеноза, аортальной и митральной регургитацией, в качестве антикоагулянтной терапии рекомендуется предпочесть прием ПОАК по сравнению с АВК. ЕОК I A (УУР В, УДД-1) [1]
- Пациенты с умеренным и тяжелым митральным стенозом, и ФП должны получать антагонисты витамина К и не получать ПОАК. ЕОК III C

Комментарии. Целевыми показателями МНО при терапии АВК должны удерживаться в пределах 2-3 [2].

По площади сужения левого атриовентрикулярного отверстия выделяют 4 степени митрального стеноза:

I степень – незначительный митральный стеноз (площадь отверстия > 3 кв. см)

II степень - умеренный митральный стеноз (площадь отверстия 2,3-2,9 кв. см)

III степень - выраженный митральный стеноз (площадь отверстия 1,7-2,2 кв. см)

IV степень - критический митральный стеноз (площадь отверстия 1,0-1,6 кв. см). [3]

У пациентов с ФП и факторами риска инсульта, длительный прием антикоагулянтов рекомендуется в настоящее время, независимо от проведенной хирургической абляции ФП и / или хирургической окклюзии ушка левого предсердия. [2]

Рекомендуется антикоагулянтная терапия пациентам с митральным стенозом и тромбозом в анамнезе, даже с синусовым ритмом, или с тромбом в левом предсердии. УУР В (УДД 1) [3]

Рекомендуется антикоагулянтная терапия пациентам с тяжелым митральным стенозом, увеличенным левым предсердием и спонтанным контрастированием на эхокардиографии. УУР С (УДД 2) [3]

Клапанные протезы. Профилактика тромбозов

• Всем пациентам, которым имплантирован механический клапан, рекомендуется прием варфарина пожизненно под контролем МНО для профилактики тромботических осложнений. ЕОК I В (УУР А, УДД-1)

• ПОАК не рекомендованы у пациентов с установленными механическими протезами клапанов. ЕОК III В (УУР В, УДД-1)

• Всем пациентам на терапии АВК рекомендуется самоконтроль МНО при условии предшествовавшего соответствующего обучения и осуществления контроля. ЕОК I В (УУР В, УДД-2) [1]

Целевой показатель МНО должен учитывать факторы риска пациентов и тромбогенность протеза.

Целевое МНО при механических клапанных протезах [2]

Тромбогенность протеза	Факторы риска, связанные с пациентом ^a	
	Ни одного	≥1 фактора риска
Низкая ^b	2,5	3
Средняя ^c	3	3,5

Высокая ^d	3,5	4
----------------------	-----	---

Примечание:

^a — протезирование митрального или трехстворчатого клапана; предыдущая тромбоэмболия; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; ФВ ЛЖ <35%

^b — Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, SorinBicarbon

^c — другие двустворчатые клапаны без дополнительных данных

^d — Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (шаровой протез), Bjork-Shiley и другие поворотные-дисковые клапаны.

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Указывается медиана целевого МНО, а не диапазон, для того чтобы избежать тенденции рассматривать крайние значения целевого диапазона в качестве истинного целевого МНО. Высокая вариабельность МНО - значимый независимый предиктор снижения выживаемости после протезирования клапана. Имеются данные, что самоконтроль МНО снижает вариабельность МНО и частоту клинических событий, в том числе у пациентов с клапанными протезами; однако необходимо соответствующее обучение пациента и регулярный контроль качества. Тем не менее, для пациентов с нестабильными МНО или осложнениями, связанными с антикоагулянтной терапией, следует проводить мониторинг антикоагуляции в условиях клиники.

Профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде у пациентов с протезами клапанов сердца

Пациенты с механическими протезами клапанов, принимающие АВК, относятся к категории высокого риска периоперационных геморрагических осложнений. Некардиохирургическое вмешательство может быть выполнено при МНО $\leq 1,5$. В то же время, прерывание терапии антикоагулянтами у этих пациентов опасно ввиду риска тромбоэмболий, и они нуждаются в назначении переходной терапии нефракционированным гепарином (НФГ), рекомендованной по следующей схеме:

- 1) отмена варфарина за 5 дней до операции,

2) после снижения МНО < 2 назначается внутривенная инфузия НФГ в дозе, достаточной для поддержания АЧТВ на уровне в 1,5 – 2 раза превышающем верхнюю границу нормы,

3) после снижения МНО менее 1,5 может быть выполнена операция, причем утром перед вмешательством проводится контроль МНО.

У пациентов с механическими протезами клапанов, получающих переходную терапию НФГ, отмена НФГ рекомендуется за 4 часа до операции, возобновление терапии НФГ - через 12 часов после окончания вмешательства при условии отсутствия признаков кровотечения; через сутки после операции рекомендуется возобновить прием варфарина, при этом, внутривенное введение НФГ прекращают только при достижении целевых значений МНО, подтвержденном при двух измерениях. (УДД – 5, УУР – С) [4].

Показания к анти тромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца в периоперационном и послеоперационном периодах [2]

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Анти тромботическая терапия в периоперационном периоде		
Рекомендуется своевременно прекратить прием АВК до плановой операции, для достижения МНО <1,5 (≤ 5 дней для варфарина и ≤ 3 дней для ацекумарола).	I	C
Прерывание терапии антикоагулянтами и назначение переходной терапии рекомендуется пациентам с любым из показаний: • Механический протез клапана сердца. • ФП со значительным митральным стенозом. • ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥3 для женщин или ≥2 мужчин. • Острое тромботическое событие в предыдущие 4 недели. • Высокий острый риск тромбоэмболии (тромб на верхушке ЛЖ, дефицит анти тромбина III и дефицит протеина C и/или S).	I	C
Если в лечении АВК требуется перерыв, на время переходного периода рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или НМГ.	I	B
Пациентам с механическими клапанами сердца рекомендуется (повторно) инициировать АВК в первый послеоперационный день.	I	C
У пациентов, перенесших операцию на клапане и получающих переходную терапию НФГ или НМГ, рекомендуется возобновление терапии НФГ или НМГ через 12-24 часа после операции.	I	C

Пациентам, перенесшим операцию, при наличии показаний, продолжить терапию АСК в течение перипроцедурного периода.	I	C
У пациентов, получавших ДАТТ после недавнего ЧКВ (в течение 1 месяца) кому необходима операция на сердечном клапане, при отсутствии показаний к ОАК, при снижении риска кровотечений рекомендуется возобновить P2Y12 ингибитор в послеоперационном периоде.	I	C
Показания к сопутствующей антитромбоцитарной терапии		
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется длительный прием ОАК, рекомендуется раннее прекращение (≤ 1 неделя) АСК и продолжение двойной терапии ОАК и P2Y12 ингибитор (предпочтительно клопидогрель) на срок до 6 месяцев (или до 12 месяцев при ОКС), если риск тромбоза стента низкий или риск кровотечения преобладает над риском тромбоза стента, независимо от типа использованного стента.	I	B
Прекращение антиагрегантной терапии у пациентов, получающих ОАК, рекомендуется через 12 месяцев.	I	B
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется прием ОАК и антитромбоцитарная терапия: тройная терапия АСК, клопидогрелом и ОАК более 1 недели следует рассматривать, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, с общей продолжительностью (≤ 1 месяц), с четкими рекомендациями при выписке.	IIa	C
У пациентов, получающих АВК (например, с механическим протезом клапана), рассмотреть применение только клопидогрела до 12 месяцев у пациентов (например, с высоким риском кровотечения, HAS-BLED >3 и низким риском тромбоза стента).	IIa	B
У пациентов, нуждающихся в АСК и/или клопидогреле в дополнение к АВК, дозировка АВК должна тщательно поддерживаться в нижней части целевого терапевтического диапазона МНО и $>65-70\%$ времени нахождения в терапевтическом диапазоне.	IIa	B
Хирургическое протезирование клапанов		
Пациентам с механическим протезом клапана рекомендуется пожизненный прием варфарина.	I	B
Самоконтроль МНО рекомендуется при условии адекватного обучения и контроля качества выполнения.	I	B
Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с биопротезами клапанов, и которые имеют другие показания к антикоагуляции (ФП, венозные тромбозы, гиперкоагуляция или, с меньшей степенью доказательности, выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ $<35\%$))	I	C
ПОАК рекомендуются как более предпочтительные, чем АВК, спустя 3 месяца после хирургической имплантации	IIa	B

биологического протеза клапана у пациентов с ФП.		
У пациентов, не имеющих показаний к антикоагулянтной терапии, назначение низкодозовой АСК (75-100 мг/сутки) или АВК рекомендуются в первые 3 месяца после протезирования АК биологическим протезом.	IIa	B
У пациентов, не имеющих других показаний к антикоагулянтной терапии, АВК рекомендуются в первые 3 месяца после протезирования МК и ТК биологическим протезом.	IIa	B
Добавление АСК в низких дозах (75–100 мг/сут) к АВК можно рассматривать у пациентов с механическими протезами клапанов при сопутствующем атеросклерозе и низком риске кровотечения.	IIb	C
Добавление низкодозового АСК (75-100 мг/сут) к АВК следует рассматривать, если при адекватном МНО развился эпизод тромбоемболии.	IIa	C
ПОАК могут быть рассмотрены как более предпочтительные, чем АВК, в течение 3 месяцев после протезирования МК биологическим протезом у пациентов с ФП.	IIb	C
ПОАК не рекомендуются пациентам с механическим протезом клапана.	III	B
Хирургическая пластика клапанов		
Пероральную антикоагуляцию с использованием АВК следует рассматривать в течение первых 3 мес. после хирургической пластики МК или ТК клапанов.	IIa	C
Однокомпонентная антитромбоцитарная терапия низкодозовой АСК (75-100 мг\сутки) рекомендуется в первые 3 месяца после клапан-сохраняющего вмешательства на аортальном клапане при отсутствии иных показаний к антикоагулянтной терапии.	IIa	C
Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК= TAVI)		
Антикоагулянтная терапия рекомендуется пожизненно у пациентов после ТИАК при наличии иных показаний к антикоагулянтной терапии	I	B
Пожизненная однокомпонентная антитромбоцитарная терапия рекомендуется после ТИАК у пациентов при отсутствии показаний к антикоагулянтной терапии.	I	A
Рутинное использование антикоагулянтной терапии не рекомендуется после ТИАК у пациентов, не имеющих показаний к назначению антикоагулянтной терапии.	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — фибрилляция предсердий, венозный тромбоз, гиперкоагуляционное состояние или, менее достоверно, выраженная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <35%).

Сокращения: TAVI — транскатетерная имплантация аортального

клапана, АВК — антагонисты витамина К, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЛЖ — левый желудочек.

Список литературы:

1. Аортальный стеноз / Л.А. Бокерия, Р.А. Амирагов, Т.В. Асатрян [и др.]. – Москва: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. – 39 с. – URL:http://racvs.ru/clinic/clinical_guidelines_2020.php (дата обращения: 25.04.2022)
2. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz [at al.] // European Heart Journal. – 2022. – V.43, №7. – Pp. 561–632. DOI:[10.1093/eurheartj/ehab395](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395)
3. Митральный стеноз / Л.А. Бокерия, В.Г. Папиташвили, Р.И. Амирагов [и др.]. – Москва: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. – 44 с. – URL: <http://racvs.ru/upload/iblock/937/9378fe358ba0d2b84cde6795dd802d9d.pdf> (дата обращения: 25.04.2022)
4. Perioperative management of patients with concomitant pathology of the valve apparatus of the heart / И.Б. Заболотских, А.Е. Баутин, А.Ж. Баялиева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 4. – с. 6–31. DOI:[10.17116/anaesthesiology20200416](https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200416)
5. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца / Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, №7. – С.103–155. DOI:[10.15829/1560-4071-2018-7-103-155](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-103-155)

ГЛАВА 5. ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) включает в себя: тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ).

Факторы риска развития ВТЭ (адаптировано из Rogers et al. и Anderson и Spencer) [1]

Факторы высокого риска (ОШ >10)

Перелом нижних конечностей

Госпитализация по причине СН или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х мес.)

Протезирование тазобедренных или коленных суставов

Обширная травма

Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3-х мес.)

Ранее перенесенные ВТЭ

Повреждение спинного мозга

Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)

Артроскопические операции на коленных суставах

Аутоиммунные заболевания

Переливание крови

Наличие центрального венозного катетера

Наличие периферических венозных катетеров

Химиотерапия

Застойная СН или дыхательная недостаточность

Стимуляторы эритропоэза

Гормональная заместительная терапия (зависит от состава препарата)

Экстракорпоральное оплодотворение

Прием оральных контрацептивов

Послеродовой период

Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыносящих путей и ВИЧ)

Воспалительные заболевания кишечника

Рак (риск выше при наличии метастазов)

Инсульт

Тромбофлебит

Тромбофилия

Факторы низкого риска (ОШ <2)

Иммобилизация в постели >3 дней

Сахарный диабет

Артериальная гипертензия

Иммобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении (авиаперелеты, длительные поездки)

Старший возраст

Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)

Ожирение

Беременность

Варикозная болезнь

ВТЭ является следствием взаимодействия между ФР, связанными с пациентом, обычно постоянными (немодифицируемые ФР), и временными ФР, связанными с конкретной клинической ситуацией (модифицируемые ФР). Выявление и категоризация временных и постоянных ФР развития ВТЭ важна для оценки риска рецидива ВТЭ события, и, следовательно, является определяющим в принятии решения о продлении антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в острую фазу [1]

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуется начинать без промедления антикоагулянтную терапию с болюсным введением НФГ, дозированного по весу пациента, у пациентов с ТЭЛА высокого риска.	I	C
У пациентов с ТЭЛА высокого или промежуточного риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать без промедления в процессе обследования.	I	C
Если пероральная антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения ПОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), то рекомендуется выбрать терапию ПОАК по сравнению с АВК.	I	A
При старте терапии АВК рекомендуется временный совместный прием с парентеральными антикоагулянтами до достижения МНО 2,5 (целевой уровень 2,0-3,0).	I	A
ПОАК не рекомендуются пациентам с тяжелым поражением почек во время беременности и лактации и пациентам с антифосфолипидным синдромом.	III	C

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ПОАК — не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

При инициации терапии АВК следует одновременно продолжать терапию НФГ, НМГ или фондапаринуксом в течение ≥ 5 дней до достижения стабильного уровня МНО 2,0- 3,0 в течение двух последовательных дней.

Терапию варфарином можно начинать в дозировке 10 мг у пациентов более молодого возраста (т.е. <60 лет), не имеющих

другой сопутствующей патологии и в дозировке ≤ 5 мг у пациентов старшего возраста. Суточная дозировка варфарина подбирается по уровню МНО в течение 5-7 дней с целевым достижением уровня 2,0-3,0.

Длительная терапия и профилактика рецидива венозной тромбозной эмболии

Цель антикоагулянтной терапии после острой ТЭЛА завершить лечение острого эпизода и предотвратить рецидив ВТЭ в долгосрочной перспективе.

Частота рецидивирования ВТЭ не зависит от клинической манифестации первичного события (т.е. одинаково часто как при ТЭЛА, так и при проксимальном). Однако у пациентов, перенесших ТЭЛА, ВТ чаще рецидивирует в виде ТЭЛА, тогда как у пациентов с ТГВ — в виде ТГВ. Как следствие, летальность вследствие рецидива ВТ в 2 раза выше у пациентов с исходной ТЭЛА по сравнению с пациентами, перенесшими тромбоз глубоких вен.

Все пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию ≥ 3 месяца. По истечении этого периода следует оценить баланс между риском рецидива ВТ и кровотечения для решения вопроса о продлении антикоагулянтной терапии.

Оценка риска рецидива венозного тромбоза

Риск рецидива ВТ после прекращения лечения связан с особенностями первичного эпизода острой ТЭЛА (или в более широком смысле индекса первичного острого ВТ, который подразумевает совокупную характеристику локализации тромбоза и ФР).

Категоризация ФР развития ВТЭ на основе долгосрочного риска рецидива [1]

Предполагаемый риск долгосрочных рецидивов ^a	Категоризация ФР индексированной ТЭЛА ^b	Примеры ^b
Низкий риск <3% в год	Большой транзиторный или обратимые ФР, ассоциированные с	Оперативное лечение с общим наркозом >30 мин Постельный режим в условиях стационара (возможность реализации

	>10-кратным увеличением риска повторного ВТЭ события (по сравнению с пациентами без ФР)	санитарных нужд) ≥ 3 дней вследствие острого заболевания или обострения хронического заболевания Травма с переломами
Промежуточный риск (3-8% в год)	Транзиторные или обратимые факторы ассоциированы с ≤ 10 -кратным увеличением риска повторного ВТЭ	Малое хирургическое вмешательство (общий наркоз <30 мин) Госпитализация в стационар <3 дней вследствие острого заболевания Терапия эстрогенами/ контрацепция Беременность/послеродовый период Постельный режим вне госпиталя ≥ 3 дней с острым заболеванием Повреждение нижних конечностей (без перелома) с ограничением подвижности ≥ 3 дней Длительный авиаперелет
	Незлокачественные персистирующие ФР	Воспалительное заболевание кишечника Аутоиммунное заболевание, активно протекающее
	Отсутствие идентифицированных ФР	
Высокий риск (>8% в год)		Активно протекающее онкологическое заболевание Один и более эпизодов ВТЭ при отсутствии большого транзиторного или обратимого ФР Антифосфолипидный синдром

Примечание: а — при прекращении антикоагулянтной терапии после первых трех месяцев лечения (на основании данных из Baglin et al. и Iorio et al., b — категоризация ФР для индекса венозного тромбоемболического события в соответствии с рекомендациями Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [338]. В настоящих рекомендациях не используются термины “спровоцированная”, “неспровоцированная” или “идиопатическая” ВТЭ.

Сокращения: ВТЭ — венозная тромбоемболия, ТЭЛА — тромбоемболия легочной артерии, ФР — факторы риска.

Пациенты, являющиеся носителями некоторых форм наследственных тромбофилий, в особенности с болезнями с подтвержденным дефицитом антитромбина, протеина С или протеина S и пациенты с гомозиготной мутацией гена фактора V Leiden или гомозиготной мутацией гена протромбина G20210A часто являются кандидатами для неопределенно длительного режима антикоагулянтной терапии после первого эпизода ТЭЛА, случившейся при отсутствии большого обратимого ФР. Учитывая возможные последствия, тестирование на тромбофилию (включая антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт) следует проводить у пациентов с ВТ в молодом возрасте (например, в возрасте <50 лет) и при отсутствии идентифицированного ФР, в особенности при наличии семейной истории ВТ. В подобных случаях тестирование может помочь в подборе режима и дозировки антикоагулянтов на длительный срок.

Рекомендации по режиму дозирования и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА/ВТЭ у пациентов без онкологических заболеваний [1]

Рекомендации	Клас с	Уров ень
Антикоагулянтная терапия ≥ 3 мес. рекомендуется у всех пациентов с ТЭЛА.	I	A
Пациенты, которым рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.		
У пациентов с первым эпизодом ТЭЛА/ВТЭ вследствие больших транзиторных/обратимых ФР рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.	I	B
Пациенты, которым рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.		
Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется на неопределенный срок пациентам с рецидивом ВТЭ (хотя бы с одним предшествующим эпизодом ТЭЛА или ТГВ), не связанным с большим транзиторным или обратимым ФР.	I	B
Пероральная терапия АВК на неопределенный период рекомендуется пациентам с антифосфолипидным синдромом.	I	B
Пациенты, у которых следует обсуждать продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес.^c		
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР.	IIa	A

Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с постоянным ФР, другим нежели антифосфолипидный синдром.	IIa	C
Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с малым транзиторным или обратимым ФР.	IIa	C
Дозировка ПОАК при продолжении антикоагулянтной терапии^e		
При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациента без онкопатологии следует назначать уменьшенную дозировку ПОАК аликсабана (2,5 мг 2 раза/сут.) или ривароксабана (10 мг 1 раз/сут.) через 6 мес. Применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках.	IIa	A
Пролонгированное лечение альтернативными анти тромботическими препаратами		
Пациентам, которые отказываются или не переносят любые пероральные антикоагулянты, можно назначить АСК или сулодексид в качестве длительной профилактики ВТЭ.	IIb	B
Динамическое наблюдение за пациентами, принимающих антикоагулянты		
У пациентов, получающих пролонгированную терапию антикоагулянтами, рекомендуется регулярно оценивать переносимость лекарств, функцию печени и почек ^f и риск кровотечений.	I	C

Примечание: ^c — необходимо оценить риск кровотечения у пациента (см. таблицу для предсказания риска) для идентификации и лечения модифицируемых факторов кровотечения, поскольку это может повлиять на принятие решения в отношении длительности и режима дозирования антикоагулянтной терапии, ^f — специально для пациентов, получающих ПОАК.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ПОАК — не-витамины-К-зависимые оральные антикоагулянты, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФР — факторы риска.

Рекомендации режима и длительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов с активными онкологическими заболеваниями [1]

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ТЭЛА и онкопатологией следует отдать предпочтение назначению НМГ подкожно сообразно весу пациента перед АВК в течение первых 6 мес.	IIa	A
Следует назначать эдоксабан в качестве альтернативы НМГ в	IIa	B

дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудка-кишечного тракта.		
Следует назначать ривароксабан в качестве альтернативы НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудка-кишечного тракта.	IIa	C
У пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием следует обсуждать пролонгированную антикоагулянтную терапию (свыше первых 6 мес.) ^c на неопределенный период или до излечения онкозаболевания.	IIa	B
У пациентов с раком ведение случайно обнаруженной ТЭЛА должно осуществляться, так же, как и симптомной ТЭЛА при наличии тромбов сегментарных и более проксимальных ветвей легочной артерии, или единственной сегментарной ветви легочной артерии с сочетанием с ТГВ.	IIa	B

Тромбоэмболия легочной артерии у беременных [1]

Терапия НМГ является методом выбора при лечении ЛЭ во время беременности. В отличие от АВК и ПОАК, НМГ не проникают через плаценту, следовательно, не создают риска кровотечения и не обладают тератогенным влиянием на плод. АВК проникают через плаценту и вызывают эмбриопатии в первом триместре беременности. Использование АВК в третьем триместре может быть причиной кровоизлияний у плода и новорожденного, а также отслойки плаценты. Терапия варфарином может быть ассоциирована с аномалиями центральной нервной системы у плода на протяжении всей беременности. Препараты группы ПОАК противопоказаны и не применяются у беременных пациенток. Использование фондапаринукса может рассматриваться в случае, если есть аллергия или неблагоприятная реакция на введение НМГ, хотя убедительные данные на сегодняшний день отсутствуют, и доказано что препарат проникает через плацентарный барьер, хоть и в незначительном количестве. [1]

Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия [2]

Рекомендована терапия АВК пациентам с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, для профилактики тромбозов и тромбоэмболий. ЕОК IIbC (УДДЗ УУРВ)

Рекомендуется прием АВК, даже после выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии всем пациентам с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией для профилактики рецидива острой ТЭЛА. ЕОК IC (УДД5 УУРС)

Рекомендовано рассмотреть возможность назначения АВК пациентам с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, в индивидуальном порядке при наличии склонности к тромбофилии. ЕОК IIbC (УДД3 УУРВ).

Не рекомендуется рутинное назначение АВК и прямых антикоагулянтов для перорального приема пациентам с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией. ЕОК IIIС (УДД 3 УУРА).

Особенности ведения пациенток детородного возраста с легочной гипертензией

Рекомендуется отмена варфарина беременным с ЛАГ, получавших АВК до беременности, из-за эмбрио- и фетотоксических эффектов препарата (сразу после подтверждения состояния беременности) и инициация терапии гепаринами в терапевтических дозах (в расчете на вес до беременности), которая должна быть продолжена в течение всей беременности. ЕОК IIaC (УДД5 УУРС).

Рекомендуется продолжить беременным с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией терапию гепаринами в терапевтических дозах в расчете на вес до беременности в течение всей беременности или иницировать ее, в случае если антикоагулянтная терапия не проводилась до беременности. ЕОК III С (УДД5 УУРС).

Рекомендована повторная оценка показаний к назначению профилактических доз гепаринов в течение всей беременности тем беременным с ЛАГ, которые не получали антикоагулянтную терапию до беременности. ЕОК IIb C (УДД3 УУРВ).

Рекомендовано всем беременным с ЛАГ, не получавшим антикоагулянтную терапию до и во время беременности, иницировать антикоагулянтную терапию гепаринами в III триместре беременности в профилактических дозах (при отсутствии показаний к лечебным дозам). ЕОК IIb C (УДД3 УУРВ).

Не рекомендуется проводить терапию прямыми антикоагулянтами для перорального приема у беременных пациенток с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной

гипертензией в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности этих препаратов. ЕОК ШС (УДД5 УУРС). [2]

Тромбоз глубоких вен (антикоагулянтная терапия) [3]

Антикоагулянтная терапия показана всем больным с ТГВ при отсутствии противопоказаний	1А
Антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ТГВ должна быть начата до инструментальной верификации диагноза	2С
При использовании АВК или дабигатрана первоначально возможно парентеральное введение лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия	1В
В большинстве случаев для инициальной парентеральной терапии ТГВ следует предпочесть НМГ или фондапаринукс натрия	2В
Переход с парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов на АВК возможен при целевом МНО 2,0—3,0. При этом длительность совместного применения АВК и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 сут	1В
Переход на пероральный прием лечебной дозы дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в сутки) как минимум после 5-дневного парентерального введения антикоагулянтов	1В
При использовании лечебных доз апиксабана или ривароксабана возможен прием препарата с первого дня лечения ТГВ или переход на эти лекарственные средства в первые 2 сут после начатого введения парентеральных антикоагулянтов	1В
ПОАК сопоставимы по эффективности с подходом, когда первоначально парентерально вводятся антикоагулянты и затем переходят на пероральный прием антагониста витамина К	1В
Продленное использование НМГ (подкожное введение лечебной дозы в первый месяц с возможностью ее последующего снижения до 75% от лечебной) рекомендуется предпочесть у беременных, а также у больных со злокачественными новообразованиями	1В
В случае индивидуальной непереносимости всех антикоагулянтов, а также, если больной отказывается продолжать антикоагулянтную терапию, вместо прекращения антитромботической терапии для длительной вторичной профилактики ВТЭО можно рассмотреть прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг 1 раз в сутки	2В

Длительность антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен [3]

Длительность антикоагулянтной терапии при первом эпизоде ТГВ дистальной локализации, сопряженном с обратимым фактором риска	1В
---	----

(травма, операция, острое нехирургическое заболевание), должна составлять 3 мес	
Длительность антикоагулянтной терапии при первом эпизоде ТГВ проксимальной локализации, сопряженном с обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание), должна достигать 6 мес	1В
Длительность антикоагулянтной терапии при первом неспровоцированном эпизоде ТГВ любой локализации должна составлять не менее 3 мес	1В
При первом неспровоцированном эпизоде ТГВ проксимальной локализации возможно продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок при низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции	2В
При рецидивирующем ТГВ рекомендуется продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок	1В
При имплантированном кава-фильтре рекомендуется продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок	2С

Список литературы:

1. Konstantinides S.V. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019 / Konstantinides S.V. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №8. – С.38-48. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3848
2. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №.12 – С.46-83. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4683
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. - Т. 9, №4 (2). – С.3-52. URL: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_-lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf (дата обращения: 25.04.2022)

ГЛАВА 6. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ

Для профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения пациенты с высоким риском эмболии сердечного происхождения должны получать антикоагулянтную терапию. Вместе с тем пациенты, перенесшие церебральный инсульт, обладают особым риском развития геморрагических осложнений при проведении ранней антитромботической терапии. Поэтому, перед началом антикоагулянтной терапии необходимо оценить соотношение польза/риск осложнений с учетом наличия доказанных кардиальных источников церебральной эмболии, риска ранней повторной эмболии и риска геморрагических осложнений.

- Пациентам с ФП не рекомендуется назначение гепарина и его производных сразу после ишемического инсульта. ЕОК — IIIA (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) на фоне антикоагулянтной терапии, рекомендовано оценить и оптимизировать приверженность к лечению. ЕОК — IIaC (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты в случае развития симптомов острого инсульта рекомендовано проведение нейровизуализации (компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии головного мозга). ЕОК — IIaC (УУР С, УДД 5)

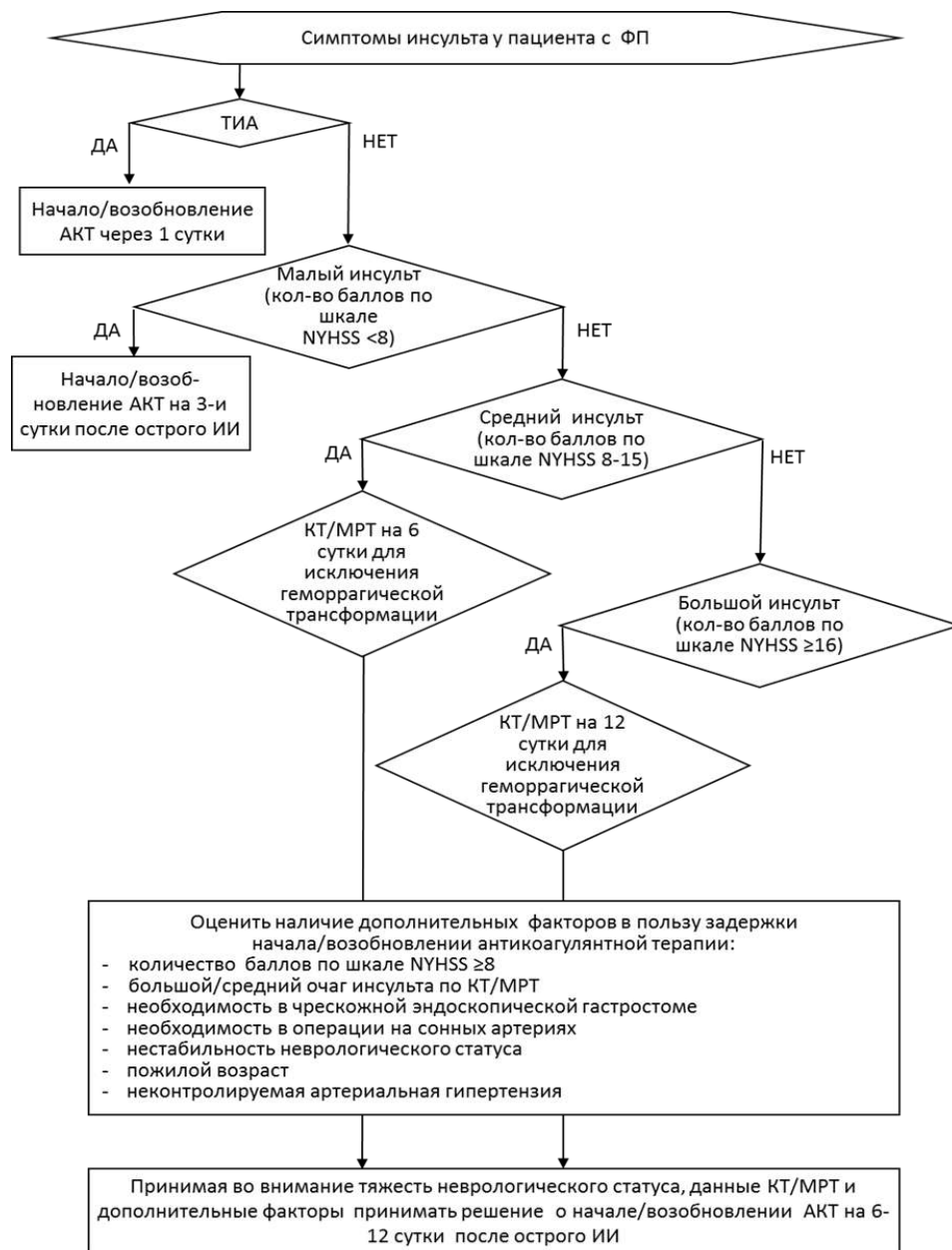
Комментарии: Проведение компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентам с клиникой острого инсульта позволяет исключить геморрагический инсульт или внутричерепное кровоизлияние, а также геморрагическую трансформацию ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии.

- Длительность прерывания антикоагулянтов (от 1–3–12 дней) рекомендуется определить решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ишемического инсульта и кровотечения. ЕОК — IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии: Опыт применения антикоагулянтов у пациентов с ФП в первые дни ишемического инсульта невелик. В основу

принятия решения о времени начала/возобновления терапии пероральными антикоагулянтами положена оценка величины очага поражения мозга и тяжести неврологического дефицита (уровень сознания, двигательная активность, чувствительность, речь и т.д.), определенная суммой баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США. Эксперты-неврологи считают возможным не прерывать прием антикоагулянтов у пациентов с ТИА и начинать/возобновлять антикоагулянты у пациентов с подтвержденным ИИ в период от 1 до 12 дней в зависимости от стабильности неврологического статуса и данных нейровизуализации. Пациентам с тяжелым инсультом или инсультом средней тяжести рекомендовано проведение нейровизуализации в динамике для исключения геморрагической трансформации.

Алгоритм принятия решения о начале/возобновлении антикоагулянтной терапии у пациентов с ТИА/ишемическим инсультом



- Пациентам с ФП, перенесшим ишемический инсульт, до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами рекомендовано рассмотреть назначение ацетилсалициловой кислоты (при отсутствии противопоказаний). ЕОК — ПаВ (УУР В, УДД 2)
- Пациентам с ФП и острым ишемическим инсультом, возникшим на фоне активной АКТ, не рекомендовано проведение системного тромболитика на фоне активной антикоагулянтной терапии. ЕОК — ШС (УУР В, УДД 3)

Комментарии: Возможность проведения тромболитика можно рассмотреть: у принимающих варфарин пациентов, если МНО не превышает 1,7; у принимающих ПОАК — если препарат в плазме не

определяется и/или со времени приема последней дозы ПОАК прошло более 48 часов и функция почек не снижена. При условии, что соответствующие показатели, характеризующие антикоагулянтную активность ПОАК (активность анти-Ха для аликсабана, ривароксабана; экариновое время свертывания, разведенное тромбиновое время, АЧТВ для дабигатрана этексилата; МНО для ривароксабана), находятся в пределах референсных значений. У получающих дабигатрана этексилат пациентов целесообразно обсудить возможность тромболизиса после ингибирования антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата путем внутривенного введения его специфического антагониста — идаруцизумаба.

- Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендовано назначение ПОАК, а не варфарина. ЕОК — I В (УУР С, УДД 1)
- Назначение комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и ингибиторами агрегации тромбоцитов пациентам с ФП после ишемического инсульта или ТИА не рекомендовано. ЕОК — III В (УУР В, УДД 2)
- После внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ФП возобновление терапии пероральными антикоагулянтами может быть рекомендовано через 4–8 недель при условии устранения причины кровотечения и коррекции факторов риска. ЕОК — II В (УУР В, УДД 2)

Комментарии: принимать решение о возобновлении антикоагулянтной терапии следует мультидисциплинарной командой, состоящей из врача-невролога, врача-кардиолога, врача-нейрохирурга и специалиста по нейровизуализации. Кроме того, необходимо информировать пациента и членов его семьи о риске и пользе от возобновления терапии антикоагулянтами. При выборе антикоагулянта разумно предпочесть препарат, обладающий минимальным риском кровотечений.

У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного внутримозгового кровоизлияния ПОАК могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении антикоагулянтной терапии у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с ингибиторами агрегации тромбоцитов, у получающих АВК — поддерживать уровень МНО в пределах 2–2,5, время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не

менее 65–70%; ПОАК следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий. Следует контролировать уровень артериального давления и исключить прием алкоголя, который значительно увеличивает риск внутримозгового кровоизлияния. [1]

- Рекомендуется пациентам любого возраста, перенесшим кардиоэмболический ИИ при наличии ревматического митрального стеноза независимо от наличия ФП и размера левого предсердия, протезированными клапанами, тромбозом левых отделов сердца даже при синусовом ритме - длительная терапия препаратами антагонистами витамина К, прямыми ингибиторами тромбина и прямыми ингибиторами фактора Ха (препаратом выбора является варфарин) с целью вторичной профилактики ИИ и системных эмболий УУР В (УДД – 3).

Комментарии: при наличии противопоказаний к антикоагулянтам могут быть назначены ингибиторы агрегации тромбоцитов – ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, а также дипиридамола медленного высвобождения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

- Рекомендуется назначение варфарина пациентам, перенесшим кардиоэмболический инсульт вследствие клапанной фибрилляции предсердий (механические клапаны сердца, митральный стеноз средней/тяжелой степени, биологические протезы в первые 6 месяцев после установки) с целью профилактики повторных ТИА/ИИ. Терапевтический диапазон МНО составляет 2,0 – 3,0. Назначение ПОАК таким пациентам не показано. Целевые значения МНО у пациентов с механическими протезами клапанов сердца могут быть выше в зависимости от вида протеза, его позиции и наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений. УУР В (УДД – 1). [2]

Список литературы:

1. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С.45-94. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.

2. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых / Р.Г. Акжигитов, Б.Г. Алесян, В.В. Алферова [и др.]. – Москва: Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2021. – С.208. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (дата обращения: 25.04.2022)

ГЛАВА 7. ТРОМБ В ПОЛОСТИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Тромбоз в полости левого желудочка, сопровождающийся риском системной тромбоэмболии, развивается у 15% пациентов при ОИМ с подъемом сегмента ST [1], а в случае обширных передних ИМ частота данного осложнения может достигать 50% [2].

Риск формирования тромба наиболее высок в первые 10 дней после ИМ, однако, тромб может формироваться в течение 3-х месяцев [3].

Пристеночный тромбоз в полости ЛЖ обнаруживают практически всегда при аневризме сердца [2].

Острая аневризма ЛЖ обычно развивается при обширном ИМ передней стенки ЛЖ, особенно в отсутствие адекватной реперфузионной терапии [2].

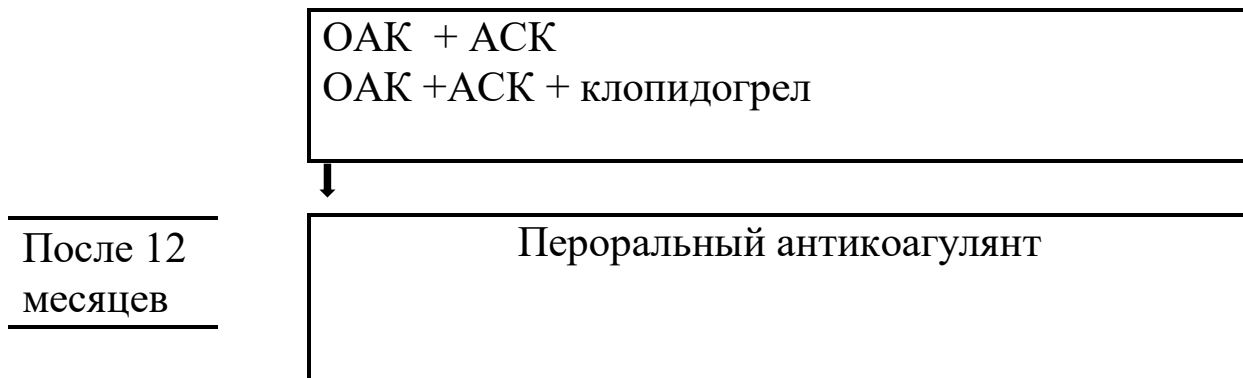
Тромбоз полости хронической постинфарктной аневризмы передней стенки ЛЖ выявляется у 50% пациентов, причем при истинной фиброзной аневризме частота тромбоза значительно выше, чем при фиброзно-мышечной аневризме [4].

Известно, что у пациентов с тромбированной постинфарктной аневризмой вероятность системной тромбоэмболии невысока и не превышает 5%. Вероятность тромбоэмболических осложнений при тромбированной фиброзно-мышечной аневризме выше, поскольку тромб фиксирован к стенке ЛЖ, в которой присутствуют мышечные элементы, сохраняющие ограниченную способность к сокращению. При истинной фиброзной аневризме тромб обычно выстилает или заполняет аневризматическую чашу, стенка которой образована фиброзной тканью, не способной сокращаться [5].

Наличие внутриполостного тромбоза является «классическим» показанием к хирургическому лечению постинфарктной аневризмы ЛЖ [2].

**Антитромботическая терапия у пациентов с ИМпСТ,
нуждающихся в длительном использовании антикоагулянтов**

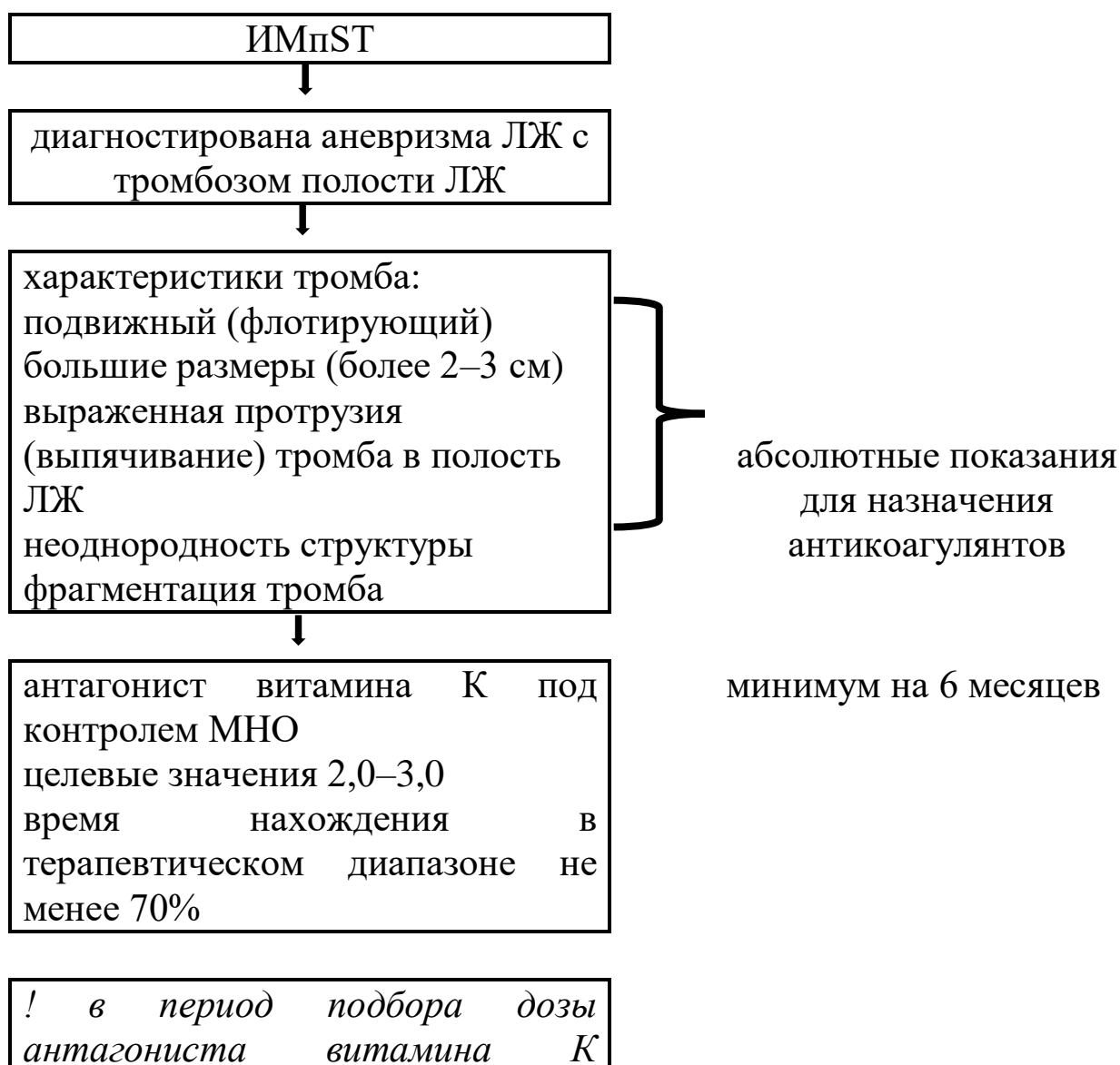




На основании [2].

Антикоагулянты при тромбе в полости левого желудочка

ИМпСТ + острая аневризма левого желудочка + тромбоз левого желудочка, тактика применения антикоагулянтов, схема



*продолжить парентерального
введение лечебной дозы
антикоагулянтов*

ЕОК IIa C (УУР C; УДД 5)
На основании [2].

Большие и малые второстепенные критерии высокого риска кровотечений по данным Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) во время ЧКВ (риск кровотечения высокий, если имеются хотя бы один большой или два малых критерия)

Большие	Малые
• Предполагается длительный прием ОАК ^a	• Возраст >75 лет
• Тяжелая или терминальная стадия ХБП (СКФ <30 мл/мин)	• Умеренная ХБП (СКФ 30-59 мл/мин)
• Гемоглобин <11 г/дл	• Гемоглобин 11-12,9 г/дл для мужчин или 11-11,9 г/дл для женщин
• Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 6 мес. или в любое время, если оно рецидивирует	• Спонтанное кровотечение, требующее госпитализации и/или переливания крови в течение последних 12 мес., не отвечающее основному критерию
• Умеренный или тяжелый исходный тромбоцитопения ^b (количество тромбоцитов <100x10 ⁹ /л)	• Длительное применение пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов или стероидов
• Хронический геморрагический диатез	• Любого ишемического инсульта в любое время, не соответствующий основному критерию
• Цирроз печени с портальной гипертензией	
• Активное злокачественное новообразование ^c (исключая немеланомный рак кожи) в течение последних 12 мес.	
• Предшествующее спонтанное внутричерепное кровоизлияние (в любое время)	
• Предшествующее травматическое внутричерепное кровоизлияние в течение последних 12 мес.	

• Наличие артериовенозной мальформации головного мозга
• Умеренный или тяжелый ишемический инсульт ^d в течение последних 6 мес.
• Недавняя крупная операция или серьезная травма в течение 30 дней до ЧКВ
• Большое хирургическое вмешательство, которое нельзя отложить, на ДАТТ

а — за исключением ангиопротективных доз, б — исходная тромбоцитопения определяется как тромбоцитопения перед ЧКВ, с — активная злокачественная опухоль определяется как диагностированная в течение 12 мес. и/или постоянная потребность в лечении (включая хирургическое вмешательство, химиотерапию или лучевую терапию), d — оценка по шкале инсульта NIHSS >5 [2].

Список литературы:

1. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment / McCarthy C.P., Vaduganathan M., Killian J., McCarthy // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol.3, №7. – Pp.642–649. DOI: [10.1001/jamacardio.2018.1086](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1086).

2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Аверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №11. – С.4-103. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103

3. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. 4th Ed. / Kouchoukos N., Lackstone E., Hanley F., Kirklin J. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – 2078 p. URL:<https://www.elsevier.ca/ca/product.jsp?isbn=9781416063919> (дата обращения: 26.04.2022)

4. Left ventricular aneurysm: Twenty-year surgical experience with 1572 patients at the Texas Heart Institute / Reddy S.B., Cooley D.A., Duncan J.M., Norman J.C. // Cardiovasc. Dis. – 1981. – Vol.8, №2. – Pp. 165–186. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC287914/pdf/cardio_dis00002-0015.pdf (дата обращения: 26.04.2022)

ГЛАВА 8. ЗНАЧЕНИЯ МНО ЗА ПРЕДЕЛАМИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА

Значения МНО за пределами терапевтического диапазона без возникновения кровотечения

Необходимо учитывать, что АВК имеют узкое терапевтическое окно и значение МНО может изменяться под влиянием целого ряда факторов, в результате МНО может выйти за пределы терапевтического диапазона.

К колебаниям уровня МНО могут привести: несоблюдение режима терапии, изменение потребления витамина К, интеркуррентные заболевания и взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Действие препарата в случае отклонения значений МНО зависит, в том числе, от факторов, увеличивающих риск возникновения кровотечения и тромбоза, и в связи с этим от скорости необходимого увеличения или уменьшения значения МНО.

Оценка достоверности показателей уровня МНО при его очень высоких значениях остается проблематичной. В случае использования различных реагентов различия МИЧ при высоких значениях МНО (> 4,5) являются более существенными, чем при значениях МНО в терапевтическом диапазоне.

– Рекомендуется не изменять режим приема варфарина при незначительном отклонении значения МНО. Если обнаружено однократное отклонение уровня МНО за пределы терапевтического диапазона на фоне стабильного МНО, то коррекцию дозировки АВК следует отложить до проведения следующего контрольного измерения, которое необходимо провести в более короткий срок.

– После однократного изменения дозировки или после изменения режима приема препарата должно пройти несколько дней, прежде чем изменится значение МНО. В частности, фактор II среагирует, примерно, через 4-5 дней, прежде чем установится новое соотношение. Это означает, что контроль МНО через 2-3 дня не покажет фактическую ситуацию. Тем не менее, контроль МНО через несколько дней может оказаться полезным при очень высоких значениях МНО.

– При изменении режима приема Варфарина рекомендуется начинать с самой высокой дозировки, если МНО нужно повысить, и с самой низкой, если МНО необходимо понизить.

– При высоких и очень высоких значениях МНО прием витамина К быстро снизит МНО. Это гораздо эффективнее, чем просто

отмена препарата.

– При высоких и очень высоких значениях МНО, которые недостаточно снижаются после перорального приема витамина К, необходимо исключить нарушение абсорбции или серьезные нарушения функции печени.

– При сильном отклонении от терапевтического диапазона значения МНО или при повторном аналогичном отклонении необходимо установить причину скачка, расспросив пациента (ухаживающего за ним лица/врача общей практики/лечащего врача).

– При несоблюдении режима терапии, не рекомендуется принимать более высокую дозу, чем та, на фоне которой ранее удавалось достичь стабильного состояния, если известно, что при приеме большей дозы уровень МНО может оказаться слишком высоким [1].

Рекомендации при значении МНО ниже терапевтического диапазона

Период $T_{1/2}$ варфарина составляет от 20 до 60 ч. Поэтому МНО относительно быстро снижается после прекращения приема варфарина.

При однократном $MNO \leq 0.5$ ниже нижней границы терапевтического диапазона фактически нет необходимости назначать мост-терапию НМГ. Абсолютные риски возникновения тромбоза в большинстве случаев невысоки (<2%) и связаны прежде всего с особенностями состояния пациента и показаниями для назначения ему антикоагулянта. В этом случае назначение НМГ приводит к увеличению риска возникновения кровотечения.

Важный результат исследования кардиоваскулярных проявлений при субтерапевтическом МНО заключается в том, что при $MNO \leq 1.5$ наблюдается меньше тромботических осложнений, если при этом повторный контроль проводится в более короткие сроки. У пациента или ухаживающих за ним лиц выясняют, соблюдал ли он назначения врача. Также можно выяснить, не возникли ли интеркуррентные заболевания или взаимодействия с другими лекарственными препаратами, препятствовавшие приему антагонистов витамина К. Наконец, осуществляется оценка риска тромбоза на основании актуального показателя МНО и индивидуального профиля риска пациента. Прежде чем начать «мост-терапию» («переходную терапию») НМГ необходимо соблюдать следующие рекомендации:

1. Сократить контрольный срок.

2. Проверить соблюдение назначений врача.
3. Проверить сопутствующие заболевания.
4. Провести коллегиальное обсуждение с назначающим врачом [1].

Рекомендации при значении МНО выше терапевтического диапазона

Есть ли необходимость назначать витамин К пациентам, принимающим варфарин и имеющим показатель МНО $>8,0$? Практика показывает, что витамин К быстро понижает уровень МНО, но затем регулярно показывает значение МНО ниже терапевтического диапазона. Выбор принимать витамин К или нет определяется по следующим причинам: очень высокое значение МНО, риск осложнений в виде кровоизлияния и риск (рецидива) тромбоза, и величина поддерживающей дозировки. При высоком риске тромбоза необходимо сдержанно применять витамин К [1].

Алгоритм действий при высоких значениях МНО или геморрагических осложнениях на фоне использования АВК (на примере варфарина) см. Таблицу в главе 8.

Причины нестабильности значения МНО

Применение АВК ограничено узким терапевтическим диапазоном, необходимостью частого мониторинга и коррекции дозы, но, при нахождении достаточного количества времени нахождения в терапевтическом диапазоне (ТДВ), АВК эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Оценка клинических параметров может способствовать выявлению пациентов, которые, скорее всего, достигнут, нужного значения ТДВ на терапии АВК. Указанные факторы были учтены при разработке шкалы SAMe-TT2 R2. Пациенты, которые достигают эффективных результатов на лечении АВК, имеют в среднем более высокий показатель ТДВ, чем пациенты с худшим ответом на терапию [1].

Индекс SAMeT2R2, предназначенный для прогнозирования возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне

Критерий	Количество баллов	Комментарий
----------	-------------------	-------------

Пол (Sex) — женский	1	
Возраст (Age) <60 лет	1	
Сопутствующая патология (Medical history) — более 2 сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет, ИБС, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ХСН, инсульт в анамнезе, заболевания печени/почек)	1	
Лекарственные препараты, с которыми взаимодействует варфарин (Treatment)	1	Например, амиодарон
Курение (Тobacco)	2	Текущий статус
Раса (Race) — не европеоид	2	В первую очередь азиатско-тихоокеанская
	Всего: 8	

В случае если число баллов по этой шкале не превышает 2, можно ожидать устойчивого МНО и хорошего клинического эффекта от приема варфарина. Если число баллов >2, предпочтительно назначать один из препаратов группы ПОАК. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность [1].

Причины нестабильности значения МНО

1. Недостаточная приверженность лечению.
2. Интеркуррентные заболевания. Необходимо принимать во внимание, что во время восстановления после заболевания и улучшения режима питания МНО может начать понижаться.
3. Взаимодействие варфарина с другими лекарствами (см. главу 7).
4. Питание, алкоголь, образ жизни. Разнообразное «здоровое» питание должно обеспечивать ежедневное поступлению

в организм более или менее стабильного количества витамина К и жиров.

Витамин К. Метаболическая роль витамина К обусловлена его участием в модификации ряда белков свертывающей системы крови и костной ткани. Нормы физиологических потребностей в витаминах для мужчин и женщин составляет 120 мкг/сут [2].

Референсные значения витамина К (сыворотка) 0.1 - 2.2 нг/мл (витамин К1 в сыворотке согласно данным лаборатории IVITRO). Определение витамина К в сыворотке не относится к рутинным лабораторным анализам. У пациентов, употребляющих в пищу продукты, содержащие мало витамина К, или имеющих сильно меняющийся образ питания, значения МНО значительно меняться. Пациентам, которые хотят принимать пищевые добавки или мультивитаминные препараты, необходимо выбирать добавки, где нет или очень мало витамина К. Считается, что количество ≤ 100 мкг/день в этих добавках не влияет на взаимодействие с АВК.

Проведено несколько исследований, в которых пациенты с АВК помимо нормального питания ежедневно получали 100-150 мкг витамина К. Цель этих исследований – усовершенствовать стабилизацию взаимодействия. Результатом исследований стало увеличение вероятности нахождения в терапевтическом диапазоне.

Жиры. Витамин К – жирорастворимый витамин. Жиры, содержащиеся в пище, необходимы для всасывания витамина К через стенку тонкой кишки. У пациентов, принимающих АВК и придерживающихся бедной жирами диеты, будет всасываться меньше витамина К. Следствием этого является снижение концентрации белков свертывающей системы. При неизменной дозе АВК уровень МНО начнет расти.

Всасывание. Причиной нестабильного МНО может быть нарушение всасывания. Если есть подозрения на наличие такого заболевания, необходимо провести дальнейшее медицинское обследование.

Путешествия. Во время отпуска, путешествий уровень МНО часто становится нестабильным. Причины: пропуск приема таблеток, другой образ питания, употребление меньшего объема жидкостей (жаркие страны), употребление большего количества алкоголя. В некоторых странах, например, на Дальнем Востоке, частая проблема – малое количество зеленых овощей в рационе. Вследствие этого употребление витамина К ниже, чем в домашних условиях, и в этом случае при той же дозе АВК возрастает МНО.

Мобильность. Нестабильность в отношении физической активности может привести к разнице в значениях МНО. Например, чередование чрезмерных занятий спортом и малой подвижности.

Стресс. У пациентов, находящихся в состоянии серьезного острого и хронического стресса, часто наблюдается повышенное значение МНО.

Алкоголь. Алкоголь в малых дозах при нормальном функционировании печени не приводит к изменению МНО. Однако хроническое употребление большого количества алкоголя может вызвать нарушения функций печени и таким образом повлиять на уровень МНО. При этом, нездоровый образ жизни и изменившийся образ питания в совокупности могут стать причиной колебаний значений МНО. Прекращение чрезмерного употребления алкоголя и как следствие восстановление функций печени может также временно вызвать нарушение стабильности МНО. Однократное употребление большого количества алкоголя тоже может изменить значение МНО.

5. *Влияние полиморфизма генов и другие причины*

Энзим эпоксид редуктаза субъединицы С1 витамина К (VKORC1) принимает участие в переработке витамина К. АВК связываются с этим ферментом и блокируют его действие. Цитохром P450 2C9 (CYP2C9) – один из важнейших энзимов, регулирующих метаболизм АВК. Известны несколько генетических вариантов данных ферментов (полиморфизмы). Эти варианты могут приводить к нестабильности уровня МНО.

CYP2C9 - CYP2C9*1 - наиболее часто встречающаяся форма («дикий тип»), а вариантами генотипов являются CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Генетические варианты VKORC1 и/или CYP2C9 ответственны за (частичную) резистентность к АВК, разницу в требуемой дозе, нестабильность и повышенный риск кровотечений, и разницу в чувствительности к другим лекарствам, в том числе НПВП.

В редких случаях можно обнаружить (частичную) резистентность к антагонистам витамина К.

Если причина нестабильности не будет найдена, даже после определения концентрации АВК в сыворотке, можно подумать о проведении генетического анализа VKORC1 и CYP2C9. Гены не изменяются в течение жизни, следовательно, определение этих генов достаточно провести один раз. Результаты этих анализов не имеют терапевтических последствий, но помогают понять причину

нестабильности уровня МНО.

6. *Контроль дозирования специализированными учреждениями.*

Качество антикоагулянтного лечения улучшается, если лечение контролируется специализированными учреждениями. Также качество терапии значительно повышается в том случае, когда используются автоматизированные компьютерные программы и протоколы дозировок [1].

Причина нестабильности МНО и рекомендации [1]

Причина нестабильности уровня МНО	Рекомендации
Недостаточная приверженность лечению	<ul style="list-style-type: none">• обучение пациента и/или ухаживающего за ним человека• узнать причину: боязнь побочных действий, сложность терапии, депрессия, забывчивость• посоветовать приобрести коробочку для лекарств• подключить помощь членов семьи• определить концентрацию АВК в сыворотке
Интеркуррентные заболевания	<ul style="list-style-type: none">• исключить наличие интеркуррентных заболеваний
Взаимодействие лекарств	<ul style="list-style-type: none">• оценить принимаемые помимо варфарина лекарственные препараты
Питание, витамин К, резорбция, питание через зонд	<ul style="list-style-type: none">• проверить диету• советы по питанию, в том числе, во время путешествий• рекомендации по пищевым добавкам
Злоупотребление алкоголем	<ul style="list-style-type: none">• проверить употребление алкоголя• проверить диету• проверить образ жизни• определить функции печени
Долгодействующие или короткодействующие	Короткодействующие: <ul style="list-style-type: none">• принимать ежедневно в одно и то

АВК	же время <ul style="list-style-type: none"> • перейти на долгодействующее средство при нестабильности уровня МНО
Полиморфизмы VKORC1 и CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> • Определить аллели VKORC1 и CYP2C9

Интеркуррентные заболевания

Антагонисты витамина К (АВК) обладают малой терапевтической широтой, влияние внешних факторов может привести к тому, что МНО выйдет за пределы терапевтического диапазона. К тому же интеркуррентные заболевания могут повысить риск тромбоза или возникновения кровотечения.

В повседневной практике врача наиболее часто встречаются такие побочные эффекты как: рвота, диарея и повышенная температура.

Давно известно следующее правило: чем более старше, чем менее подвижнее пациент и чем больше у него сопутствующих заболеваний, тем больше чувствительность к АВК и тем ниже их дозировка.

Механизмы влияния на АВК сопутствующих заболеваний могут быть различными, соответственно может меняться и величина МНО. Поэтому важно в период антикоагулянтной терапии улучшить такие функции организма как всасывание, работа печени и почек, а также откорректировать рацион питания. В результате изменится и уровень МНО.

1. Нарушения работы желудочно-кишечного тракта. АВК, принимаемые перорально, всасываются в желудочно-кишечном тракте. Поэтому нарушение всасывания АВК и витамина К, может повлиять на действие АВК.

- Рвота. Если рвота возникла через 4 часа после приема таблеток, вероятнее всего АВК были уже абсорбированы. В том случае, если пациента стошнило таблетками, величина МНО должна снизиться. Рвота может изменить рацион питания (снизить аппетит). В результате изменяется поступление в организм витамина К, что также влияет на величину МНО. Рвота может быть симптомом патологии желудочно-кишечного тракта.

- Диарея. Если диарея возникает однократно, можно ожидать, что это не повлияет на уровень МНО. Если же диарея возникает

часто, это может привести к нарушению всасывания. Также может быть нарушена функция бактерий в кишечнике, в результате чего они станут меньше вырабатывать витамина К, и это может повлиять на его содержание в клетках печени. К тому же, диета и снижение аппетита также могут повлиять на рацион питания.

Поскольку частая или хроническая диарея обусловлена рядом факторов, трудно спрогнозировать, каким образом будет меняться величина МНО.

- Мальабсорбция жира (например, обструкция желчных путей, хронический панкреатит или целиакия). Из-за нее всасывается меньшее количество витамина К (жирорастворимого).

- Длительный прием антибиотиков может отрицательно сказаться на микрофлоре кишечника, а значит и на кишечных бактериях, вырабатывающих витамин К.

2. *Патология печени и желчевыводящих путей и влияние на белки (факторы) свертывания крови.* АВК прерывают цикл превращения витамина К в печени, в результате вырабатывается меньшее количество зависимых от витамина К белков свертывания крови. Таким образом, заболевания, влияющие на выработку и разрушение белков свертывания крови, влияют также и на действие АВК:

- Заболевания печени и желчевыводящих путей (например, гепатит, диффузные метастазы в печени, цирроз, серьезное злоупотребление алкоголем). Нарушения функции печени приводят к изменению синтеза белков свертывания крови. В результате снижается их концентрация. Если доза АВК остается неизменной, величина МНО увеличивается.

- Сердечная недостаточность. При сердечной недостаточности по большому кругу затрудняется венозный отток. Это проявляется застоем в печени. Так же, как и при заболеваниях печени происходит нарушение синтеза белков свертывания крови и повышается величина МНО.

- Повышенная температура. Болезни, сопровождающиеся повышенной температурой, приводят к более быстрому разрушению белков свертывания крови. Этот процесс, главным образом, происходит в печени, однако определенную роль играют и другие органы. В результате более быстрого разрушения белков свертывания крови их концентрация снижается и растет величина МНО.

- Гипертиреоз. Тироксин (гормон щитовидной железы) регулирует процесс разрушения белков свертывания крови. При гипертиреозе эти белки быстрее разрушаются и происходит рост уровня МНО. При гипотиреозе разрушение белков свертывания крови протекает медленнее, а значит, уровень МНО снижается.

3. *Злокачественные новообразования.* У пациентов со злокачественными новообразованиями может наблюдаться повышенный риск (рецидив) тромбоза. Онкологическое заболевание само по себе может повысить риск кровотечения. Склонность к кровотечению может повыситься, если при использовании цитостатических препаратов возникает тромбоцитопения. Может измениться рацион питания, а значит и прием витамина К. При метастазах в печени могут возникать нарушения ее функций.

4. *Заболевания кровеносной системы.* При заболеваниях крови во время терапии АВК повышается риск кровотечений, например, при таких нарушениях, как тромбоцитопения ($<50 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопатия при миелодиспластическом синдроме или парапротеинемиях (например, при множественной миеломе и макроглобулинемии Вальденстрёма).

Определенные формы химиотерапии (например, аспарагиназа) оказывают радикальное влияние на систему коагуляции.

При системном заболевании (например, системной красной волчанке) спонтанно может возникнуть аутоиммунная тромбоцитопения.

5. *Нарушения работы почек.* При тяжелой почечной недостаточности может возникнуть уремическая тромбоцитопатия. Склонность к кровотечению при терминальной почечной недостаточности может даже увеличиваться в случае недостаточной компенсации анемии (вызванной дефицитом эритропоэтина) путем введения фармакологического эритропоэтина. При нефротическом синдроме в результате протеинурии может снижаться содержание альбумина в крови.

6. *Гипоальбуминемия, обезвоживание.* Недостаточная выработка альбумина возможна при серьезном недоедании и при поражении печени. Потеря альбумина может происходить, в частности, при нарушениях работы желудочно-кишечного тракта, печени и почек, при тяжелых ожогах и травмах. При гипоальбуминемии должно наступить новое равновесие между связанной и несвязанной фракцией АВК. При снижении концентрации альбумина в сыворотке в ней временно появляется

больше АВК. Можно ожидать, что концентрация несвязанных АВК в конечном итоге будет равна той, которая наблюдается при нормальном содержании альбумина. При меняющихся концентрациях альбумина будет меняться также и несвязанная фракция АВК. В данном случае требуется дополнительный контроль МНО, который зависит, в том числе, от клинической ситуации, а также возможная коррекция дозы препарата.

7. *Обезвоживание.* В жарких странах, а также при определенных заболеваниях может возникать обезвоживание. В результате может измениться объем распределения АВК, что может повлиять на уровень МНО.

8. *Локальная патология.* Например, полипы или опухоли в различных органах могут повысить риск появления кровотечений.

Порядок действий при интеркуррентном заболевании определяется видом заболевания, величиной МНО и риском кровотечения и/или тромбоза [1].

Интеркуррентные заболевания и необходимые действия [1].

Нарушение	Действия специалиста, устанавливающего дозу	
	Дозировка / назначение	Контрольный срок
Рвота		
- однократно, >4-5 часов после приема таблеток	- никаких действий, обратиться в случае повторения	никаких действий
- однократно, таблетки в рвотных массах	- никаких действий или на следующий день 1,5 суточные дозы, обратиться участковому врачу-терапевту в случае повторения	никаких действий
- рецидив	- к участковому врачу-терапевту для лечения	несколько дней
- в рамках патологии со стороны желудочно-кишечного тракта	- к участковому врачу-терапевту для постановки диагноза и лечения	несколько дней
Диарея		
- однократно	- никаких действий, обратиться в случае рецидива	никаких действий
- рецидив	- к участковому врачу-терапевту для лечения	несколько дней
- в рамках патологии со стороны желудочно-кишечного тракта	- к участковому врачу-терапевту для постановки диагноза и лечения	несколько дней

Другие заболевания		
Патология со стороны печени и желчевыводящих путей	- к участковому врачу-терапевту для постановки диагноза и лечения	не более 1 недели, в зависимости от тяжести и МНО
Сердечная недостаточность	- к участковому врачу-терапевту/специалисту для постановки диагноза и лечения	не более 1-2 недель, в зависимости от тяжести и МНО
Повышенная температура	- выявить причину - после сообщения снизить дозу на время повышенной температуры или определять МНО только через несколько дней	несколько дней
Гипертиреоз/Гипотиреоз	- в начале, при изменении или прекращении приема тиреостатических и миметических препаратов контроль МНО	не более 1 недели
Злокачественные новообразования	- в зависимости от симптомов и тяжести контроль МНО	в зависимости от симптомов и тяжести
Гематологические нарушения	- в зависимости от симптомов и тяжести контроль МНО	в зависимости от симптомов и тяжести
Нарушения со стороны почек	- в зависимости от симптомов и тяжести контроль МНО	в зависимости от симптомов и тяжести
Гипоальбуминемия	- в зависимости от симптомов и тяжести контроль МНО	в зависимости от симптомов и тяжести
Обезвоживание	- в зависимости от симптомов и тяжести контроль МНО	в зависимости от симптомов и тяжести
Кровотечение в результате местных нарушений	- к участковому врачу-терапевту для постановки диагноза и лечения - снизить дозировку в зависимости от тяжести кровотечения и величины МНО	не более 1 недели

Взаимодействие лекарственных средств

Лекарственные средства могут вступать с варфарином в фармакодинамические и/или фармакокинетические взаимодействия. Варфарин метаболизируется ферментами печени. Под действием других метаболизируемых теми же ферментами лекарственных

средств может происходить подавление или усиление активности этих ферментов. Это может привести к повышению или к снижению уровней варфарина в плазме крови.

Варфарин в значительной степени связывается с белками, и одним из механизмов лекарственных взаимодействий может быть вытеснение варфарина из данной связи.

Поэтому следует проинструктировать пациентов о необходимости консультации с врачом перед началом приема, изменением дозировки или отменой какого-либо лекарственного средства, которое применяется одновременно с варфарином. Консультация необходима также в случае приема безрецептурных препаратов, растительных средств, биологически активных пищевых добавок и витаминов в дозировках, превышающих рекомендованные суточные дозы. Интервалы контроля лечения можно постепенно увеличивать по мере того, как врач и пациент становятся уверенными в правильности принимаемой дозы варфарина. Идеальным является проведение более частого мониторинга антикоагуляции, который позволил бы скорректировать дозу варфарина в начале приема или при отмене другого лекарственного средства [1].

Лекарственные средства, снижающие эффект варфарина (уменьшение МНО) (согласно инструкции к препарату варфарин)

Название	Возможный механизм
Сердечно-сосудистые лекарственные средства	
Бозентан	Индукция преобразования варфарина в CYP2C9/CYP3A4 в печени
Диуретики	
Спиронолактон, хлорталидон	Прием диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов
Желудочно-кишечные лекарственные средства	
Апрепитант	Индукция преобразования варфарина через CYP2C9
Месалазин	Возможность снижения антикоагулянтного эффекта варфарина
Сукральфат	Вероятность уменьшения абсорбции варфарина

Дерматологические препараты	
Гризеофульвин	Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов
Ретиноиды	Возможность снижения активности варфарина
Противоинфекционные средства	
Диклоксациллин	Усиление метаболизма варфарина
Рифампицин	Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов
Противовирусные средства (невирапин, ритонавир)	Усиление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9
Нафциллин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Средства от мышечных, суставных и костных болей	
Феназон	Индукция метаболизма энзимов, снижение концентрации варфарина в плазме. Может потребоваться увеличение дозировки варфарина
Рофекоксиб	Механизм взаимодействия неизвестен
Средства, воздействующие на ЦНС	
Барбитураты (например фенobarбитал)	Усиление метаболизма варфарина
Противоэпилептические средства (карбамазепин, вальпроевая кислота, примидон)	Усиление метаболизма варфарина
Антидепрессанты (тразодон, миансерин)	В четырех случаях клинического использования было установлено, что взаимодействие тразодона и варфарина вызывало снижение ПВ и МНО, но механизм данного взаимодействия неизвестен. Механизм взаимодействия варфарина и миансерина также неизвестен
Глутетимид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина вследствие усиления его метаболизма
Хлордиазепоксид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Цитостатики	
Аминоглутетимид	Усиление метаболизма варфарина
Азатиоприн	Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина
Меркаптопурин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина

Митотан	Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Иммунодепрессанты	
Циклоспорин	Варфарин повышает уровень циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина
Средства народной медицины	
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемый CYP3A4 и CYP1A2 (метаболизм R-варфарина), а также осуществляемый CYP2C9 (метаболизм S-варфарина). Влияние индукции ферментов может сохраняться в течение 2 нед после окончания применения зверобоя продырявленного. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя продырявленного, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторинг МНО должен быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. После этого можно назначать варфарин
Женьшень (<i>Panax ginseng</i>)	Вероятна индукция преобразования варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов
Продукты питания	
Продукты питания, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли,	Ослабляют действие варфарина

весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат, шпинат), поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью употреблять в пищу данные продукты	
Витамины	
Витамин С	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина
Витамин К	Варфарин блокирует синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания

Лекарственные средства, усиливающие эффект варфарина (повышение МНО) (согласно инструкции к препарату варфарин)

Название	Возможный механизм
Препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения	
Абциксимаб, тирофибан, эптифибатид, клопидогрел, гепарин	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови
Препараты, влияющие на ЖКТ и обмен веществ	
Циметидин	Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450 (циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином), приводящее к снижению метаболизма варфарина
Глибенкламид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Омепразол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Амиодарон	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. Данный эффект может сохраняться в течение 1–3 месяца после отмены амиодарона
Этакриновая кислота	Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей
Гиполипидемические средства (флувастатин,	Конкуренция за метаболизм, опосредованный СYP2C9 и СYP3A4

симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат)	
Пропафенон	Снижение метаболизма варфарина
Хинидин	Снижение синтеза факторов свертывания крови
Диазоксид	Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с белком субстанцию из белковых связей
Дигоксин	Усиление антикоагулянтного эффекта
Пропранолол	Усиление антикоагулянтного эффекта
Тиклопидин	Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать уровень МНО
Дипиридамол	Повышение уровня варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий)
Дерматологические средства	
Миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме; снижение метаболизма варфарина, опосредованного цитохромами P450
Мочеполовая система и половые гормоны	
Стероидные гормоны — анаболические и/или андрогенные (даназол, тестостерон)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза
Гормоны для системного применения	
Средства, действующие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин-К-зависимых факторов свертывания
Глюкагон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Противоподагрические средства	
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Сульфинпиразон	Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками
Противоинфекционные средства	

Пенициллины в больших дозах (клоксациллин, амоксициллин)	Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул
Тетрациклины	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Сульфаниламиды (сульфаметизол, сульфафуразол, сульфафеназол)	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Хинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин, налидиксовая кислота)	Снижение метаболизма варфарина
Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин)	Снижение метаболизма варфарина
Противогрибковые средства (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, метронидазол)	Снижение метаболизма варфарина
Хлорамфеникол	Снижение метаболизма варфарина, выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома P450
Цефалоспорины (цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим)	Усиление эффекта варфарина вследствие подавления синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов
Сульфаметоксазол + триметоприм	Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками
Антигельминтные средства	
Левамизол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Противокашлевые средства центрального действия	

Кодеин	Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина
Средства от мышечных, суставных и костных болей	
Ацетилсалициловая кислота	Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы, ограничение метаболизма варфарина
НПВС — включая азапропазон, индометацин, оксифенбутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, фепразон, целекоксиб (за исключением ингибиторов ЦОГ-2)	Конкуренция за метаболизм, осуществляемый ферментами цитохрома P450 CYP2C9
Лефлуномид	Ограничение метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9
Парацетамол (ацетаминофен) (особенно после 1–2 нед постоянного приема)	Ограничение метаболизма варфарина или влияние на образование факторов свертывания (данный эффект не проявляется при приеме менее 2 г парацетамола в день)
Фенилбутазон	Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Данную комбинацию следует избегать
Наркотические анальгетики (декстропропоксифен)	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Препараты, воздействующие на ЦНС	
Противоэпилептические средства (фосфенитоин, фенитоин)	Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками, повышение метаболизма варфарина
Трамадол	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4
Антидепрессанты: СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин)	Ограничение метаболизма варфарина. Полагают, что СИОЗС ограничивают изофермент цитохрома P450 CYP2C9. Он является ферментом, который метаболизирует наиболее сильнодействующий изомер S-варфарин. Кроме того, и СИОЗС, и варфарин прочно связываются с альбумином. При наличии обоих увеличивается возможность вытеснения одного из соединений из альбумина
Хлоралгидрат	Механизм взаимодействия неизвестен

Цитостатики	
Фторурацил	Снижение синтеза ферментов цитохрома P450 CYP2C9, метаболизирующих варфарин
Капецитабин	Снижение активности изоферментов CYP2C9
Иматиниб	Конкурентное подавление изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9 и CYP2D6
Ифосфамид	Подавление CYP3A4
Тамоксифен	Тамоксифен, ингибитор CYP2C9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке вследствие снижения его метаболизма
Метотрексат	Усиление эффекта варфарина вследствие снижения синтеза прокоагулянтных факторов в печени
Тегафур	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Трастузумаб	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Флутамид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Циклофосфамид	Вероятность изменения антикоагулянтного эффекта варфарина, т.к. циклофосфамид является противоопухолевым средством
Цитотоксические препараты	
Этопозид	Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов
Иммуномодуляторы	
Альфа- и бета-интерферон	Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке вызывает необходимость снижения дозировки варфарина
Препараты для лечения зависимости	
Дисульфирам	Снижение метаболизма варфарина
Диуретики	
Метолазон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Тиениловая кислота	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина
Препараты для лечения бронхиальной астмы	
Зафирлукаст	Повышение уровня или усиление эффекта зафирлукаста на фоне приема варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста
Сахаропонижающие средства	
Троглитазон	Снижение уровня или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина

Вакцины	
Противогриппозная вакцина	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина
Противомаларийные средства	
Прогуанил	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений
Продукты питания	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный CYP2C9
Тонизирующие напитки, содержащие хинин	Употребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозировки варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени прокоагулянтных факторов хинином
Гинкго (<i>Ginkgo biloba</i>), чеснок (<i>Allium sativum</i>), дягиль лекарственный (<i>Angelica sinensis</i>), папайя (<i>Carica papaya</i>), шалфей (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Потенцирование антикоагулянтного/антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений

Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина (согласно инструкции к препарату варфарин)

Название	Возможный механизм
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Дизопирамид	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффект варфарина
БАД	
Коэнзим Q10	Коэнзим Q10 может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за сходства химической структуры коэнзима Q10 и витамина К
Прочие вещества	
Алкоголь (этанол)	Ингибирование или индукция метаболизма варфарина

Список литературы:

1. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist / A.J. ten Cate-Hoek, H.J. Adriaansen, C. Kroon [et al.]. – Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2020. – 179 p. URL: <http://www.fnt.nl/> (дата обращения: 26.04.2022)

2. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. – М: Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2021. – 72 с. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979 (дата обращения: 26.04.2022)

ГЛАВА 9. ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ

В течение года кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов получающих варфарин. Из них 1.0% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитонеальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0.25% как фатальные (согласно инструкции к препарату варфарин).

Риск кровотечения у пациента следует оценивать во время начала лечения антикоагулянтами и периодически пересматривать (например, 1 раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 мес. у пациентов с высоким риском кровотечения). Оценка риска кровотечения должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых ФР кровотечения, и она может влиять на принятие решения о продолжительности и режиме/дозировке антикоагулянтного лечения [1].

Всем пациентам перед назначением антитромботической терапии рекомендовано оценивать риск кровотечения, выявлять немодифицируемые и модифицируемые факторы риска кровотечения. ЕОК - ПаВ (УУР С, УДД 5) [1].

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED [2]

Буква*	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

* *Первые буквы английских названий.*

H — гипертония, систолическое АД >160 мм рт.ст. A — нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥ 200 ммоль/л; хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.). S — инсульт в анамнезе. B — кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д. L — лабильное МНО: нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона. E — возраст старше 65 лет. D — лекарства/алкоголь, сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или злоупотребление алкоголем.

Сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений. Тем не менее, расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным ограничением к назначению антикоагулянтов. В первую очередь необходимо провести обследование пациента, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений, и скорректировать модифицируемые факторы риска, а при наличии немодифицируемых факторов, выбрать антикоагулянт, наиболее

подходящий пациенту в соответствии с клиническими характеристиками (сопутствующие заболевания, риск инсульта, предпочтительный режим дозирования).

Таблицу с перечислением факторов риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты [2], см. в главе 3.

Уровень МНО выше терапевтического диапазона

В нескольких исследованиях показано, что между уровнем МНО и риском кровотечения существует очень четкая связь. При уровне МНО $>4,0$ риск кровотечения начинает расти, а при МНО $>5,0$ этот риск возрастает значительно.

Возраст

Возраст играет важную роль для риска возникновения кровотечения. Риск значительного кровотечения с возрастом всегда повышается. Серьезное кровотечение, начиная с 40 лет возрастает почти на 50% в течение каждых последующих 10 лет.

Коморбидность

Риск большого кровотечения могут повышать и следующие факторы. Они перечислены в случайном порядке:

- кровотечение в желудочно-кишечном тракте в анамнезе
- цереброваскулярная болезнь в анамнезе
- недостаточно контролируемая гипертензия
- синдром мальабсорбции
- нарушения функции печени
- алкоголизм
- сахарный диабет и сопутствующая диабетическая ретинопатия с кровотечением и / или неоваскуляризация
- аневризма в кровеносном сосуде
- почечная недостаточность
- различная степень сердечной недостаточности
- тромбоцитопения
- анемия
- травмы
- недавняя операция
- основные боли, такие как злокачественные заболевания, язвенная болезнь, полипы, различные инфекции.

Травма

Травма может привести к несерьезному или серьезному кровотечению. После возникновения травм следует помнить, что кровотечение визуально, может быть, не обнаружено или может только казаться несерьезным.

- Черепная травма. Печально известны посттравматические внутричерепные гематомы после травмы черепа, где симптомы проявляются только через некоторое время. После черепной травмы целесообразно рассмотреть вопрос о сокращении уровня МНО.

- Межмышечные гематомы, наблюдаются, в частности, из-за переломов, операций и мышечных травм.

- Тупая травма живота. Внутреннее кровотечение может возникать в результате, например, разрыва печени или селезенки. В таких случаях требуется немедленное обследование и проводится контроль интенсивности антикоагуляции [3].

Определение типа кровотечений, предусмотренное регистром GARFIELD-AF [2]

<p>Большие геморрагические осложнения</p>	<p>Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл • потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови • имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) • фатальное
<p>Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения</p>	<p>Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента</p>
<p>Малые геморрагические осложнения</p>	<p>Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых»</p>

<p>В случае возникновения кровотечений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами рекомендовано оценить тяжесть кровотечения, выявить источник кровотечения и уточнить давность его существования.</p>	<p>(УУР С, УДД 5)</p>
---	-----------------------

В случае развития кровотечения у пациентов, принимающих любой антикоагулянт, рекомендовано оценить уровень гемоглобина, гематокрита, количество тромбоцитов, определить уровень креатинина крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта — Голта	ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 5)
В случае развития кровотечения у пациентов, принимающих АВК, рекомендовано определить значение МНО	ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 5)
В случае развития кровотечения у пациентов, принимающих ПОАК, рекомендовано выяснить время приема последней дозы препарата	ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Оптимальным способом нейтрализации действия АВК является парентеральное введение или пероральный прием витамина К1, который в РФ в настоящее время не зарегистрирован. Доступный на отечественном фармацевтическом рынке Менадиона натрия бисульфит является предшественником витамина К2, действие которого наступает очень медленно, поэтому введение Менадиона натрия бисульфита для лечения острого кровотечения на фоне АВК не эффективно.

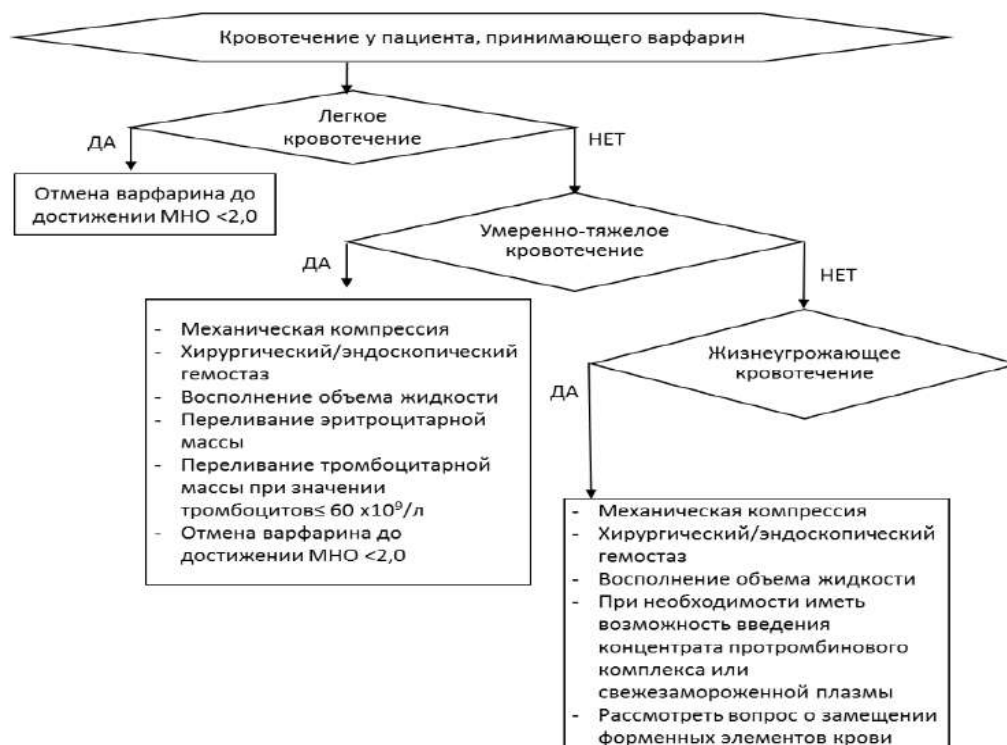
Предпочтительным подходом является введение концентрата протромбинового комплекса, содержащего факторы свертывания, синтез которых блокируют АВК, а также протеины С и S [2].

Алгоритм действий при высоких значениях МНО или геморрагических осложнениях на фоне использования АВК (на примере варфарина) [1]

Клиническая ситуация	Необходимые действия
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения	Снизить или пропустить дозу варфарина. Чаще определять МНО и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если МНО незначительно выше верхней границы терапевтического диапазона, снижение дозы необязательно.
МНО ≥ 5 , но ниже 9; нет значимого кровотечения	Пропустить один или два последовательных приема варфарина. Определять МНО ежедневно и возобновить прием варфарина в меньшей дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Можно также пропустить прием очередной дозы варфарина и

	дать витамин К1 (1,0—2,5 мг внутрь), особенно если повышен риск кровотечений.
МНО ≥ 9 ; нет значимого кровотечения	Отменить прием варфарина и дать витамин К1 в дозе 2,5—5,0 мг внутрь в расчете на существенное снижение МНО в ближайшие 24—48 ч. Определять МНО как минимум ежедневно и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина К1. Возобновить прием варфарина в уменьшенной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Отменить прием варфарина и назначить витамин К1 (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), ввести свежзамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости введение витамина К1 можно повторить через 12 ч.
Угрожающее жизни кровотечение	Отменить прием варфарина и ввести свежзамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa, дополненные витамином К1 (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО.

Алгоритм ведения пациента с фибрилляцией предсердий, принимающего варфарин, при возникновении кровотечения [2]



ОАК — пероральные антикоагулянты, АВК — антагонисты витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, Tr — тромбоциты, КПК — концентрат протромбинового комплекса, СЗП — свежезамороженная плазма

<p>Пациентам с ФП, имеющим симптомы острого клинически значимого кровотечения, рекомендовано прервать терапию пероральными антикоагулянтами до устранения причины кровотечения.</p>	<p>ЕОК — IC (УУР С, УДД 5)</p>
<p>Рекомендована оценка возможности возобновления антикоагулянтной терапии после эпизода кровотечения с участием всех заинтересованных специалистов.</p>	<p>ЕОК — IIa B (УУР А, УДД 3)</p> <p>Комментарии: Соответствующее решение должно приниматься мультидисциплинарной командой на основании сопоставления риска и предполагаемой тяжести повторного кровотечения с риском тромбоза. Консилиуму следует</p>

	оценить все возможности антикоагулянтного лечения и прочих вмешательств для профилактики инсульта, определить тактику максимальной коррекции факторов риска кровотечений и инсульта.
Малые кровотечения требуют лишь временной отмены антикоагулянтов (АВК до снижения МНО <2,0, а ПОАК на 1 день). Важно объяснить пациенту значение приверженности терапии и необоснованность отказа от приема АКТ даже в случае рецидивирования малых кровотечений.	ЕОК — ПаВ (УУР С, УДД 4)
Всем пациентам с артериальной гипертонией и ФП рекомендован контроль уровня артериального давления, что позволяет снизить риск кровотечений.	ЕОК — ПаВ (УУР С, УДД 4)
Пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения рекомендовано предпочесть АВК или другой ПОАК, а не дабигатрана этексилат 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабан 20 мг в сутки.	ЕОК — ПаВ (УУР А, УДД 1)
Рекомендовано обсуждать отказ от употребления алкоголя с пациентами, получающими терапию пероральными антикоагулянтами.	ЕОК — Па С (УУР С, УДД 5)
Рутинное определение генетически обусловленной чувствительности к варфарину не рекомендовано.	ЕОК — ПИВ (УУР В, УДД 1) Комментарии: Проведение генотипирования чувствительности к варфарину может быть целесообразно у отдельных пациентов с высоким риском кровотечений, не имеющих альтернативы к терапии варфарином

Инструкции на случай несерьезного кровотечения [3]

Несерьезное кровотечение не опасно для жизни, но может вызвать у пациента неприятные ощущения. Необходимо различать небольшие случаи кровотечения, где возможна выжидательная

тактика, когда требуется взаимодействие с дозирующим врачом / дозирующим консультантом.

Небольшое кровотечение

При небольших гематомах (менее 10 см), небольших конъюнктивальных кровотечениях (менее половины глаза) или небольших носовых кровотечениях (менее получаса) без дальнейших осложнений, возможно только наблюдение в том случае, если последний уровень МНО был определен менее двух недель назад и находился в терапевтическом диапазоне. Пациент должен связаться с доктором, если кровотечение увеличивается, не проходит или повторяется.

Другие несерьезные кровотечения

Для небольших кровотечений, таких как кровотечение желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, мочеполового тракта и опорно-двигательного аппарата, пациент должен обратиться к участковому терапевту или врачу узкого профиля для дальнейшего обследования.

Несерьезное кровотечение может указывать на серьезные проблемы. Определение уровня МНО должно быть выполнено как можно скорее и, при необходимости, доза АВК должна быть скорректирована таким образом, чтобы уровень МНО был доведен до нижнего предела терапевтического диапазона. Также пропустить прием таблеток АВК в течение одного или двух дней.

Кровотечение, которое изначально не проявляется или не кажется серьезным, но может стать серьезным.

Следует рассмотреть вопрос о профилактической остановке антикоагулянтного лечения.

Тип кровотечения	Воздействие
Серьезное кровотечение	Лечение пациента с сильным кровотечением должно проводиться в ЛПУ. Советы в случаях серьезных кровотечений: <ul style="list-style-type: none">• обратиться к квалифицированному врачу (врачу общей практики) или в ЛПУ в тот же день и пройти обследование;• остановить прием АВК;• консультация о дальнейшем лечении и исследование причин в ЛПУ;

	<ul style="list-style-type: none"> • запросить соответствующие данные: характер, место, размер, продолжительность, причина (травма), правильное употребление АВК, интеркуррентное заболевание(я), изменение лекарств, алкоголь, изменение образа жизни, рецидив.
Несерьезное кровотечение	<ul style="list-style-type: none"> • запросить соответствующие данные: см. выше; • ход действия зависит от тяжести кровотечения: <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Небольшое кровотечение:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Подождать, если последний уровень МНО был проверен недавно (<2 недели), находится в терапевтическом диапазоне, и не имеется каких-то дополнительных особенностей; • другие случаи: определение уровня МНО в течение недели; • пациент немедленно сообщает о случаях продолжения или повторения. 2. <i>Другие несерьезные кровотечения:</i> <ul style="list-style-type: none"> • уменьшить дозировку (обратить внимание на высокий риск тромбоза): уменьшить дозу варфарина в течение 1-2 дней; • определить уровень МНО как можно скорее и откорректировать дозировку или, в случае необходимости, отменить (при МНО ≥ 4.0). • направить пациента к врачу общей практики с данными МНО; • при необходимости обратиться к специализированному врачу / врачу общей практики 3. <i>Кровотечение, которое изначально не проявляется или не кажется серьезным:</i> <ul style="list-style-type: none"> • в случае черепно-мозговой травмы рекомендуется профилактически уменьшить дозу АВК: прекратить принимать на 1 день; • следить за симптомами кровотечения, снизить уровень МНО в случае появления симптомов до и/или после обследования.

Время возобновления дозирования зависит от хода кровотечения, клинической ситуации пациента и показаний на антикоагулянтное лечение.

У пациентов, перенесших тяжелое (рецидивирующее) кровотечение, необходимо выяснить, следует ли продолжать или лучше прекратить лечение антикоагулянтами из группы АВК. Риск тромбоза и рецидивирующего кровотечения должен быть взвешен. Это частично будет зависеть от наличия в анамнезе приема

АВК. После кровотечения пациенты с высоким риском тромбоза, с механическим протезом сердечного клапана, с фибрилляцией предсердий и дополнительной патологией или повторяющимися венозными тромбозами, в большинстве случаев будут переведены на анти тромботический препарат.

В этом случае необходимо ответить на следующие вопросы:

- Возможно ли лечение источника кровотечения, например, в желудочно-кишечном тракте и в урогенитальном тракте?

- Не лучше ли установить более низкий терапевтический диапазон?

- Допускается ли совместное лечение (например, АСК или НПВП)?

- Целесообразно ли назначить другой анти тромботический препарат, например, ингибитор агрегации тромбоцитов?

- Целесообразно ли чаще контролировать уровень МНО?

Список литературы:

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромботических осложнений (ВТЭО) / Л.А. Бокерия, И.И. Затевахин, А.И. Кириенко [и др.] // Флебология. – 2015. - Т. 9, №4 (2). – С.3-52. URL: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_-lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozhneniy.pdf (дата обращения: 25.04.2022)

2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С.45-94. DOI:[10.15829/1560-4071-2021-4594](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594)

3. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist / A.J. ten Cate-Hoek, H.J. Adriaansen, C. Kroon [et al.]. – Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2020. – 179 p. URL: <http://www.fnt.nl/> (дата обращения: 26.04.2022)

ГЛАВА 10. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ (АНТИАГРЕГАНТНАЯ И/ИЛИ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ) ТЕРАПИЯ И ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Оптимальным представляется дифференцированный подход, основанный на оценке соотношения риска тромботических и геморрагических осложнений у конкретного пациента. Основная масса вмешательств с низким прогнозируемым риском кровотечений может быть выполнена без отмены антикоагулянтной терапии, вмешательства с умеренным или высоким риском кровотечения требуют временного прекращения антикоагулянтов. «Терапия моста» или «переходная терапия» необходима лишь для пациентов с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений [1].

Классификация инвазивных процедур/вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Малые стоматологические вмешательства; малые дерматологические вмешательства; офтальмологические вмешательства; вскрытие абсцессов мягких тканей; эндоскопические вмешательства без биопсии	Аблация при суправентрикулярной тахикардии; имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря; катетеризация сердца через лучевую артерию	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства; абдоминальная хирургия и хирургия полости таза; нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция; биопсия печени/почки; урологические вмешательства, в т.ч. дистанционная литотрипсия; большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей (реконструктивная пластическая хирургия, хирургия злокачественных новообразований, большие ортопедические вмешательства); сложные левосторонние аблации (изоляция легочных вен и

		др); катетеризация полостей сердца черезбедренным доступом
--	--	--

Оптимальным подходом является оценка всего спектра основных факторов риска геморрагических осложнений (см. таблицу «Факторы риска кровотечений у больных фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты»).

CHA₂DS₂-VASc: стратификация риска инсульта у пациентов с неклапанным поражением сердца при фибрилляции предсердий [2]

C	Застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure)	1 балл
H	Гипертензия (Hypertension)	1 балл
A ₂	Возраст > 75 лет (Age)	2 балла
D	Диабет (Diabetes)	1 балл
S ₂	Предшествующий инсульт или ТИА (Stroke)	2 балла
V	Поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты)	1 балл
A	Возраст 65-74 лет	1 балл
Sc	Пол (женский)	1 балл

Периоперационный тромбозмболический риск у пациентов с фибрилляцией предсердий [2,3-6]

Высокий риск (>10% в год)	Средний риск (3-7% в год)	Низкий риск (<1% в год)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ CHA₂DS₂-VASc – 5-6 баллов; ✓ Ревматическое поражение клапанов сердца ✓ Инсульт или транзиторная ишемическая атака в пределах последних 3 месяцев. 	CHA ₂ DS ₂ -VASc – 3-4 балла	CHA ₂ DS ₂ -VASc – 0-2 балла без предшествующего инсульта или ТИА

Периоперационный тромбозмболический риск у больных с искусственными клапанами сердца [2, 3-6]

Высокий риск (>10% в год)	Средний риск (4-10% в год)	Низкий риск (<4% в год)
<ul style="list-style-type: none"> • Любые протезы митрального клапана; • Искусственные аортальные клапаны старого образца («баллонного» типа или по типу заслонки) • Инсульт или ТИА в течение последних 6 мес. 	Искусственный аортальный клапан и наличие одного из следующих состояний: <ul style="list-style-type: none"> - фибрилляция предсердий; - первичный инсульт или ТИА; - гипертензия; - диабет; - врожденные пороки сердца; - возраст > 75 лет 	Наличие искусственного аортального клапана без фибрилляции предсердий и других факторов риска развития инсульта

Шкалы индивидуальной оценки тромбоэмболического риска (по Caprini в модификации АССР, 2012)

Группа факторов риска в 1 балл:

- ✓ Планируемые мелкие операции
- ✓ Перенесенные крупные операции (меньше 1 мес назад)
- ✓ Варикозное расширение вен
- ✓ Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе
- ✓ Отечность нижних конечностей (на момент обследования)
- ✓ Ожирение (индекс массы тела больше 25кг/м²)
- ✓ Острый инфаркт миокарда
- ✓ Застойная сердечная недостаточность (меньше 1 мес)
- ✓ Сепсис (меньше 1 мес)
- ✓ Серьезные заболевания легких, включая пневмонию (меньше 1 мес)
- ✓ Нарушение функции легких
- ✓ Пациенты терапевтического профиля на постельном режиме

Группа факторов риска в 2 балла:

- ✓ Артроскопические оперативные вмешательства
- ✓ Злокачественные опухоли (в настоящий момент или в прошлом)
- ✓ Крупные хирургические вмешательства (больше 45 минут)
- ✓ Лапароскопические операции (больше 45 минут)
- ✓ Строгий постельный режим (больше 72 часов)
- ✓ Гипсовая иммобилизация (меньше 1 месяца)
- ✓ Центральный венозный доступ

Группа факторов риска в 3 балла

- ✓ Перенесенные тромбоз глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии
- ✓ Семейный анамнез тромбозов
- ✓ Полиморфизм V фактора свертывания крови (фактора Лейдена)
- ✓ Полиморфизм протромбина 20210A
- ✓ Повышение в крови уровня гомоцистеина
- ✓ Наличие волчаночного антикоагулянта
- ✓ Повышение титра антикардиолипидных антител
- ✓ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)
- ✓ Другие виды врожденной или приобретенной тромбофилии

Группа факторов риска в 5 баллов

- ✓ Плановая артропластика крупных суставов нижних конечностей
- ✓ Переломы костей бедра, таза и голени (меньше 1 мес)
- ✓ Инсульт (меньше 1 мес)
- ✓ Множественные травмы (меньше 1 мес)
- ✓ Острое повреждение спинного мозга (паралич) (меньше 1 мес)

Степени риска в зависимости от количества баллов:

- ✓ 0-1 – низкий;
- ✓ 2 – умеренный;
- ✓ 3-4 – высокий;
- ✓ 5 и более – очень высокий.

Периоперационный тромбоэмболический риск у пациентов после инфаркта миокарда и коронарного стентирования [3-6]

Низкий	Умеренный	Высокий
>6 месяцев после ОИМ, КШ, чрескожной ангиографии, установки ЦМС, вмешательств на коронарных артериях.	6-24 недели после ОИМ, КШ, установки ЦМС; >12 месяцев после установки ЛПС	<6 недель после ОИМ, КШ, установки ЦМС; <12 месяцев после установки ЛПС

Прерывание и возобновление антиагрегантной терапии при плановых оперативных вмешательствах [3-6]

- В большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) антиагрегантная терапия АСК должна быть продолжена. (УУР I, УДД – С)
- В случае высокого риска кровотечений АСК отменяют за 5 дней до операции. (УУР I, УДД – С)
- Клопидогрель должен быть отменен за 5 дней до операции. (УУР I, УДД – С)
- Пациенты, находящиеся на двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) после недавнего острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий и имеющие низкий риск периоперационного кровотечения (таблицу в главе 1), должны вестись без прерывания антиагрегантной терапии (УУР I, УДД – С).
- У пациентов, находящихся на ДАТ после недавнего ОКС или стентирования коронарных артерий и имеющих высокий риск периоперационного кровотечения, плановое хирургическое вмешательство должно быть отложено. Если хирургическое вмешательство невозможно отложить, то прием АСК следует продолжать, клопидогрель отменить за 5 дней до операции. (УУР I, УДД – С) [3-6].

Прерывание и возобновление антикоагулянтной терапии при плановых оперативных вмешательствах [3-6]

- Терапия варфарином не должна прерываться при операциях на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии (даже если выполняется биопсия, но не полипэктомия!), при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта). (УУР I, УДД – С)
- При низком и умеренном риске тромбозов (фибрилляция предсердий с $CHA_2DS_2 - VASc \leq 4$ (табл. 2, 3), при рецидивах ВТЭ с лечением более 3 мес) терапию варфарином прекращают за 5 дней до операции; мост-терапия гепаринами не требуется; за 1 день до операции обязателен мониторинг МНО; в том случае, если значения МНО превышают 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина К₁ (фитоменадиона). (УУР I, УДД – С)

- При высоком риске тромбозов (фибрилляция предсердий с $CHA_2DS_2 - VASc > 4$, при рецидивах ВТЭ с лечением менее 3 мес, наличие искусственных клапанов) рекомендуется следующая схема: отмена варфарина за 5 дней до операции; на 3-ий и 2-ой день до операции – мост- терапия НМГ или НФГ; последнее введение НМГ - за 12 ч, а внутривенного НФГ - за 4-5 ч до операции; в день накануне операции – контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина). (УУР I, УДД – С)

- При умеренном и высоком риске тромбозов введение НФГ или НМГ должно быть возобновлено через 6-48 ч после операции, а прием варфарина – как только будет достигнут устойчивый гемостаз. Введение НМГ/НФГ на фоне возобновленного приема варфарина следует продолжить до достижения целевого МНО по результатам двух анализов, взятых с интервалом не менее 12-24 часов. (УУР I, УДД – С)

Комментарии. Варфарин имеет период полувыведения приблизительно 36 ч, поэтому его прием следует остановить за 5 дней до плановой операции для того, чтобы состояние системы гемостаз успело вернуться к норме. За день до операции рекомендуется определить МНО, и, если оно будет выше 1,5 – назначить пациенту витамин К₁ (фитоменадион). К сожалению, в нашей стране пероральная форма витамина К₁, назначение которой позволяет в течение суток снизить МНО до целевых значений, не зарегистрирована. Имеющийся в России препарат менадиона натрия биосульфат не является аналогом пероральной формы витамина К₁. Он 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 К₁- зависимых факторов свёртывания. При плановых хирургических вмешательствах с высоким риском паренхиматозного кровотечения менадиона натрия биосульфат назначают за 3-4 дня до операции.

Благодаря медленному началу действия, прием варфарина можно возобновить вечером после плановой операции или утром следующего дня.

При назначении дооперационной мост-терапии ориентироваться, прежде всего, на риск тромбоэмболических событий. Так, например, пациентам, у которых после тромбоэмболического случая, по поводу которого был назначен варфарин, прошло более 3 месяцев может

быть назначена обычная послеоперационная тромбoproфилактика без дооперационной мост-терапии [3-6].

Дооперационный этап мост-терапии после отмены варфарина [3-6]

Риск ВТЭ	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Высокий	Через 2 дня	Гепарин натрия в/в	Под контролем АЧТВ	За 4-5 ч
		Эноксапарин натрия	1,0 мк/кг 2 раза/сут	За 12 ч
			1,5 мг/кг 1 раз/сут	За 12 ч
		Далтепарин натрия	100 ЕД/кг 2 раза/сут	За 12 ч
			200 ЕД/кг 1 раз/сут	За 12 ч
Надропарин натрия	86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут	За 12 ч		
Умеренный	Через 2 дня	Эноксапарин натрия	40 мг 1 раз/сут	За 12 ч
		Далтепарин натрия	5000 Ед 1 раз/сут	За 12 ч
		Надропарин натрия	0,3 мл 1 раз/сут	За 12 ч
		Парнапарин натрия	0,4 мл 1 раз/сут	За 12 ч
Низкий	Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется			

- У пациентов после небольших хирургических вмешательств и с умеренным риском послеоперационного кровотечения профилактическая доза НМГ может быть возобновлена через 12 часов после операции, а терапевтическая – через 24 - 48 часов. (УУР I, УДД – С)
- Возобновление введения НМГ у пациентов с высоким риском кровотечения может быть отсрочено после операции на 24-48 часов. (УУР I, УДД – С)

Комментарии. В определенных ситуациях (например, нейрохирургические и некоторые ортопедические вмешательства), при которых послеоперационное кровотечение, связанное с

антикоагуляцией, может привести к тяжелым последствиям, возобновление введения терапевтических доз НМГ может быть отсрочено после операции на 48-72 часа даже при наличии у пациента адекватного хирургического гемостаза. При очень высоком риске послеоперационного кровотечения возобновление введения НМГ может быть начато не в терапевтических, а в профилактических дозах. Для снижения риска кровотечения необходимо учитывать функцию почек при назначении и выборе дозы антикоагулянтов, которые выводятся почками, в частности, у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет), при наличии ХПН, сахарного диабета. При наличии у пациента почечной недостаточности назначение антикоагулянтов необходимо производить на основе результатов расчета клиренса креатинина с помощью формулы Кокрофта – Голта [3-6].

Экстренное прерывание эффектов антитромботической терапии при неотложных оперативных вмешательствах

- Купирование эффекта гепарина натрия (НФГ): медленный в/в болюс (1-3 мин) раствора протамина сульфата в дозе 1 мг/100 МЕ НФГ, введенного за последние 2-3 ч. При неэффективности (продолжающееся кровотечение, обусловленное доказанной передозировкой гепарина) – инфузия раствора протамина сульфата под контролем АЧТВ. (УУР I, УДД – А)
- Купирование эффекта низкомолекулярного гепарина (НМГ): эффективного антидота нет, протамин сульфат ингибирует не более 50% активности НМГ. Возможно в/в введение раствора протамина сульфата в дозе 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ. Рекомендуются также в/в инфузия концентрата протромбинового комплекса или СЗП. (УУР IIa, УДД – С)
- Купирование эффекта варфарина: перед экстренной операцией рекомендуется введение концентрата протромбинового комплекса (25 МЕ/кг) (УУР I, УДД – В); в случае его недоступности – СЗП (15-20 мл/кг). (УУР I, УДД – В)

Комментарии. Концентрат протромбинового комплекса (КПК) обеспечивает более быструю и эффективную реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина, чем СЗП. Расчет дозы КПК зависит от клинического статуса пациента, исходного уровня МНО целевого значения МНО. Следует избегать чрезмерной коррекции уровня МНО, так как это может увеличить риск тромбоза. В

зарубежных источниках также предлагается в том случае, если оперативное вмешательство можно отложить на 6-8 ч, использовать внутривенный фитоменадион (витамин К₁).

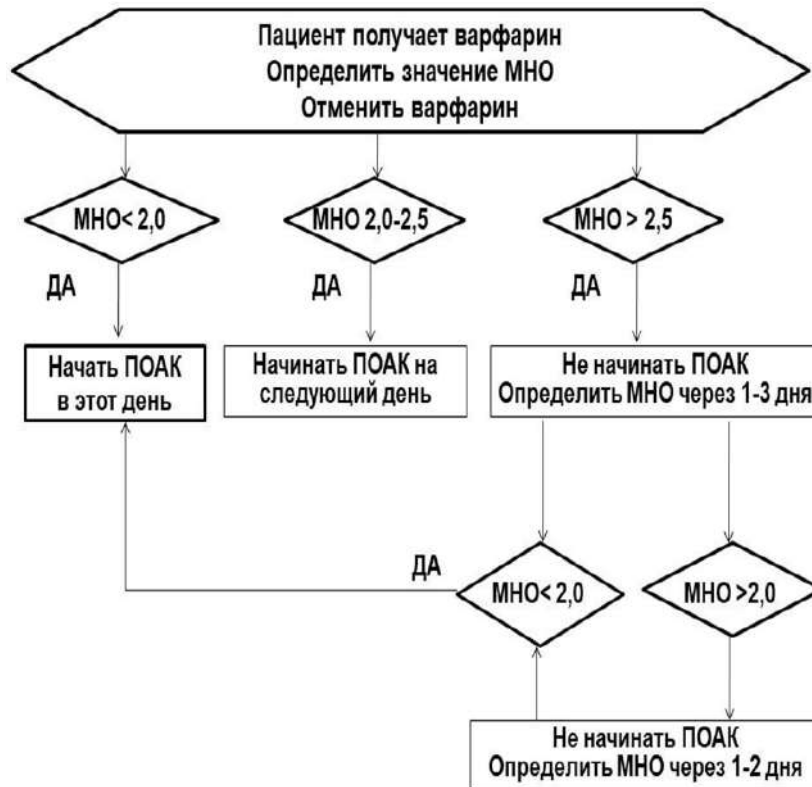
- Купирование эффекта фондапаринукса: при кровотечениях, связанных с п/к введением фондапаринукса следует применять активированный VII фактор свертывания. (УУР Па, УДД – С)
- Купирование эффекта клопидогреля: тромбоцитный концентрат – 1 доза/7 кг массы больного или активированный VII фактор свертывания при наличии у пациента выраженного кровотечения (УУР Па, УДД – С) [3-6].

Рекомендации по экстренному прерыванию эффектов антитромботической терапии при неотложных операциях [3-6]

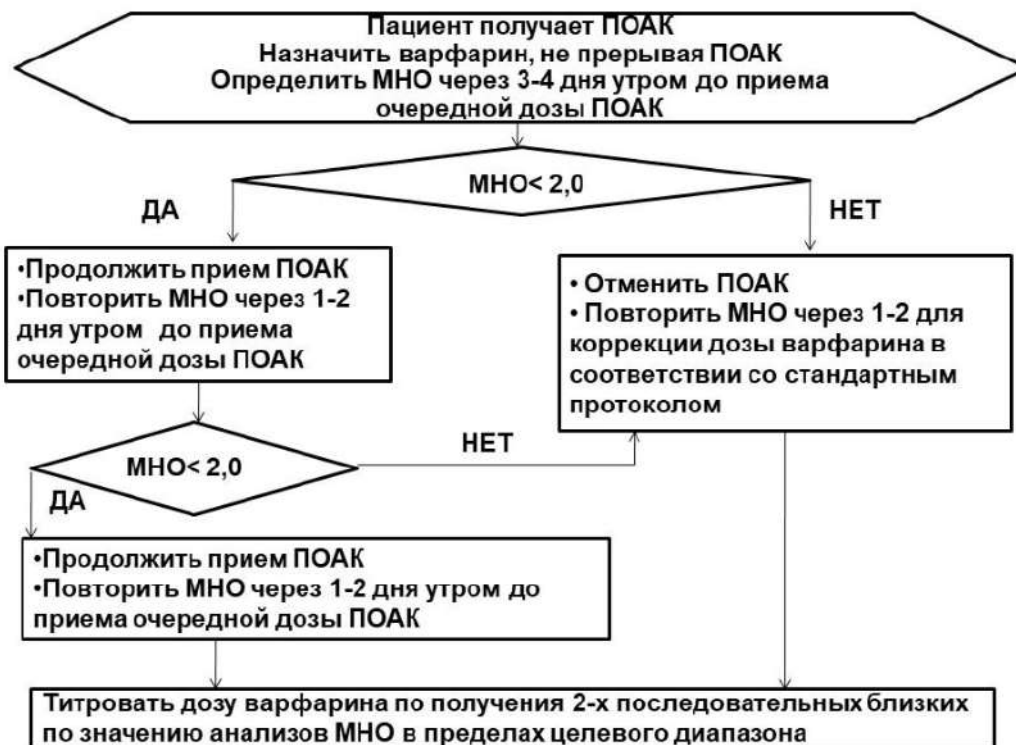
Препараты	Антидоты и антагонисты
НФГ	Протамина сульфат
Низкомолекулярные гепарины: дальтепарин, эноксапарин, надропарин, бемипарин	Протамина сульфат СЗП Концентрат протромбинового комплекса
Непрямой ингибитор Ха фактора: фондапаринукс (арикстра)	Активированный VII фактор свертывания
Антагонисты витамина К: варфарин	Концентрат протромбинового комплекса СЗП
Антиагреганты: АСК, клопидогрель	Тромбоцитный концентрат Активированный фактор свертывания VII

Алгоритм смены антикоагулянта [2]

Перевод с АВК на ПОАК



Перевод с ПОАК на АВК [2]



Учитывая медленное начало действия АВК, может потребоваться 5–10 дней до достижения терапевтического диапазона МНО; причем может быть существенная индивидуальная вариабельность такого периода. Следовательно, ПОАК и АВК должны применяться одновременно до тех пор, пока МНО не достигнет приемлемого терапевтического диапазона. Такая тактика сходна с используемой при назначении низкомолекулярного гепарина (НМГ) при начале приема АВК. Прием насыщающей дозы варфарина не рекомендуется. Следует помнить о том, что применение ПОАК может влиять на результаты измерения МНО, поэтому важно, чтобы соблюдались следующие условия:

- 1) МНО измерялось непосредственно до приема следующей дозы ПОАК в период сочетанного применения АВК и ПОАК;
- 2) МНО повторно измерялось в ранние сроки после прекращения приема ПОАК (с целью оценки только эффекта приема АВК) для того, чтобы убедиться в эффективности антикоагулянтной терапии.

Кроме того, рекомендуется тщательно наблюдать за уровнем МНО в течение первого месяца до получения стабильных результатов (например, при уровне МНО в диапазон от 2,0 до 3,0 по данным 3 последовательных анализов). Если сочетанное применение ПОАК в период начала приема АВК считается неприемлемым, в начальном периоде применения АВК возможен временный перевод больных с приема ПОАК на применение НМГ, что может учитываться в некоторых случаях, особенно у больных с высоким риском развития тромбоемболических осложнений [2, 3-6].

Список литературы:

1. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K-antagonist / A.J. ten Cate-Hoek, H.J. Adriaansen, C. Kroon [et al.]. – Leiden: Federatie van Nederlandse Trombosediensten, 2020. – 179 p. URL: <http://www.fnt.nl/> (дата обращения: 26.04.2022)

2. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С.45-94. DOI:[10.15829/1560-4071-2021-4594](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594)

3. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические

рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, В.С. Афончиков [и др.]// Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – №1. – С.7–19. DOI:[10.21320/1818-474X-2019-1-7-19](https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-1-7-19).

4. Keeling D. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet Therapy. British Committee for Standards in Haematology / Keeling D., Tait R.C., Watson H. // British Journal of Haematology. – 2016. – №175. – Pp. 602–613. DOI: [10.1111/bjh.14344](https://doi.org/10.1111/bjh.14344).

5. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol.39, №3. – Pp.213-260. DOI:[10.1093/eurheartj/ehx419](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419)

6. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты. Согласительный документ междисциплинарной группы экспертов / А.Ш. Ревিশвили, Е.В. Шляхто, М.Н. Замятин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2018. – №92. – С.59-72. DOI:[10.25760/VA-2018-92-59-72](https://doi.org/10.25760/VA-2018-92-59-72).

ТЕСТЫ

Выберите 1 правильный ответ.

1. Перечислите препараты, усиливающие эффект варфарина:

а) омепразол, амиодарон, дигоксин, аллопуринол, азитромицин, метотрексат, ципрофлоксацин, целекоксиб;

б) рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, азатиоприн, спиронолактон;

в) фенофибрат, дигоксин, вальпроевая кислота, хлорталидон, бозентан, ритонавир, меркаптопурин, витамин С;

г) пропафенон, омепразол, глибенкламид, гризеофульвин, циклоспорин;

д) витамин К, месалазин, сукральфат, этакриновая кислота, миконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, азитромицин.

2. Через какое время от старта приема наблюдается начало антикоагулянтного действия варфарина?

- a) 20-60 часов;
- b) 36-72 часа;
- c) 5-7 дней;
- d) 12-24 часа;
- e) 72-96 часов;

3. Какова длительность терапии варфарином после установки биопротеза клапана пациенту с фибрилляцией предсердий без ревматического поражения сердца?

- a) пожизненно;
- b) 1 месяц с последующим переходом на ПОАК;
- c) 12 месяцев с последующим переходом на ПОАК;
- d) 3 месяца с последующим переходом на ПОАК;
- e) терапия варфарином не показана.

4. Какое минимальное МНО рекомендовано поддерживать пациентам с механическим протезом митрального клапана?

- a) 1,5;
- b) 2,5;
- c) 3,5;
- d) 2,0;
- e) 4,0;

5. По какой шкале оценивается прогноз возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина?

- a) HAS-BLED;
- b) CHA₂DS₂-VASc;
- c) SAMeT₂R₂;
- d) GRACE;
- e) CRUSADE;

6. Выберите правильный алгоритм смены ПОАК на варфарин:

- a) назначить варфарин в дозе 5 мг/сут с одновременной отменой ПОАК – определить МНО через 3-4 дня – титрация дозы варфарина до получения двух последовательных близких по значению МНО в целевом диапазоне;

- b) отменить ПОАК – определить МНО – назначить варфарин при $\text{МНО} < 2,0$;
- c) отменить ПОАК – назначить варфарин на фоне введения НФГ/НМГ – введение НФГ/НМГ продолжить до получения двух последовательных близких по значению МНО в целевом диапазоне
- d) назначить варфарин, не прерывая ПОАК – определить МНО через 3-7 дней – отмена ПОАК при $\text{МНО} < 2,0$;
- e) назначить варфарин, не прерывая ПОАК – определить МНО через 3-4 дня – отмена ПОАК при $\text{МНО} > 2,0$.

7. Перечислите продукты богатые витамином К:

- a) киви, апельсин, изюм, мята, помидоры, картофель, соевые бобы;
- b) капуста, авокадо, брокколи, кинза, оливковое масло, петрушка, горох, красные морские водоросли;
- c) хлеб, рис, коровье молоко, кофе, листья чая, кресс-салат, фисташки, тыква;
- d) зеленая горчица, зелень репы, морковь, шпинат, морепродукты, семена льна, говяжья печень;
- e) брюссельская капуста, цикорий, огуречная кожура, кукурузное масло, творог.

8. Какой механизм антикоагулянтного действия варфарина?

- a) ингибирует свободный тромбин, тромбин, связанный с фибриновым сгустком, и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов;
- b) ингибирует Ха фактор;
- c) потенцирует ингибирующее действие антитромбина на II, IXa, Ха, XIa и XIIa факторы свертывания;
- d) блокирует синтез II, VII, IX, X факторов свертывания;
- e) катализирует превращение плазминогена в плазмин.

9. Назовите противопоказание к приему варфарина:

- a) редкие носовые кровотечения;
- b) тромбоэмболия легочной артерии;
- c) тромбоцитоз;
- d) тошнота;

е) острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

10. Выберите правильный алгоритм действий перед полостным оперативным вмешательством для пациентов с высоким риском тромбозов, принимающих варфарин:

а) отмена варфарина за 5 дней до операции – за 2-3 дня до операции начать мост-терапию НМГ/НФГ – контроль МНО накануне операции;

б) отмена варфарина за 5 дней до операции – мост-терапия; НМГ/НФГ не требуется – контроль МНО накануне операции

с) отмена варфарина не требуется – контроль МНО накануне операции;

д) отмена варфарина за 2-3 дня до операции – контроль МНО накануне операции – если МНО $>1,5$, то рекомендуется прием 5 мг витамина К1;

е) отмена варфарина накануне операции – контроль МНО накануне операции – введение НМГ за 12 часов до операции.

Ответы: 1. а); 2. б); 3. д); 4. б); 5. с); 6. е); 7. б); 8. д); 9. е); 10. а).

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Пациентка 70 лет с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне длительно существующей гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ (ФВ по данным ЭХОКГ 38%) 2А стадии, ФК II по NYHA принимала варфарин в течение 5 лет. 2 месяца назад на фоне самостоятельной отмены варфарина перенесла транзиторную ишемическую атаку. Варфарин был возобновлен сразу после выписки из неврологического стационара. Неделю назад пациентка упала и получила перелом шейки бедра, теперь ей показано проведение эндопротезирования тазобедренного сустава.

Какую периоперационную тактику ведения необходимо выбрать в данной ситуации?

Ответ: Пациентка имеет очень высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТИА <3 месяцев назад, по шкале

CHA₂DS₂-VASc 5 баллов), поэтому необходима отмена варфарина за 5 суток до планируемого оперативного вмешательства и перевод пациентки на терапию НМГ/НФГ (последнее введение НМГ за 12 часов, а НФГ за 4-5 часов до планируемой операции). Введение НФГ/НМГ оптимально возобновить в первые 12–24 часов после операции, а прием варфарина в подобранной ранее дозе — как только будет достигнут устойчивый гемостаз. Прекратить парентеральное введение НМГ/НФГ можно не ранее чем через 5 суток от возобновления приема варфарина, МНО при этом должно находиться в целевом диапазоне при двух последовательных измерениях.

Задача 2. Пациент 72 лет с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса на фоне перенесенного в 2010 году инфаркта миокарда, имеющий в анамнезе гипертоническую болезнь, нарушения ритма сердца в виде постоянной формы фибрилляции предсердий, ишемические инсульты в 1998 и 2007 годах, в последние четыре года регулярно принимал варфарин. 2 недели назад был госпитализирован в хирургическое отделение в связи с развившимся желудочно-кишечным кровотечением. Источник кровотечения был установлен (по данным ФЭГДС – язва желудка), проведен эндоскопический гемостаз. Уровень гемоглобина при поступлении в хирургическое отделение был 122 г/л, в динамике – 114 г/л. По данным контрольной ФЭГДС – признаков продолжающегося кровотечения нет, язва в стадии эпителизации.

Как можно охарактеризовать кровотечение у пациента? Определите тактику дальнейшего ведения пациента в отношении антикоагулянтной терапии.

Ответ: Данное кровотечение относится к небольшим клинически значимым геморрагическим осложнениям. Источник кровотечения установлен, кровотечение остановлено. Пациенту высокого тромбоземболического риска (по шкале CHA₂DS₂-VASc 6 баллов) показано возобновление антикоагулянтной терапии после пропуска приема варфарина во время активного кровотечения и проведения гемостаза. Определение уровня МНО должно быть выполнено как можно скорее, доза варфарина должна быть скорректирована таким образом, чтобы уровень МНО находился в терапевтическом диапазоне 2-3.

Задача 3. У пациента 78 лет с длительным анамнезом артериальной гипертонии и ишемическая болезнь сердца (в анамнезе чрезкожное вмешательство на передней нисходящей артерии – 1 стент с лекарственным покрытием) – в настоящее время имеются показания к имплантации электрокардиостимулятора в связи с развитием гемодинамически значимых пауз на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий. У пациента нет признаков хронической сердечной недостаточности, по данным эхокардиографии фракция выброса 56%, артериальное давление на фоне антигипертензивной терапии находится в целевых значениях, пациент отрицает острые нарушения мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе. По результатам анализов: гликемия натощак 4,7 ммоль/л, креатинин 70 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ 86 мл/мин/1,73 кв.м, общий билирубин 6,0 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 30 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 45 Ед/л. Пациент принимает варфарин в течение последних 6 лет. Значения МНО стабильны, последнее МНО 2,1.

Какова периоперационная тактика в отношении антикоагулянтной терапии для данного пациента?

Ответ: Пациент имеет средний риск тромбоемболических осложнений (4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) и умеренный геморрагический риск (2 балла по шкале HAS-BLED). Имплантация электрокардиостимулятора относится к вмешательствам с низким риском кровотечений. Подобные вмешательства у данной категории пациентов рекомендовано осуществлять без отмены антикоагулянтной терапии. Следует рассмотреть возможность временной отмены варфарина на срок до 48 часов (с достижением значений МНО у нижней границы терапевтического диапазона) без перехода на гепарин и его производные. Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение варфарином следует возобновить в обычной для пациента поддерживающей дозе.

Задача 4. У пациента 79 лет, получающего варфарин течение 10 месяцев в связи с высоким риском тромбоемболических осложнений на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий (5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc), возникла макрогематурия. На протяжении 2-х суток пациент не обращался за медицинской

помощью. При госпитализации в урологический стационар МНО 3,6, снижение уровня гемоглобина с 133 г/л до 95 г/л. Источник гематурии – множественный дивертикулез мочевого пузыря, выявленный по данным цистоскопии.

Какое осложнение возникло у пациента, принимающего антикоагулянтную терапию? Опишите тактику ведения пациента.

Ответ: Данный тип кровотечения относится к большим геморрагическим осложнениям, так как это явное кровотечение, сопровождавшееся снижением уровня гемоглобина на >2 г/дл. Необходимо определить уровни гематокрита и тромбоцитов, отменить варфарин до достижения МНО $<2,0$; рассмотреть возможность хирургического/эндоскопического гемостаза.

Задача 5. На прием к терапевту поликлиники обратился пациент 65 лет на следующий день после выписки из кардиологического отделения стационара, где он находился в связи с инфарктом миокарда с з.О передней стенки левого желудочка, ему было проведено чрескожное вмешательство на передней нисходящей артерии (2 стента с лекарственным покрытием) в данную госпитализацию. Впервые была диагностирована фибрилляция предсердий (класс по EHRA I). В анамнезе у пациента гипертоническая болезнь, на фоне регулярно принимаемой антигипертензивной терапии цифры артериального давления находятся в целевом диапазоне. ОНМК/ТИА в анамнезе не переносил, ФВ по данным эхокардиографии после перенесенного инфаркта миокарда 40 %, выявляются зоны гипокинеза базального переднего, среднего переднего, апикального переднего, апикального перегородочного, среднего перегородочного сегментов. В период стационарного лечения получал варфарин 5 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут. Анализы при выписке: МНО 2,7; креатинин 91 мкмоль/л, СКФ по СКД-ЕРІ 76 мл/мин/1,73 кв.м, гликемия натощак 5,0 ммоль/л, общий билирубин 19,7 мкмоль/л, АЛТ 51 Ед/л, АСТ 59 Ед/л.

Определите тактику дальнейшего амбулаторного ведения пациента в отношении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Ответ: После перенесенного ОКС со стентированием пациенту с фибрилляцией предсердий, у которого риск ишемических событий (4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) превышает риск кровотечений (1 балл по шкале HAS-BLED) показана тройная терапия – пероральный антикоагулянт + клопидогрел + ацетилсалициловая кислота в течение 1-6 месяцев, далее переход на двойную терапию – пероральный антикоагулянт + клопидогрел до 12 месяцев, далее монотерапия пероральным антикоагулянтом. Пациенту, принимающему варфарин в составе тройной терапии, рекомендовано поддерживать уровень МНО в нижнем пределе терапевтического диапазона 2,0–2,5.

Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и /или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не рекомендуется применять

Шкала оценки уровней достоверности доказательств Европейского общества кардиологов (ЕОК).

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
C	Согласованное мнение экспертов или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных
вмешательств)**

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований. с применением метаанализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для
методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся

	независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)
для методов профилактики, диагностики, лечения и
реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных,
реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендации (УРР), Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
А	Уровень убедительности рекомендации (УРР), Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными. все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Учебное пособие

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ
АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К**

Галявич Альберт Сарварович
Хайруллин Рустем Наилевич
Галеева Зульфия Марселевна и др.

Редактор Амирова Р.М.