

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ТРОМБОЗОВ И ГЕМОРРАГИЙ
ИМЕНИ А.А.ШМИДТА-Б.А.КУДРЯШОВА.

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ им. И.М.СЕЧЕНОВА РОСЗДРАВА».

ЛЕЧЕНИЕ ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва-2007

УДК:616.12-005.4-084-085.273.53.
ББК

Лечение оральными антикоагулянтами: Методические рекомендации. М.:ГОУ ВПО «МГМСУ РОСЗДРАВА», М.ГОУВПО «ММА им. И.М.Сеченова», 2007, с.

Методические рекомендации подготовлены:

Сотрудниками Московского государственного
медико-стоматологического университета –

Доктором медицинских наук, профессором Аркадьевой Г.В.,

Доктором медицинских наук профессором Радзевичем А.Э.

и

Сотрудниками Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова-

Доктором медицинских наук Т.В.Козловой,

Кандидатом медицинских наук Т.Б.Кондратьевой,

Доктором медицинских наук И.Н.Бокаревым

Под общей редакцией
Почетного и действующего президента Российской Ассоциации
Тромбозов, Геморрагий и Патологии Сосудов
им. А.А.Шмидта-Б.А.Кудряшова
Заслуженного деятеля науки РФ
Лауреата Государственной премии России
Профессора И.Н.БОКАРЕВА.

Введение.

Опасность тромбозов для жизни человека была известна в течении многих столетий, но лишь середины 40-х годов XX века медицина получила возможность целенаправленно лечить тромбозы и производить их профилактику. В 1934 году усилиями шведского ученого Э. Йорпеса и канадца Ч.Беста клиническая медицина получила на вооружение гепарин. В 1941 году в клинике Мэйо (США) Х.Батт впервые применил оральный антикоагулянт кумарин для лечения больного с венозным тромбозом. Этот препарат был получен К.П.Линком, но использование его для лечения больных стало возможным лишь благодаря созданию А.Квиком лабораторного метода, обеспечивающего контроль за действием препарата в организме больного человека.

Проблема профилактики и лечения внутрисосудистого тромбообразования является чрезвычайно актуальной и для современной медицины. По данным ВОЗ, тромбозы и связанные с ними осложнения являются одной из наиболее частых причин инвалидности и смертности в экономически развитых странах. Ежегодно в современном мире около 25 миллионов человек являются жертвами тромбоза.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) в общей популяции возникает с частотой в 160 случаев на 100 000 населения в год. В результате наиболее опасного проявления венозного тромбоэмболизма - тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) ежегодно погибает 1 из 1000 жителей планеты.

При неадекватном лечении почти у трети пациентов с ТГВ развивается посттромботический синдром, протекающий с длительными хроническими болями, образованием трофических язв, отеков конечностей и утратой трудоспособности.

Со своей стороны, тромбозы артерий провоцируют до 95% всех крупноочаговых инфарктов миокарда, 85% инсультов, а также инфаркты других органов. Ишемические инсульты, вызванные окклюзией церебральных артерий, часто носят кардиоэмболический характер как следствие тромбоза ушка левого предсердия (УЛП). У 15-30% паци-

ентов с мерцательной аритмией-фибрилляцией предсердий (ФП) обнаруживается тромбоз УЛП, что обязывает рассматривать ФП в качестве важного фактора риска кардиогенных тромбоэмболий. У 5% таких больных отмечаются ранние рецидивы нарушения мозгового кровообращения.

Кардиоэмболический ишемический инсульт у лиц с ФП характеризуется высокой летальностью, которая в 3 раза превышает ее частоту у пациентов, не имеющих ФП.

Приведенные данные о распространенности тромбозов и их влиянии на показатели здоровья и смертности населения обосновывают актуальность совершенствования эффективности противотромботической терапии. Сегодня известно, что главным компонентом структуры венозных тромбов, а так же тромбов, формирующихся в полостях сердца, является фибрин. Наиболее действенными лекарствами в борьбе с такими тромбами являются антикоагулянты, прямые и непрямые. На сегодняшний день в ряду данных средств наиболее распространенной и широко применяемой группой препаратов является группа «непрямых» оральных антикоагулянтов – антивитаминов К (ОАК-АВК).

Доказательные исследования, проведенные в последние годы, показали высокую эффективность ОАК-АВК для предупреждения и лечения тромбозов. Внедрение метода контроля за терапией ОАК-АВК с помощью международного нормализованного отношения (МНО) значительно снизило риск развития геморрагических осложнений. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в этом направлении, сохраняется достаточно высокая степень риска рецидива тромбообразования и частота нежелательных явлений. В связи с этим знания о правилах применения ОАК-АВК и эффективных способах контроля за их действием в организме больного человека являются необходимыми для врача, назначающего их своему пациенту. Всероссийская Ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки имени А.А. Шмидта-Б.А.Кудряшова несколько лет назад уже издавала свои рекомендации по лечению антикоагулянтами-антивитаминами К. Так как к насто-

ящему времени получены новые данные по этому вопросу, мы считаем целесообразным информировать врачей о применении оральных антикоагулянтов-антивитаминов К еще раз.

Механизм действия оральных антикоагулянтов.

Оральные антикоагулянты-антивитамины К первоначально называли «непрямыми» антикоагулянтами. И это имело определенные основания. Было выяснено, что при добавлении данных лекарств в пробирку с плазмой крови человека удлинения времени формирования фибринового сгустка при выполнении любого из коагуляционных тестов не происходит. Препараты начинали действовать лишь в организме человека через несколько десятков часов, после того как они были приняты пациентом внутрь. Оказалось, что эти лекарства вмешиваются в продукцию ряда белков свертывания крови клетками печени - гепатоцитами. Ими оказались II, VII, IX и X факторы свертывания, которые были впоследствии объединены под названием белков протромбинового комплекса. Последующие исследования показали, что будучи антагонистами витамина К оральные антикоагулянты вмешивались в формирование белковой молекулы и способствовали формированию неактивных протеинов, получивших название ПИВКА-протеинов, т.е. белков, сформированных в отсутствие витамина К. Работы последних лет обнаружили, что ОАК оказывают влияние не только на формирование прокоагулянтов, но способны ингибировать и формирование в печеночных клетках таких естественных антикоагулянтов, как протеин Си и протеин S, а также протеин Z и остеокальцин. Все это заставило вновь детально проанализировать действие оральных антикоагулянтов и выработать современные рекомендации, которые должны помочь максимально использовать противотромботический эффект ОАК-АВК и минимизировать возможные осложнения их применения.

Было обнаружено, что для синтеза в печени факторов свертывания II, VII, IX, X, антикоагулянтных протеинов C, S, Z и остеокальцина в костной ткани, необходимо карбоксилирование (присоединение CO₂) молекулы данных белков. Благодаря карбоксиль-

ным группам гамма – карбоксиглутаминовая кислота удерживает ионы кальция и тем самым обеспечивает прохождение реакций свертывания крови, протекающих на поверхности фосфолипидов и зависимых от ионов Ca^{2+} . Основная роль в обеспечении этих ферментативных процессов принадлежит витамину К – жирорастворимому продукту синтеза зеленых растений и бактерий. В реакции карбоксилирования он выступает в роли кофермента в виде витамин К-гидрохинона, превращаясь при этом в 2,3 – эпоксид витамина К. Физиологическое восстановление в печени гидрохинонной формы витамина К из его эпоксида катализируется витамин-К-эпоксидредуктазным комплексом (Vitamin K epoxide reductase complex – VKOR). ОАК-АВК обеспечивают антикоагулянтный эффект путем ферментной инактивации витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса, влияя тем самым на ресинтез активной формы витамина К. Вследствие этих нарушений не происходит полноценного карбоксилирования глутаминовой кислоты и нарушается синтез витамин К - зависимых белков.

Фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика оральных антикоагулянтов

Фармакологами создано несколько десятков оральных антикоагулянтов-антивитаминов К. Основные ОАК-антивитамин К и их свойства представлены в таблице.

ПРЕПАРАТЫ	Время полужизни (часы)	Время достижения оптимальной коагуляции (дни)	Форма выпуска (таблетки)	Поддерживающая доза (мг)
МОНКУМАРИНЫ				
Варфарин (кумадин)	30-80	3-5	1,3,5,10	2,5-10
Маркумар (фалитром, ликвомар, фенпрокумон)	72-120	8-15	3	0,75-6
Синкумар (аценокумарин, синтром, никумарол)	10	2	2	1-8
ДИКУМАРИНЫ				

Дикумарин (бисгидроксикумарин, дикумарол),	24-100	2-10	50-100	25-150
Тромексан (пелентан,неодикумарин)	2,5	1-1,5	5-100	150-1200
ИНДАНДИОНЫ				
Фенилин (фениндион, диндеван)	5	1	30	50-150
Дипаксин (дифенадион)	5	2	30	50-150

Однако из этого обширного перечня антивитаминов К сегодня в мире наиболее широко применяются производные монокумарина – варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nicoumadin, Sincumar). Это обусловлено их оптимальной продолжительностью действия, обеспечивающей удобство лабораторного контроля, и их хорошей переносимостью. На сегодняшний день наиболее часто применяемым антикоагулянтом является Варфарин. Ежегодное количество его назначений в мире превышает цифру в 3 миллиона. При этом частота его назначений за последние 6 лет увеличилась на 45 %. Тщательный анализ взаимодействия этого препарата с лекарствами и продуктами пищи приводит к частому пересмотру инструкций по его применению. В связи с тем, что варфарин в мировой клинической практике считается «золотым стандартом», в наших рекомендациях мы главное внимание сосредоточим на этом препарате.

ОАК-АВК представляют собой рацемическую смесь S- и R- энантиомеров кумарина, которые метаболизируются в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений. S- и R- энантиомеры различаются по антикоагулянтной активности и путям биотрансформации в печени. Так, S-энантиомер варфарина является в 5 раз более активным, чем его R- энантиомер. Метаболизм ОАК-АВК происходит при участии изоферментов цитохрома P450 (2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2) , основным из которых является CYP2C9. S-энантиомер варфарина окисляется под воздействием CYP2C9, в то время как R- энантиомер окисляется при участии CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Известно, что CYP2C9 участву-

ет так же в метаболизме нестероидных противовоспалительных препаратов, оральных гипогликемических средств, антагонистов ангиотензиновых рецепторов, флувастатина. В отличие от варфарина S- и R- энантиомеры аценокумарола обладают одинаковой антикоагулянтной активностью. S-аценокумарол метаболизируется под действием CYP2C9, R-аценокумарол – под действием CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. Препарат быстро всасывается, максимальная концентрация в крови отмечается через 1,5 часа после его приема. Варфарин почти полностью связывается с белками плазмы (97-99%) и быстро накапливается в печени. Почти 90 % этого препарата выводится из организма с мочой в виде метаболитов и только небольшое количество лекарства выделяется в неизменном виде. Начало антикоагулянтного эффекта антивитаминов К колеблется от 12 часов до 3 суток. Оптимальное противосвертывающее действие варфарина наблюдается на 3-5 день от начала его приема. Антикоагулянтное действие варфарина в организме человека определяется как генетическими особенностями пациента, так и приобретенными факторами, которые влияют на абсорбцию лекарства, его фармакокинетику и процессы выведения из организма.

Индивидуальные особенности организма человека, определяющие его чувствительность к действия антивитаминов К .

Информация о действии в организме человека антивитаминов К, которая была детально изложена в данных рекомендациях, позволяет понять, что эффект этих лекарств существенным образом определяется двумя моментами. Первым из них следует считать способность антивитаминов К вмешиваться в процесс карбоксилирования белков, а вторым важным моментом является выведение антикоагулянта из организма пациента. На сегодня известно, что оба этих момента определяются особенностями организма, которые регулируются его генетическим аппаратом. Обнаружены факты существования полиморфизма гена, который обеспечивает нарушение карбоксилирования белков-прокоагулянтов путем регуляции витамин К-эпоксидредуктазного комплекса(VRORC), а так же найден поли-

морфизм гена, ответственного за деятельность цитохрома P450 2C9, отвечающего за инактивацию антикоагулянтного действия кумаринов. Особенности генов, отвечающих за VKORC, влияют на эффект гипокоагуляции. Особенности генов, отвечающих за особенности CYP2C9 и ему подобных, могут существенно влиять способность организма к развитию геморрагических осложнений лечения антивитаминами К.

Полиморфизм CYP450 2C9 характеризуется наличием в организме различных его аллелей. Идентифицированы аллельные варианты гена CYP2C9 - CYP2C9 *2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3(Leu359Leu), которые снижают каталитическую активность фермента по сравнению с его наиболее частой формой - CYP2C9*1(Arg144/Leu359). В российской популяции полиморфизмы гена CYP2C9 выявлен у 32% больных, получавших варфарин. Повышенную чувствительность к варфарину следует предполагать в тех случаях, когда при приеме 2 мг варфарина уже можно выявить его влияние на значение показателя МНО.

Необходимая ежедневная доза варфарина у носителей аллелей CYP2C9 *2 и CYP2C9*3 бывает существенно ниже, а терапевтический эффект достигается значительно быстрее, по сравнению с пациентами, не несущими данных аллельных вариантов. Определено, что для проведения эффективной и безопасной терапии варфарином у больных с генотипом CYP2C9*1/*1 начальная суточная доза препарата должна составлять 5,0 мг, с генотипом CYP2C9*1/*2 – 3,75 мг, у больных с генотипом CYP2C9*1/*3 – 2, 5 мг. Для аценокумарола аналогичные режимы дозирования к настоящему времени еще не разработаны. Исследование полиморфизмов гена CYP2C9 может дать информацию о чувствительности пациента к лекарственному препарату ОАК. При этом возможно выявление кандидатов как для низкой дозы варфарина, так и более высокой его дозы. Данная информация позволит уже с самого начала лечения определить оптимальную дозировку лекарства и тактику лабораторного контроля.

Генетически обусловленная резистентность к действия антивитаминов К.

Полиморфизм генов витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса может определять слабый ответ пациента на терапию кумаринами, в том числе и варфарином. За первичную резистентность к действию ОАК-АВК ответственна мутация гена, кодирующего молекулу витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC). Уже известно 10 видов полиморфизма в этом гене, которые влияют на метаболизм кумаринов. Резистентность к варфарину можно подразумевать уже в тех случаях, когда увеличение значения МНО выявляется лишь при приеме больших доз препарата, вплоть до 20 мг. Рекомендации по режиму дозирования варфарина в зависимости от генотипа VKORC1 в настоящее время находятся на стадии разработки. Анализ частоты вариабельности генов, кодирующих ферменты витамин-К-эпоксидредуктазы и CYP2C9 позволяет объяснить неоднородность ответа пациентов на прием кумаринов-антивитамин К. Введение определения CYP2C2 и VKORC1 в широкую клиническую практику позволит существенно улучшить эффективность противотромботического действия оральных антикоагулянтов и снизить частоту геморрагических осложнений этой терапии.

Иные факторы, влияющие на антикоагулянтное действие оральных антикоагулянтов-антивитамин К.

На антикоагулянтный эффект антивитамин К, в том числе и варфарина, оказывают влияние особенности питания, сопутствующие болезни и медикаментозная терапия, физическая активность, а так же функциональное состояние печени и почек (табл.1).

Продукты, богатые витамином К, могут вызывать определенную резистентность к проводимой терапии варфарином. Они приводятся в приложении. Для того, чтобы избежать значительных колебаний поступления витамина К с пищей, пациентам следует знать об этом и не исключать из рациона указанные продукты, а употреблять их по возможности в одном и том же количестве.

Некоторые пищевые продукты, такие как клюквенный и грейпфрутовый соки, могут потенцировать антикоагулянтное действие варфарина за счет взаимодействия с системой цитохрома Р 450. На фоне совместного длительного приема варфарина и некоторых растений, таких как корень имбиря, папайя, чеснок, женьшень, гинкго, ананас и некоторые другие, возможно появление кровоточивости за счет их влияния на механизмы гемокоагуляции.

Алкоголь способен усиливать противотромботическое действие ОАК-АВК, снижая в печени синтез факторов свертывания. При отсутствии патологии печени употребление небольшого количества алкоголя не должно оказывать существенного влияния на активность ОАК-АВК. Факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект ОАК-АВК, приводятся в таблице.

Таблица 1. Факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект ОАК-АВК

Ослабляют эффект	Усиливают эффект
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Повышенное поступление витамина К с пищей (вегетарианское питание, географические особенности питания) ▪ Связывание ОАК-АВК в кишечнике (холестирамин) ▪ Стимуляция активности системы цитохрома Р450 в печени, повышающей метаболизм ОАК-АВК (медикаменты, хронический алкоголизм) ▪ Генетическая резистентность к ОАК-АВК (полиморфизм VKORC1) ▪ Снижение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С, S и витамина К (гипотиреоз) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Недостаточное поступление витамина К с пищей ▪ Недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике (малабсорбция, обструкция желчевыводящих путей) ▪ Недостаточная продукция витамина К в кишечнике (антибиотики) ▪ Взаимодействие с циклом витамина К (второе и третье поколение цефалоспоринов) ▪ Снижение синтеза факторов свертывания (болезни печени, острая алкогольная интоксикация) ▪ Повышение катаболизма факторов II, VII, IX, X, протеинов С, S и витамина К (гипертиреоз) ▪ Генетически обусловленная повышенная чувствительность к ОАК-АВК (полиморфизм CYP2C9).

При заболеваниях печени возрастает чувствительность к ОАК-антивитаминам К (в т.ч. и к варфарину) вследствие сниженного синтеза факторов свертывания крови, при лихорадочных состояниях и гипертиреозе – вследствие их ускоренного метаболизма.

Наиболее частой причиной неустойчивого антикоагулянтного ответа на прием варфарина является его взаимодействие с другими лекарственными препаратами, т.к. многие медикаменты также метаболизируются системой цитохрома Р 450. Так, сочетание варфарина с аллопуринолом, амиодароном, метронидазолом и некоторыми другими приводит к его замедленному метаболизму и появлению его высокой концентрации в крови при приеме в обычных дозах. Это повышает риск развития побочных реакций. И наоборот, сочетание варфарина с барбитуратами, холестираминол, оральными контрацептивами, рифампицином, способствует его слишком быстрому метаболизму и отсутствию эффекта от приема обычных, ранее действенных доз этого лекарства. При совместном приеме варфарина и амиодарона (кордарона) доза антикоагулянта должна быть снижена (приложение 2).

Лабораторный контроль противосвертывающего действия оральных

антикоагулянтов-антивитамин К.

Под влиянием варфарина и других ОАК-АВК происходит снижение уровня прокоагулянтов - факторов II, VII, IX, X. Наиболее чувствительным тестом, отражающим этот эффект, является протромбиновое время (ПВ). Тест был предложен А. J. Quick и соавт. в 1937 году. При выполнении «протромбинового теста» определяется время, необходимое для образования сгустка фибрина после добавления в декальцинированную плазму тканевого тромбопластина (тканевого фактора) и кальция. Тромбопластин, используемый для реакции, представляет собой водный экстракт липопротеинов, полученных из тканей мозга, легких или плаценты различных млекопитающих. Он содержит тканевой фактор и фосфолипиды, необходимые для активации фактора X фактором VII. При очевидной простоте выполнения самого теста, оценка его результатов представляет собой серьезную проблему, т.к. показатели протромбинового времени, определенные в одном и том же образце крови в разных лабораториях, могут существенно различаться. Причинами этих

различий могут быть: реактивы, особенно тип применяемого тромбопластина, метод определения, техника выполнения, а так же интерпретация полученных результатов. В настоящее время на мировом рынке одновременно существует несколько десятков коммерческих тромбопластин, различных по своим свойствам. Постановку реакции по определению ПВ можно осуществлять ручным и автоматическим методами. Рынок медицинской техники предлагает широкий ассортимент коагулометров, и выбор аппарата зависит от потребностей и финансовых возможностей конкретной лаборатории. ПВ определяют, используя плазму или кровь пациента. При этом исследуют кровь, взятую из вены, «цельную», так и капиллярную кровь.

Всемирной Организацией Здравоохранения для контроля за терапией ОАК-АВК был предложен стандарт определения протромбинового теста. Необходимость стандартизации была обусловлена тем, что множественные коммерческие тромбопластины от разных фирм-производителей с различной чувствительностью реагировали на снижение в плазме факторов свертывания. В связи с этим, результаты анализов, полученных у пациентов, принимающих ОАК-АВК, могли существенно отличаться друг от друга. Согласно рекомендациям ВОЗ все производители тромбопластин обязаны определять относительную чувствительность каждой серии выпускаемых реагентов, сравнивая ее с Референтным Стандартом Тромбопластина. Чувствительность последнего была принята за единицу. Данный показатель получил название Международного Индекса Чувствительности – МИЧ (в английской аббревиатуре ISI- International Sensitivity Index). Он обязательно должен быть указан при маркировке производимого тромбопластина.

Результаты протромбинового теста было предложено оценивать с помощью показателя МНО (Международное Нормализованное Отношение). В английской аббревиатуре он звучит как INR - International Normalized Ratio. МНО представляет собой результат математической коррекции, позволяющей стандартизировать результаты ПВ, полученные с помощью тромбопластин, имеющих различную чувствительность. Для этого опреде-

ляют протромбиновое отношение (ПО), когда показатель ПВ пациента, в секундах, делят на показатель ПВ контрольной нормальной плазмы, а затем полученный результат возводят в степень, равную МИЧ (ISI) используемого тромбопластина, т.е. $MHO = (ПО)^{МИЧ}$. Например, протромбиновое время в плазме пациента, получающего ОАК, составляет 24 секунды, протромбиновое время контрольной плазмы – 12 секунд. МИЧ тромбопластина, использованного при определении ПВ, составляет 1,1. Показатель МНО = $(24:12)^{1,1} = 2,14$.

Определение МНО в цитратной плазме.

Забор крови. Кровь берут из локтевой вены в пластмассовую или силиконированную пробирку, содержащую 1/10 объема 0.11 М раствора цитрата натрия (3.2% раствор соли - $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$). Компрессия вены не должна превышать 1 минуту, а первые капли крови для анализов лучше не использовать. Немедленно после окончания забора крови ее необходимо аккуратно перемешать с антикоагулянтом. Активация свертывания во время забора или обработки крови может привести к получению неправильной информации. Перед центрифугированием необходимо внимательно проверить пробирку на наличие сгустков. Лучшим способом проверки является фильтрование через нейлоновую сетку. При обнаружении признаков свертывания образец необходимо забраковать. Для получения "бедной тромбоцитами плазмы" кровь центрифугируют в течение 10 мин при скорости в 3000 оборотов в минуту, после чего производится отбор плазмы. Исследование должно быть выполнено в течение 4-х часов после момента забора крови.

При значительном отклонении показателя гематокрита (Htc) от нормы необходимо изменение соотношения крови и антикоагулянта. При Htc менее 30% 1/10 объема цитрата может оказаться недостаточно для снижения концентрации Ca^{2+} ниже пороговой величины, а при высоком показателе Htc увеличивается разведение плазмы цитратом, что приводит к "кажущемуся" снижению содержания факторов. Определить количество цитрата, которое необходимо внести в пробирку для получения 10 мл конечного объема крови можно по формуле:

$$\text{объем антикоагулянта (мл)} = \frac{100 - Htc}{55}$$

Ход определения. Если в лаборатории используются оборудование и реактивы разных фирм, то может потребоваться адаптация методики определения к конкретному прибору. При подборе оптимального времени предварительной инкубации кюветы с плазмой и конечного объема реакционной смеси необходимо руководствоваться инструкцией к прибору. Приготовление реактивов, их хранение и порядок работы необходимо выполнять в соответствии с рекомендацией изготовителей реактивов. Тромбопластины должны регулярно, лучше постоянно, перемешиваться. Это следует делать даже с теми реагентами, которые называются "растворимыми". Особого внимания требует работа с пипетками-степперами, которыми комплектуются некоторые коагулометры. В больших наконечниках возможно расслоение реактива, в малых - его охлаждение, а в термостате - его загрязнение.

Для каждой серии реактивов и каждого типа коагулометров требуется построение калибровочного графика.

Определение МНО в капиллярной крови.

Определение МНО в капиллярной крови представляется привлекательным, т.к. не требует пункции вены, однако при кажущейся простоте, в действительности это исследование сопряжено с рядом проблем.

Первая и главная проблема состоит в большей вероятности активации свертывания при сборе капиллярной крови. Кровь, проходя через поврежденную ткань, контактирует с тромбогенной поверхностью и может активироваться. Это увеличивает вероятность преаналитической ошибки. Поэтому продолжительность забора капиллярной крови является критически важным для качества определения. Согласно немецкому стандарту (DIN 58910-D) кровь должна быть забрана без выдавливания из места прокола в стерильный капилляр и перенесена в цитратный буфер в течение 10 сек. Быстро и аккуратно собрать

даже 100 мкл крови (минимум, необходимый для одного определения с обычным реактивом) удастся не всегда. В капилляре кровь с антикоагулянтом практически не перемешивается, поэтому предварительный забор цитрата в капилляр проблему не решает, но увеличивает вероятность инфицирования больного.

Определение протромбинового времени в капиллярной крови возможно с применением реактива, содержащего кроме тромбoplastина фибриноген и фактор V. В России зарегистрирован только один такой реактив - "Hepato-Quick", производства "Roche Diagnostics". Для выполнения одного определения требуется 20 мкл капиллярной крови, которая либо непосредственно вносится в реактив (при определении МНО в присутствии больного), либо смешивается с цитратным буфером и доставляется в лабораторию для серийных исследований. Реактив может использоваться также для определения протромбина в цитратной плазме. Его преимущество заключается в меньшей чувствительности к аномалиям фибриногена и ингибиторам полимеризации, однако стоимость реактива "Hepato-Quick" выше, чем стоимость иных тромбoplastинов.

Вторая проблема связана с влиянием гематокрита на результат теста. При внесении пипеткой стандартного объема цельной крови объем плазмы и концентрация факторов в реакционной смеси, будет зависеть от величины гематокрита. В документации, прилагаемой к "Hepato-Quick", имеется таблица, с помощью которой влияние гематокрита на время свертывания может быть скорректировано.

Тест может выполняться вручную, или на механических коагулометрах. Высокое разведение крови реактивом позволяет использовать и некоторые модели оптических коагулометров.

В соответствии со значениями МНО, различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (от 2,5 до 3,5), средний (от 2,0 до 3,0) и низкий (от 1,6 до 2,0). С практических позиций целесообразно использовать реагент со значениями МИЧ, наиболее приближенными к единице (1,0-1,2).

Кроме чувствительности тромбопластинов на результаты протромбинового теста может оказывать влияние оборудование, применяемое для определения времени образования сгустка, т.е. тип коагулометра. Чтобы избежать подобных проблем, производители тромбопластинов выпускают реактивы, адаптированные к конкретному оборудованию. Широкое применение ОАК-АВК привело к необходимости создания устройств для контроля уровня гипокоагуляции, которые могли бы использоваться самим пациентом. В настоящее время стандартизировано определение МНО, которое может проводиться на портативных аппаратах типа CoaguChek (CUC), CoaguChek-S (CUC-S), Thrombolytic Assesment System (TAS), Rapid Point Coag, которые требуют лишь несколько микролитров капиллярной крови.

Начало терапии оральными антикоагулянтами и поддержание оптимального уровня гипокоагуляции

Дозирование ОАК-АВК.

Терапию ОАК-АВК рекомендуется начинать с доз, которые предполагаются в дальнейшем быть поддерживающими. Для варфарина это 2,5 –5 мг, для аценокумарола 1-4 мг. Более низкие стартовые дозы показаны женщинам, лицам старше 60 лет, уроженцам Азии (в особенности лицам китайского происхождения), пациентам с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, при сопутствующей терапии препаратами, усиливающими антикоагулянтный эффект ОАК-АВК, а так же при первичной, генетически обусловленной, повышенной чувствительности пациента к ОАК-АВК. Использование общепринятых ранее стартовых ударных («насыщающих») доз препаратов не рекомендуется по причине реальной угрозы тромбообразования (парадоксального тромбоза), возникающего вследствие более быстрого снижения уровня естественного антикоагулянта протеина С, по сравнению с белками протромбинового комплекса.

Перед началом лечения пациенту необходимо разъяснить особенности антикоагулянтной терапии ОАК-АВК. Пациент должен вести дневник, в котором им самим должны отмечаться значения МНО, доза принимаемого препарата, сопутствующая терапия. (Образец дневника представлен в Приложении 3). Пациент должен сообщать врачу о любых заболеваниях, возникших во время лечения ОАК-АВК. Врачу рекомендуется вести специальную форму документации, в которой необходимо указывать показания к приему ОАК-АВК, принимаемый препарат, планируемые значения МНО, предполагаемую продолжительность лечения, сопутствующую терапию, факторы риска кровотечения (Приложение 4).

Перед приемом препарата необходимо определить общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), ПВ, АЧТВ, общий анализ мочи, определить функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, гамма-ГТ) и почек (уровень креатинина). Эти исследования могут выявить противопоказания к приему препарата, наличие факторов риска кровотечений, таких как тромбоцитопения, почечная недостаточность, а так же выявить наличие анемии.

Подбор стартовой дозы варфарина.

Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время после еды. Первый контроль МНО следует проводить через 8-10 часов после приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется производить ежедневно. В таблице N 2 приведен алгоритм коррекции стартовой дозы Варфарина при определенных значениях МНО.

Таблица 2.Алгоритм стартового лечения Варфарином

ДНИ	МНО (в 9-11 часов)	Дозы варфарина (прием в 17-19 часов)
ДЕНЬ 1	Исходное МНО	5.0 мг
ДЕНЬ 2	< 1.5	5.0 мг
	1.5 - 1.9	2.5 мг
	2.0 - 2.5	1.0 - 2.5 мг
	> 2.5	0.0 мг

ДЕНЬ 3	< 1.5	5.0 - 10.0 мг
	1.5 - 1.9	2.5 - 5.0 мг
	2.0 - 3.0	0.0 - 2.5 мг
	> 3.0	0.0
ДЕНЬ 4	< 1.5	10.0 мг
	1.5 - 1.9	5.0 - 7.5 мг
	2.0 - 3.0	0.0 - 5.0 мг
	> 3.0	0.0
ДЕНЬ 5	< 1.5	10.0 мг
	1.5 - 1.9	7.5 - 10.0 мг
	2.0 - 3.0	0.0 - 5.0 мг
	> 3.0	0.0
ДЕНЬ 6	< 1.5	7.5 - 12.5 мг
	1.5 - 1.9	5.0 - 10.0 мг
	2.0 - 3.0	0.0 - 7.5 мг
	> 3.0	0.0

В последующие дни коррекция дозы варфарина производится с учетом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью следует учитывать суммарную недельную дозу препарата. В таблице N 3 приведены примеры ежедневных доз Варфарина, обеспечивающих достижение недельных доз в пределах от 27.5мг-до 42.5 мг.

Таблица 3.Схема приема варфарина с учетом суммарной недельной дозы.

<i>Понедельник</i>	<i>Вторник</i>	<i>Среда</i>	<i>Четверг</i>	<i>Пятница</i>	<i>Суббота</i>	<i>Воскресенье</i>	<i>Недельная доза</i>
2,5 мг	5 мг	2,5 мг	5 мг	2,5 мг	5 мг	5 мг	27,5 мг
2,5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	2,5 мг	5 мг	5 мг	30 мг
2,5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	32,5 мг
5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	35 мг
7,5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	37,5 мг
7,5 мг	5 мг	5 мг	5 мг	7,5 мг	5 мг	5 мг	40 мг
7,5 мг	5 мг	7,5 мг	5 мг	7,5 мг	5 мг	5 мг	42,5 мг

Если пациенту показан прием варфарина с целью достижения среднего уровня гипокоагуляции, показателя МНО в 2,5 (2,0-3,0), следует придерживаться алгоритма, приведенного в таблице N 4.

Таблица 4 .Алгоритм изменения дозы Варфарина при среднем уровне гипокоагуляции. (Показатель МНО находится в пределах от 2,0 до 3,0, в среднем-2,5)

МНО						
	< 1.5	1.5 - 1.9	2.0 - 3.0	3.1 - 3.9	4.0 - 4.9	5.0 - 6.0
Изменение Дозы	<i>увеличение недельной дозы на 10 - 20 %.</i>	<i>увеличение недельной дозы на 5-10%</i>	<i>без изменений</i>	<i>снижение недельной дозы на 5-10%</i>	<i>пропустить 1 день и снизить недельную дозу на 10%</i>	<i>пропустить 1-2 дня и снизить недельную дозу на 5-15%</i>
Контроль МНО через:	4 - 8 дней	7 - 14 дней	См. алгоритм наблюдения табл.8	7 - 14 дней	4 - 7 дней	1 - 5 дней

Если же пациенту показан более высокий уровень гипокоагуляции, требующий достижения МНО в пределах 2,5-3,5 (в среднем 3,0), следует соблюдать алгоритм, приведенный в таблице N 5.

Таблица 5. Алгоритм изменения дозы Варфарина при высоком уровне гипокоагуляции (МНО в пределах от 2,5 до 3,5)

МНО					
	< 1.5	1.5 – 2,4	2.5 - 3.5	3.6 – 4,5	4.5 – 6,0
Изменение Дозы	<i>увеличение недельной дозы на 10 - 20 %.</i>	<i>увеличение недельной дозы на 5-10%</i>	<i>без изменений</i>	<i>снижение недельной дозы на 5-10%</i>	<i>пропустить 1-2 дня и снизить недельную дозу на 5-15%</i>
Контроль МНО через:	4 - 8 дней	7 - 14 дней	См. алгоритм наблюдения таблица 8	7 - 14 дней	2-8 дней

После достижения необходимого уровня МНО алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть следующим: первое определение МНО следует производить через 5-10 дней,

второе – через 2 недели, третье – через 3 недели, четвертое и все последующие – через 4 недели.

Более частое определение МНО требуется в тех случаях, когда:

- наблюдаются нестабильные результаты;
- изменяется доза препарата;
- изменяется сопутствующая терапия;
- появляется кровоточивость (носовые, маточные кровотечения, кровоточивость десен, появление петехий, гематом, гематурия);
- присоединяется другая патология (острая пневмония, пиелонефрит и др.)

Клиническое применение оральных антикоагулянтов.

Лечение и профилактика венозного тромбоза.

По современным представлениям, венозный тромбоз (ВТЭ) объединяет венозный тромбоз (ВТр) — тромбообразование в венозном русле кровообращения и венозную эмболию, т.е перенос тромба или его части током крови в иные участки сосудистого русла, в том числе и в сердце и в артерии. Наиболее часто ВТЭ бывает представлен тромбозом глубоких вен голени (ТГВ) и тромбозом легочной артерии (ТЭЛА). Последнее представляет собой это одно из самых катастрофических осложнений, которое внезапно обрывает жизнь многих больных. Существенное влияние на снижение риска фатального исхода ТЭЛА оказывают правильная диагностика и своевременно начатое лечение. Без адекватной антикоагулянтной терапии ВТЭ осложняется ТЭЛА со смертельным исходом в 11–26% случаев. В связи с этим после постановки диагноза ВТЭ главной целью лечения является предотвращение увеличения размеров тромба и его эмболизации, а так же предупреждение возникновения новых тромбов- ретромбозов.

Тактика лечения больных с ТГВ и ТЭЛА принципиально не различается, так как наличие самой эмболии иногда служит единственным признаком того, что у больного имеется латентно протекающий эмбологенный тромбоз.

Терапия венозного тромбоэмболизма начинается с введения немедленно действующих антикоагулянтов- гепаринов, как нефракционированного, так и низкомолекулярного. ОАК-АВК можно назначать одновременно с гепарином без угрозы опасной гипокоагуляции, начиная с минимальных терапевтических доз. После того, как показатели МНО достигают уровня от 2,0 до 3,0, гепарины отменяются.

При выборе препарата для длительной профилактики рецидивов тромбоза в настоящее время отдается предпочтение ОА-АВК. Низкомолекулярные гепарины могут быть альтернативой ОАК-АВК лишь в случаях абсолютной невозможности лабораторного контроля, возникающей вследствие географической отдаленности пациента от лаборатории и невозможности использования средств самоконтроля (Коагучек), а так же наличия хронического алкоголизма, психической неадекватности пациента или же беременности. Оптимальная продолжительность профилактической терапии должна эффективно предупреждать рецидивы тромбоза с минимальным риском кровотечений. Следует учитывать то обстоятельство, что частота смертельных случаев вследствие рецидивирующих тромбозов глубоких вен голени меньше, чем вероятность развития фатальных кровотечений. В то же время смертность при рецидивах ТЭЛА сопоставима с таковой от кровотечений. Сопоставление эффективности терапии с длительностью лечения и ее зависимостью от возраста больного показало следующее. С увеличением возраста пациента эффективность длительной терапии уменьшается, и лечение ОАК чаще сопровождается риском развития нежелательных явлений. В то же время больные с массивной ТЭЛА, дыхательной недостаточностью, тяжелым посттромбофлебитическим синдромом нуждаются в длительной терапии. Существующие рекомендации Рабочего Комитета по применению ОАК-АВК Международного Общества Тромбоза и Гемостаза определяют обязательную 3-х месяч-

ную профилактику ОАК-АВК (МНО – 2.5) всем больным, перенесшим острый симптоматический тромбоз. Продолжительность профилактики увеличивается до 6-и месяцев в случаях идиопатических тромбозов.

Пациентам с идиопатическими тромбозами, у которых

- имеется семейный анамнез венозных тромбозов,
- первый эпизод тромбоза возник в возрасте до 45 лет,
- возник тромбоз церебральных и висцеральных вен,
- возник рецидив тромбоза,
- тромбоз возник на фоне беременности, приема оральных контрацептивов или гормональной заместительной терапии,

а так же женщинам с привычными самопроизвольными абортами и мертворождениями рекомендуется провести исследование на предмет наличия молекулярных генетических тромбофилий. Их выявление определяет продолжительность профилактики до 12-ти месяцев.

В случаях рецидива идиопатического ВТЭ и выявления генетических тромбофилий прием ОАК-АВК должен продолжаться постоянно.

Пациентам с постоянными факторами риска развития тромбозов, такими как злокачественная опухоль и химиотерапия, профилактическое назначение антикоагулянтов после возникновения тромбоза должна проводиться до тех пор, пока эти факторы риска существуют.

Первичная профилактика тромбозов у лиц с тромбофилиями, выявленными генетическими методами, но не имеющими иных факторов риска, считается не целесообразной.

Первичная профилактика венозного тромбоэмболизма у хирургических больных.

При решении вопроса о проведении первичной профилактики тромбозов у больных, подвергшихся хирургическому лечению, следует учитывать категорию риска возникновения тромбоза у конкретного больного. Это определяется объемом операции, воз-

растом больного, сопутствующей патологией, а так же наличием тромбозов в анамнезе. В случаях отсутствия профилактических мероприятий вероятность развития смертельной ТЭЛА у лиц с высоким риском тромбозов достигает 5%. У лиц со средней степенью риска она составляет 0,1-0,8%, а при низкой степени риска бывает менее 0,01% . Учитывая то, что риск тяжелых кровотечений, вызываемых лекарственными профилактическими мерами составляет 0,3%, антикоагулянтная терапия показана пациентам лишь с высоким и средним риском развития тромбоэмболий. Антикоагулянты с этой целью применяются, главным образом при ортопедических операциях- протезировании крупных суставов. (табл.9).

Табл.9 Схема профилактики ВТЭ и ТЭЛА у хирургических больных

Протезирование тазобедренного сустава
<ul style="list-style-type: none"> • Гепарины низкого молекулярного веса (начиная за 12 часов до операции или через 12-24 часа после нее) <p style="text-align: center;">или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Варфарин (МНО 2,5), назначается перед операцией или сразу после нее
Протезирование коленного сустава.
<ul style="list-style-type: none"> • Гепарины низкого молекулярного веса (начиная за 12 часов до операции или через 12-24 часа после нее) <p style="text-align: center;">или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Варфарин (МНО 2,5), назначается перед операцией или сразу после нее
Перелом шейки бедренной кости
<ul style="list-style-type: none"> • Гепарины низкого молекулярного веса (начиная за 12 часов до операции или через 12-24 часа после нее) <p style="text-align: center;">или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Варфарин (МНО 2,5), начиная перед операцией или сразу после нее
<u>Профилактическая терапия ВТЭ после ортопедических операций должна проводиться не менее 7-10 дней.</u>

Профилактика венозного тромбоза у беременных

Во время первого триместра беременности прием оральных антикоагулянтов противопоказан, т.к. возможно их эмбриотоксическое действие с развитием патологии костной ткани и центральной нервной системы.

При наступлении беременности у пациенток, получающих терапию ОАК-АВК, последние должны быть заменены нефракционированным гепарином (НФГ) или гепаринами низкого молекулярного веса (ГНМВ). Идеальным является планирование беременности. Если пациентка получает ОАК-АВК с целью профилактики тромбозов при наличии протеза клапана, то применяются гепарины, подобранные по удлинению АЧТВ, или ГНМВ, подобранные по весу пациентки, на протяжении беременности. После родов профилактика ОАК-АВК возобновляется.

ОАК-АВК применяются для послеродовой профилактики венозных тромбозов при наличии факторов риска или тромбозах в анамнезе. ОАК-АВК следует давать на протяжении 4-6 недель после предшествующей гепаринотерапии.

Если тромбозы, имевшиеся в анамнезе, носили идиопатический характер или возникли у беременной с доказанными тромбофилиями и терапия ОАК-АВК на момент наступления беременности не проводилась, рекомендуются мини- или средние дозы НФГ (5 000 ЕД п/к дважды в сутки) или подобранная доза ГНМВ, соответствующая уровню анти-факторХа, или же профилактические дозы ГНМВ- Далтепарин-Фрагмин по 5 000 ЕД п/к дважды в сутки, или Эноксапарин по 40 мг в день, с последующей послеродовой профилактической терапией ОАК-АВК.

При наличии доказанной тромбофилии, но при отсутствии тромбозов в анамнезе, показано назначение малых доз НФГ или профилактические дозы ГНМВ. Послеродовая профилактика ОАК-АВК также обязательна.

В случаях наличия нескольких эпизодов тромбозов в прошлом, а так же в случаях уже проводимой антикоагулянтной профилактики к началу беременности, предупреждение рецидива тромбоза рекомендуется осуществлять с помощью лечебных доз гепаринов. При этом терапия лечебными дозами ГНМВ или НФГ должна применяться на протяжении всей беременности. После 3 месяцев профилактического лечения полную терапевтическую дозу гепаринов во избежание остеопороза можно заменить фиксированной профилактической. За 24 часа до планового родоразрешения гепарины отменяют. Послеродовая профилактика ОАК-АВК должна осуществляться на протяжении 3 месяцев.

Мерцательная аритмия-Фибрилляция предсердий

Частота встречаемости мерцательной аритмии-фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом и у лиц старше 70 лет составляет более 14%. ФП ассоциируется с возрастанием риска тромбоемболий, среди которых наиболее опасным является ишемический инсульт. По данным Фрамингемского исследования при ФП, не связанной с клапанным поражением сердца, частота ишемического инсульта составляет 4,5% в год, что в шесть раз больше, чем у лиц, имеющих синусовый ритм. При наличии митрального стеноза риск развития инсульта возрастает в 17 раз.

Профилактический прием ОАК-АВК сокращает риск инсульта и смерти у больных мерцательной аритмией-фибрилляцией предсердий соответственно на 68% и 33%. При этом оральные антикоагулянты, уменьшают риск инсультов как ишемических, так и геморрагических инсультов.

Назначение аспирина снижает риск инсультов на 19%, и в этом отношении он существенно уступает ОАК-АВК. Риск развития инсульта у больных, ранее перенесших транзиторную ишемическую атаку головного мозга (ТИА), составляет: при антикоагулянтной терапии - 4 случая на 100 больных в течение года, при лечении ацетилсалициловой кислотой - 10 случаев на 100 больных в течение года.

В то же время опасность осложнений противотромботической терапии и относительная частота инсультов при мерцании предсердий заставила тщательно проанализировать данный вопрос. Европейское общество кардиологов, совместно с Американской ассоциацией врачей предлагают следующее. При прогнозировании ближайших перспектив больного врач должен определить наличие и величину факторов риска развития инсульта у своего пациента. Факторами не высокого риска считаются женский пол, возраст 65-74 года и ИБС. Факторами среднего риска следует считать возраст больного более 75 лет, наличие артериальной гипертонии или сердечной недостаточности с фракцией изгнания левого желудочка менее 35%, а так же наличие сахарного диабета. Высокими факторами риска развития инсульта у больных мерцанием предсердий являются наличие в анамнезе инсульта или преходящих нарушений мозгового кровообращения, а так же случаи венозного тромбоза в прошлом, наличие митрального стеноза и протезированные клапаны сердца. В тех случаях, когда факторы риска тромбоза отсутствуют, рекомендуется назначение аспирина в дозах от 81 до 325 мг в сутки. Наличие одного умеренного фактора риска требует назначения аспирина или варфарина, обеспечивающего показатели МНО в интервале от 2,0 до 3,0. И это обеспечивает одинаковый профилактический эффект. При существовании одного высокого фактора риска или же более чем одного умеренного фактора риска аспирин уступает в эффективности оральным антикоагулянтам. Предлагается руководствоваться представленными рекомендациями.

Ишемическая болезнь сердца (острый коронарный синдром)

У 1-3 % всех пациентов с острым инфарктом миокарда и у 2-6% больных инфарктом миокарда передней локализации возникают системные эмболии, которые преимущественно поражают сосуды головного мозга. Целесообразность назначения ОАК-АВК в первую очередь имеется у больных с обширным передним инфарктом миокарда, у лиц выявленным внутрисердечным тромбом, у лиц, имевших эпизоды тромбоэмболических осложнений в анамнезе, а так же при наличии фибрилляции предсердий. Пациентам с

указанными факторами риска после проведения гепаринотерапии уже во время их пребывания в стационаре показано назначение ОАК-АВК, естественно, при отсутствии противопоказаний.

При наличии тромба в левом желудочке (выявленного с помощью обычной ЭХО КГ или трансэзофагальной ЭХО КГ) и фракции выброса $\leq 28\%$ антикоагулянтную терапию пациенту рекомендуется продолжить на протяжении 3 месяцев. После этого срока, в зависимости от результатов повторного ЭХО КГ обследования принимается решение о ее продолжении или прекращении. Назначение ОАК-АВК при мерцании предсердий определяется сопутствующими факторами риска ишемического инсульта. При этом МНО следует поддерживать в пределах 2,0-3,0.

Аспирин бывает эффективным при первичной профилактике нефатальных обострений ИБС. Варфарин в малых дозах, обеспечивающих показатели МНО в пределах 1,5, так же эффективен при первичной профилактике фатальных проявлений ИБС. Для первичной профилактики ИБС у мужчин с высоким риском ее развития при наличии противопоказаний к аспирину прием низких доз варфарина, обеспечивающих показания МНО в пределах 1,5, может рассматриваться в качестве альтернативы аспирину. Пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, для предупреждения повторного ИМ и системных тромбоэмболий наиболее полезной считается комбинация варфарина (МНО = 2,2) и аспирина 75 мг в сутки. Она превышает эффект от назначения одного аспирина, даваемого в дозе 160 мг в сутки, и монотерапии варфарином, при показателях МНО в 2,5 единицы.

У мужчин с очень высоким риском развития ИБС - возможно сочетание низких доз аспирина (75 мг/сутки) и варфарина в дозе 1,25-2,5 мг в сутки, но обеспечивающего показатели МНО в пределах 1,5 единиц.

Профилактика системных кардиогенных эмболий.

У пациентов с синусовым ритмом системные эмболы могут происходить из пристеночно-го тромба левого предсердия и левого желудочка, протезированного и кальцинированного клапана, а так же инфицированного клапана при септическом эндокардите.

Рекомендуется различать 3 степени риска развития системных кардиогенных эмболий. Они представлены в таблице N 6.

Таблица 6 .Степень риска развития системных кардиогенных эмболий.

Высокий риск
<u>Ревматические пороки клапанов сердца</u> (особенно митральный стеноз) с наличием эмболий в анамнезе или ФП, постоянной или пароксизмальной
<u>Протезы клапанов сердца</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Механические • Биопротезы митрального клапана в первые 3 месяца после операции • Биопротезы и: <ul style="list-style-type: none"> - мерцательная аритмия - системные эмболии в анамнезе - наличие внутрисердечного тромба
<u>Пристеночный тромб левого желудочка</u>
<ul style="list-style-type: none"> • острый инфаркт миокарда (передний Q-инфаркт) • аневризма левого желудочка
Средний риск
Дилатационная кардиомиопатия, Неревматические пороки клапанов сердца и мерцание предсердий, Застойная сердечная недостаточность
Низкий риск
Неосложненный инфаркт миокарда Гипертрофическая кардиомиопатия Пролапс митрального клапана

Ревматические пороки сердца

Пациентам с митральным стенозом и мерцанием предсердий (постоянной или пароксизмальной формой), а так же с наличием системных эмболий в анамнезе, показана длитель-

ная терапия ОАК-АВК (МНО от 2,0 до 3,0). При рецидивах системных эмболий на фоне проводимой терапии дозу ОАК-АВК рекомендуется увеличить с достижением до МНО 2,5-3,5 или же добавить в ОАК аспирин в дозе 80-100 мг в сутки. При наличии противопоказаний к аспирину следует назначать клопидогрель(плавикс) в дозе 75 мг в сутки, или же, при наличии ишемической болезни мозга, добавляется. дипиридамола в дозе 400 мг в сутки.

Пациентам с митральными пороками сердца, имеющими синусовый ритмом, терапия ОАК-АВК (МНО от 2,0 до 3,0) показана в тех случаях, когда диаметр левого предсердия превышает размеры в 5,5 см.

Искусственные клапаны сердца.

Механические протезы клапанов сердца.

Больные с механическими протезами нуждаются в пожизненной терапии ОАК-АВК.

Механические протезы митрального клапана более подвержены тромбозу, чем аналогичные протезы аортального клапана. Степень риска тромбоза также зависит от типа протеза. Необходимый уровень гипокоагуляции определяется как степенью риска тромбоза, так и другими факторами риска. Среди них следует выделять фибрилляцию предсердий, гипертрофия миокарда, дисфункция ЛЖ. Основной причиной развития тромбоза у пациентов с механическими протезами клапанов сердца считается неадекватная антикоагулянтная терапия. Рекомендуемая интенсивность антикоагулянтной профилактики тромбозов при наличии механических протезов клапанов сердца представлена в таблице N 7.

Таблица 7. Антитромботическая профилактика при механических протезах клапанов сердца.

Механический протез I поколения (Star-Edwards, Biorc Shiley, АК4, МК4)	ОАК-АВК (МНО=3,0-3,5)
Механический протез II поколения (St. Jude Medical, Medtronic, Monostrut, ЛИКС, ЭМИКС, МИКС, КАРБЕНИКС, МЕДИНЖ-2) -в аортальной позиции	ОАК-АВК (МНО=2,0-3,0)

-в митральной позиции	ОАК-АВК (МНО=2,5-3,5)
Механический протез II поколения вне зависимости от позиции клапана + ФП	ОАК-АВК (МНО=2,5-3,5)
Механический протез + системные эмболии на фоне терапии ОАК-АВК.	ОАК-АВК (МНО= 2,5-3,5) + аспирин (80-100 мг/сут)

Биологические протезы клапанов сердца.

Через 3 года после установки биологического протеза клапана сердца у 4% больных с синусовым ритмом и у 14% с фибрилляцией предсердий возникают системные эмболии.

Риск развития тромбоемболий наиболее высок в первые 3 месяца после имплантации клапана.

Пациенты с биопротезами клапанов сердца в митральной и аортальной позиции должны в обязательном порядке получать терапию ОАК-АВК с поддержанием показателя МНО в интервале от 2,0 до 3,0 в течение 3 месяцев после операции.

При наличии системных эмболий в анамнезе терапия продолжаться назначения ОАК должна увеличиваться до 12 месяцев.

Пациенты с биопротезами митрального или аортального клапанов при наличии мерцания предсердий, осложненного формированием внутрисердечного тромба, должны получать терапию ОАК-АВК **постоянно**. При этом требуемые показатели МНО должны быть в интервале от 2,0 до 3,0 единиц.

Пролапс митрального клапана.

Профилактическое назначение антикоагулянтной терапии таким больным показано только в случаях наличия системных эмболий в анамнезе или наличия мерцания предсердий. При этом показатели МНО следует поддерживать на уровне от 2,0 до 3,0 единиц.

Дилатационная миокардиопатия.

У больных, страдающих дилатационной миокардиопатией и имеющих выраженное снижение сократительной способности миокарда, внутрижелудочковые тромбы обнаруживаются часто. Системные тромбоэмболии имеются у 2,0-2,4 % этих лиц ежегодно. При этом назначение ОАК-АВК показано только при обнаружении тромбов внутри полостей сердца, а так же при системных эмболиях в анамнезе и при наличии мерцания предсердий. Степень гипокоагуляции следует поддерживать по уровню МНО в пределах от 2,0 до 3,0 единиц.

Кардиоверсия.

Восстановление синусового ритма у больных ФП сопровождается системными тромбоэмболиями в 3,4—7,1 % случаев. Это может возникнуть в течение несколько дней и даже недель после успешной кардиоверсии. Применение антикоагулянтов у больных с высоким риском системных тромбоэмболий позволяет снизить частоту этих осложнений после проведения кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией до 1,1%.

Назначение ОАК-АВК рекомендуется производить за три недели до осуществления кардиоверсии и продолжать их прием в течение 4-х недель после нее. При этом показатели МНО следует поддерживать в пределах 2,5 единиц. Более продолжительное лечение ОАК-АВК можно производить при наличии высокого риска рецидивов мерцания предсердий, что бывает при наличии больших размеров левого предсердия, при выраженной дисфункции левого желудочка, и даже при наличии артериальной гипертонии.

В тех случаях, когда при проведении чреспищеводной эхокардиографии внутрисердечный тромб не обнаруживается, кардиоверсию можно произвести безотлагательно, без проведения предварительной антикоагуляции, однако после осуществления кардиоверсии прием ОАК-АВК рекомендуется соблюдать в течение 4-х недель.

В случаях острой ФП, продолжающейся менее 72 часов, внутрисердечные тромбы выявляются у 14% больных. В связи с этим всем таким больным необходимо назначение ге-

паринотерапии продолжительностью в 24-48 часов. Если за это время синусовый ритм восстановить не удастся и принимается решение о произведении кардиоверсии, необходимо продолжить антикоагулянтную терапию назначением ОАК-АВК.

Артериальные тромбозы.

Пациентам с рецидивирующими артериальными тромбозами, которые возникают несмотря на применение аспирина и других антитромбоцитарных препаратов, показано профилактическое назначение ОАК-АВК с поддержанием показателя МНО в пределах 2,0-3,0 единиц.

При рецидивировании артериальных тромбозов на фоне применения варфарина, рекомендуется увеличение дозы ОАК-АВК и достижения показателей МНО в пределах 3,0-4,0 единиц, или добавление к прежней дозе варфарина аспирина в дозировке 75 мг в сутки.

Профилактика и лечение осложнений, вызванных применением оральных антикоагулянтов-антивитаминовК.

Кровоточивость.

Кровотечение является наиболее значимым и опасным осложнением терапии ОАК-АВК. Все геморрагические осложнения подразделяются на следующие группы:

1) **Минимальные.** Ими считаются микрогематурия, появление петехий и мелких синяков на участках кожи, травмируемых одеждой, мочалкой или манжетой для измерения АД, а так же положительная проба Кончаловского-Румпель-Ледео;

2) **Малые.** Включают выраженную склонность к появлению синяков без соответствующих причин, гематурию, видимую на глаз (окраска мочи в розовый цвет), а так же умеренные носовые кровотечения. При этом прогрессирующее снижение уровня гемоглобина отсутствует.

3) **Большие.** Включают обильные кровотечения - профузные желудочно-кишечные, почечные (нередко с отхождением сгустков крови), носовые, а так же ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, вызывающие снижение уровня гемоглобина и требующие срочной госпитализации больных и проведения интенсивной терапии.

Частота всех кровотечений на фоне лечения ОАК-АВК, возникающих ежегодно, составляет от 0,9 до 2,7%. При этом частота фатальных кровотечений колеблется от 0,07 – до 0,7%. Внутричерепные кровотечения составляют 2% от всех имеющихся. Среди причин, приводящих к кровотечениям, основное значение имеют интенсивность и продолжительность лечения, а так же возраст больного, сопутствующие заболевания и их терапия.

Оптимальный диапазон значений МНО на фоне терапии ОАК-АВК должен находиться в пределах от 2,0 до 3,0 единиц. Большой уровень гипокоагуляции представляет угрозу возникновения кровотечений, меньший – угрозу рецидива тромбообразования.

С большим риском кровотечений обычно сопряжены первые месяцы лечения. Это объясняется неустойчивым уровнем коагуляции при подборе дозы препарата.

К факторам риска развития кровотечений на фоне лечения ОАК-АВК относятся следующие:

- возраст старше 75 лет,
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения,
- артериальная гипертония (диастолическое давление выше 110 мм рт ст),
- цереброваскулярные заболевания,
- почечная и печеночная недостаточность,
- злокачественные опухоли.
- алкоголизм,
- совместно принимаемые медикаменты, влияющие на гемокоагуляцию- аспирин в дозе более 300 мг в сутки, гепарин, ингибиторы тромбоцитарных рецепторов.

В тех случаях, когда во время лечения ОАК-АВК возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, определить показания МНО, уточнить режим приема варфарина и проанализировать прием пациентом иных лекарств или продуктов питания.

Лечебная тактика, рекомендуемая при наличии гипокоагуляции, индуцированной приемом ОАК-АВК, приведена в таблице 10.

Таблица 10. Лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной приемом оральных антикоагулянтов-антивитамин К.

I. Высокий показатель МНО без кровотечения

1. Если уровень МНО более 5, но менее 9,
НЕОБХОДИМО:

- Пропустить 1-2 приема препарата, произвести контроль МНО. Возобновление терапии можно осуществлять только при терапевтических значениях МНО.

или

- Пропустить 1 прием, Витамин К₁ 1-2,5 мг per os.
- Если необходима срочная коррекция, то необходимо назначение витамина К₁ в дозе 2-4 мг.

В тех случаях, когда МНО сохраняет высокие значения на протяжении суток рекомендуется прием витамин К₁ 1-2,5 мг внутрь.

2. Если МНО более 9

- Пропустить 1 прием препарата, Витамин К₁ 5 мг внутрь,
- если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24-48 часов Витамин К₁ 1-2,5 мг per os
- Возобновить терапию при достижении терапевтических значениях МНО.

II. Небольшое кровотечение (гематурия, носовое кровотечение)

1. Прекратить прием препарата на 1-2 дня

2. *Витамин К₁ 0,5 мг внутривенно или 5-10 мг внутрь.

III. Жизнеугрожающее кровотечение

(внутричерепное или желудочно-кишечное кровотечение)

1. Прекратить прием препарата

2. Внутривенное введение витамина К₁ 5-10 мг, при необходимости его введение повторить.

3. Внутривенное введение концентратов факторов II, IX, X или свежезамороженной плазмы (15 мл/кг)

** Внутривенное введение витамина К₁ должно проводиться со скоростью не более 1 мг/мин, вследствие угрозы развития анафилаксии.*

Кожные некрозы.

Кожные некрозы на фоне лечения ОАК-АВК чаще развиваются в первые недели терапии, преимущественно у женщин. Возникают на бедрах, передней брюшной стенке, молочных железах. Проявляясь первоначально в виде экхимозов, они быстро прогрессируют

в геморрагические буллы. Причиной этого феномена считается развитие тромбоза мелких сосудов, вызванное быстрым снижением уровня естественных антикоагулянтов - протеина С и протеина S, у лиц с наследуемым дефицитом данных белков. Это может быть следствием высоких стартовых доз ОАК-АВК. Лечение кожных некрозов заключается в прекращении приема препарата, введении витамина К, свежзамороженной плазмы и, при возможности, концентрата протеина С. При развитии кожных некрозов последующий прием ОАК-АВК следует осуществлять только после точного выяснения причин их развития. Терапия ОАК-АВК может сопровождаться развитием холестериновых эмболий, являющихся причиной синдрома «голубого пальца», сетчатого кожного сосудистого рисунка, "blue toe", livedo reticularis, и других ишемических осложнений. В этих случаях лечение ОАК-АВК должно быть немедленно прекращено. Среди редких осложнений применения ОАК-АВК описаны алопеция и эктопическая кальцификация трахеобронхиального дерева.

Применение ОАК при инвазивных процедурах.

Пациентам группы низкого риска тромбоемболий, в которую входят венозный тромбоз, имевший место более чем 3 месяца назад и не осложненная системными тромбоемболиями мерцательная аритмия, терапия варфарином прекращается за 3-4 дня до операции с достижением значений МНО менее 1,5. В тех случаях, когда операция сопровождается риском тромбозов, показано назначение нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД подкожно, а после операции рекомендуется возобновление терапии варфарином с отменой введения гепарина только после достижения необходимого уровня МНО.

Пациентам группы среднего риска тромбоемболий варфарин отменяется за 4 дня до операции и ожидается снижение показателя МНО до уровня менее 1,5 единиц. За 2 дня до операции назначаются либо нефракционированный гепарин в дозе 5000 ЕД 2 раза в сутки подкожно, либо назначаются профилактические дозы гепаринов низкого молекулярного веса. После операции рекомендуется продолжение введения низких доз нефракциониро-

ванного гепарина, или гепаринов низкого молекулярного веса, после чего возвращаются к лечению ОАК-АВК.

Пациентам группы высокого риска тромбозов, к которой относят лиц, перенесших венозный тромбоз менее 3 месяцев назад, а так же лиц, имевших рецидивы венозного тромбоза в анамнезе, или протезы клапанов сердца в митральной позиции, ОАК-АВК отменяются за 4 дня до операции с доведением показателя МНО до цифр менее 1,5. За 2 дня до операции назначаются терапевтические дозы гепарина. Гепарин отменяется за 12-24 часа до операции.

Пациентам, у которых возникает необходимость удаления зуба, перед процедурой необходимо определить значения МНО. Если его показатели находятся в пределах терапевтических значений, то процедуру можно проводить без коррекции терапии. Если значения МНО более 3,5, то следует пропустить 1-2 приема. Не требуют коррекции дозы ОАК-АВК следующие стоматологические процедуры: пломбировка, установка коронки, мостов, чистка канала, снятие зубного камня, удаление одного зуба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Уважаемые коллеги,

Каждому из нас необходимо четко представлять, что тромбозы, как артериальные, так и венозные, являются основной причиной гибели населения современного человека. Острые ишемические ситуации, вызываемые тромбозированием сосудов, почти в половине случаев развиваются и протекают так быстро, что наша врачебная помощь не может быть своевременно оказана. В связи с этим, профилактика тромбообразования является главным путем предотвращения развития острых ишемий. В комплексе профилактических мероприятий назначение лекарственных препаратов очень часто является необходимым и важнейшим способом спасения людей. Для предотвращения развития артериальных тромбозов наиболее эффективным является аспирин, а для профилактики и лечения венозных

тромбозов и венозного тромбоза ведущим и практически единственным лекарственным средством остаются оральные антикоагулянты-антивитамины К, а среди них – кумариновые производные. Да, эти лекарства имеют ряд недостатков. Они требуют строго лабораторного контроля и могут осложняться эффектами, нежелательными для организма больного человека. В то же время мы должны себе отчетливо представлять, что та польза, которую несет антикоагулянтная терапия антивитаминами К, в десятки и сотни раз превышает их недостатки. Для того, чтобы нежелательных эффектов этой терапии было меньше, а полезный эффект нарастал, вы должны внимательно изучить наши рекомендации и их строго соблюдать.

Авторы с благодарностью воспримут все Ваши пожелания и критические замечания.

Приложение №1 Содержание витамина К в некоторых продуктах (мкг/100 г)

продукты	содержание витамина К
Говяжья печень	93
Сливочное масло	30
Сыр	35
Яйцо	11
Молоко	1
Соевое масло	193
Брокколи	175
Капуста	125
Салат	129
Шпинат	415
Кофе	38
Зеленый чай	712

Суточная потребность организма человека в витамине К составляет 0,03-1,5 мкг/кг/сутки (до 105 мкг/кг/сутки).

Приложение № 2 Взаимодействие Варфарина с лекарствами и пищевыми продуктами

ми

Потенцирование	Угнетение	Нет эффекта
<p>Алкоголь (при поражении печени в больших дозах), аллопуринол, амиодарон, анаболические стероиды, антабус бисептол изониазид кларитромицин клотримоксазол, клофибрат, метронидазол, миконазол, низорал, омепразол, пароксетин пироксикам, пропафенон, сульфинпиразон симвастатин тироксин тиклопидин феварин фенилбутазон, флуконазол (дифлюкан), хлоралгидрат цефалоспорины циметидин, эритромицин, клюквенный сок</p>	<p>Барбитураты, гризеофульвин, карбамазепин, холестирамин, оральные контрацептивы рифампицин, сукралфат, хлордиазепоксид, зеленый чай, шпинат, авокадо, брокколи, соевое масло</p>	<p>Алкоголь, антациды, атенолол, буметамидин, эноксацин, фамотидин, флуоксетин, кеторолак, метопролол, напроксен, низатидин,</p>
<p>Ацетаминофен, даназол дисульфирам, противогриппозная вакцина тетрациклин, фенитоин, тамоксифен, хинидин, хлоралгидрат, ципрофлоксацин,</p>	<p>Диклоксациллин</p>	<p>Ибупрофен, кетоконазол</p>

Ацетилсалициловая кислота	Азатиоприн, циклоспорин,
Витамин Е	
дизопирамид,	
ифосфамид,	
кетопрофен,	
ловастатин,	
налидиксовая кислота,	
норфлоксацин,	
офлоксацин,	
сулиндак,	
толметин	
фторурацил,	

Приложение N3

Коррекция дозы варфарина, в зависимости от дозы кордарона

1. Кордарон 400 мг/сут: уменьшить дозу Варфарина на 40%
2. Кордарон 300 мг/сут: уменьшить дозу Варфарина на 35%
3. Кордарон 200 мг/сут: уменьшить дозу Варфарина на 30%
4. Кордарон 100 мг/сут: уменьшить дозу Варфарина на 25%

Приложение №3 Дневник приема оральных антикоагулянтов (на примере Варфарина)

Дата	МНО/ПВ	Доза Варфарина	Сопутствующая терапия	Примечание

Приложение 4 Вкладыш в амбулаторную карту.

ФИО _____

Дата рождения _____

Диагноз: _____

Показания для Варфарина

- Мерцательная аритмия
- Тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА
- Инсульт+ мерцательная аритмия
- Протез клапана (аортальный) механический
- Протез клапана (митральный)механический
- Протез клапана (аортальный) биологический
- Протез клапана (аортальный) биологический
- Протезирование сустава
- Инфаркт миокарда
- ДРУГОЕ _____

Целевой уровень МНО

Дата начала приема Варфарина _____

- 2-3
- 2,5-3,5
- Другой _____

Окончание приема Варфарина

Оценка риска кровотечения

- Возраст более 65 лет
- Инсульт в анамнезе
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Язвенная болезнь
- Анемия
- Нарушение функции печени (трансаминазы)
- Нарушение функции почек (креатинин более 140 мкмоль/л)
- Сопутствующая терапия НПВП и кортикостероидами
- Тромбоцитопения
- Терапия антитромбоцитарными препаратами
- Сахарный диабет

Время приема Варфарина

Начальная доза Варфарина _____

- Утром
- Вечером

Сопутствующая терапия

Усиливает действие Варфарина _____

Уменьшает действие Варфарина _____

Примечание

Список литературы

Фармакокинетика, фармакодинамика и фармакогенетика оральных антикоагулянтов

1. Сычев Д.А., Михеева Е.С., Кропачева Е.С. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику Варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Клиническая медицина 2007; 1: 57-60
2. Andrea G., Ambrosio R., Di Perna P. et al. A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood 2005;105: 645-649.

Ишемическая болезнь сердца

1. Breddin K, Loew D, Lechner K, Oberla K, Walter E. The German Aspirin Trial: A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. Circulation 1980;suppl V;V63-V72
2. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarctions. N Engl J Med 1990;323:147-152
3. Meijer A, Verheugt FWA, Werter CJPJ, Lie KI, Van der Pol JMJ, Van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study: results of the APRICOT Study. Circulation 1993;87:1524-1530
4. AnticoaguAnticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Lancet 1994;343:499-503
5. The EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. N Engl J Med 1982;307:701-708
6. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER Study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. Brit Med J 1996;313:1429-1431

7. Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, Fox KAA, Chesebro JH, Strain J, Keller C, Kelly A, Lancaster G, Ali J, Kronmal R, Fuster V. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end-points analysis from the ATACS trial. *Circulation* 1994;89:81-88
8. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-396
9. Ezekowitz M. The CHAMP study. Presented 72th Scientific Sessions American Heart Association, Atlanta, November 1999
10. Verheugt FWA. The APRICOT-2 trial. Presented 22th European Congress of Cardiology. Amsterdam, August 2000
11. Verheugt FWA. The ASPECT-2 trial. Presented 22th European Congress of Cardiology. Amsterdam, August 2000
12. Medical Research Council Randomized trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk: the Medical Research Council's General Practice Research Framework Thrombosis Prevention Trial. *Lancet* 1998; 351,233-241

Профилактика кардиогенных системных эмболий

1. Pumphry, CW, Fuster, V, Cheseboro, HJ Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1982, 51,131-136
2. Fitzgerald, GA Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987, 316,1247-1257
3. Eckman, MH, Levine, HJ, Salem, DN, et al Making decisions about antithrombotic therapy in heart disease: decision analytic and cost-effectiveness issues. *Chest* 1998, 114(suppl),699S-714S
4. Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1995; 108: 360s-370s.
5. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldman S, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves [published erratum appears in *Chest* 1996; 109: 592]. *Chest* 1995; 108: 371s-379s
6. Ad Hoc Committee of the Working Group on Valvular Heart Disease, European Society of Cardiology. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 398-410
7. Acar, J, Iung, B, Boissel, JP, et al AREVA: Multicenter randomized comparison of low-dose versus standard dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996,94,2107-2112
8. Marks, AR, Choong, CY, Sanfilippo, AJ, et al Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. *N Engl J Med*,1989 , 320,1031-1036

Фибрилляция предсердий

1. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis. *BMJ* 1992; 305: 1460-5.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.

4. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108: 352s-359s.
5. Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: A critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol* 1997; 13: 811-5.

Лечение и профилактика венозного тромбоза

1. Levine M, Gent M, Hirsch J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-681.
2. Koopman MNW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
3. The Columbia Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-662.
4. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low-molecular-weight heparin vs intravenous heparin: an economic perspective. *Arch Intern Med* 1997;157:289-294.
5. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-669.
6. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:229-236.
7. White RH, MuCurdy SA, von Marensdorff H, et al. Home prothrombin time monitoring after the initiation of warfarin therapy: a randomized, prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:730-737.
8. Ansell JE, Buttaro ML, Thomas OV, et al. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. *Ann Pharmacotherapy* 1997;31:604-615.
9. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;271:145-150.
10. Ansell JE, Patel N, Ostrovsky D, et al. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1995;155:2185-2189.
11. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months or oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
12. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-611.
13. Kearon C, Gent M, Hirst J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
14. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an ARG 506->Gin mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:339-403.
15. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-806.
16. Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med* 1996;157:2174-2177.
17. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.

18. Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med*; 1998; 158:1610-1616.
19. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U et al: Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: Comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 1999; 88:137-140.