

Рекомендации Правления Всероссийской Ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта-Б.А.Кудряшова

Приняты на VII национальной конференции Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта-Б.А.Кудряшова в марте 2002 года, г. Москва.

Введение

Артериальный, венозный, системный тромбоэмболизм является основной причиной смерти и нетрудоспособности населения индустриально развитых стран. У 45% всех умерших причиной смерти является атеротромбоз. В России из 400 000 человек, госпитализированных ежегодно по причине инсульта, у 85% заболевание возникло по причине тромбоэмболизма из камер сердца, аорты, артерий шеи и у 15 % из-за внутримозгового кровоизлияния. ТЭЛА является причиной 1% госпитализаций и наиболее частой предотвратимой причиной смерти госпитализированных терапевтических больных, беременных и родильниц. Нелеченный тромбоз глубоких вен осложняется инвалидизирующим посттромботическим синдромом в 35-69% случаев в течение 3 лет и в 49-100% случаев через 5-10 лет.

Современная антитромботическая терапия представлена тремя классами препаратов: тромболитиками, дезагрегантами и антикоагулянтами. Тромболитики оказывают прямое действие на образовавшиеся тромбы, посредством активации тромболитической системы. Дезагреганты или "антитромбоцитарные" препараты нарушают агрегационную активность тромбоцитов. Антикоагулянты осуществляют предотвращение формирования и увеличения уже образовавшегося сгустка. Достижения медицинской науки в разработке и совершенствовании хирургического лечения, антиагрегантной, тромболитической, антикоагулянтной терапии позволяют спасти и вернуть к активной жизни миллионы больных людей. Перед врачами все чаще возникает необходимость первичной и вторичной профилактики тромбозов. Особое место в разрешении этих вопросов принадлежит Оральным антикоагулянтам- Антивитаминам К. Лечение оральными антикоагулянтами получают в мире 1 на 200 человек, в России только 1 на 10000. Современный контроль за терапией с использованием МНО производится лишь в 1% лабораторий городских поликлиник г. Москвы.

Всероссийская Ассоциация специалистов по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А. Шмидта-Б.А.Кудряшова предлагает проект рекомендаций по лечению оральными антикоагулянтами, цель которых состоит в том, чтобы помочь врачам назначить и контролировать антикоагулянтную профилактику и лечение, предотвратить и лечить передозировку антикоагулянтов или кровоточивость, вызываемую ими.

Историческая справка

В 1941 году группа американского биохимика из Висконсина K.Linka выделила из сладкого клевера, подвергнутого силосованию, токсическое вещество, вызвавшее в 20-е годы в Северной Америке и Канаде гибель большого поголовья крупного рогатого скота. Именно 3-3'-метилбис-4-гидроксикумарин (дикумарол), вызывая критическое снижение уровня факторов свертывания протромбинового комплекса явился причиной "болезни сладкого клевера" - смертельного геморрагического диатеза коров Первоначально дикумарол применялся в качестве крысиного яда под названием WARFARIN (от названия Wisconsin Alumni Research Foundation, продававшей его), а в 1947 году впервые был использован для лечения инфаркта миокарда в качестве лекарственного средства.

Механизм действия оральных антикоагулянтов

Витамин К необходим для карбоксилирования остатков γ - карбоксиглутаминовой кислоты (Gla) факторов свертывания II, VII, IX, X и антикоагулянтных протеинов С и S. В этом процессе витамин К участвует в форме гидрохинона, который образуется под действием витамин К-редуктазы. Дикумарол блокирует редуктазу витамина К, что делает невозможным образование гидрохинона. Вследствие этих нарушений не осуществляется процесс гидроксилирования γ -

карбоксиглутаминовой кислоты и, как следствие, нарушается синтез полноценных витамин К зависимых факторов свертывания, протеинов С и S. Все вышесказанное объясняет противотромботические свойства дикумарола и применяемые сегодня названия - оральные антикоагулянты (ОАК) - антивитамины К (АВК). Применение ОАК нарушает синтез полноценных витамин-К зависимых факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов С и S .

В зависимости от химической структуры молекулы антикоагулянта различают производные монокумарина и дикумарина, циклокумарины и индандионы.

Наиболее широко в мире применяются производные монокумарина - Варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nicoumadin, Sincumar), что обусловлено их оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью. Варфарин является препаратом выбора, т.к. его время его нахождения в организме больного (36 часов) обеспечивает более стабильное воздействие на процесс гемокоагуляции, чем во время терапии аценокумаролом (период полужизни - 10 часов). Назначение весьма популярных в России фенилина и пелентана ограничивается токсичностью первого и неустойчивым антикоагулянтным эффектом второго.

Препараты	Время полужизни (часы)	Время для оптимальной гипокоагуляции (сутки)	Форма выпуска (таблетки)	Поддерживающая доза (мг)
Монокумарины				
Варфарин (кумадин)	30-80	3-5	1,3,5,10 мг	2.5-10
Маркумар (фалитром, ликвомар, фенпрокумон)	72-120	8-15	3 мг	0.75-6
Синкумар (аценокумарин, синтром, нукумарол)	10	2	2 мг	1-8
Дикумарины				
Дикумарин (бисгидроксикумарин, дикумарол)	24-100	2-10	50,100 мг	25-150
Тромексан (пелентан, неодикумарин)	2,5	1-1,5	50, 100 мг	150-1200
Индандионы				
Фенилин (фениндион, диндеван)	5	1	30 мг	50-150
Дипаксин (дифенадион)	5	2	50 мг	50-100

Лабораторный контроль гипокоагуляционного действия оральных антикоагулянтов

Под влиянием Варфарина и других ОАК-АВК происходит снижение уровня прокоагулянтов - факторов II,VII,IX,X. Наиболее чувствительным тестом, отражающим это, является протромбиновое время (ПВ). Тест был предложен А.J.Quick и соавт. в 1937 году. При помощи протромбинового теста определяется время, требуемое для образования сгустка фибрина после добавления в декальцифицированную плазму тканевого тромбoplastина (тканевого фактора) и кальция. Тромбoplastин, 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. От использования тканей человека было решено отказаться ввиду опасности вирусной контаминации. При очевидной простоте выполнения самого теста, оценка его результатов представляет собой серьезную проблему, т.к протромбиновое время, определенное в одном и том

же образце крови в разных лабораториях может существенно различаться. Эта разница не позволяет правильно интерпретировать результаты, что принципиально важно для оценки эффективности лечения. Причинами этой разницы могут быть: реактивы (тип тромбопластина), метод определения, техника выполнения, оценка результатов. Постановку реакции по определению ПВ можно осуществлять ручным и автоматическим методами. Рынок медицинской техники предлагает широкий ассортимент коагулометров, однако выбор аппарата зависит от потребностей и финансовых возможностей конкретной лаборатории. ПВ определяют, используя плазму или кровь пациента - цельную и капиллярную.

Практически во всех лечебных учреждениях России для определения протромбинового времени используется плазма, в которой выясняется показатель протромбинового индекса Он вычисляется путем деления ПВ, полученного с контрольной нормальной плазмой на ПВ пациента и частное умножается на 100%. Полученный результат свидетельствует лишь о том, как плазма больного отличается от нормальной. Насколько велика разница в содержании факторов, остается неясным. В 1981 году для контроля за терапией ОАК ВОЗ была предпринята стандартизация определения протромбинового теста. Методика была модифицирована в 1983 году. Необходимость ее введения была обусловлена тем, что множественные коммерческие тромбопластины разных фирм-производителей реагировали с различной чувствительностью на снижение в плазме факторов свертывания и результаты анализов, полученных у пациентов, принимающих ОАК с их использованием, могут существенно отличаться друг от друга. Согласно рекомендациям ВОЗ все производители обязаны определять относительную чувствительность каждой серии выпускаемых тромбопластинов, которая сравнивается с Референтным Стандартом Тромбопластина. Чувствительность последнего была принята за единицу. Данный показатель получил название Международного Индекса Чувствительности - **МИЧ** (в английской аббревиатуре **ISI** - International Index Sensitivity). Он обязательно должен указываться при маркировке производимого тромбопластина. Результаты протромбинового теста принято оценивать с помощью показателя **МНО** - Международное Нормализованное Отношение (в английской аббревиатуре **INR** - International Normalized Ratio). МНО представляет собой математическую коррекцию, стандартизирующую ПВ отдельных тромбопластинов, имеющих различную чувствительность. Для этого определяют протромбиновое отношение (ПВ пациента: ПВ контрольной нормальной плазмы), которое затем возводят в степень, равную МИЧ (**ISI**), т.е. **МНО = (ПВ) ^{МИЧ}**. Например, протромбиновое время в плазме пациента, получающего ОАК, составляет 24 секунды, протромбиновое время контрольной плазмы - 12 секунд. МИЧ тромбопластина, использованного в реакции равна 1,1. Показатель МНО = $(24:12)^{1,1} = 2,14$. 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 (типы коагулометров). Чтобы избежать этих проблем, производители тромбопластинов выпускают реактивы, адаптированные к методикам регистрации фибринового сгустка. Постоянное применение ОАК 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, для которые требуют лишь несколько микролитров капиллярной крови.

Клиническое применение оральных антикоагулянтов

Оценка результатов протромбинового теста с помощью МНО позволяет контролировать эффективность и безопасность применения ОАК. В соответствии со значениями МНО различают 3 уровня интенсивности гипокоагуляции. низкий (от 1,6 до 2,0), средний (от 2,0 до 3,0), высокий (от 2,5 до 3,5). Последний пересмотр показаний для применения ОАК и терапевтический диапазон МНО были приняты Шестой Согласительной Конференцией по Антитромботической Терапии Американской коллегии торакальных врачей в 2000 году и его целесообразно придерживаться (табл.2).

Табл. 2 Показания для применения оральных антикоагулянтов

Показания	Значения МНО
Профилактика тромбозов центрального венозного катетера	Минидозы без контроля МНО

Профилактика тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы	1,6 (1,3-1,9)
Первичная профилактика инфаркта миокарда у лиц высокого риска сердечно-сосудистых инцидентов, не способных принимать антиагреганты	
Профилактика венозного тромбоза у пациентов высокого риска Лечение венозного тромбоза Лечение ТЭЛА Профилактика и лечение тромбозов:	2,5 (2,0-3,0)
<ul style="list-style-type: none"> • при мерцательной аритмии • при трансплантации клапанов сердца • сердечной недостаточности • кардиомиопатии 	
<ul style="list-style-type: none"> • при механических протезах клапанов сердца • первого поколения • второго поколения 	3,5 (3,0-4,5) 3,0 (2,5-3,5)
<ul style="list-style-type: none"> • при биопротезах клапанов сердца • при остром переднем Q-инфаркте миокарда 	
Вторичная профилактика инфаркта миокарда у лиц, не способных принимать антиагреганты Критическая ишемия нижних конечностей	2,5 (2,0-3,0)
Профилактика рецидивов венозного, кардиогенного или артериального тромбоза	2,5(2,0-3,0) (+-аспирин) или 3,5(3,0-4,0) (+-аспирин)
Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	3,0 (2,5-3,5)

Подбор стартовой дозы и оптимального уровня гипокоагуляции

Оральные антикоагулянты не оказывают прямого воздействия на уже образовавшийся тромб. Цель лечения ОАК состоит в том, чтобы предотвратить возникновение тромбов и дальнейшее увеличение их размеров, а так же уменьшить вторичные тромботические осложнения. Последние могут закончиться серьезными и, возможно, фатальными последствиями.

Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы ОАК определяются не ранее, чем через 8-12 часов, максимальный эффект проявляется спустя 72-96 часов, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней. Этот факт объясняется различным временем жизни в крови II, VII, IX, X факторов свертывания и антикоагулянтных протеинов С и S (табл.3).

Табл. 3 Период полужизни витамин-К зависимых факторов

Фактор	Время полужизни (часы)
Фактор VII	4-6
Протеин С	8
Фактор IX	24
Протеин S	30
Фактор X	48-72
Фактор II	60

Использование общепринятых ранее ударных ("насыщающих") доз ОАК не рекомендуется по причине реальной угрозы тромбообразования (вследствие более быстрого снижения уровня антикоагулянтного протеина С в сравнении с фактором II). Терапию ОАК рекомендуется начинать с поддерживающих доз: 2,5-5 мг для Варфарина, 0,75-3 мг для Маркумара, 1-4 мг для Синкумара.

Более низкие стартовые дозы показаны лицам старше 60 лет, уроженцам Азии, в особенности лицам китайского происхождения, пациентам с нарушением функции почки печени, артериальной гипертензией.

- Перед назначением препарата необходимо оценить противопоказания к его приему, факторы, влияющие на колебания антикоагулянтного эффекта и предполагаемую продолжительность терапии.
- Перед приемом препарата необходимо определить общий анализ крови (включая подсчет тромбоцитов), ПВ, АЧТВ, общий анализ мочи, определить функциональное состояние печени (билирубин, активность трансаминаз, гамма ГТТ) и почек. Данное исследование может выявить противопоказания к приему препарата или факторы риска кровотечений, такие как анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность. При венозном тромбозе целесообразно провести скрининг на предмет дефицита протетина С или S.

Препарат принимается один раз в день в фиксированное время после еды. Контроль МНО проводится через 8-10 часов после приема препарата. На протяжении первой недели определение МНО производится ежедневно, затем 1 раз в неделю. В таблице 4 приведен алгоритм коррекции стартовой дозы ОАК на примере Варфарина при определенных значениях МНО. Тактика лечения иными ОАК должна быть аналогичной под контролем МНО.

Табл. 4 Алгоритм стартового лечения ОАК на примере Варфарина

ДНИ	мно (в 9-11 часов)	Дозы Варфарина (прием в 17-19 часов)
ДЕНЬ 1	Исходное МНО	5.0 мг**
ДЕНЬ 2	меньше 1.5	5.0 мг
	1.5 - 1.9	2.5 мг
	2.0 - 2.5	1.0 - 2.5 мг
	больше 2.5	0.0 мг
ДЕНЬ 3	меньше 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
	больше 3.0	0.0
ДЕНЬ 4	меньше 1.5	10.0 мг
	1.5 - 1.9	5.0 - 7.5 мг
	2.0 - 3.0	0.0 - 5.0 мг
	больше 3.0	0.0
ДЕНЬ 5	меньше 1.5	10.0 мг
	1.5 - 1.9	7.5 - 10.0 мг
	2.0 - 3.0	0.0 - 5.0 мг
	больше 3.0	0.0
ДЕНЬ 6	меньше 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
	больше 3.0	0.0

В последующие дни коррекция дозы Варфарина производится с учетом уровня необходимой гипокоагуляции. С этой целью полезно учитывать суммарную недельную дозу препарата. В табл.

5 приведены примеры ежедневных доз Варфарина для достижения недельных доз от 27.5мг-до 42.5 мг.

Табл. 5 Схема приема Варфарина с учетом недельной суммарной дозы

Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье	Недельная доза
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 - МНО 2,5 (2,0-3,0), следует придерживаться алгоритма, приведенного в таблице.5

Табл. 6 Алгоритм изменения дозы Варфарина при среднем уровне гипокоагуляции МНО 2,5 (2,0-3,0)

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

Если же пациенту показан более высокий уровень гипокоагуляции - МНО 3,0 (2,5-3,5), следует соблюдать алгоритм, приведенный в таблице 6

Табл. 7 Алгоритм изменения дозы Варфарина при высоком уровне гипокоагуляции МНО 3,0 (2,5-3,5)

	Мно					
	меньше 1.5	1.5 - 2,4	2.5 - 3.5	3.6 - 4,5	4.5 - 6,0	Более 6,0
Изменение дозы	увеличение недельной дозы на 10 - 20 %.	увеличение недельной дозы на 5-10%	без изменений	снижение недельной дозы на 5-10%	пропустить 1-2 дня и снизить недельную дозу на 5-15%	
Контроль МНО через:	4 - 8 дней	7 - 14 дней	См.алгоритм наблюдения табл.7	7 - 14 дней	2-8 дней	

При достижении необходимого уровня МНО алгоритм наблюдения приведен в табл. 8

Табл. 8 Алгоритм наблюдения (контроля МНО), при достижении терапевтического диапазона

Последующее определение N	1	2	3	4	Все последующие
Контроль МНО через:	5-10 дней	2 недели	3 недели	4 недели	4 недели

На стабильность антикоагулянтного действия антивитаминов К оказывают влияние множество факторов: особенности питания, функциональное состояние печени и почек, сопутствующие болезни и их лечение. Алкоголь способен потенцировать действие ОАК, снижая в печени синтез факторов свертывания. При хроническом алкоголизме он может ускорять их метаболизм. При отсутствии сопутствующих заболеваний печени потребление ебольшого количества алкоголя не оказывает существенного влияния на активность ОАК (табл.9).

Табл. 9 Факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект ОАК

Ослабляют эффект	Усиливают эффект
<ul style="list-style-type: none"> • Повышенное поступление витамина К с пищей (вегетарианское питание, географические особенности питания) • Связывание ОАК в кишечнике (холестирамин) • Стимуляция активности системы цитохрома Р450 в печени, повышающей метаболизм ОАК (медикаменты, хронический алкоголизм) • Генетическая резистентность к ОАК • 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)

В связи с вышеизложенным при лечении ОАК необходимо строго учитывать влияние сопутствующей терапии (Приложение 1) и пищевых продуктов (Приложение 2) .

Показаниями для терапии ОАК являются: острый инфаркт миокарда после лечения гепарином, мерцательная аритмия, искусственные клапаны сердца; венозный тромбоз ТЭЛА; профилактика их в случаях оперативного вмешательства; профилактика рецидива тромбозов при антифосфолипидном синдроме (АФС) и тромбофилических генетических аномалиях; предупреждение тромбозов центральных венозных катетеров.

Ишемическая болезнь сердца

Острый инфаркт миокарда

Профилактика системных эмболий и ТЭЛА

У 1-3% всех пациентов с острым инфарктом миокарда и у 2-6% инфартом миокарда передней локализации возникают системные эмболии, преимущественно в сосуды головного мозга.

- Больные острым инфарктом миокарда имеют высокий риск системных тромбозов и ТЭЛА при:
 - обширном переднем Q-инфаркте
 - выраженной дисфункции левого желудочка
 - застойной сердечной недостаточности
 - пристеночных внутрисердечных тромбах (доказанных Эхо-КГ исследованием)
 - мерцательной аритмии
 - длительной иммобилизации
 - повышенной массе тела
- Этим больным уже на госпитальной фазе после гепаринотерапии и при отсутствии противопоказаний показано назначение ОАК. При этом МНО следует поддерживать в области 2,0-3,0. При наличии тромба в левом желудочке (по данным ЭХО КГ или трансэзофагальной ЭХО КГ) и фракции выброса меньше или равно 28% антикоагулянтную терапию рекомендуется продолжить в течение 3 месяцев. Затем, в зависимости от результатов повторного ЭХО КГ обследования , отвечающего на вопрос о

наличии или отсутствии тромба принимается решение о ее продолжении или прекращении. При мерцании предсердий показано постоянное лечение ОАК. МНО рекомендуется поддерживать на уровне от 2.0 до 3.0
Вторичная профилактика ИМ

- При наличии противопоказаний к приему аспирина прием ОАК (в т.ч. Варфарина) может быть его альтернативой для вторичной профилактики инфаркта миокарда МНО следует поддерживать в пределах 2,5.

Первичная профилактика коронарной болезни

- Для первичной профилактики коронарной болезни у мужчин с высоким риском ее развития при наличии противопоказаний к аспирину прием ОАК может быть его альтернативой. МНО желательно иметь в пределах 2,5.
- Для первичной профилактики коронарной болезни у мужчин с очень высоким риском ее развития достаточно эффективно сочетание низких доз аспирина (75-80 мг/с) и низких доз ОАК (МНО 1,5) .

Профилактика кардиогенных системных эмболии

У пациентов с синусовым ритмом системные эмболы могут происходить из пристеночного тромба левого предсердия и левого желудочка, протезированного и кальцинированного клапана, инфицированного клапана при инфекционном эндокардите. Рекомендуется различать 3 степени риска развития системных эмболий (табл.9)

Табл.9. Группы риска кардиогенных системных эмболий (кроме мерцания предсердий)

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

ревматические пороки сердца

- Пациентам с митральным стенозом и мерцанием предсердий (постоянной или пароксизмальной формой) с наличием системных эмболий в анамнезе показана длительная терапия ОАК (МНО от 2,0 до 3,0). При рецидивах системных эмболий на фоне

профилактической терапии доза ОАК увеличивается до МНО 2,5-3,5 или добавляется аспирин (80-100 мг/с). При наличии противопоказаний к аспирину - дипиридамол (400 мг/с) или клопидогрель (75 мг/с).

- Пациентам с митральными пороками сердца и синусовом ритме терапия ОАК (МНО от 2,0 до 3,0) показана при увеличении диаметра левого предсердия более 5,5 см

искусственные клапаны сердца

механические клапаны сердца

- Пациенты с протезированными механическими клапанами сердца должны принимать ОАК постоянно.
- Пациенты с протезами первого поколения (Starr-Edwards, Bjork Shiley) должны получать ОАК в дозе, обеспечивающей МНО в пределах 3,0-4,5
- Пациенты с протезами второго поколения (St.Jude, Medtronic, Monostrut) должны получать ОАК в дозе, обеспечивающей МНО в пределах 2,5-3,5
- Пациентам с протезированными механическими клапанами сердца и системными эмболиями на фоне профилактической терапии ОАК, рекомендуется добавление аспирина (80-100 мг/с)

биопротезы клапанов сердца

- Пациенты с биопротезами митрального и аортального клапанов должны получать терапию ОАК (МНО 2,0-3,0) 3 месяца после операции
- При наличии системных эмболий в анамнезе терапия продлевается до 12 месяцев
- Пациенты с биопротезами митрального или аортального клапанов при наличии мерцания предсердий и внутрисердечного тромба должны получать постоянную терапию ОАК (МНО 2,0-3,0)

пролапс митрального клапана

- Профилактика ОАК (МНО 2.0-3,0) показана только при наличии системных эмболий в анамнезе или наличия мерцания предсердий

У больных **дилатационной миокардиопатией** с резко сниженной сократительной способностью миокарда очень часто обнаруживаются внутрисердечные тромбы . Риск системных эмболий составляет 2,0-2,4% в год.

- Профилактическое назначение ОАК (МНО 2.0-3,0) показано только при обнаружении внутри желудочковых тромбов, при системных эмболиях в анамнезе или мерцании предсердий

Мерцательная аритмия: профилактика системных эмболий

В возрасте старше 60 лет у 5% населения наблюдается **мерцание предсердий** (МП), частота которого у лиц старше 75 лет достигает 14%. Причина инсульта при МП имеет место у 1,5% лиц в возрасте 50-59 лет. У лиц с МП в возрасте от 80 -89 лет частота инсультов составляет 23,5%. МП в 5 раз повышает риск ишемического инсульта (ИИ). Профилактический прием ОАК сокращает риск инсульта и смерти соответственно на 68% и 33%.

Табл. 10 Степень риска инсультов у лиц с мерцанием предсердий

Степень риска	Риск ИИ в год
<p><u>высокая:</u> Мерцание предсердий и :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ИИ, нарушение мозгового кровообращения, системные эмболии в анамнезе</i> • <i>лица старше 75 лет</i> • <i>артериальная гипертензия</i> 	12%

<ul style="list-style-type: none"> • <i>выраженная дисфункция левого желудочка</i> • <i>сердечная недостаточность</i> • <i>искусственные клапаны</i> • <i>порок митрального клапана</i> • <i>тиреотоксикоз</i> 	
<p><u>Средняя</u>: Мерцание предсердий и:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>лица от 65 до 75 лет</i> • <i>сахарный диабет</i> • <i>ИБС с дисфункцией левого желудочка</i> • <i>артериальная гипертензия</i> 	5-8%
<p><u>Низкая</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Лица моложе 65 лет без проявлений ИБС</i> 	1%

- Пациентам высокой степени риска показан ОАК с поддержкой МНО от 2,0 до 3,0. При наличии противопоказаний к ОАК или нежелании пациента его принимать рекомендуется аспирин в дозе 325 мг/сутки. Сочетанное применение низких доз Варфарина с аспирином не рекомендуется.
- Пациентам средней степени риска, имеющим один фактор риска рекомендованы либо ОАК (МНО от 2,0 до 3,0) либо аспирин 325 мг/сутки. При наличии более одного фактора риска предпочтителен Варфарин или иной ОАК (МНО от 2,0 до 3,0).
- Пациентам низкой степени риска рекомендуется аспирин в дозе 325 мг/сутки.

Кардиоверсия

Восстановление синусового ритма у больных МА сопровождается системной эмболизацией в 1-3% случаев. Эмболия может возникнуть через несколько дней и даже недель после успешной кардиоверсии .

- ОАК (МНО 2,5) рекомендуется в течение 3-х недель до кардиоверсии и 4-х недель после нее. Продолжение терапии ОАК можно обсуждать при наличии высокого риска рецидивов МП (большие размеры левого предсердия, выраженная дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия).
- В тех случаях, когда при проведении чреспищеводной эхокардиографии внутрисердечный тромб не обнаруживается можно произвести кардиоверсию без задержки с последующим 4-х недельным назначением ОАК.
- В случае остро возникшей МА (72 часа) внутрисердечные тромбы выявляются у 14% больных. Поэтому всем таким больным необходимо назначение гепарина на 24-48 часов. Если за это время синусовый ритм не удалось восстановить, и принято решение о кардиоверсии, необходимо продолжить терапию ОАК.

Рецидивы артериального тромбоэмболизма

- Пациенты с рецидивирующими артериальными тромбозами должны тщательно обследоваться на предмет:

- адекватности антитромботической профилактики
- модифицируемых факторов риска (курение, АД, повышение массы тела)
- наличия внутрисердечного тромба (эхокардиография)
- тромбофилии
- артериита
- злокачественной опухоли

- Пациентам с рецидивирующими артериальными тромбоэмболиями несмотря на применение аспирина и других антитромбоцитарных препаратов показана профилактика ОАК (МНО 2,0-3,0)
- При рецидивировании артериальных тромбозов несмотря на применение Варфарина рекомендовано увеличение дозы ОАК до МНО 3,0-4,0 либо добавление к прежней дозе аспирина (75 мг/с).

Лечение и профилактика венозного тромбоэмболизма

Ежегодно 0,1% населения планеты гибнет от ТЭЛА, возникающей вследствие венозного тромбоэмболизма. ТЭЛА остается третьей среди причин сердечно-сосудистой смерти после инфаркта миокарда и инсульта. При наличии риска ВТЭ и ТЭЛА показано применение гепарина с последующей терапией оральными антикоагулянтами. Их назначают через 24 часа после первой инъекции гепарина. Гепарин отменяют после того, как показатели МНО достигают уровня от 2,0 до 3,0. Целесообразнее назначать гепарин и непрямые антикоагулянты одновременно сразу после постановки диагноза венозного тромбоза с последующей своевременной отменой гепарина.

Оптимальная продолжительность профилактической терапии эффективно предупреждает рецидивы тромбоза с минимальным риском кровотечений.

- Пациентам, перенесшим первый эпизод острого симптоматического венозного тромбоза показана 3-х месячная профилактика рецидивов (МНО - 2.5)
- Пациентам носителям мутации G20210A показана 3-х месячная профилактика рецидивов (МНО - 2.5)
- Продолжительность профилактики увеличивается до 6-и месяцев и более (до 2-х лет) в случаях идиопатических тромбозов, тромбозов при антифосфолипидном синдроме (АФС), дефиците протеинов С и S, носителей гомозиготной мутации Лейден и мутации G20210A.
- Пациентам после рецидива идиопатического тромбоза ГВ и ТЭЛА, а так же пациентам носителям мутации Лейден, G20210A и их сочетания, пациентам с АФС вторичная профилактика ОАК должна проводиться постоянно.
- Пациентам с постоянными факторами риска (злокачественная опухоль, химиотерапия) профилактика после тромбоза должна проводиться столь долго, сколько существуют эти факторы.
- Первичная профилактика тромбозов у лиц с выявленными мутациями тромбофилий без наличия иных факторов риска ВТЭ не целесообразна.

Первичная профилактика тромбозов у хирургических больных

В отсутствие профилактики у лиц высокого риска вероятность смертельной ТЭЛА достигает 5%, среднего- 0,1-0,8%, низкого - менее 0,01%. Учитывая, что риск тяжелых кровотечений, вызываемых лекарственными профилактическими мерами составляет 0,3%, ОАК показаны пациентам лишь с высоким и средним риском тромбоэмболий (табл.11).

Табл. 11 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) или <p>Варфарин (МНО 2,5), начиная перед операцией или сразу после нее</p>
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) или <p>Варфарин (МНО 2,5), начиная перед операцией или сразу после нее</p>
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) или • Варфарин (МНО 2,5), начиная перед операцией или сразу после нее

Профилактическая терапия ВТЭ после ортопедических операций должна проводиться не менее 7-10 дней.

Профилактика тромбозов у беременных

Во время 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, последние должны быть немедленно заменены нефракционированным гепарином (НФГ) или гепаринами низкого молекулярного веса (ГНМВ). Идеальным является планирование беременности. Если пациентка получает ОАК для профилактики тромбоэмболий при наличии протеза клапана, то применяются гепарины, подобранные по удлинению АЧТВ, или ГНМВ, подобранные по весу пациентки, на протяжении беременности. После родов профилактика ОАК возобновляется.
- ОАК применяются для послеродовой профилактики венозного тромбоэмболизма при наличии факторов риска ВТЭ или тромбозах в анамнезе. ОАК даются на протяжении 4-6 недель после предшествующей гепаринотерапии.
- Если тромбозы в анамнезе носили идиопатический характер или возникли у лиц с доказанными тромбофилиями и терапия ОАК на момент наступления беременности не проводилась, рекомендуются мини- или средние дозы НФГ (5 000 ЕД п/к или подобранная доза (соответствующая анти-факторХа уровню 0,1-0,3 ЕД/мл дважды в сутки) или профилактические дозы ГНМВ [Дальтепарин (5 000 ЕД п/к дважды в сутки) или Эноксапарин (40 мг в день)] с последующей послеродовой профилактикой ОАК.
- При наличии доказанной тромбофилии, но без тромбозов в анамнезе, показаны мини-дозы НФГ и профилактические дозы ГНМВ. Послеродовая профилактика ОАК также обязательна.
- В случаях наличия нескольких эпизодов тромбозов в прошлом и/или проводимой антикоагулянтной профилактики к началу беременности предупреждение рецидива тромбоза рекомендуется осуществлять с помощью лечебных доз гепаринов. Если же тромбоз состоялся, лечебные дозы ГНМВ или НФГ должны применяться на протяжении всей беременности. После 3 месяцев профилактики полную терапевтическую дозу гепаринов можно заменить фиксированной профилактической во избежание остеопороза. За 24 часа до планового родоразрешения гепарины отменяют. Послеродовая профилактика ОАК должна осуществляться на протяжении 3 месяцев.

Профилактика и лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной ОАК

Кровотечение является наиболее значимым и опасным осложнением терапии ОАК. Ежегодная частота всех кровотечений составляет от 0,9 до 2,7%, фатальных - от 0,07 - до 0,7%. Внутречерепные кровотечения составляют 2% от всех кровотечений. Среди причин, приводящим к кровотечениям основное значение имеют интенсивность и продолжительность лечения.

- Оптимальный диапазон значений МНО на фоне терапии ОАК должен составлять 2,0-3,0. Большой уровень составляет угрозу кровотечений, меньший - угрозу рецидива тромбообразования.
- Первые месяцы лечения обычно сопряжены с большим риском кровотечений (до 3%), вследствие неустойчивого уровня коагуляции при подборе дозы препарата

К независимым факторам риска кровотечений относятся следующие:

- возраст старше 75 лет,
- наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения,
- артериальная гипертензия (диастолическое давление выше 110 мм рт ст).,
- цереброваскулярные заболевания,
- почечная и печеночная недостаточность,
- алкоголизм,
- злокачественные опухоли;

- совместно принимаемые медикаменты (аспирин более 300 мг в сутки, гепарин, ингибиторы тромбоцитарных рецепторов).

Если во время терапии ОАК возникло кровотечение, необходимо оценить степень его тяжести, показания МНО, уточнить режим приема препарата и прием иных лекарств.

Лечебная тактика рекомендуемая при наличии гипокоагуляции, индуцированной приемом ОАК приведена в таблице 12.

Табл. 12 Лечение избыточной гипокоагуляции, вызванной приемом ОАК

<p>I. Высокий показатель МНО без кровотечения</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Если МНО более 5, но менее 9 <ul style="list-style-type: none"> ○ Пропустить 1-2 приема препарата, контроль МНО, возобновление терапии при терапевтических значениях МНО или ○ Пропустить 1 прием, Витамин К₁ 1-2,5 мг. ○ Если необходима срочная коррекция - Витамин К₁ 2-4 мг, если МНО сохраняет высокие значения на протяжении суток - Витамин К₁ 1-2,5 мг 2. Если МНО более 9 <ul style="list-style-type: none"> • Пропустить 1 прием препарата, Витамин К₁ 5 мг, • если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24-48 часов Витамин К₁ 1-2,5 мг • Возобновить терапию при терапевтических значениях МНО.
<p>II. Небольшое кровотечение (гематурия, носовое кровотечение)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратить прием препарата на 1-2 дня 2. Витамин К₁ 0,5 мг внутривенно или 5-10 мг per os
<p>III. Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное или желудочно-кишечное кровотечение)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратить прием препарата 2. Внутривенное введение витамина К₁ 5-10 мг, при необходимости повторить) 3. Внутривенное введение концентратов факторов II, IX, X или свежезамороженной плазмы (15 мл/кг)

Кожные некрозы на фоне лечения ОАК 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 быстрое снижение протеина С у лиц с дефицитом этого белка, мутацией Лейден, высокие стартовые дозы ОАК. Лечение кожных некрозов заключается в прекращении приема препарата, введении витамина К и/или свежезамороженной плазмы и, при возможности, концентрата протеина С. При развитии кожных некрозов последующий прием ОАК следует осуществлять только после точного выяснения их причин. Терапия ОАК может сопровождаться развитием **холестериновых эмболий**, являющихся причиной синдрома "blue toe", livedo reticularis и других ишемических осложнений. В этих случаях лечение ОАК должно быть немедленно прекращено.

Применение ОАК при инвазивных процедурах

- Пациентам низкой группы риска тромбоэмболий (венозный тромбоз более чем 3 месяца назад, неосложненная системными тромбоэмболиями мерцательная аритмия) терапия варфарином прекращается за 3-4 дня до операции до достижения значений МНО менее 1,5. Если операция сопровождается риском тромбозов - показаны кратковременно низкие дозы нефракционированного гепарина в дозе 5000 ЕД подкожно, затем возобновление терапии Варфарином
- Пациентам средней группы риска тромбоэмболий Варфарин отменяется за 4 дня до операции до МНО 1,5. За 2 дня до операции назначаются либо низкие дозы нефракционированного гепарина (5000 ЕД подкожно) либо профилактические дозы гепаринов низкого молекулярного веса. После операции - низкие дозы

нефракционированного гепарина (или гепаринов низкого молекулярного веса) и затем ОАК.

- Пациентам высокой группы риска тромбозов ОАК отменяются за 4 дня до операции до МНО 1,5. За 2 дня до операции назначаются терапевтические дозы гепарина. Гепарин отменяется за 12-24 часа до операции.

Заключение

Мы полагаем, что данные рекомендации позволят снизить риск тромботических явлений у наших больных.

Приложение

Приложение N1. Взаимодействие лекарственных препаратов с ОАК

Усиливают активность ОАК			Снижают активность
Аллопуринол	Диазоксид	Налидиксовая кислота Пиразолон Тиреоидные гормоны Урокиназа	Антациды
Амиодарон	Омепразол		Антигистаминные препараты
Анаболические стероиды	Ранитидин		Бабитураты
Аспирин	Симвастатин		Галоперидол
Ацетаминофен	Стрептокиназа		Гризеофульвин
Клофибрат	Сульфониламиды		Мепробамат
Хлоралгидрат	Тамоксифен		Оральные контрацептивы
Цефокситин	Тиклодипин		Сукральфат
Циметидин	Толбутамид		Холестирамин
	Хинидин		Циклоспорин

Приложение N2. 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 от 0,03-1,5 мкг/кг/сутки до 105 мкг/сутки/