

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Решением Учебно-методического
совета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
«__» _____ 2017 г.

В. А. Отделёнов, Е. Б. Клеймёнова, Д. А. Сычев

**АЛГОРИТМЫ ЭФФЕКТИВНОГО
И БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ
В СТАЦИОНАРЕ**

Учебное пособие

Москва
2019

УДК 615.3.38 (075.8)
ББК 52.81 я73
О-815

Рецензенты:

д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), директор центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России **А. Б. Прокофьев**
к. м. н., заведующий отделением терапии Многопрофильного медицинского центра Банка России **А. В. Семенов**

Алгоритмы эффективного и безопасного применения антикоагулянтов в стационаре: учебное пособие / Отделёнов В. А., Клеймёнова Е. Б., Сычев Д. А. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». — М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. 101 с.: ил.

ISBN 978-5-7249-2629-4

Контекст пособия соответствует содержанию дополнительной профессиональной образовательной программы повышения квалификации по специальности «Фармакология, клиническая фармакология»: «Общие вопросы клинической фармакологии для клинициста», «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины», «Антитромботическая терапия и профилактика».

Цель учебного пособия — представить протоколы и алгоритмы назначения антикоагулянтов для обеспечения эффективной и безопасной лекарственной терапии, снижения риска развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений. Представленные протоколы антикоагулянтной терапии разработаны на основе клинических руководств и инструкций по медицинскому применению антикоагулянтов.

Учебное пособие оформлено в виде таблиц и алгоритмов. Такой формат представления материала позволяет практикующему врачу использовать его в качестве справочной литературы и быстро ориентироваться в содержании в зависимости от возникших клинических вопросов. Ссылки на интерактивные онлайн-ресурсы представлены как в текстовом виде, так и в виде QR-кодов, что обеспечивает быстрый доступ к этим ресурсам со смартфона.

Разработано и подготовлено сотрудниками кафедры клинической фармакологии и терапии с участием сотрудников Учебного-методического управления в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для клинических фармакологов, терапевтов, хирургов и врачей других специальностей, использующих в своей практике антикоагулянты, а также слушателей циклов повышения квалификации врачей по указанным специальностям.

УДК 615.3.38 (075.8)
ББК 52.81 я73

Табл. 39. Ил. 2. Библиограф.: 51 назв.

Список сокращений

АК — антикоагулянты
АСК — ацетилсалициловая кислота
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
в/в — внутривенное введение
в/м — внутримышечное введение
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения (тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии)
ИБ — история болезни
КК — клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Ко крофта-Голта
ЛИС — лабораторная информационная система
ЛС — лекарственные средства
МО — медицинская организация
МНО — международное нормализованное отношение
НЛР — нежелательные лекарственные реакции
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НФГ — нефракционированный гепарин (гепарин натрия)
ОАК — оральные (пероральные) антикоагулянты (ПОАК и варфарин)
п/к — подкожное введение
ПОАК — прямые оральные (пероральные) антикоагулянты, также известные как «новые» пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан)
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СППР — системы поддержки принятия решений
СОП — стандартный операционный протокол
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФП — фибрилляция/трепетание предсердий
MDRD — Modification of Diet in Renal Disease. Сокращение используется для обозначения формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации согласно исследованию «Modification of Diet in Renal Disease» [23].

ISBN 978-5-7249-2629-4

© ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019

Оглавление

Список сокращений.	3
Введение.	6
ГЛАВА 1. ПОКАЗАНИЯ И ОЦЕНКА РИСКОВ	12
Фибрилляция предсердий	14
Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии	16
Ситуационная задача № 1	17
ГЛАВА 2. ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА	19
Назначение пероральных антикоагулянтов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению	19
Неклапанная фибрилляция предсердий	21
Сравнение антикоагулянтов	22
Ситуационная задача № 2	29
ГЛАВА 3. ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ	30
Варфарин	30
Алгоритм назначения варфарина	30
Межлекарственные взаимодействия	31
Выбор дозы	33
Переход с других антикоагулянтов на варфарин	35
Периоперационное ведение пациента, принимающего варфарин	36
Возобновление антикоагулянтной терапии после большого кровотечения	40
Прямые пероральные антикоагулянты.	41
Мероприятия перед назначением прямых пероральных антикоагулянтов.	41
Мониторинг во время применения прямых пероральных антикоагулянтов.	42
Коррекция режима дозирования прямых пероральных антикоагулянтов при нарушении функции печени	43
Особенности дозирования прямых пероральных антикоагулянтов	43
Межлекарственные взаимодействия	45
Переходы между прямыми пероральными антикоагулянтами и другими антикоагулянтами	47
Периоперационное ведение	47
Тактика при развитии кровотечений или при необходимости снижения антикоагулянтного действия прямых пероральных антикоагулянтов.	48
Ситуационная задача № 3.	49

ГЛАВА 4. ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ	51
Нефракционированный гепарин.	51
Мероприятия перед назначением нефракционированного гепарина.	51
Мониторинг во время применения нефракционированного гепарина.	51
Коррекция при нарушении функции почек/печени	51
Особенности дозирования нефракционированного гепарина.	51
Низкомолекулярные гепарины	52
Мероприятия перед назначением низкомолекулярных гепаринов	52
Мониторинг во время применения низкомолекулярных гепаринов.	52
Коррекция режима дозирования низкомолекулярных гепаринов при нарушении функции почек/печени	53
Особенности дозирования низкомолекулярных гепаринов.	53
Фондапаринукс.	54
Мероприятия перед назначением фондапаринукса.	54
Мониторинг во время применения фондапаринукса	54
Особенности дозирования фондапаринукса	54
Ситуационная задача № 4.	54
Заключение	56
Тестовый контроль	59
Эталонные ответы	72
Приложения	75
Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта	75
Приложение 2. Классификация вмешательств по риску кровотечений	76
Приложение 3. Памятка для пациентов, принимающих варфарин ...	77
Приложение 4. Стандартный операционный протокол безопасного применения антикоагулянтов в стационаре	82
Контрольные вопросы.	94
Указатель таблиц.	96
Список литературы	98

Введение

1.1. Учебное пособие предназначено для врачей — клинических фармакологов, а также для практикующих врачей различных специальностей (кардиологи, терапевты, неврологи, хирурги и т. д.), применяющих в своей лечебной практике антикоагулянты, а также организаторов здравоохранения, занимающихся вопросами безопасности лекарственной терапии.

1.2. **Цель учебного пособия** — представить протоколы и алгоритмы назначения антикоагулянтов для обеспечения эффективной и безопасной лекарственной терапии, снижения риска развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений. Представленные протоколы антикоагулянтной терапии разработаны на основе клинических руководств и инструкций по медицинскому применению антикоагулянтов. Отдельный раздел пособия посвящен подходам к выявлению нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при применении антикоагулянтов в стационаре, их анализу и профилактике.

1.3. Задачи учебного пособия:

1. Стандартизация протоколов антикоагулянтной терапии.
2. Повышение безопасности пациентов, эффективности профилактики НЛР.
3. Повышение соответствия нормативным требованиям (Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказ Росздравнадзора «Об утверждении форм проверочных листов...» и др.).
4. Снижение затрат на стационарное лечение за счет уменьшения числа внутрибольничных геморрагических и тромбоэмболических осложнений, сокращения длительности пребывания в стационаре.
5. Оптимизация рабочих процессов, преемственности между отделениями стационара, между различными этапами оказания медицинской помощи и различными медицинскими организациями (МО).
6. Эффективное обучение и консультирование пациентов, повышение их приверженности проводимой терапии (комплаентности).

1.4. Статистика ошибок и связанных с ними НЛР в стационаре в мире и в Российской Федерации

Антикоагулянтная терапия в терапевтическом диапазоне является краеугольным камнем лечения тромбоэмболических заболеваний. Варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) используются для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), а также профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в отсутствии профилактики составляет 22 % при инфаркте миокарда, 25–32 % — у пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, 50 % — у ортопедических пациентов и может достигать 56 % при инсульте [6]. Доказано, что профилактическое применение антикоагулянтов значительно снижает этот риск. Варфарин и гепарины также используются для лечения пациентов с инфарктом миокарда и для профилактики тромбоза протезированных клапанов сердца.

Антикоагулянты (АК) могут вызывать серьезные и даже фатальные НЛР у госпитализированных пациентов, что подтверждается многочисленными исследованиями:

— АК относятся к одной из пяти основных групп лекарств, связанных с развитием НЛР и безопасностью пациентов [9]; на их долю приходится 32 % НЛР, регистрируемых в клинических больницах США, что вдвое больше, чем для других групп лекарственных средств (ЛС);

— среди ЛС, приводящих к опасным лекарственным ошибкам, гепарин занимает третье место, варфарин — шестое, эноксапарин — девятое [10];

— 7,2 % медицинских ошибок, зарегистрированных в стационарах, были связаны с АК, из них 6,2 % потребовали дополнительного лечения [11];

— АК занимают I место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НЛР и II место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НЛР [12];

— варфарин и инсулин приводят к развитию одного из каждых семи НЛР у пациентов отделения реанимации и являются причиной более четверти НЛР среди всех госпитализаций [13];

в развитии 32,2 % предотвратимых НЛР принимали участие АК, что в два раза чаще других ЛС [14];

— АК были ответственны за 121 из 1523 НЛР, треть из которых была предотвратима [15].

Таким образом, АК способны причинить значительный вред здоровью пациентов. Институт безопасной лекарственной практики (Institute For Safe Medication Practices, ISMP) включил АК в список лекарственных препаратов высокого риска из-за значительной частоты угрожающих жизни кровотечений или тромбозов, особенно если в МО не обеспечена безопасность их применения. От трети до половины НЛР, вызванных АК, связаны с медицинскими ошибками и, следовательно, являются предотвратимыми.

Проведение антикоагулянтной терапии сопряжено со следующими особенностями:

- важностью правильного выбора АК и режима дозирования;
- индивидуальный ответ пациента на стандартную дозу АК не всегда предсказуем;
- влиянием специфических для пациента факторов, таких как генетические особенности, скоростью элиминации АК, еще более усложняющей картину;
- важностью соблюдения сроков лабораторного мониторинга АК и контролем качества лабораторных исследований;
- важностью своевременности и правильности корректировки дозы на основании лабораторных показателей;
- важностью корректного перехода пациентов с одного препарата на другой;
- важностью приверженности пациентов лечению (комплаентности пациентов);
- необходимостью междисциплинарной координации и преемственности между лечащими врачами, лаборантами, сотрудниками аптеки, средним медицинским персоналом и диетологами.

Несмотря на внедрение системы электронных назначений в электронные медицинские карты, совершенствование инфузионной терапии (инфузоматы, смарт-помпы) и технологий раздачи лекарств с использованием штрих-кодирования, ошибки при применении АК остаются широко распространенными. Пожилые и кардиологические пациенты относятся к категории особенно высокого риска развития НЛР при применении антикоагулянтов. Ниже перечислены типичные ошибки при применении АК в стационаре.

1. Назначение АК при отсутствии показаний.
2. Неправильная доза АК.

3. Назначение повышенной дозы «нового» антикоагулянта без указания срока терапии, что приводит к развитию кровотечения на амбулаторном этапе.

4. Неправильный выбор длительности терапии антикоагулянтом, либо отсутствие рекомендаций по длительности применения в выписном эпикризе.

5. Неадекватный мониторинг применения варфарина и неправильное титрование его дозы.

6. Неправильный срок отмены и возобновления АК в периперационном периоде.

7. Игнорирование нарушения функции почек и отсутствие расчета клиренса креатинина при выборе режима дозирования НМГ, прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК).

1.5. Существующие подходы к повышению безопасности АК терапии

Объединенная международная комиссия по аккредитации (Joint Commission International, JCI) опубликовала международные цели безопасности пациентов (International Patient Safety Goals), одна из которых непосредственно посвящена безопасности медикаментов высокого риска и в первую очередь антикоагулянтной терапии: «Уменьшить вероятность причинения пациенту вреда при применении АК». МО должна внедрить программу или протокол назначения АК, обеспечивающий персонализированный подход и контроль качества антикоагулянтной терапии у каждого пациента. Для достижения этой цели необходимо соблюдать следующие требования.

1. Чтобы не допускать ошибок при фасовке и маркировке АК, в МО рекомендуется использовать препараты **только** в стандартных дозировках и фабричной упаковке.

2. В МО должны быть утвержденные протоколы как для инициации, так и для поддержания антикоагулянтной терапии. Для всех пациентов, начинающих прием варфарина, должен быть определен базовый уровень международного нормализованного отношения (МНО), а для пациентов, уже получающих терапию варфарином, — текущий МНО для контроля и корректировки терапии. Коагулограмма и текущий МНО должны быть документированы в медицинской карте.

5. Врачи МО должны использовать официальные информационные ресурсы контроля межлекарственных взаимодействий и взаимодействий ЛС с пищевыми продуктами.

6. При непрерывном внутривенном введении нефракционированного гепарина должны использоваться инфузоматы, чтобы обеспечить последовательное и точное дозирование препарата.

8. В МО должен быть утвержден протокол обязательного лабораторного мониторинга при назначении АК.

9. В МО должно проводиться обучение лечащих врачей, среднего медицинского персонала, сотрудников лаборатории, пациентов и членов их семей по антикоагулянтной терапии.

10. Обучение пациентов (их родственников) должно обязательно включать обоснование важности соблюдения рекомендаций по приему АК и последующего мониторинга, необходимости соблюдения диеты и предупреждение о возможности развития НЛР и возможных межлекарственных взаимодействиях.

11. МО должна регулярно оценивать эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии.

Для реализации этих требований разрабатываются программы, протоколы, автоматизированные системы поддержки принятия решений по антикоагулянтной терапии. В качестве примера можно привести Мичиганскую программу по улучшению качества терапии АК (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative, MAQI2), разработанную консорциумом антикоагулянтных клиник и экспертов штата Мичиган. На основе последних научных публикаций и клинических руководств был разработан надежный и простой в использовании, ежегодно обновляемый справочник (инструментарий), содержащий алгоритмы, калькуляторы и таблицы решений по антикоагулянтной терапии для практикующих врачей [1].

Учебное пособие может быть использовано в качестве справочника для практикующих врачей при применении АК в различных клинических ситуациях. Стандартный операционный протокол (СОП), представленный в приложении 4, призван стандартизировать подходы и обеспечить безопасность применения АК в медицинской организации.

Глава 1. Показания и оценка рисков

На схеме 1 представлена классификация современных антикоагулянтов в зависимости от пути введения и механизма действия.

Перед назначением антикоагулянтов лечащий врач должен оценить риск развития тромбоза (табл. 2, 4) и кровотечения (табл. 5–7) при назначении конкретного АК препарата у конкретного пациента. В таблицах представлены самые частые показания для назначения АК с учётом риска развития тромбозомболических осложнений, а также возможный выбор ЛС и предполагаемая длительность антикоагулянтной терапии на основе клинических рекомендаций с указанием уровня научной обоснованности и класса рекомендаций (табл. 1). Эта информация может быть использована лечащими врачами для принятия решения о необходимости и безопасности назначения АК, а также для совместного принятия решения с пациентом.



Схема 1. Классификация антикоагулянтов

* Не зарегистрированы в РФ (по данным Государственного реестра лекарственных средств).

Таблица 1. Показания и выбор антитромботической терапии

Показание	Рекомендация	Длительность терапии	Примечание
<i>Фибрилляция предсердий</i>			
Низкий риск ишемического инсульта	Не требуется назначение АК		Риск ишемического инсульта и системных эмболий оценить с помощью шкалы CHA ₂ DS ₂ -VASc (Таблица 2, стр. 00)
Высокий риск ишемического инсульта: • мужчины с ≥ 2 баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (I, A ¹) • женщины с ≥ 3 баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (I, A)	ПОАК или варфарин	Постоянно, без определенного срока окончания	Антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для: • мужчин с 1 баллом по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (IIA, B) • женщин с 2 баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (IIA, B)
Механический искусственный клапан Митральный стеноз средней и тяжелой степени (обычно ревматического генеза)	варфарин	Постоянно, без определенного срока окончания	
<i>Тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [2]</i>			
Спровоцированный ТГВ/ТЭЛА	ПОАК или варфарин	3 мес.	1B
Неспровоцированный ТГВ/ТЭЛА (<i>первый эпизод</i>):			
низкий/умеренный риск кровотечений	ПОАК или варфарин	≥ 3 мес.	2B
высокий риск кровотечений	ПОАК или варфарин	3 мес.	1B
Неспровоцированный ТГВ/ТЭЛА (<i>повторный эпизод</i>):			
низкий/умеренный риск кровотечений	ПОАК или варфарин	Постоянно, без определенного срока окончания	Низкий риск кровотечения — 1B; умеренный риск кровотечения — 2B

¹ Указан класс рекомендаций и уровень научной обоснованности, принятый Европейским обществом кардиологов (<https://www.escardio.org/>).

Продолжение табл. 1

Показание	Рекомендация	Длительность терапии	Примечание
высокий риск кровотечений	ПОАК или варфарин	3 мес.	2B
ТГВ/ТЭЛА, ассоциированные с раком	НМГ (предпочтительный вариант) или варфарин (возможность назначения варфарина на усмотрение лечащего врача)	Постоянно, без определенного срока окончания	Не высокий риск кровотечений — 1B; Высокий риск кровотечений 2B
<i>Механические клапаны сердца [5, 24, 25]</i>			
Механический клапан в митральной позиции	Варфарин (МНО 2,5–3,5)	Постоянно, без определенного срока окончания	
Механический клапан в аортальной позиции			
Двустворчатый или современный типа «наклонный диск» (нового поколения) без дополнительных факторов риска	Варфарин (МНО 2,0–3,0)	Постоянно, без определенного срока окончания	
С факторами риска (фибрилляция предсердий, тромбоэмболия в анамнезе, дисфункция левого желудочка)	Варфарин (МНО 2,5–3,5)	Постоянно, без определенного срока окончания	
Старого поколения (шариковый (ball-in-cage))	Варфарин (МНО 2,5–3,5)	Постоянно, без определенного срока окончания	
Механические клапаны в митральной и аортальной позиции	Варфарин (МНО 2,5–3,5)	Постоянно, без определенного срока окончания	

Фибрилляция предсердий

Шкала CHADS₂ является проверенным и широко используемым инструментом для прогнозирования риска инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Использование шкалы CHA₂DS₂-VASc предпочтительнее CHADS₂ в соответствии с последними клиническими рекомендациями [22].

Таблица 2. Шкала CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность Клиника сердечной недостаточности или объективное снижение фракции выброса левого желудочка	1
Артериальная гипертензия Как минимум двукратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	1
Инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или тромбоэмболии в анамнезе	2
Сосудистое заболевание Инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз с клиническими проявлениями и/или гемодинамически значимым стенозом (по данным визуализирующих методов), реваскуляризации в анамнезе, эмбологенные атеросклеротические бляшки в дуге аорты	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Чем выше балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск инсульта, и соответственно выше класс рекомендаций и уровень научной обоснованности применения АК.

Таблица 3. Определение целесообразности применения антикоагулянтов в зависимости от оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий

Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Руководство ВНОК [28]	Руководство Европейского общества кардиологов [29]	Руководство профильных американских сообществ ¹ [30]
0	Не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (IIb)	Не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (IIb)	Не назначать антитромботическую терапию (IIa, B)
1	Рассмотреть назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) (IIaB)	Рассмотреть назначение ОАК (IIaB)	Возможные варианты антитромботической терапии: • неназначение антитромботического лечения; • назначение пероральных антикоагулянтов; • назначение аспирина. Класс рекомендаций и УНО для всех вариантов IIb, C
≥2	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (класс рекомендаций I): • варфарин с терапевтическим диапазоном МНО 2,0–3,0 (A); • дабигатран (B); • ривароксабан (B); • апиксабан (B)

Для принятия решения о преимуществах назначения варфарина в сравнении с аспирином и для обсуждения рисков с пациентом может быть полезна приведенная ниже статистика.

¹ American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), Heart Rhythm Society (HRS).

Таблица 4. Изменение риска ишемического инсульта в зависимости от выбранного режима антитромботической терапии

Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Годовой риск ишемического инсульта, %		
	без варфарина	на фоне применения АСК [27]	на фоне применения варфарина [27]
0	0	0	0
1	1,3	1,0	0,5
2	2,2	1,8	0,8
3	3,2	2,6	1,1
4	4,0	3,2	1,4
5	6,7	5,4	2,3
6	9,8	7,8	3,4

Шкала HAS-BLED позволяет оценить риск значительных кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих варфарин. Показатель по шкале HAS-BLED ≥ 3 баллов расценивается как высокий риск кровотечений.

Таблица 5. Шкала HAS-BLED. Источник [26]

Буква	Клиническая характеристика	Балл
H	Артериальная гипертензия систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.	1
A	Нарушение функции почек (1 балл) сывороточный креатинин более 200 мкмоль/л или на хроническом гемодиализе или после трансплантации почки Нарушение функции печени (1 балл) Хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки нарушения функции печени (например, билирубин > 2 верхних границ нормы в сочетании с АЛТ/АСТ/ЩФ > 3 верхних границ нормы и т. д.)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение Недавнее кровотечение и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т. д.	1
L	Лабильное МНО Нестабильное/высокое МНО или недостаточное время нахождения в пределах терапевтического диапазона (менее 60 %)	1
E	Пожилой возраст (старше 65 лет)	1

Продолжение табл. 5

Буква	Клиническая характеристика	Балл
D	Прием лекарств, предрасполагающих к кровотечению (1 балл) Антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства Злоупотребление алкоголем (1 балл)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

Анализируя соотношение пользы и риска при назначении АК у пациентов с фибрилляцией предсердий, важно независимо оценить риски ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и экстракраниальных кровотечений.

	Риск значительного* кровотечения в течение года, %	Риск внутримозговых кровотечений на 100 пациент-лет	Категория риска значительных кровотечений
0	1,13		Низкий
1	1,02		Низкий
2	1,88	0,6	Промежуточный
3	3,74	0,7	Высокий
4	8,7	1,0	Высокий
5	12,5	1,2	Высокий

*Значительное кровотечение = внутримозговое кровоизлияние или кровотечение, приведшее к госпитализации, снижению гемоглобина > 2 г/дл или переливанию крови.

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

Для оценки риска кровотечения у пациентов с ВТЭО при назначении АК может быть использована шкала RIETE (см. табл. 6, 7).

Таблица 6. Прогностическая шкала оценки риска большого кровотечения у пациентов с ТГВ и (или) ТЭЛА (шкала RIETE). Источник [31]

Состояние	Баллы
Недавнее «большое» кровотечение (<15 дней до развития ТГВ и/или ТЭЛА)	2
Уровень креатинина >106 мкмоль/л ($>1,2$ мг/дл)	1,5

Продолжение табл. 6

Состояние	Баллы
Анемия (уровень гемоглобина менее 13 г/дл у мужчин и менее 12 г/дл у женщин)	1,5
Рак	1
Клинические проявления ТЭЛА	1
Возраст старше 75 лет	1

Шкала валидирована у пациентов с острым тромбозом глубоких вен, получающих варфарин.

Таблица 7. Интерпретация шкалы RIETE

Всего баллов	Риск больших кровотечений, %	Категория риска
0	0,1	Низкий
1	1,4	Умеренный
1,5–2	2,2	
2,5–3	4,4	
3,5–4	4,2	
4,5–5	4,9	Высокий
5,5–6	11	
>6	20	

Ситуационная задача № 1

Пациент 75 лет поступил с жалобами на слабость и онемение в левых конечностях. В анамнезе ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (1988 г., 2005 г.), ангиопластика и стентирование ПКА, ПМЖВ и ДВ ЛКА, прямое стентирование ОВ ЛКА в 2011 г., гипертоническая болезнь III ст. (степень 3, риск 4), нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий. Шесть лет назад перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии со стойкими остаточными явлениями в виде легкого левостороннего гемипареза с гемигипестезией болевой чувствительности.

Утром в день госпитализации возникли выраженная слабость, слабость в левых конечностях, неустойчивость при ходьбе, одышка, зафиксировано повышение артериального давления более 200/100 мм рт. ст.

При поступлении у пациента имеются КТ-признаки коркового ишемического инфаркта головного мозга. Неврологом установлен диагноз: повторное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой средней мозговой артерии.

Лабораторные данные: все показатели общего (клинического) анализа крови в пределах референсных значений, в биохимическом анализе крови: печеночные трансаминазы в норме, креатинин 104 мкмоль/л.

Контрольные вопросы

1. Какая шкала используется для оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий? Оцените риск повторного ишемического инсульта у данного пациента.

2. Какая шкала используется для оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий? Оцените риск кровотечений для данного пациента с использованием валидизированной шкалы.

3. Какое показание для антикоагулянтной терапии есть у пациента?

4. На какой срок следует назначить антикоагулянтную терапию?

5. Какой антикоагулянт целесообразно назначить пациенту?

Продолжение табл. 8

Глава 2. Выбор антикоагулянта

Назначение пероральных антикоагулянтов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению

Выбор АК и режима его дозирования должен проводиться в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (табл. 8).

Таблица 8. Показания и режимы дозирования антикоагулянтов в соответствии с инструкциями по медицинскому применению

Антикоагулянт	Показания в соответствии с инструкцией ¹	Режим дозирования
варфарин (Варфарин Никомед)	• Лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии • Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактики тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда • Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца • Лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов	Поддерживающая доза подбирается (титруется) индивидуально до достижения терапевтического диапазона МНО. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5–7,5 мг/день (1–3 таблетки в день)

¹ Использованы инструкции по медицинскому применению, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств — <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Антикоагулянт	Показания в соответствии с инструкцией ¹	Режим дозирования
дабигатран (Прадакса)	• Профилактика венозных тромбозов и эмболий у пациентов после ортопедических операций • Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий • Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями • Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями	Выпускается в капсулах в дозировках 150 мг, 110 мг и 75 мг. Фибрилляция предсердий: • 150 мг 2 раза в сутки; • 110 мг 2 раза в сутки для пациентов старше 80 лет Лечение и профилактика ТГВ/ТЭЛА: • 150 мг 2 раза в сутки после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящимся в течение, как минимум, 5 дней Профилактика ВТЭО после ортопедических операций: 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг) при клиренсе креатинина (КК) более 50 мл/мин; 150 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 75 мг) у пациентов с КК 30–50 мл/мин Профилактика ВТЭО после эндопротезирования тазобедренного сустава: через 1–4 ч после завершения операции — 110 мг 1 раз в день; затем 220 мг (2 капсулы по 110 мг) 1 раз в день в течение последующих 28–35 дней Профилактика ВТЭО после эндопротезирования коленного сустава: • через 1–4 ч после завершения операции — 110 мг 1 раз в день; • затем 220 мг (2 капсулы по 110 мг) 1 раз в день в течение 10 дней Дабигатран противопоказан при тяжелом нарушении функции почек (КК менее 30 мл/мин) Для расчета клиренса креатинина — использовать формулу Кокрофта–Голта (стр. 75)

Продолжение табл. 8

Антикоагулянт	Показания в соответствии с инструкцией ¹	Режим дозирования
ривароксабан (Ксарелто)	Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с АСК и тиаенопиридинами — клопидогрелем или тиклопидином.	Фибрилляция предсердий: • 20 мг 1 раз в день во время еды при КК ≥ 50 мл/мин • 15 мг 1 раз в день во время еды при КК 30–49 мл/мин Лечение и профилактика ТГВ/ТЭЛА: • 15 мг 2 раза в день до 21 дня лечения (включительно) • 20 мг 1 раз в день с 22 дня лечения • при лечении и профилактике ТГВ/ТЭЛА не требуется коррекция дозы ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью (КК 49–30 мл/мин) Профилактика ВТЭО при больших ортопедических операциях¹: • 10 мг 1 раз в сутки в течение 5 недель после большой операции на тазобедренном суставе • 10 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель после большой операции на коленном суставе • Начальную дозу следует принимать через 6–10 часов после операции при условии достигнутого гемостаза Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: • 2,5 мг 1 раз в день совместно с АСК 75–100 мг или АСК 75–100 мг в сочетании с клопидогрелем 75 мг 1 раз в день или тиклопидином 250 мг 2 раза в день Для расчета клиренса креатинина — использовать формулу Кокрофта–Голта (стр. 75)

¹ К большим ортопедическим вмешательствам относится эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава.

Продолжение табл. 8

Антикоагулянт	Показания в соответствии с инструкцией ¹	Режим дозирования
апиксабан (Эликвис)	• Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	Фибрилляция предсердий: • 5 мг 2 раза в сутки • 2,5 мг 2 раза в сутки (при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)) Профилактика ВТЭО после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: • 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства) • Рекомендуемая длительность терапии после эндопротезирования тазобедренного сустава от 32 до 38 дней, коленного сустава — от 10 до 14 дней. Лечение ТГВ/ТЭЛА: • по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки Профилактика рецидивов ТГВ/ТЭЛА: • по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

Неклапанная фибрилляция предсердий

Не существует единого общепринятого определения неклапанной фибрилляции предсердий в аспекте назначения ПОАК, так как в клинических исследованиях использовались разные определения и разные критерии исключения (табл. 9).

Во всех исследованиях ПОАК исключены пациенты с механическими клапанами или гемодинамически значимым умеренным/тяжелым митральным стенозом

Таблица 9. Клапанные заболевания и состояния, которые входят в критерии исключения основных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

	Особенности пациентов				
	Механический протез клапана	Биологический протез клапана	Митральный стеноз	Митральная регургитация	Патология аортального клапана
дабигатран (исследование RE-LY)	Критерий исключения	Критерий исключения	Критерий исключения (гемодинамически значимый)	Критерий исключения (гемодинамически значимая)	Критерий исключения (гемодинамически значимая)
ривароксабан (исследование ROCKET-AF)	Критерий исключения	Критерий исключения	Критерий исключения (гемодинамически значимый)		
апиксабан (ARISTOTLE)	Критерий исключения	Не входит в критерии исключения, но в исследование очень мало пациентов с биологическими протезами клапанов	Критерий исключения (умеренный и тяжелый)		

Сравнение антикоагулянтов

При выборе АК следует учитывать фармакокинетические особенности разных АК, особенности взаимодействия с пищевыми продуктами, другими лекарственными препаратами, возможность лабораторного мониторинга антикоагулянтного эффекта, длительность остаточного антикоагулянтного эффекта при отмене АК, а также различия в эффективности и безопасности при разных показаниях (табл. 10–14). Алгоритм выбора АК для длительной терапии при наиболее частых показаниях представлен на схеме 2.

Таблица 10. Сравнение основных характеристик пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	ПОАК
Начало действия	Медленное	Быстрое
Дозирование	Требуется титрование	Фиксированные дозы
Взаимодействие с пищевыми продуктами	Есть	Ривароксабан следует принимать во время наибольшего приема пищи в течение дня Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата Неизвестно о влиянии приема пищи на апиксабан
Межлекарственные взаимодействия	Много	Немного
Требуется лабораторный мониторинг	Да	Нет
Длительность остаточного антикоагулянтного эффекта при отмене АК	Длительный	Короткий

Таблица 11. Эффективность, безопасность и фармакология пероральных антикоагулянтов

	варфарин	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Показания	• Фибрилляция предсердий • ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА): – лечение – вторичная профилактика • искусственные клапаны сердца • инфаркт миокарда	• Фибрилляция предсердий (только неклапанная) • ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА): – лечение¹ – вторичная профилактика – профилактика после ортопедических вмешательств	• Фибрилляция предсердий (только неклапанная) • ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА): – лечение – вторичная профилактика – профилактика после ортопедических вмешательств²	• Фибрилляция предсердий (только неклапанная) • ВТЭО (ТГВ/ТЭЛА): – лечение – вторичная профилактика – первичная профилактика после ортопедических вмешательств²
Применение	• 1 раз в день вне зависимости от приема пищи	• 2 раза в день вне зависимости от приема пищи • Не нарушать целостность капсул	• 1 или 2 раза ³ в день во время приема пищи	2 раза в день вне зависимости от приема пищи

¹ Только через 5–10 дней лечения парентеральным антикоагулянтом.

² Только после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.

Продолжение табл. 11

	варфарин	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Безопасность применения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	• Более высокий риск внутрисердечных кровоизлияний по сравнению с ПОАК	• Более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином (для дозы 150 мг 2 раза в день) • Незначительное увеличение риска инфаркта миокарда по сравнению с варфарином	• Более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином	• Меньший риск «больших» кровотечений по сравнению с варфарином
Эффективность при неклапанной фибрилляции предсердий		• Эффективнее (superior) варфарина в профилактике ишемического инсульта (только для дозы 150 мг 2 раза в день) • Имеется тренд к снижению смертности от всех причин	Не менее эффективен, чем варфарин (non-inferior)	• Снижается смертность от всех причин
Безопасность при лечении ВТЭО	• Повышенный риск внутрисердечного кровоизлияния	• Более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином	• Ниже риск больших кровотечений в сравнении с варфарином • Возможно, выше риск желудочно-кишечных кровотечений, чем при применении варфарина	• Потенциально наименьший риск больших кровотечений по сравнению с варфарином, НМГ/дабигатраном и НМГ/эдоксабаном
Эффективность при лечении ВТЭО	Сопоставимое снижение риска рецидива ВТЭО	Сопоставимое снижение риска рецидива ВТЭО	Сопоставимое снижение риска рецидива ВТЭО	Сопоставимое снижение риска рецидива ВТЭО

³ Ривароксабан применяется 2 раза в день только в первые 3 недели лечения острого тромбоза глубоких вен. При применении по другим показаниям и после 3 недель лечения ТГВ кратность приема составляет 1 раз в день.

Продолжение табл. 11

	варфарин	дабигатран	ривароксабан	апиксабан
Требуется ли терапия парентеральным антикоагулянтом в начале лечения?	Да	Да	Нет	Нет
Межлекарственные взаимодействия	Множество	На уровне гликопротеина Р	На уровне гликопротеина Р, изофермента CYP3A4	На уровне гликопротеина Р, изофермента CYP3A4
Мишень	VKORC1	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролекарство?	Нет	Да	Нет	Нет
Биодоступность	100 %	≈ 6 %	60–80 %	60 %
Время достижения пикового эффекта	4–5 дней	0,5–2,0 ч	2–4 ч	1–2 ч
Период полувыведения	40 ч	≈ 11 ч	7–11 ч	12 ч
Почечный клиренс	Не элиминируется почками	80 %	33 %	25 %

Таблица 12. Выбор антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий с учетом особенностей пациента

Особенности пациента	Антикоагулянт выбора	Обоснование
Механический клапан сердца	Варфарин	Дабигатран менее эффективен, чем варфарин и противопоказан пациентам с механическими клапанами сердца. Применение других ПОАК у пациентов с механическими клапанами сердца не изучалось.
Клапанные пороки	Варфарин	ПОАК недостаточно изучены у пациентов с данной нозологией (Таблица 9 — стр. 22).
Умеренная печеночная недостаточность (класс В по Чайлд–Пью)	Варфарин	Ривароксабан и эдоксабан противопоказаны у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью. Пациенты со значительной печеночной недостаточностью были исключены из исследований RE-LY (дабигатран). Апиксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс А или В по Чайлд–Пью)

Продолжение табл. 12

Особенности пациента	Антикоагулянт выбора	Обоснование
Тяжелая почечная недостаточность (класс С по Чайлд–Пью)	Варфарин	Ривароксабан и апиксабан противопоказаны у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Пациенты со значительным нарушением функции печени исключались из исследований RE-LY (дабигатран)
Стабильный антикоагулянтный эффект на варфарине	Варфарин или ПОАК	Следует информировать пациентов, принимающих варфарин о возможности приема ПОАК и совместно принять решение о дальнейшей антикоагулянтной терапии
Клиренс креатинина <30 мл/мин	Варфарин	В исследованиях по ПОАК было включено мало пациентов со значительным нарушением функции почек
Диспепсия или симптомы заболеваний верхних отделов ЖКТ	Варфарин, ривароксабан, апиксабан	Диспепсия достаточно часто наблюдается у пациентов, принимающих дабигатран (до 10 %).
Бариатрическая хирургия (обходной желудочный анастомоз, желудочный бандаж или гастректомия)	Варфарин	В связи с возможным изменением абсорбции и недостаточными данными об эффективности ПОАК не рекомендованы у пациентов, которым проводятся бариатрические оперативные вмешательства [32]
Недавнее желудочно-кишечное кровотечение	Варфарин или апиксабан	Больше желудочно-кишечных кровотечений при применении дабигатрана (150 мг), ривароксабана по сравнению с варфарином. В случае развития кровотечения антикоагулянтным эффектом варфарина легче управлять, так как имеются антитоты (свежезамороженная плазма, протромбиновый комплекс)
Требуется мероприятия по улучшению приверженности к лечению (органайзеры для лекарств)	Варфарин, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан	Капсулы дабигатрана следует держать в оригинальном контейнере

Таблица 13. Выбор антикоагулянта у пациентов с венозными тромбозами с учетом особенностей пациента

Особенности пациента	Антикоагулянт выбора	Обоснование
ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний	ПОАК	По данным исследований эффективность ПОАК для профилактики ВТЭО не хуже варфарина, при этом риск кровотечений при ПОАК ниже

Продолжение табл. 13

Особенности пациента	Антикоагулянт выбора	Обоснование
ТГВ нижней конечности или ТЭЛА у пациентов с раком	НМГ	НМГ предпочтительнее варфарина (2С ¹), ПОАК (2С). При распространенном, симптоматическом, недавно диагностированном ВТЭО, метастатическом раке, у пациентов со рвотой или получающих химиотерапевтическое лечение; класс рекомендации по применению НМГ выше
Парентеральная терапия нежелательна	Ривароксабан, апиксабан	Варфарин, дабигатран и эдоксабан требуют начальной парентеральной антикоагулянтной терапии
Предпочтительно применение 1 раз в день	Ривароксабан, эдоксабан, варфарин	
Заболевание печени и коагулопатия	НМГ	ПОАК противопоказаны, если МНО повышено в связи с заболеванием печени. Антагонисты витамина К сложно контролировать и МНО может не отражать антитромботический эффект
Заболевание почек и клиренс креатинина <30 мл/мин	варфарин	ПОАК и НМГ противопоказаны у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Для разных стадий почечной недостаточности используются специфические для каждого ПОАК дозы
Ишемическая болезнь сердца	Варфарин, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан	При применении дабигатрана неблагоприятные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда) наблюдаются чаще, чем при применении варфарина. При применении других ПОАК повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не наблюдалось. Следует избегать применения антиагрегантов у пациентов, принимающих антикоагулянты в связи с повышением риска кровотечений
Диспепсия или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	Варфарин, апиксабан	При применении дабигатрана достаточно часто наблюдается диспепсия. При применении дабигатрана и ривароксабана чаще, чем при применении варфарина наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения

¹ Класс рекомендаций и уровень по классификации, принятой American College of Chest Physicians.

Продолжение табл. 13

Особенности пациента	Антикоагулянт выбора	Обоснование
Бариатрическая хирургия (обходной желудочный анастомоз, желудочный бандаж или гастрэктомия)	Варфарин	В связи с возможным изменением абсорбции и недостаточными данными об эффективности ПОАК не рекомендованы у пациентов, которым проводятся бариатрические оперативные вмешательства [32]
Низкая приверженность к лечению (комплаенс)	Варфарин	Контроль МНО позволяет выявить проблему с низким комплаенсом. Однако, у некоторых пациентов отмечается лучшая приверженность к лечению при применении ПОАК, так как их применение менее сложное, чем применение варфарина
Тромболитическая терапия	Непрерывная инфузия НФГ	Большой опыт применения НФГ у пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия
Требуется антидот	Варфарин, НФГ, дабигатран	
Беременность или вероятность беременности	НМГ	Другие антикоагулянты могут проникать через гемато-плацентарный барьер
Кормление грудью	НМГ или варфарин	Нет данных о проникновении ПОАК в грудное молоко
Экстремальный вес (<50 кг или >120 кг) или ИМТ>40	Варфарин	Очень мало пациентов, включенных в исследования ПОАК, имели экстремальный вес
Антифосфолипидный синдром	Варфарин	Имеются сообщения о случаях недостаточной эффективности ривароксабана и дабигатрана у пациентов с антифосфолипидным синдромом [39, 40]

Таблица 14. Преимущества и недостатки прямых пероральных антикоагулянтов

Преимущества	Недостатки
Меньше внутричерепных кровотечений по сравнению с варфарином	ПОАК с режимом дозирования 2 раза в день (дабигатран и апиксабан) и необходимость приема ривароксабана во время еды могут иметь негативное влияние на приверженность к лечению
Меньше риск ишемического инсульта по сравнению с варфарином (для апиксабана и дабигатрана 150 мг)	Нет специфических методов лабораторного контроля эффективности антикоагулянтной терапии и только для дабигатрана существует антидот — идаруцизумаб
При применении апиксабана меньше риск больших кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий. У пациентов с ТЭЛА, получающих ривароксабан, реже наблюдаются большие кровотечения по сравнению с варфарином	Выше риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и выше частота преждевременной отмены препарата (только для дабигатрана)
Не требуется контроль МНО	Повышение риска некоторых нежелательных событий (например, инфаркта миокарда, желудочно-кишечных кровотечений), специфичных для отдельных ПОАК
Не требуется начальная терапия НМГ (кроме дабигатрана, при применении которого требуется предварительная терапия парентеральными антикоагулянтами в течение 5–10 дней при лечении ВТЭО)	Отсутствие возможности мониторинга антикоагулянтного эффекта может привести к снижению приверженности к лечению
Короткий период полувыведения упрощает периоперационную тактику антикоагулянтной терапии	Требуется контроль функции почек, расчет клиренса креатинина и возможная коррекция дозы
Подходит для пациентов, которые не имеют возможности проводить регулярный контроль МНО (например, пациенты из сельской местности или с другими препятствиями для регулярного контроля МНО)	Более высокая стоимость
Реже взаимодействуют с лекарственными препаратами, пищевыми продуктами. Меньше влияние сопутствующих заболеваний	ПОАК — относительно новые лекарственные средства с небольшим опытом применения за рамками больших рандомизированных клинических исследований
Менее сложное обучение пациентов и членов их семьи	

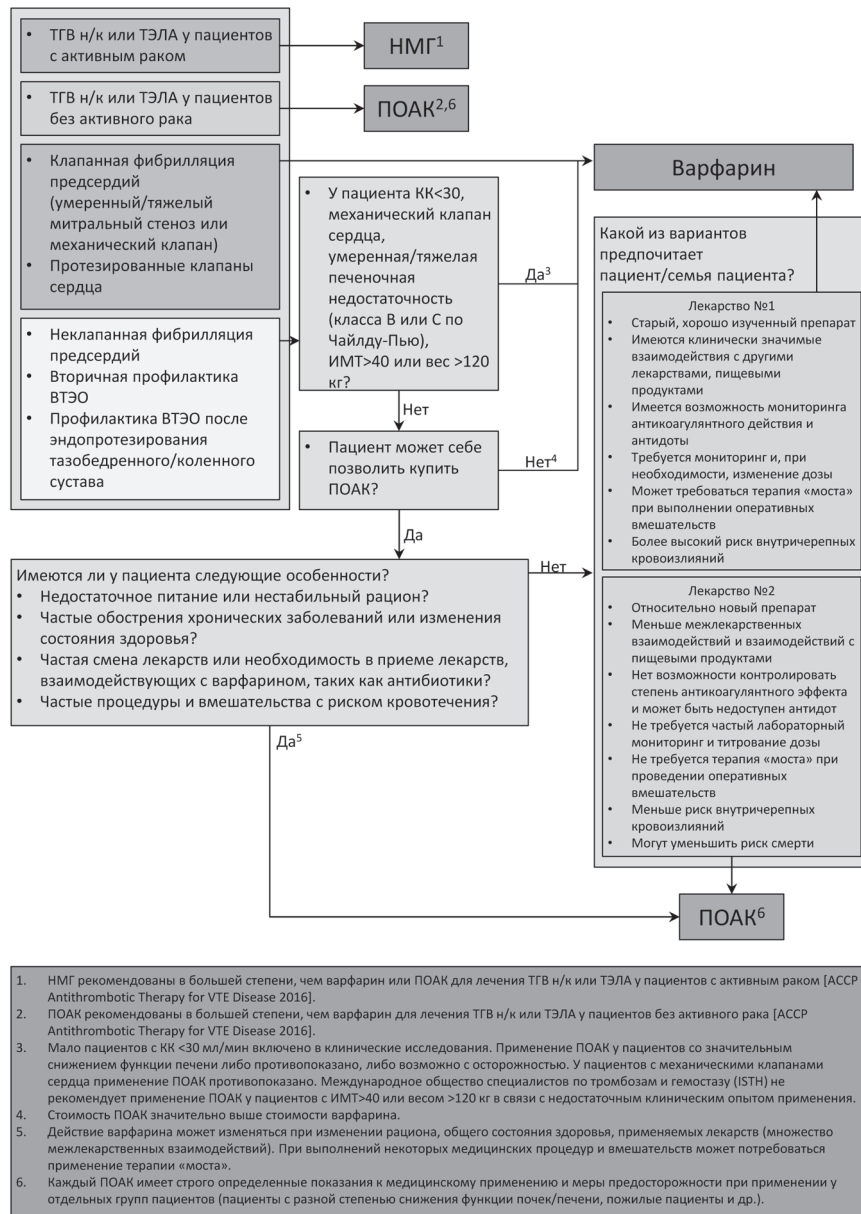


Схема 2. Выбор оптимального антикоагулянта для длительной терапии при наиболее частых показаниях

Ситуационная задача № 2

Пациент 60 лет, находящийся более 10 лет на программном гемодиализе в связи с хроническим мезангиокапиллярным гломерулонефритом, хронической болезнью почек 5-й стадии госпитализирован в связи с развитием пароксизма фибрилляции-трепетания предсердий.

Более 15 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа (в настоящее время находится на инсулинотерапии), гипертонической болезнью с максимальным повышением АД до 210/100 мм рт. ст., адаптирован к 130/80 мм рт. ст. Инфаркты миокарда, ОНМК в анамнезе отрицает.

В биохимическом анализе крови: АЛАТ 9 ед/л (норма: 5–40), АСАТ 29 ед/л (норма: 5–40), креатинин 429,3 мкмоль/л (норма: 53,0–115,0), мочевины 9,4 ммоль/л (норма: 1,7–8,3), калий 4,2 ммоль/л (норма: 3,5–5,5), натрий 140,0 ммоль/л (норма: 135–149).

Контрольные вопросы

1. Какое показание для назначения антикоагулянтов имеется у пациента?
2. Оцените риски тромботических осложнений и кровотечений по шкалам.
3. Какой пероральный антикоагулянт следует выбрать и почему?

Глава 3. Пероральные антикоагулянты

Варфарин

Алгоритм назначения варфарина

1. Убедиться в отсутствии абсолютных противопоказаний к применению варфарина:

- Беременность (кроме женщин с механическими клапанами сердца).
 - Пациенты с геморрагическими расстройствами со склонностью к развитию кровотечений.
 - Недавнее или планируемое оперативное вмешательство на центральной нервной системе (или глазах) или травматичное хирургическое вмешательство с большой открытой раневой поверхностью.
 - Склонность к развитию кровотечений, связанная с определенными состояниями.
 - Угрожающий аборт, эклампсия и преэклампсия.
 - Пациенты с потенциально низкой приверженностью к лечению, за которыми не может быть обеспечен надлежащий надзор.
 - Люмбальная пункция или другие диагностические и лечебные процедуры с возможным развитием неконтролируемого кровотечения.
 - Гиперчувствительность к варфарину или любым компонентам препарата.
 - Большая регионарная или люмбальная анестезия.
 - Злокачественная гипертензия.
- ##### 2. Оценить риск тромботических осложнений и риск кровотечения:
- Для пациентов с фибрилляцией предсердий для оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий использовать шкалу CHA₂DS₂-VASc (табл. 2, стр. 14). Для оценки риска кровотечений использовать шкалу HAS-BLED (табл. 5, стр. 15).
 - Для пациентов с ВТЭО риск кровотечений оценить с помощью шкалы RIETE (табл. 6, стр. 16).

3. Необходимо учесть другие факторы риска, которые могут повлиять на эффективность и безопасность применения варфарина:

- Потенциальные межлекарственные взаимодействия (табл. 15, стр. 31).
- Готовность пациента/семьи соблюдать лабораторный мониторинг и изменять в соответствии с полученным значением МНО дозу варфарина, способность к обучению безопасному применению варфарина.
- Злоупотребление алкоголем, деменция, депрессия, нестабильный рацион, наличие сопутствующих заболеваний.
- Обсудите лечение с кардиологом, если пациент получает двойную антиагрегантную терапию.

4. Выбрать целевое МНО и терапевтический диапазон МНО

- См. табл. 1. Показания и выбор антитромботической терапии — стр. 12.

5. Выбрать оптимальную длительность терапии варфарином

- См. табл. 1. Показания и выбор антитромботической терапии — стр. 12.

6. Выбрать стартовую дозу

- См. табл. 16. Выбор стартовой дозы варфарина — стр. 33.
- Если известен генотип пациента по генам VKORC1 и CYP2C9 возможно использование алгоритма Gage для расчета поддерживающей дозы варфарина (<http://warfarindosing.org/>).

Межлекарственные взаимодействия

Таблица 15. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия варфарина

Потенцирование эффекта варфарина (в результате взаимодействия МНО повышается)	Ингибирование эффекта варфарина (в результате взаимодействия МНО снижается)
парацетамол аллопуринол амиодарон амоксциллин ацетилсалициловая кислота азитромицин ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) циметидин ципрофлоксацин	барбитураты бозентан гризеофульвин женьшень зверобой продырявленный карбамазепин курение сигарет меркаптопурин мультивитамины нафциллин

Продолжение табл. 15

Потенцирование эффекта варфарина (в результате взаимодействия МНО повышается)	Ингибирование эффекта варфарина (в результате взаимодействия МНО снижается)
циталопрам кларитромицин клопидогрел дилтиазем энтакапон эритромицин фенофибрат рыбий жир флуконазол флувастатин гемцитабин гемфиброзил левофлоксацин ловастатин метронидазол миконазол омепразол пропафенон пропранолол симвастатин селективные ингибиторы обратного захвата серотонина тамоксифен тетрациклин трамадол	рибавирин рифампицин секобарбитал фенитоин фенобарбитал хлордиазепоксид

В таблице представлены не все лекарственные средства, которые могут взаимодействовать с варфарином, а только наиболее важные и часто применяемые в рутинной клинической практике. Для проверки на межлекарственные взаимодействия можно воспользоваться интернет-сервисами по проверке на потенциальные межлекарственные взаимодействия, например, Drug Interaction Checker:



https://www.drugs.com/drug_interactions.html

(необходимо принять условия использования сервиса, нажав на кнопку «Accept and continue», последовательно ввести в поле ввода лекарственные препараты, которые назначены пациенту и нажать кнопку проверки на взаимодействия «Check for Interactions»)

Выбор дозы

Таблица 16. Выбор стартовой дозы варфарина

Большинство пациентов	5 мг
Пациенты с высоким риском кровотечений (пожилые, пациенты с факторами, ассоциированными с повышенной чувствительностью к варфарину [табл. 18])	2,5 мг

При известном генотипе пациента целесообразно выбирать стартовую и поддерживающую дозу с учетом генетических особенностей пациента.

Таблица 17. Диапазон ожидаемых поддерживающих доз варфарина в зависимости от генотипа VKORC1, CYP2C9

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
AG	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
AA	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

Для более точного выбора стартовой и поддерживающей дозы может быть использован алгоритм Gage, который представлен в виде онлайн-сервиса Warfarindosing:



<http://warfarindosing.org/Source/Home.aspx>

Таблица 18. Факторы, изменяющие чувствительность к варфарину

Факторы, ассоциированные с повышенной чувствительностью к варфарину (рассмотрите возможность применения сниженной стартовой дозы варфарина)	Факторы, ассоциированные с пониженной чувствительностью к варфарину (рассмотрите возможность применения более высокой стартовой дозы варфарина)
Исходное МНО >1,2	Исходное МНО <1,2
Пожилыи возраст (>65 лет)	Возраст <55 лет

Продолжение табл. 18

Факторы, ассоциированные с повышенной чувствительностью к варфарину (рассмотрите возможность применения сниженной стартовой дозы варфарина)	Факторы, ассоциированные с пониженной чувствительностью к варфарину (рассмотрите возможность применения более высокой стартовой дозы варфарина)
Женский пол	Мужской пол
Низкий вес пациента (<50 кг)	Вес >90 кг
Монголоидная раса [34]	Диета с высоким содержанием витамина К
Недавнее хирургическое вмешательство или кровопотеря	
Сопутствующие заболевания: застойная сердечная недостаточность, заболевания печени/почек, рак	
Нарушенный пищевой статус	
Злоупотребление алкоголем [33]	
Сопутствующее применение лекарств, которые могут увеличивать МНО (см. табл. 15, стр. 31) [33]	
Острое заболевание, сопровождающееся лихорадкой или диареей [33]	

Таблица 19. Алгоритм подбора поддерживающей дозы варфарина (для таблеток, содержащих 2,5 мг варфарина). Источник [35]

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

Таблица 20. Алгоритм изменения поддерживающей дозы варфарина (для пациентов с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0). Источники [1, 41]

Данный алгоритм следует применять для пациентов, длительно принимающих варфарин в поддерживающей дозе (не во время начального периода подбора поддерживающей дозы).

МНО при очередном визите	Изменение дозы	Следующий контроль МНО
≤1,5	Увеличить дозу варфарина на 15 %	4–8 дней
1,51–1,99	Увеличить дозу варфарина на 10 %	7–14 дней
2,00–3,00	Не изменять дозу	см. табл. 22
3,01–4,00	Уменьшить дозу варфарина на 10 %	7–14 дней
4,01–4,99	Пропустить 1 день приема варфарина и уменьшить дозу на 10 %	4–8 дней
5,00–10,00	Приостановить прием варфарина до снижения МНО до терапевтического диапазона, затем снизить дозу на 15 %	2–3 дня
>10	Приостановить прием варфарина до снижения МНО до терапевтического диапазона, затем снизить дозу на 25 %	Ежедневно до достижения терапевтического диапазона МНО

Таблица 21. Алгоритм изменения поддерживающей дозы варфарина (для пациентов с целевым диапазоном МНО 2,5–3,5). Источники [1, 41]

МНО при очередном визите	Изменение дозы	Следующий контроль МНО
≤ 2,00	Увеличить дозу варфарина на 15 %	4–8 дней
2,01–2,49	Увеличить дозу варфарина на 10 %	7–14 дней
2,50–3,50	Не изменять дозу	См. табл. 22
3,51–4,50	Уменьшить дозу варфарина на 10 %	7–14 дней
4,51–5,49	Пропустить 1 день приема варфарина и уменьшить дозу на 10 %	4–8 дней
5,50–10,00	Приостановить прием варфарина до снижения МНО до терапевтического диапазона, затем снизить дозу на 15 %	2–3 дня
>10,00	Приостановить прием варфарина до снижения МНО до терапевтического диапазона, затем снизить дозу на 25 %	Ежедневно до достижения терапевтического диапазона МНО

Таблица 22. Частота контроля МНО у пациентов с подобранной поддерживающей дозой варфарина. Источник [1]

Число смежных значений МНО в пределах терапевтического диапазона	Срок, через который следует повторить МНО
1	5–10 дней
2	2 недели
3	3 недели
4	4 недели

Переход с других антикоагулянтов на варфарин

Таблица 23. Переход с прямых пероральных антикоагулянтов на варфарин

Препарат	Тактика перехода на варфарин
дабигатран (Прадакса)	Выберите день назначения варфарина в зависимости от КК: КК ≥ 50 мл/мин — назначьте варфарин за 3 дня до отмены дабигатрана; КК 30–50 мл/мин — назначьте варфарин за 2 дня до отмены дабигатрана; КК 15–30 мл/мин — назначьте варфарин за 1 день до отмены дабигатрана; КК <15 мл/мин — нет рекомендаций Для расчета клиренса креатинина — использовать формулу Кокрофта–Голта (стр. 75) Дабигатран может изменять МНО, поэтому судить об антикоагулянтном эффекте по МНО следует через 2 дня после отмены дабигатрана
апиксабан (Эликвис)	Апиксабан влияет на МНО, поэтому подбор дозы варфарина по МНО во время применения апиксабана может быть затруднительным Целесообразно применять следующий подход: назначить варфарин и парентеральный антикоагулянт (НМГ) вместо очередного приема апиксабана (апиксабан при этом отменить). При достижении терапевтического диапазона МНО парентеральный антикоагулянт отменить
ривароксабан (Ксарелто)	Клинических исследований по переходу с ривароксабана на варфарин нет Ривароксабан влияет на МНО, поэтому подбор дозы варфарина по МНО во время применения апиксабана может быть затруднительным Целесообразно применять следующий подход: назначить варфарин и парентеральный антикоагулянт (НМГ) вместо очередного приема ривароксабана (ривароксабан при этом отменить). При достижении терапевтического диапазона МНО парентеральный антикоагулянт отменить

Периоперационное ведение пациента, принимающего варфарин

Решение о временной отмене варфарина перед операцией и назначении терапии «моста»¹ следует принимать только после оценки рисков кровотечения, связанных с индивидуальными особенностями пациента и характером оперативного вмешательства, а также обсуждения с пациентом, мультидисциплинарной командой специалистов (кардиолог, сосудистый хирург, клинический фармаколог) и врачом, который будет производить оперативное вмешательство.

¹ Терапия «моста» или бридж-терапия (от англ. bridge — мост) — применение парентеральных антикоагулянтов (как правило, НМГ) на период временной отмены перорального антикоагулянта, таким образом с помощью парентерального антикоагулянта формируется антикоагулянтный «мост» между отменой и возобновлением перорального антикоагулянта.

Таблица 24. Временная отмена варфарина и терапия «моста». Источники: [1, 3, 4]

Имеются ли у пациента дополнительные факторы риска кровотечений? Большое кровотечение или внутреннее кровотечение • нарушение функции тромбоцитов (в том числе, при менении антиагрегантов) • МНО выше терапевтического диапазона • кровотечение при терапии моста или выполнении аналогичного вмешательства в анамнезе	Риск кровотечения для оперативного вмешательства (см. Приложение 2. Классификация вмешательства по риску кровотечения — стр. 76)	Низкий тромбоэмболический риск: Фибрилляция предсердий CHA ₂ DS ₂ -VASc ≤4 баллов и отсутствие в анамнезе ишемического инсульта/ТИА	Умеренный тромбоэмболический риск: Фибрилляция предсердий CHA ₂ DS ₂ -VASc 5-6 баллов/ишемического инсульта/ТИА давностью более 3 мес. VTЭО VTЭО давностью более 3–12 мес. нетяжелая тромбофилия ² , рецидивирующие VTЭО, активный рак	Высокий тромбоэмболический риск: Фибрилляция предсердий CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥7 баллов или ишемический инсульт/ТИА давностью менее 3 мес. VTЭО VTЭО давностью менее 3 мес, тяжелая тромбофилия ³ Механические клапаны сердца Любая протез митрального клапана, шаровой или поворотного-дисковый протез аортального клапана, недавний (в пределах 6 мес.) ишемический инсульт или ТИА	Не отменять варфарин	Временно отменить варфарин • Назначить терапию «моста»
		Механические клапаны сердца Двустворчатый аортальный клапан при наличии других факторов риска инсульта	Механические клапаны сердца Двустворчатый аортальный клапан при наличии других факторов риска инсульта		Не отменять варфарин	Временно отменить варфарин • Не назначать терапию «моста» (рассмотреть возможность терапии «моста» при наличии других тромбоэмболических факторов ⁴)
		Механические клапаны сердца Двустворчатый аортальный клапан при отсутствии фибрилляции предсердий и других факторов риска инсульта ¹	Механические клапаны сердца Двустворчатый аортальный клапан при отсутствии фибрилляции предсердий и других факторов риска инсульта ¹		Не отменять варфарин	Временно отменить варфарин • Не назначать терапию «моста»
Нет	Клинически незначимый или низкий Промежуточный или высокий					

Нет	Неопределенный	- Рассмотреть возможность отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»	- Рассмотреть возможность временной отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста» (рассмотреть возможность терапии «моста» при наличии других тромботических факторов⁴)	- Рассмотреть возможность временной отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»	- Рассмотреть возможность временной отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»
	Клинически незначимый или низкий	- Рассмотреть возможность отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»	- Рассмотреть возможность временной отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»	- Рассмотреть возможность временной отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»	- Рассмотреть возможность временной отмены варфарина⁵ - Не назначать терапию «моста»
	Промежуточный или высокий	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»
	Неопределенный	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»	- Временно отменить варфарин - Не назначать терапию «моста»

¹ Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, возраст старше 75 лет.
² Гетерозиготное носительство мутации V фактора свертывания (мутация Лейдена) или мутация гена протромбина.
³ Дефицит протейна С, протейна S или антитромбина; наличие антифосфолипидных антител.
⁴ Ишемический инсульт, ТИА или системные эмболии при фибрилляции предсердий.
⁵ Требуется коллегиальное решение, учитывающее клинические особенности пациента, мнение специалиста, выполняющего вмешательство.
⁶ Следует учитывать обратимые факторы риска пациента, такие как высокое МНО или применение ацетилсалициловой кислоты. Следует принимать во внимание кровотечение в анамнезе перед назначением терапии «моста».

Таблица 25. Процедура временной отмены и возобновления приема варфарина. Источник [4]

1	Контроль МНО за 7 дней до операции			
2	Отменить варфарин до операции. Время отмены зависит от полученного значения МНО:			
	МНО (за 5–7 дней до вмешательства)	Выше терапевтического диапазона	В пределах терапевтического диапазона	Ниже терапевтического диапазона
	Время отмены варфарина	Не менее чем за 5 дней до вмешательства	За 5 дней до вмешательства	За 3–4 дня до оперативного вмешательства
3	Контроль МНО за 24 ч до операции для проверки достижения допустимого уровня МНО перед вмешательством (МНО <1,5)			
4	Варфарин может быть возобновлен в течение первых 24 часов после операции в дозе, ранее применявшейся у пациента ¹			

Таблица 26. Процедура терапии «моста». Источник [4]

Особенности пациента или вмешательства	Антикоагулянт, применяемый для терапии «моста»	Когда следует назначить антикоагулянт, используемый для терапии «моста», до вмешательства	Когда следует отменять антикоагулянт, используемый для терапии «моста», до вмешательства	Когда следует возобновлять применение антикоагулянт, используемый для терапии «моста», после вмешательства ²	Когда отменять антикоагулянт, используемый для терапии «моста»
КК ≥ 30 мл/мин	НМГ	Назначить НМГ при снижении МНО ниже терапевтического диапазона или после пропуска 2–3 доз варфарина (если нет анализа МНО)	За 24 ч до вмешательства	Варфарин — в течение 24 ч; НМГ — в течение 24 ч при вмешательствах с низким риском кровотечений, через 48–72 ч после вмешательств высокого риска	При достижении терапевтического диапазона МНО
	НФГ	Назначить НФГ при снижении МНО ниже терапевтического диапазона или после пропуска 2–3 доз варфарина (если нет анализа МНО)	Не менее чем за 4 ч до вмешательства и если активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в пределах нормы ²	Варфарин — в течение 24 ч; НФГ — в течение 24 ч при вмешательствах с низким риском кровотечений, через 48–72 ч после вмешательств высокого риска	При достижении терапевтического диапазона МНО

¹ Возобновление терапии антикоагулянтами следует отложить до достижения полного гемостаза, особенно для пациентов с высоким риском кровотечений или при наличии риска интракраниального, интраспинального кровотечения.

² Если АЧТВ выше нормы, то следует отложить вмешательство и повторить анализ АЧТВ каждые 2 часа до достижения нормальных значений АЧТВ

Продолжение табл. 26

Особенности пациента или вмешательства	Антикоагулянт, применяемый для терапии «моста»	Когда следует назначить антикоагулянт, используемый для терапии «моста», до вмешательства	Когда следует отменить антикоагулянт, используемый для терапии «моста», до вмешательства	Когда следует возобновлять применение антикоагулянт, используемый для терапии «моста», после вмешательства ²	Когда отменить антикоагулянт, используемый для терапии «моста»
КК < 30 мл/мин	НФГ	Назначить НМГ при снижении МНО ниже терапевтического диапазона или после пропуска 2–3 доз варфарина (если нет анализа МНО)	Не менее чем за 4 ч до вмешательства и если АЧТВ в пределах нормы	<i>Варфарин</i> — в течение 24 ч; <i>НФГ</i> — в течение 24 ч при вмешательствах с низким риском кровотечений, через 48–72 ч после вмешательств высокого риска	При достижении терапевтического диапазона МНО
Высокий тромбоэмболический риск у пациента и высокий риск кровотечения вмешательства	Рассмотрите возможные стратегии для снижения риска кровотечения: • Применение профилактических или низких доз парентеральных антикоагулянтов • Назначение варфарина без терапии «моста» после вмешательства	Если принято решение о назначении парентеральных антикоагулянтов, то назначить их следует при снижении МНО ниже терапевтического диапазона или после пропуска 2–3 доз варфарина (если нет анализа МНО)	НМГ: за 24 часа до вмешательства НФГ: не менее чем за 4 ч до вмешательства и если АЧТВ в пределах нормы	<i>Варфарин</i> — в течение 24 ч; <i>НФГ или НМГ</i> — в течение 24 ч при вмешательствах с низким риском кровотечений, через 48–72 ч после вмешательств высокого риска	При достижении терапевтического диапазона МНО

Возобновление антикоагулянтной терапии после большого кровотечения

Решение о возобновлении антикоагулянтной терапии после большого кровотечения должно проводиться на основе анализа многих факторов, таких как локализация кровотечения, предрасполагающие к кровотечению особенности пациента, сопутствующие заболевания, тромбоэмболический риск, предпочтения пациента и

членов его семьи. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев возобновление терапии АК приводит к улучшению результатов лечения пациентов [42]. Следующая таблица может быть использована для принятия решения о возобновлении антикоагулянтной терапии.

Таблица 27. Клинические особенности, которые следует учитывать при решении вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии после большого кровотечения. Источник [42]

	Возобновить антикоагулянтную терапию	Не возобновлять антикоагулянтную терапию
Особенности кровотечения		
Источник кровотечения известен, возможно контролировать кровотечение	+++	
Источник кровотечения известен, невозможно контролировать кровотечение	+	
Источник кровотечения неизвестен		+
Внутричерепное кровоизлияние (лобарное)		++ ¹
Внутричерепное кровоизлияние (других локализаций)	+ ²	
Показания для антикоагулянтной терапии		
Механический клапан сердца	+++	
Идиопатические или рецидивирующие ТГВ/ТЭЛА	+++	
Спровоцированный ТГВ/ТЭЛА (после 3 мес. антикоагулянтной терапии)		+++
ТГВ/ТЭЛА + недостаточность протеина C/S или недостаточность антитромбина или антифосфолипидный синдром	++	
Фибрилляция предсердий и ишемический инсульт в анамнезе или высокий риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	+++	
Фибрилляция предсердий и низкий риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	+	
Фибрилляция предсердий без дополнительных факторов риска инсульта		+++

¹ Относительно высокий риск рецидива внутричерепного кровоизлияния при данной локализации.

² Особенно при наличии убедительных показаний к антикоагулянтной терапии.

Продолжение табл. 27

	Возобновить антикоагулянтную терапию	Не возобновлять антикоагулянтную терапию
Другие особенности		
Лабильное МНО несмотря на высокую приверженность к лечению		+
Почечная недостаточность		+
Плохой прогноз, низкий показатель ожидаемой продолжительности жизни		+

• Другие факторы, которые следует учитывать при решении о возобновлении терапии АК: сопутствующее применение антиагрегантов и НПВС, МНО, на фоне которого произошло кровотечение и сопутствующие заболевания, которые увеличивают риск кровотечения (заболевание печени, артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем) [43].

• Возраст не должен быть единственной причиной, по которой принимается решение не возобновлять антикоагулянтную терапию после эпизода кровотечения [43].

• Несмотря на то что научное обоснование возобновления антикоагулянтной терапии после больших кровотечений основано на исследованиях у пациентов с желудочно-кишечными или внутричерепными кровотечениями на фоне приема варфарина целесообразно экстраполировать эту тактику на другие типы кровотечений и на пациентов, у которых кровотечение развилось на фоне приема ПОАК [42].

Таблица 28. Примерные сроки возобновления антикоагулянтной терапии после большого кровотечения

Локализация кровотечения	Срок возобновления антикоагулянтной терапии
Желудочно-кишечное	≈ 14 дней
Внутричерепное	В течение 1 мес. [42]
Другая локализация	После остановки кровотечения и достижения гемостаза следует рассмотреть возможность возобновления антикоагулянтной терапии после тщательной оценки рисков и пользы от антикоагулянтной терапии

Прямые пероральные антикоагулянты

Мероприятия перед назначением прямых пероральных антикоагулянтов

- Убедиться в отсутствии противопоказаний:
 - активное клинически значимое кровотечение;
 - заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией;
 - состояния и повреждения, связанные с риском большого кровотечения;
 - совместное применение с другими АК, кроме случаев перехода с одного АК на другой или при применении парентеральных АК в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;
 - $КК < 15$ мл/мин — для апиксабана и ривароксабана; $КК < 30$ мл/мин — для дабигатрана.
- Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов и Hb (для исключения анемии, тромбоцитопении).
- Коагулограмма для оценки функции системы гемостаза.
- Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта (см. Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта — стр. 75).
- Выбрать дозу антикоагулянта в соответствии с показанием и клиренсом креатинина (см. табл. 29. Режим дозирования — стр. 43 и табл. 30. Коррекция режима дозирования прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов со сниженной функцией почек — стр. 44).

Мониторинг во время применения прямых пероральных антикоагулянтов

- Контроль гемоглобина, почечной и печеночной функций — минимум 1 раз в год:
 - у пациентов старше 75 лет или у ослабленных пациентов — 1 раз в 6 мес.;
 - у пациентов с $КК < 60$ мл/мин частота контроля креатинина и расчета клиренса определяется по формуле $КК/10$. Например, при $КК = 40$ мл/мин контроль проводится 1 раз в 4 мес. (40/10).

• При предполагаемом ухудшении почечных/печеночных функций (н-р, при дегидратации, гиповолемии) частота контроля определяется индивидуально (по усмотрению лечащего врача).

Коррекция режима дозирования прямых пероральных антикоагулянтов при нарушении функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней тяжести (класс А и В по Чайлду–Пью) применение ПОАК возможно с осторожностью; применение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлду–Пью) не рекомендуется.

Особенности дозирования прямых пероральных антикоагулянтов

Таблица 29. Режим дозирования прямых пероральных антикоагулянтов

Клинический сценарий	апиксабан (Эликвис)	ривароксабан (Ксарелто)	дабигатран (Прадакса)
Профилактика ВТЭО при больших ортопедических операциях на нижних конечностях (эндопротезирование коленного/тазобедренного сустава, операции при переломе шейки бедра)			
Стандартная профилактическая доза	2,5 мг 2 раза в сутки <i>Первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства</i>	10 мг 1 раз в сутки <i>Первый прием через 6–10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза</i>	220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг) <i>Первый прием 110 мг через 1–4 ч после операции, с последующим увеличением дозы до 220 мг. Если лечение не началось в день операции, следует начать с 220 мг</i>
Длительность профилактики	Коленный сустав: 10–14 дней Тазобедренный сустав: 32–38 дней	Коленный сустав: 2 недели. Тазобедренный сустав: — 5 недель	Коленный сустав — 10 дней. Тазобедренный сустав — 28–35 дней
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии при фибрилляции предсердий (ФП)			
Стандартная терапевтическая доза	5 мг 2 раза в сутки ¹	20 мг 1 раз в день	150 мг 2 раза в день У пациентов старше 80 лет — 110 мг 2 раза в день

¹ При сочетании 2 или более из следующих характеристик: возраст ≥80 лет, масса тела <60 кг, креатинин сыворотки крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) дозу апиксана уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Продолжение табл. 29

Клинический сценарий	апиксабан (Эликвис)	ривароксабан (Ксарелто)	дабигатран (Прадакса)
Длительность терапии	Длительная терапия без определенного срока окончания		
Лечение ТГВ/ТЭЛА			
Стандартная терапевтическая доза	День 1–7: 10 мг 2 раза в сутки С 8-го дня: 5 мг 2 раза в сутки После 6 мес.: 2,5 мг 2 раза в сутки. <i>Предварительное применение парентеральных АК не требуется</i>	День 1–21 (включительно): 15 мг 2 раза в день С 22 дня: 20 мг 1 раз в день <i>Предварительное применение парентеральных АК не требуется</i>	150 мг 2 раза в день после, как минимум, 5 дней парентеральной антикоагулянтной терапии НМГ
Длительность терапии	См. табл. 1. Показания и выбор антитромботической терапии — стр. 12		

Таблица 30. Коррекция режима дозирования прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов со сниженной функцией почек

Показания	Апиксабан	Ривароксабан	Дабигатран
Профилактика ВТЭО при больших ортопедических операциях на нижних конечностях	Коррекция не требуется — применять стандартную дозу		При КК >30 мл/мин: — в первый день 110 мг перорально — затем 220 мг 1 раз в день
Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии при ФП	2,5 мг 2 раза в сутки ПРИ СОЧЕТАНИИ 2 или более из следующих характеристик: — возраст ≥80 лет — масса тела <60 кг — креатинин сыворотки крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л).	При КК 15–49 доза ривароксана 15 мг 1р/д	При умеренных нарушениях функции почек (КК 30–50 мл) коррекции дозы не требуется.
Лечение ТГВ/ТЭЛА	Коррекция не требуется		

Межлекарственные взаимодействия

Таблица 31. Тактика применения прямых пероральных антикоагулянтов при типичных межлекарственных взаимодействиях. Источник [1]

	Дабигатран			Ривароксабан		Апиксабан	
	>50	30–50	15–30	>80	15–80	Наличие 0-1 особенностей пациента ¹	Наличие 2-3 особенностей пациента
Клиренс креатинина (мл/мин)							
Индуктор гликопротеина Р							
рифампицин	Избегать	Избегать	Избегать	Избегать	Избегать	избегать	избегать
Индуктор гликопротеина Р и сильный индуктор CYP3A4							
карбамазепин				Избегать	Избегать	избегать	избегать
фенитоин				Избегать	Избегать	избегать	избегать
зверобой				Избегать	Избегать	избегать	избегать
Ингибитор гликопротеина Р							
азитромицин							
Ингибитор гликопротеина Р и сильный ингибитор CYP3A4							
кетоконазол (системное применение)	150 мг	ФП: 75 мг ВТЭО: избегать	Избегать	Избегать	Избегать	2,5 мг	избегать
кларитромицин	150 мг	ФП: 75 мг ВТЭО: избегать	Избегать	Избегать	Избегать	2,5 мг	избегать
итраконазол				Избегать	Избегать	2,5 мг	избегать
лопинавир/ритонавир				Избегать	Избегать		
ритонавир				Избегать	Избегать	2,5 мг	избегать

индинавир/ритонавир					Избегать	Избегать		
конаваптан					Избегать	Избегать		
Ингибитор гликопротеина Р и умеренный ингибитор CYP3A4								
верапамил	150 мг		ФП: 150 мг ВТЭО: избегать	избегать	С осторожностью	Избегать		
дронедарон	150 мг		ФП: 75 мг ВТЭО: избегать	Избегать	С осторожностью	Избегать		
дилтиазем					С осторожностью	Избегать		
эритромицин					С осторожностью	Избегать		
Ингибитор гликопротеина Р и слабый ингибитор CYP3A4								
хинидин	150 мг		ФП: 150 мг ВТЭО: избегать	Избегать		С осторожностью		
амиодарон	150 мг		ФП: 150 мг ВТЭО: избегать	Избегать		С осторожностью		
ранолазин						С осторожностью		
фелодипин						С осторожностью		

¹ При выборе режима дозирования апиксабана имеет значение наличие определенных особенностей пациента: 1. Возраст 80 лет и старше; 2. Масса тела 60 кг и менее; 3. Концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). При наличии сочетания двух или более вышеуказанных характеристик пациентам в фибрилляции предсердий показано снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Для проверки на межлекарственные взаимодействия можно воспользоваться интернет-сервисами по проверке на потенциальные межлекарственные взаимодействия, например, Drug Interaction Checker:



https://www.drugs.com/drug_interactions.html

(необходимо принять условия использования сервиса, нажав на кнопку «Accept and continue», последовательно ввести в поле ввода лекарственные препараты, которые назначены пациенту и нажать кнопку проверки на взаимодействия «Check for Interactions»)

Переходы между прямыми пероральными антикоагулянтами и другими антикоагулянтами

Таблица 32. Переходы между прямыми пероральными антикоагулянтами и другими антикоагулянтами. Источники: [1, 44, 49, 50, 51]

Переход		Тактика перехода
С	На	
варфарин	дабигатран	Отменить варфарин и назначить дабигатран, когда МНО снизится <2,0
варфарин	ривароксабан	Отменить варфарин и назначить ривароксабан при снижении МНО ниже нижней границы терапевтического диапазона ¹
варфарин	апиксабан	Отменить варфарин и назначить апиксабан, когда МНО снизится <2,0
НФГ	дабигатран	Назначить дабигатран сразу после прекращения инфузии НФГ
НФГ	ривароксабан	Назначить ривароксабан сразу после прекращения инфузии НФГ
НФГ	апиксабан	Назначить апиксабан сразу после прекращения инфузии НФГ

¹ В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Ксарелто при переходе с варфарина ривароксабан следует назначить после отмены варфарина при МНО <3,0.

Продолжение табл. 32

Переход		Тактика перехода
С	На	
НМГ	дабигатран	Назначить дабигатран за 0–2 ч до очередной запланированной инъекции НМГ (инъекцию НМГ при этом не делать).
НМГ	ривароксабан	Назначить ривароксабан за 0–2 ч до очередной запланированной инъекции НМГ (инъекцию НМГ при этом не делать).
НМГ	апиксабан	Назначить апиксабан вместо очередной инъекции НМГ.
дабигатран	НФГ или НМГ	Отменить дабигатран и назначить парентеральный антикоагулянт: через 12 ч — при КК ≥ 30 мл/мин через 24 ч — при КК < 30 мл/мин
дабигатран	варфарин	См. табл. 23. Переход с прямых пероральных антикоагулянтов на варфарин — стр. 35
ривароксабан	НФГ или НМГ	Назначить парентеральный антикоагулянт вместо очередного приема ривароксабана
ривароксабан	варфарин	См. табл. 23. Переход с прямых пероральных антикоагулянтов на варфарин — стр. 35
апиксабан	НФГ или НМГ	Назначить парентеральный антикоагулянт вместо очередного приема апиксабана
апиксабан	варфарин	См. табл. 23. Переход с прямых пероральных антикоагулянтов на варфарин — стр. 35

Периоперационное ведение

Таблица 33. Оптимальное время последнего приема прямых пероральных антикоагулянтов перед вмешательством. Источник [45]

	Дабигатран		Апиксабан или ривароксабан	
Риск вмешательства	При отсутствии значимого риска кровотечения и/или возможности достижения адекватного местного гемостаза возможно выполнение вмешательства при минимальной равновесной концентрации антикоагулянта (т. е. через 12 ч или 24 ч после последнего приема ПОАК)			
	Низкий риск*	Высокий риск*	Низкий риск*	Высокий риск*
КК ≥80 мл/мин	≥24 ч	≥48 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 50–79 мл/мин	≥36 ч	≥72 ч	≥24 ч	≥48 ч
КК 30–49 мл/мин	≥48 ч	≥96 ч	≥24 ч	≥48 ч

Продолжение табл. 33

	Дабигатран		Апиксабан или ривароксабан	
Риск вмешательства	При отсутствии значимого риска кровотечения и/или возможности достижения адекватного местного гемостаза возможно выполнение вмешательства при минимальной равновесной концентрации антикоагулянта (т. е. через 12 ч или 24 ч после последнего приема ПОАК)			
	Низкий риск*	Высокий риск*	Низкий риск*	Высокий риск*
КК 15–29 мл/мин	Противопоказан		≥36 ч	≥48 ч
КК <15 мл/мин	Противопоказаны в соответствии с инструкцией			
Не требуется терапия «моста» с применением НМГ/НФГ				
Возобновите прием полной дозы ПОАК не ранее чем через 24 ч после вмешательств с низким риском кровотечений и не ранее чем через 48–72 ч после вмешательств с высоким риском кровотечений.				

* См. Приложение 2. Классификация вмешательств по риску кровотечений — стр. 76.

Тактика при развитии кровотечений или при необходимости снижения антикоагулянтного действия прямых пероральных антикоагулянтов

Таблица 34. Тактика ведения пациента при развитии кровотечения на фоне применения прямых пероральных антикоагулянтов. Источник [45]

	Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран)	Ингибиторы фактора Ха (апиксабан или ривароксабан)
Не жизнеугрожающее большое кровотечение	- Уточните время последнего приема антикоагулянта - Обеспечьте местный гемостаз - Восстановление объема потерянной жидкости - Эритроцитарная масса, при необходимости - Тромбоцитарная масса (при уровне тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$ или тромбопатии) - Свежезамороженная плазма в качестве плазмозаменителя, а не в качестве специфического гемостатического средства - Транексамовая кислота в качестве адъювантного средства (1 г в/в, при необходимости возможны повторные инфузии каждые 6 ч) - В особых случаях (коагулопатия или тромбопатия) возможно применение десмопрессина в дозе 0,3 мг/кг в/в кап. (максимальная доза 20 мг)	
	- Оцените время снижения концентрации антикоагулянта в плазме: - Нормальная функция почек — 12–24 ч - КК 50–80 мл/мин — 24–36 ч - КК 30–50 мл/мин — 36–48 ч - КК <30 мл/мин — ≥48 ч - Поддерживайте нормальный темп диуреза - Рассмотрите возможность применения ида-руцизумаба	Снижение уровня антикоагулянта в плазме через 12–24 ч

Продолжение табл. 33

	Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран)	Ингибиторы фактора Ха (апиксабан или ривароксабан)
Жизнеугрожающее кровотечение	- Все вышеописанные меры - Специфический антагонист — идаруцизумаб (Праксбайнд)* - Рекомендуемая доза идаруцизумаба составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). - Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса	- Все вышеописанные меры - Специфический антидот — андексанет альфа (Andexxa)¹: - Болюсное в/в введение в течение 15–30 мин с целевой скоростью введения 30 мг/мин с последующей в/в инфузией в течение 120 мин - Ривароксабан (время последнего приема >7 ч) или апиксабан: 400 мг болюсно, затем инфузия 480 мг со скоростью 4 мг/мин - Ривароксабан (время последнего приема <7 ч или неизвестно) или эноксапарин: 800 мг болюсно, затем инфузия 960 мг со скоростью 8 мг/мин
	Протромбиновый комплекс 50 ЕД/кг. При необходимости возможно дополнительное назначение 25 ЕД/кг	

* идаруцизумаб — это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение дабигатраном, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при:

- экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре;
- жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении [52].

У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание.

Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях:

- возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или
- пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания.

¹ Не зарегистрирован в России. Одобрен Food and Drug Administration в 2018 г.

Ситуационная задача № 3

Пациент 70 лет поступил с жалобами на отечность левой голени. Со слов больного заболел 8 дней назад, когда появился нарастающий отек левой голени, распирающая боль. В анамнезе 5 лет назад острый флеботромбоз глубоких вен правой голени, подколенной вены справа, 3 года назад острый тромбоз глубоких вен левой голени и бедра с флотацией верхушки тромба в верхней трети поверхностной вены бедра. Наблюдается хирургом поликлиники, принимает ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в день.

В течение 5 дней до настоящей госпитализации самостоятельно стал принимать Детралекс, троксевазиновую мазь местно, постоянное ношение компрессионных чулок, при этом боль уменьшилась.

По данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования у пациента УЗ признаки тромбоза глубоких вен бедра и голени, с наличием флотирующей верхушкой тромба вероятнее всего не менее 20 мм (полностью оценить невозможно, так как в Гунтеровом канале тромб локации не доступен).

Пациенту проведены генетические исследования:

VKORC1 G/A

CYP2C9*2 C/C

CYP2C9*3 A/C

FII G/G

FV(Leiden) G/G

PAI1 5G/5G

В стационаре пациенту назначена следующая лекарственная терапия: диклофенак свечи 50 мг 1 раз в сут ректально в 22 часа, эноксапарин 100 мг 2 раза в сут подкожно с последующим переходом на варфарин, эналапарил 5 мг 2 раза в сут перорально, омега-3 20 мг 1 раз в сут перорально, индапамид 1,5 мг 1 раз в сут перорально утром.

Антропометрические данные пациента: рост 172 см, вес 86 кг.

Дополнительные сведения: пациент курит более 30 лет, не имеет заболеваний печени, исходное МНО 1,12.

Контрольные вопросы

1. Какое показание для антикоагулянтной терапии имеется у пациента?

2. Рассчитайте поддерживающую дозу варфарина с использованием информации о генотипе пациента.

3. Оцените безопасность лекарственной терапии с позиции наличия потенциальных межлекарственных взаимодействий (используйте онлайн-сервисы для проверки на межлекарственные взаимодействия).

Глава 4. Парентеральные антикоагулянты

Нефракционированный гепарин

Мероприятия перед назначением нефракционированного гепарина

- Убедиться в отсутствии противопоказаний:
 - Документированная гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе (при применении гепарина натрия или низкомолекулярных гепаринов).
 - Активное кровотечение.
- Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов (для исключения анемии, тромбоцитопении).
- Определить исходное АЧТВ.

Мониторинг во время применения нефракционированного гепарина

- При применении НФГ для профилактики ВТЭО контроль АЧТВ не требуется.
- При применении в/в инфузии НФГ для лечения ТГВ/ТЭЛА необходимо корректировать скорость инфузии согласно протоколу (табл. 36 — стр. 52).

Коррекция при нарушении функции почек/печени

Не требуется коррекция дозы при нарушении функции печени и/или почек.

Особенности дозирования нефракционированного гепарина

Таблица 35. Режим дозирования нефракционированного гепарина в зависимости от показания

Показание	Режим дозирования	Примечания
Профилактика ВТЭО	5000 МЕ каждые 8-12 ч п/к ИЛИ 7500 МЕ каждые 12 ч п/к	Рутинный коагулологический контроль не требуется
Лечение ТГВ/ТЭЛА	80 МЕ/кг в/в болюсно, затем непрерывная инфузия 18 МЕ/кг/ч ИЛИ 5000 МЕ в/в болюсно, затем непрерывная инфузия 1300 МЕ/ч ИЛИ 250 МЕ/кг (или 17500 МЕ) п/к, затем 250 МЕ/кг каждые 12 ч п/к	табл. 36. Мониторинг АЧТВ и коррекция скорости инфузии при лечении ТГВ и (или) ТЭЛА — стр. 52

Таблица 36. Мониторинг АЧТВ и коррекция скорости инфузии при лечении ТГВ и (или) ТЭЛА

АЧТВ	Изменение режима дозирования
<35 сек	80 МЕ/кг в/в болюсно увеличить скорость инфузии на 4 МЕ/кг/ч
35-45 сек	40 МЕ/кг в/в болюсно увеличить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/ч
46–70 сек	Не изменять скорость инфузии
71–90 сек	Уменьшить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/ч
>90 сек	Прервать инфузию на 1 час, затем возобновить, снизив прежнюю скорость на 3 МЕ/кг/час

Низкомолекулярные гепарины

Мероприятия перед назначением низкомолекулярных гепаринов

- Убедиться в отсутствии противопоказаний:
 - документированная гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе (при применении гепарина натрия или низкомолекулярных гепаринов);
 - активное кровотечение.

- Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов (для исключения анемии, тромбоцитопении).
- Коагулограмма для оценки функции системы гемостаза.
- Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта (см. Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта — стр. 75).

Мониторинг во время применения низкомолекулярных гепаринов

Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов (для исключения анемии, тромбоцитопении).

Биохимический анализ крови. При значимом изменении концентрации сывороточного креатинина — повторный расчет клиренса креатинина и коррекция режима дозирования НМГ (см. Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта — стр. 75).

Коррекция режима дозирования низкомолекулярных гепаринов при нарушении функции почек/печени

Таблица 37. Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов при нарушении функции почек (КК менее 30 мл/мин)

	эноксапарин (Клексан)	надропарин (Фраксипарин)
При профилактике ВТЭО	20 мг каждые 24 ч п/к	Противопоказан
При лечении ВТЭО	1 мг/кг каждые 24 ч п/к	Противопоказан

Особенности дозирования низкомолекулярных гепаринов

Таблица 38. Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов в зависимости от показания

Клинический сценарий	эноксапарин (Клексан)	Надропарин (Фраксипарин)
Профилактика ВТЭО		
Стандартная профилактическая доза	40 мг 1 раз в сутки п/к	0,3-0,6 мл 1 раз в сутки.

Продолжение табл. 38

Клинический сценарий	эноксапарин (Клексан)	Надропарин (Фраксипарин)
«Большие» ортопедические вмешательства (эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, перелом шейки бедра)	40 мг 1 раз в сутки п/к, с введением первой дозы за 12 ч до хирургического вмешательства, или в дозе 30 мг 2 раза в сутки с началом введения через 12–24 ч после операции.	
Пациенты, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний	40 мг 1 раз в сутки п/к	
Хирургические пациенты, нуждающиеся в фармакопрофилактике ВТЭО	40 мг 1 раз в сутки п/к. Первую инъекцию следует сделать за 2 ч до хирургического вмешательства. Длительность лечения в среднем составляет 7–10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии и пациент не перейдет на амбулаторный режим.	
Лечение ВТЭО		
ТГВ и/или ТЭЛА	1 мг/кг каждые 12 часов п/к или 1,5 мг/кг 1 раз в день п/к	0,1 мл/10 кг веса каждые 12 часов п/к
Терапия «моста» (bridge-терапия) — проводится при временной невозможности приема пероральных антикоагулянтов (например, в периоперационный период)		
	Применяется такой же режим, как при лечении ВТЭО	

Фондапаринукс

Мероприятия перед назначением фондапаринукса

- Убедиться в отсутствии противопоказаний:
 - активное кровотечение;
 - тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).
- Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов и гемоглобина (для исключения анемии, тромбоцитопении).

- Коагулограмма для оценки функции системы гемостаза.
- Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта (см. Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта — стр. 75)

Мониторинг во время применения фондапаринукса

- Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов и гемоглобина (для исключения анемии, тромбоцитопении).
- Биохимический анализ крови. При значимом изменении концентрации сывороточного креатинина — повторный расчет клиренса креатинина и коррекция режима дозирования (см. Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта — стр. 75).

Особенности дозирования фондапаринукса

Таблица 39. Режим дозирования фондапаринукса в зависимости от показания и массы тела

Масса тела	Лечение ТГВ/ТЭЛА	Профилактика ВТЭО
< 50 кг	5 мг п/к 1 р/д	2,5 мг п/к 1 р/д
50-100 кг	7,5 мг п/к 1 р/д	2,5 мг п/к 1 р/д
> 100 кг	10 мг п/к 1 р/д	2,5 мг п/к 1 р/д

Ситуационная задача № 4

Пациентка 73 лет с раком шейки матки T4N1M1 IV стадии (метастазы в парааортальные лимфатические узлы, легкие, плевру), состоянием в процессе паллиативной химиотерапии госпитализирована в связи с развитием двустороннего тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Сопутствующие заболевания: 1) Гипертоническая болезнь II стадии, степень 3, риск 3. НК 0. 2) Сахарный диабет, 2 типа. Целевой уровень HbA1c менее 8,0 %. 3) Язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки, обострение. 4) Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Вес пациентки 63 кг.

В биохимическом анализе крови: Креатинин 159 мкмоль/л

Контрольные вопросы

1. Рассчитайте клиренс креатинина.
2. Какой антикоагулянт целесообразно выбрать для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентки с активным раком, получающей паллиативную химиотерапию.
3. Выберите оптимальный режим дозирования антикоагулянта с учетом показания и нарушения функции почек.

Заключение

При написании учебного пособия авторы ставили перед собой задачу описать научно-обоснованные подходы к эффективному и безопасному применению антикоагулянтов в реальной клинической практике, включив сложные клинические ситуации, возникающие при назначении антикоагулянтов. Справочный характер учебного пособия, использованные алгоритмы и калькуляторы призваны максимально сэкономить время врача-клинициста, сделав информацию удобной для практического применения.

Крайне важной задачей авторам видится поддержание учебного пособия в актуальном состоянии в соответствии с действующими международными и национальными клиническими руководствами. Согласно анализу, проведенному в 2001 г., 50 % знаний, содержащихся в клинических руководствах, устаревают за 5,8 лет, а 90 % руководств актуальны, в среднем, в течение 3,6 лет [16]. В связи с этим мы планируем ежегодно обновлять и дополнять научно обоснованные материалы, использованные в учебном пособии.

Говоря о перспективах развития безопасной клинической практики при применении антикоагулянтов, трудно переоценить роль информационных технологий в эффективном внедрении научных знаний в клиническую практику, учитывая их экспоненциальный рост в объемах и стремительный «оборот». Системы поддержки принятия решений (СППР) являются весьма перспективным способом представления клиницисту «нужных знаний в нужное время и в нужной форме». В литературе описано использование СППР как для повышения приверженности рекомендациям по назначению антикоагулянтов, так и для анализа отклонений от рекомендованного лечения. Например, с помощью СППР «Atrial Fibrillation Decision Support Tool», предназначенной для оценки риска тромбоза и кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий, выявлены отклонения от рекомендаций по назначению антикоагулянтов у 45 % женщин и 39 % мужчин [17].

Karlsson et al. продемонстрировали повышение приверженности врачей рекомендациям по назначению антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий с 70 до 80 % ($p < 0,05$)

после внедрения СППР [18]. В исследовании Maynard et al. СППР способствовала повышению приверженности врачей протоколу назначения варфарина у пациентов с ТГВ с 70 % до 96 % ($p < 0,05$) [19]. Увеличение до 90,6 % охвата профилактикой внутригоспитальных ВТЭО описано при внедрении СППР Advanced electronic alerts (eAlerts), которая автоматически формирует напоминание о необходимости тромбопрофилактики после внесения данных в электронную историю болезни [20]. Описана отечественная СППР по профилактике внутригоспитальных ВТЭО, внедрение которой в совокупности с организационными мероприятиями привело к увеличению охвата пациентов тромбопрофилактикой с 15 до 80 % ($p < 0,0001$) и достоверному сокращению частоты внутригоспитальных ВТЭО [21]. Кроме того, существует большое количество как отечественных, так и зарубежных интернет ресурсов, которые используют калькуляторы, шкалы риска, рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии. Примером может служить «Советник по тромбозам» (Thrombosis advisor, <https://www.thrombosisadvisor.com/en/professionals>).

В представленном учебном пособии рассмотрены вопросы эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, венозными тромбозомболическими осложнениями, протезами клапанов сердца. Представлены клинические рекомендации по использованию прямых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана, ривароксабана и апиксабана — как для лечения эпизодов острого венозного тромбоза, так и на этапе длительного лечения фибрилляции предсердий. Подробно рассмотрена проблема определения оптимальной продолжительности антикоагулянтной терапии и факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительного лечения.

Как известно, антикоагулянты относятся к лекарственным препаратам «высокого риска», применение которых сопряжено с большим количеством ошибок и (или) НЛР. Титрование антикоагулянтов в узком терапевтическом диапазоне иногда оказывается трудной задачей даже для самых опытных врачей. При применении антикоагулянтов крайне важна обеспечить приверженность пациентов к лечению. Несмотря на многолетний практический опыт применения варфарина и существующие алгоритмы терапии, при наличии абсолютных показаний варфарин получает не более половины пациентов.

Лучшему усвоению материала, представленного в учебном пособии, способствуют не только ситуационные задачи, тестовый контроль и организация материала в виде взаимосвязанных таблиц, но и имеющиеся ссылки на интерактивные инструменты в интернете в виде QR-кодов, позволяющих читателю мгновенно получать доступ к интерактивным инструментам со смартфона.

Авторский коллектив пособия продолжает работу по поиску новых методов обеспечения безопасной и эффективной лекарственной терапии и с благодарностью примет все замечания и предложения читателей¹.

Тестовый контроль

Инструкция: На каждый вопрос может быть 1 или несколько ответов. Следует выбрать все правильные ответы.

1. Выберите все прямые оральные антикоагулянты.

- А. далтепарин (Фрагмин)
- Б. дабигатран (Прадакса)
- В. эноксапарин (Клексан)
- Г. апиксабан (Эликвис)
- Д. варфарин
- Е. надропарин (Фраксипарин)
- Ж. клопидогрел (Плавикс)
- З. ривароксабан (Ксарелто)

2. Выберите оральные антикоагулянты непрямого действия.

- А. дабигатран (Прадакса)
- Б. эноксапарин (Клексан)
- В. апиксабан (Эликвис)
- Г. варфарин
- Д. клопидогрел (Плавикс)
- Е. ривароксабан (Ксарелто)
- Д. далтепарин (Фрагмин)

3. Выберите лабораторные исследования, которые входят в необходимый минимум лабораторных исследований, которые необходимо выполнить перед назначением антикоагулянтов.

- А. Анализ крови на наличие НТТ-антител
- Б. Общий (клинический) анализ крови
- В. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин)
- Г. Коагулограмма
- Д. Анализ анти-Ха активности плазмы

¹ Электронные письма направлять по адресу vitotd@yandex.ru Отделёнову Виталию Александровичу

4. Как часто необходимо рассчитывать клиренс креатинина при применении варфарина для вторичной профилактики тромбоза глубоких вен?

- А. 1 раз в 7 дней
- Б. 1 раз в месяц
- В. 1 раз в 3 мес
- Г. Регулярный контроль клиренса креатинина не требуется.

5. Какие из перечисленных сведений лечащий врач должен документировать в дневниковой записи в первый день назначения антикоагулянта в соответствии с действующим регламентом применения антикоагулянтов?

- А. Показание к назначению.
- Б. Время последнего приема антикоагулянта (если пациент принимал антикоагулянт ранее).
- В. Количество эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина.
- Г. Риск кровотечения.
- Д. Клиренс креатинина.
- Е. Противопоказания (при наличии).

6. Как часто необходимо назначать биохимическое исследование крови с получением уровня сывороточного креатинина и расчетом клиренса креатинина у пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий и клиренсом креатинина 44 мл/мин, получающего ривароксабан (Ксарелто) 15 мг 1 раз в сутки.

- А. 1 раз в месяц
- Б. 1 раза в 3 мес
- В. 1 раза в 4 мес
- Г. 1 раз в 6 мес

7. Какую информацию о назначении антикоагулянта следует указать в листе назначений?

- А. АТХ-код
- Б. торговое наименование
- В. срок годности
- Г. разовая доза
- Д. форма выпуска
- Е. кратность применения;
- Ж. путь введения.

8. Как часто следует контролировать уровень тромбоцитов в общем (клиническом) анализе крови при применении низко-молекулярных гепаринов?

- А. Через день
- Б. 1 раз в 7 дней
- В. 1 раз в 10 дней
- Г. Регулярный контроль не требуется

9. Рекомендуемое время приема варфарина в соответствии с СОП применения антикоагулянтов.

- А. До 10:00 во время приема пищи
- Б. С 12:00 до 13:00
- В. С 17:00 до 18:00
- Г. Перед сном

10. В каком документе истории болезни необходимо указать терапевтический диапазон МНО при применении варфарина в соответствии с СОП применения антикоагулянтов?

- А. В листе назначений
- Б. В дневнике наблюдения в первый день назначения варфарина
- В. В выписном эпикризе в списке рекомендованной лекарственной терапии
- Г. В этапном эпикризе

11. Укажите допустимые концентрации раствора НФГ для применения в виде непрерывной в/в инфузии в соответствии с СОП применения антикоагулянтов.

- А. Можно использовать любые концентрации раствора НФГ при условии обеспечения коррекции скорости инфузии по протоколу
- Б. Только 50 000 МЕ/50 мл
- В. Только 25000 МЕ/50 мл

12. Какую информацию о назначенном антикоагулянте следует указать в выписном эпикризе в списке рекомендованной лекарственной терапии?

- А. Название препарата
- Б. Разовую дозу
- В. Суточную дозу
- Г. Недельную дозу

- Д. Длительность применения
- Е. Кратность применения
- Ж. Фармацевтическую компанию-производитель лекарственного средства
- З. Путь введения

13. Выберите недопустимые дозы антикоагулянтов в соответствии с инструкциями по медицинскому применению при применении для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий:

- А. дабигатран 150 мг 2 раза в сутки
- Б. дабигатран 300 мг 1 раз в день
- В. ривароксабан 20 мг 2 раза в сутки
- Г. ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки
- Д. апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки
- Е. апиксабан 5 мг 1 раз в сутки

14. Выберите недопустимые дозы антикоагулянтов в соответствии с инструкциями по медицинскому применению при применении для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочной артерии:

- А. дабигатран 150 мг 2 раза в сутки
- Б. дабигатран 300 мг 1 раз в сутки
- В. дабигатран 110 мг 2 раза в сутки
- Г. ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, затем по 20 мг 1 раз в сутки
- Д. ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки
- Е. апиксабан 5 мг 1 раз в сутки
- Ж. апиксабан 5 мг 2 раза в сутки
- З. апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки
- И. апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки

15. Для оценки целесообразности применения оральных антикоагулянтов для профилактики ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий целесообразно использовать шкалу:

- А. SCORE
- Б. HAS-BLED
- В. CHADS2

- Г. CHA2DS2-VASc
- Д. GRACE

16. Применение комбинации статинов и антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К приводит к:

- А. Повышению риска кровотечений
- Б. Снижению эффективности действия антагонистов витамина К
- В. Повышению риска развития рабдомиолиза
- Г. Снижению эффективности статинов
- Д. Повышению эффективности статинов

17. Преимущества новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином при неклапанной фибрилляции предсердий заключаются в:

- А. Предсказуемом антикоагулянтном эффекте без необходимости постоянного контроля за показателями свертываемости крови
- Б. Меньшей степени взаимодействия с лекарственными средствами
- В. Меньшей степени взаимодействия с пищевыми продуктами
- Г. Лучшем соотношении эффективности и безопасности

18. Дабигатрана этексилат не рекомендуется как альтернатива варфарину для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий при:

- А. Тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Б. Заболеваниях печени со снижением образования факторов свертывания крови
- В. Перенесенном инсульте в течение предшествующих 14 дней
- Г. Перенесенном инсульте с большим очагом поражения в предшествующие 6 месяцев

19. Доза дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в сутки может быть рекомендована для профилактики инсульта и артериальных тромбозов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий при условиях:

- А. Умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–49 мл/мин)
- Б. Возраста ≥ 80 лет

В. Одновременного приема препаратов, вступающих в лекарственное взаимодействие (например, верапамила, кордарона)

Г. Высокого риска кровотечения (количество баллов по шкале HAS-BLED $\geq$ 3)

20. Ривароксабан противопоказан для профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий как альтернатива варфарину при:

А. Тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 15 мл/мин)

Б. Заболеваниях печени со снижением образования факторов свертывания крови

В. Инвалидизирующем инсульте в течение ближайших 3 месяцев

Г. Транзиторной ишемической атаке в ближайшие 3 суток

21. В качестве начальной терапии антикоагулянтом у больных с острыми венозными тромбоэмболиями (тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии) можно применять:

А. Дабигатран

Б. Варфарин

В. Ривароксабан

Г. Аписабан

Д. Эдоксабан

22. В качестве начальной тактики применения нефракционированного гепарина применяется схема:

А. 80 Ед/кг болюсом, затем инфузия со скоростью 18 Ед на 1 кг массы тела в час

Б. 40 Ед/кг болюсом, затем инфузия со скоростью 16 Ед на 1 кг массы тела в час

В. 20 Ед/кг болюсом, затем инфузия со скоростью 12 Ед на 1 кг массы тела в час

Г. 20 Ед/кг болюсом, затем инфузия со скоростью 12 Ед на 1 кг массы тела в час

Д. 10 Ед/кг болюсом, затем инфузия со скоростью 12 Ед на 1 кг массы тела в час

23. При использовании терапевтических доз гепарина его противосвертывающее действие обычно оценивают с помощью определения:

А. Международного нормализованного отношения

Б. Активированное время свертывания

В. Времени кровотечения

Г. Активированного частичного тромбопластинового времени

Д. Протромбинового времени

24. При использовании более высоких доз (200—400 ЕД/кг) гепарина, которые применяют при выполнении чрескожных вмешательств на коронарных артериях, его противосвертывающее действие оценивают с помощью:

А. Международного нормализованного отношения

Б. Активированного времени свертывания

В. Времени кровотечения

Г. Активированного частичного тромбопластинового времени

Д. Протромбинового времени

25. При использовании более высоких доз (200—400 ЕД/кг) гепарина, которые применяют при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения, его противосвертывающее действие оценивают с помощью:

А. Международного нормализованного отношения

Б. Активированного времени свертывания

В. Времени кровотечения

Г. Активированного частичного тромбопластинового времени

Д. Протромбинового времени

26. К специфическим антидотам нефракционированного гепарина относят:

А. Свежзамороженную плазму

Б. Тромбоцитарную массу

В. Протамин сульфат

Г. Витамин К

Д. Активированный концентрат протромбинового комплекса

27. Биодоступность низкомолекулярного гепарина после подкожного введения составляет:

А. около 10 %

Б. около 50 %

В. около 70 %

- Г. около 90 %
- Д. 100 %

28. Период полувыведения низкомолекулярного гепарина после подкожного введения достигает:

- А. 1–2 ч
- Б. 2–4 ч
- В. 3–6 ч
- Г. 6–12 ч
- Д. 12–18 ч

29. Время полувыведения низкомолекулярного гепарина:

- А. Не зависит от дозы препарата, вводимой подкожно
- Б. Зависит от дозы препарата, вводимой подкожно, при использовании низких доз
- В. Зависит от дозы препарата, вводимой подкожно, при использовании высоких доз
- Г. Зависит от дозы препарата, вводимой подкожно, при использовании средних доз
- Д. Зависит от дозы препарата, вводимой подкожно, при использовании любых доз

30. Время полувыведения низкомолекулярного гепарина у больных с почечной недостаточностью:

- А. Уменьшается
- Б. Увеличивается
- В. Не изменяется
- Г. В ранний период после введения увеличивается, а затем уменьшается
- Д. В ранний период после введения снижается, а затем увеличивается

31. После подкожного введения низкомолекулярного гепарина максимум анти-Ха-активности достигается через:

- А. 30–60 мин
- Б. 1–2 ч
- В. 2–3 ч
- Г. 3–5 ч
- Д. 5–7 ч

32. Низкомолекулярный гепарин с терапевтической целью для лечения тромбозмболических осложнений применяют в виде:

- А. Постоянных доз, вводимых подкожно
- Б. Длительного внутривенного введения
- В. Подкожного введения доз, подобранных с учетом массы тела больного
- Г. Внутримышечных инъекций
- Д. Подкожного введения доз, подобранных с учетом роста больного

33. В случае необходимости лабораторного контроля за противосвертывающим действием низкомолекулярного гепарина следует использовать определение:

- А. Анти-Ха-активности
- Б. МНО
- В. Времени свертывания
- Г. Протромбинового времени
- Д. Активированного частичного тромбопластинового времени

34. При использовании эноксапарина 2 раза в сутки с целью лечения венозных тромбозмболий приемлемым считается максимальный уровень анти-Ха-активности, составляющий:

- А. 0,2–0,4 ед/мл
- Б. 0,6–1,0 ед/мл
- В. 1,0–2,0 ед/мл
- Г. 3,0–4,0 ед/мл
- Д. 4,0–5,0 ед/мл

35. Основной путь элиминации низкомолекулярного гепарина — это:

- А. Печеночный
- Б. Почечный
- В. Смешанный печеночный и почечный в соотношении 1:1
- Г. Смешанный печеночный и почечный в соотношении 1:2
- Д. Смешанный печеночный и почечный в соотношении 1:3

36. В случае необходимости использования антикоагулянтов с терапевтической целью у больных с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) может считаться обоснованным применение:

- А. Антагонистов витамина К
- Б. Низкомолекулярного гепарина в стандартной дозе
- В. Дабигатрана 75 мг 2 раза в сутки
- Г. Нефракционированного гепарина
- Д. Дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки

37. Назначение ривароксабана противопоказано при снижении скорости клубочковой фильтрации менее:

- А. 60 мл/мин
- Б. 50 мл/мин
- В. 40 мл/мл
- Г. 30 мл/мин
- Д. 15 мл/мин

38. Необходимость снижения дозы ривароксабана следует учитывать при снижении клиренса креатинина менее:

- А. 90 мл/мин
- Б. 80 мл/мин
- В. 70 мл/мин
- Г. 60 мл/мин
- Д. 50 мл/мин

39. При снижении скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин доза ривароксабана должна быть:

- А. 20 мг 1 раз в сутки
- Б. 15 мг 1 раз в сутки
- В. 5 мг 2 раза в сутки
- Г. 2,5 мг 2 раза в сутки
- Д. 2,5 мг 1 раз в сутки

40. У больных с клиренсом креатинина 60 мл/мин или менее, которые принимают новые пероральные антикоагулянты, функцию почек следует оценивать:

- А. 1 раз в 2 года
- Б. 1 раз в год
- В. 1 раз в 6 мес
- Г. 1 раз в 3 мес
- Д. 1 раз в месяц

41. Для нейтрализации действия гепарина, вводимого подкожно, протамин сульфат требуется вводить:

- А. болюсом однократно
- Б. в виде длительной инфузии
- В. болюсом один или два раза
- Г. болюсом 3 раза с интервалом 2 ч
- Д. болюсом 3 раза с интервалом 3 ч

42. Для оценки эффективности устранения действия гепарина с помощью введения протамин сульфата следует использовать:

- А. Протромбиновое время
- Б. Время кровотечения
- В. Международное нормализованное отношение
- Г. Время свертывания крови
- Д. Активированное частичное тромбопластиновое время

43. В случае предполагаемого хирургического вмешательства у больного, принимающего новый пероральный антикоагулянт, оптимальная тактика состоит:

- А. В продолжении приема антикоагулянта в период выполнения вмешательства
- Б. В длительном прекращении приема препарата в период выполнения вмешательства
- В. Во временном прекращении приема препарата и переводе больного на введение низкомолекулярного гепарина
- Г. Во временном прекращении приема антикоагулянта в период выполнения вмешательства с возобновлением его приема в случае отсутствия риска развития кровотечения
- Д. В отмене антикоагулянтов и переводе больного на прием антиагрегантов

44. Перед выполнением вмешательств с небольшим риском развития кровотечений при нормальной функции почек рекомендуют прекратить прием нового перорального антикоагулянта:

- А. За 2 ч до выполнения планового вмешательства
- Б. За 6 ч до выполнения планового вмешательства
- В. За 12 ч до выполнения планового вмешательства
- Г. За 24 ч до выполнения планового вмешательства
- Д. За 48 ч до выполнения планового вмешательства

45. Перед выполнением вмешательств с риском развития тяжелых кровотечений у больных с нормальной функцией почек рекомендуют прекращать прием нового перорального антикоагулянта:

- А. За 2 ч до выполнения планового вмешательства
- Б. За 6 ч до выполнения планового вмешательства
- В. За 12 ч до выполнения планового вмешательства
- Г. За 24 ч до выполнения планового вмешательства
- Д. За 48 ч до выполнения планового вмешательства

46. Решение вопроса о продолжении приема пероральных антикоагулянтов в случае развития ишемического инсульта в основном зависит:

- А. От пола больного
- Б. От возраста больного
- В. От расовой принадлежности
- Г. От размера инфаркта мозга
- Д. От функции почек

47. После восстановления синусового ритма с помощью кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий независимо от риска развития инсульта или эмболий в сосуды большого круга кровообращения рекомендуется продолжить прием антикоагулянтов в течение не менее:

- А. 1 недели
- Б. 2 недель
- В. 3 недель
- Г. 4 недель
- Д. 8 недель

48. В случае развития фибрилляции предсердий на фоне приема пероральных антикоагулянтов выполнение кардиоверсии без периода приема антикоагулянтов в течение 3 недель возможно после подтверждения:

- А. Нормальной функции почек
- Б. Нормального уровня гемоглобина
- В. Высокой степени соблюдения предписанного режима терапии в течение предшествующих 3 недель до развития пароксизма фибрилляции предсердий
- Г. Нормальных когнитивных функций
- Д. Отсутствия в анамнезе инсульта

49. Различия в ответной реакции на терапию варфарином обусловлены полиморфизмом гена, кодирующего изофермент цитохрома P450:

- А. CYP2C9
- Б. CYP3A4
- В. CYP2D6
- Г. CYP3A5
- Д. CYP2C19

50. Для оценки риска развития кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий рекомендуется применять шкалу:

- А. GRACE
- Б. CHA2DS2-VASc
- В. HAS-BLED
- Г. SCORE
- Д. CHADS2

51. Для оценки целесообразности применения оральных антикоагулянтов для профилактики ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий целесообразно использовать шкалу:

- А. SCORE
- Б. HAS-BLED
- В. CHADS2
- Г. CHA2DS2-VASc
- Д. GRACE

52. Шкала CHA2DS2-VASc используется для:

А. Оценки риска системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий и целесообразности использования оральных антикоагулянтов

Б. Для оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих оральные антикоагулянты

В. Оценки риска развития амиодаронового поражения легких у пациентов с фибрилляцией предсердий

Г. Оценки риска декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий

53. Для профилактики системной эмболии у пациента с клапанной фибрилляцией предсердий должен быть назначен:

- А. Варфарин

- Б. Дабигатран
- В. Ривароксабан
- Г. Аписабан
- Д. Вессел Дуэ Ф

54. Для профилактики системной эмболии у пациента после протезирования клапанов сердца необходимо назначить:

- А. Варфарин
- Б. Дабигатран
- В. Ривароксабан
- Г. Аписабан
- Д. Эдоксабан

55. Обязательно принимать с едой следует оральный антикоагулянт:

- А. Варфарин
- Б. Дабигатран
- В. Ривароксабан
- Г. Аписабан
- Д. Фенилин

56. Из всех оральных антикоагулянтов в большей степени элиминируется почками:

- А. Варфарин
- Б. Дабигатран
- В. Ривароксабан
- Г. Аписабан
- Д. Эдоксабан

57. Оральный антикоагулянт является пролекарством:

- А. Варфарин
- Б. Дабигатран
- В. Ривароксабан
- Г. Аписабан
- Д. Эдоксабан

58. Требуется подбора дозы и контроля МНО оральный антикоагулянт:

- А. Варфарин
- Б. Дабигатран
- В. Ривароксабан

- Г. Аписабан
- Д. Эдоксабан

59. Некрозы кожи в первые дни приема является специфической неблагоприятной побочной реакцией при применении:

- А. Эноксапарина
- Б. Фондапаринукса
- В. Варфарина
- Г. Дабигатрана
- Д. Аписабана

60. Некрозы кожи как неблагоприятная побочная реакция при применении антагонистов витамина К связана с:

- А. Блокадой синтеза II фактор
- Б. Блокадой синтеза VII фактора
- В. Блокадой синтеза IX фактора
- Г. Блокадой синтеза X фактор
- Д. Блокадой синтеза протеинов С и S

Эталонные ответы

№ теста	1	2	3	4	5	6	7	8
Ответ	БГЗ	Г	БВГ	Г	АБГДЕ	В	БГЕЖ	Б

№ теста	9	10	11	12	13	14	15	16
Ответ	В	БВ	Б	АБДЕЗ	БВЕ	БВДЕ	Г	А

№ теста	17	18	19	20	21	22	23	24
Ответ	АБВГ	АБВГ	АБВГ	АБВГ	ВГ	А	Г	Б

№ теста	25	26	27	28	29	30	31	32
Ответ	Б	В	Г	Г	А	Б	Г	В

№ теста	33	34	35	36	37	38	39	40
Ответ	А	Б	Б	Г	Д	Д	Б	В

№ теста	41	42	43	44	45	46	47	48
Ответ	Б	Г	Г	Г	Д	Г	Г	В

№ теста	49	50	51	52	53	54	55	56
Ответ	А	В	Г	А	А	А	В	Б

№ теста	57	58	59	60
Ответ	Б	А	В	Д

Ответы на вопросы ситуационной задачи № 1

1. Для оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий используется шкала CHA₂DS₂-VASc. У данного пациента 6 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc — годовой риск ишемического инсульта (без применения АК) составляет 9,8%.

2. Для оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий может быть использована шкала HAS-BLED. У данного пациента 2-3 балла по шкале HAS-BLED (в зависимости от времени оценки риска — при поступлении имеется фактор риска артериальной гипертензии систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.), что соответствует риску значительного кровотечения в течение года 1,88–3,74% и 0,6–0,7 внутримозговых кровотечений на 100 пациенто-лет.

3. У данного пациента имеется абсолютное показание для назначения антикоагулянтной терапии: профилактика ишемического инсульта и (или) системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

4. Пациенту показана длительная (постоянная) антикоагулянтная терапия без определенного срока окончания.

5. Целесообразно назначить один из ПОАК.

Ответы на вопросы ситуационной задачи № 2

1. Профилактика ишемического инсульта и (или) системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

2. 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc — годовой риск ишемического инсульта (без применения АК) составляет 2,2%. 1 балл по шкале HAS-BLED, что соответствует риску значительного кровотечения в течение года 1.02%.

3. В качестве антикоагулянта целесообразно выбрать варфарин — препарат выбора у пациентов, получающих программный гемодиализ.

Ответы на вопросы ситуационной задачи № 3

1. Ресидивирующий тромбоз глубоких вен нижней конечности.

2. Расчетная поддерживающая доза варфарина (по алгоритму Gage — <http://www.warfarindosing.org/>) — 3,5 мг/день. Ожидаемая поддерживающая доза варфарина с учетом генотипов VKORC1, CYP2C9 по таблице из инструкции по медицинскому применению — 3,0–4,0 мг

3. При проверке списка назначенных пациенту лекарственных препаратов на взаимодействия лекарств с применением интерактивного сервиса Drug Interaction Checker (drugs.com) выявлено 1 потенциальное взаимодействие высокого клинического значения (категория Major) между варфарином и диклофенаком, которое клинически выражается в повышении риска кровотечения (в большинстве клинических ситуаций целесообразно избегать совместный прием антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных средств).

Ответы на вопросы ситуационной задачи № 4

1. Расчетный клиренс креатинина (по формуле Кокрофта-Голта): 27,6 мл/мин (для расчета использованы следующие значения: возраст 73 года, вес 63 кг, сывороточный креатинин 159 мкмоль/л).

2. Предпочтительный антикоагулянт у пациентов с активным раком при лечении тромбоза глубоких вен — низкомолекулярные гепарины. При невозможности применения низкомолекулярных гепаринов пероральный антикоагулянт выбора — варфарин.

3. Учитывая значимое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) требуется коррекция режима дозирования НМГ. При применении эноксапарина (Клексан) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению режим дозирования при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин составляет 1 мг/кг 1 раз в сутки. Дозу варфарина следует подбирать по МНО.

Приложения

Приложение 1. Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта

Для расчета клиренса креатинина следует применить формулу Кокрофта-Голта:

$$\text{Для мужчин} \quad \text{КК} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{72 \times \text{креатинин}} \quad \text{Для женщин} \quad \text{КК} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес} \times 0,85}{72 \times \text{креатинин}}$$

КК — расчетный клиренс креатинина (мл/мин);

возраст — возраст пациента (годы);

вес — вес пациента (кг);

креатинин — концентрация сывороточного креатинина в мкмоль/л.

Например, для пациентки 87 лет весом 56 кг и креатинином сыворотки 117 мкмоль/л следует использовать формулу для женщин и привести следующие расчеты:

$$1. 140 \times \text{возраст} = 140 - 87 = 53$$

$$2. 88 \times 53 \times \text{вес} \times 0,85 = 88 \times 53 \times 56 \times 0,85 = 222006,4$$

$$3. 72 \times \text{креатинин} = 72 \times 117 = 8424.$$

Полученный числитель (2 шаг) делим на знаменатель (3 шаг): $222006,4 \div 8424 = 26,35$ мл/мин.

Для расчета клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта можно воспользоваться онлайн-калькуляторами и мобильными приложениями:

Онлайн-калькулятор



<https://medicalc.ru/otsenkaklirensakreatinina>

Приложение MDCalc (Android)

в приложении необходимо выбрать калькулятор «Creatinine clearance»



Приложение MDCalc (iOS)

в приложении необходимо выбрать калькулятор «Creatinine clearance»

Приложение 2. Классификация вмешательств по риску кровотечений

Минимальный риск кровотечений (клинически незначимый)
Незначительные стоматологические процедуры (экстракция 1–2 зубов, периодонтальная хирургия, дренирование абсцесса) [36]
Поверхностные операции, такие как дренирование абсцессов и иссечения дерматологических образований [36]
Вмешательства по поводу катаракты и глаукомы [36]
Диагностические эндоскопические вмешательства на желудочно-кишечном тракте с/без биопсии [37]
Удаление центрального катетера [36]
Низкий риск
Имплантация электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора [3]
Катетерная абляция левого предсердия при фибрилляции предсердий (венозным доступом) [4]
Выскабливание матки [4]
Цервикальная биопсия [4]
Биопсия простаты [4]
Ангиография, чрескожное коронарное вмешательство (радиальным доступом) [4]
Биопсия грудных или подмышечных лимфоузлов (тонкоигольная аспирация) [4]
Блокада периферических нервов (поверхностная, место возможного повреждения сосудов можно сдвинуть) [4]
Промежуточный риск
Реваскуляризация артерий нижних конечностей (бедренная, подколенная, большеберцовая) [4]
Реконструкция глубоких вен нижней конечности [4]

Гистерэктомия [4]
Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия (с применением устройства WATCHMAN)
Ангиография, чрескожное коронарное вмешательство (бедренным доступом) [4]
Открытая репозиция и внутрикостная фиксация при переломе костей нижней конечности [4]
Сложные стоматологические вмешательства (экстракция ≥ 3 зубов, установка имплантов) [4]
Биопсия легких (чрескожная) [4]
Дренирование грудной полости большим дренажем [4]
Блокада периферических нервов (глубокая, место возможного повреждения сосудов невозможно сдавить) [4]
Высокий риск
Вмешательства на органах с богатой васкуляризацией, таких как почки, печень, селезенка [3]
Большие хирургические вмешательства с большим повреждением тканей (например, при онкологических вмешательствах, артропластика суставов, реконструктивная хирургия) [3]
Резекция кишки [3]
Хирургические вмешательства на сердце, внутричерепная и спинальная хирургия (тяжелые клинические последствия при развитии кровотечений) [3]
Урологические вмешательства и процедуры (биопсия почки, нефрэктомия) [38]
Абдоминальные оперативные вмешательства на сосудах брюшной полости открытым доступом [4]
Окклюзия ушка левого предсердия (с использованием трансперикардиальной петли LARIAT)
Люмбальная пункция [4]
Экстракция электродов электрокардиостимулятора/кардиовертера-дефибриллятора [4]
Нейроаксиальная блокада (спинальная, эпидуральная) [4]
Большинство оперативных вмешательств длительностью более 45 мин [36]
Неопределенный риск
Биопсия пищевода [4]
Перикардиоцентез [4]

Приложение 3. Памятка для пациентов, принимающих варфарин

Введение

Прием препарата осуществляется ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время вечером.

- Не рекомендуется прием вместе с пищей.
- Можно принимать натощак.
- Препарат может назначаться на неограниченный срок. Курс лечения назначает Ваш лечащий врач.

Пациенты, принимающие варфарин, должны находиться под строгим наблюдением. Вам потребуется регулярно и достаточно часто сдавать кровь на анализ, особенно в начале лечения. Так же Вы должны быть внимательны к себе и аккуратно выполнять все рекомендации Вашего врача.

Начало приема нового препарата, особенно предназначенного для длительного приема, может доставить Вам некоторые неудобства. Данные рекомендации помогут Вам получить более полную информацию о препарате и ответить на основные вопросы. Пожалуйста, найдите время внимательно изучить информацию, предоставленную Вам.

Очень важно, чтобы Вы всегда оставались на связи с Вашим лечащим врачом. Доктор должен быть уверен, что сможет связаться с Вами в любое время. Вы можете дать номер телефона кого-то из близких, кто всегда сможет разыскать Вас и передать рекомендации врача.

Проведение терапии варфарином может спасти Вашу жизнь и здоровье, но требует повышенного внимания и обязательного выполнения рекомендаций врача.

- Ваш доктор может ответить на все Ваши вопросы.
- Прочитайте информацию, предоставленную Вам внимательно.
- Держите данную брошюру в месте, где Вы легко сможете ее найти.
- Вы всегда должны быть «на связи» с Вашим врачом

При возникновении любых вопросов следует обратиться к Вашему лечащему врачу

Зачем Вам нужен Варфарин

Варфарин — препарат, который предотвращает образование у Вас тромбов и помогает улучшить кровообращение в органах и тканях. Препарат относится к группе антикоагулянтов. «Анти» значит «против», «коагуляция» значит «свертывание». То есть препарат направлен против свертывания крови. Повышенное свертывание крови может привести к серьезным последствиям для Вашего здоровья, таким, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения,

тромбоз легочных артерий, тромбоз артерий и вен нижних конечностей и пр.

- Варфарин оберегает вашу кровь от образования тромбов
- Улучшает кровообращение в органах и тканях
- Варфарин Вам назначен для лечения

Как принимать Варфарин

Пожалуйста, принимайте Ваши лекарства как назначено врачом. Необходимая доза варфарина для каждого человека разная. Подбор дозы происходит путем контроля свертывающей системы крови по значению МНО, строго под наблюдением врача. Назначенная Вам доза может меняться в зависимости от значения МНО. Препарат следует принимать в одно и то же время, лучше вечером.

Варфарин можно принимать одновременно с другими лекарствами. Никогда не изменяйте дозу самостоятельно и не принимайте двойную дозу! Если Вы забыли принять препарат, примите его, как только вспомнили. О пропуске приема препарата сообщите врачу на приеме. Если Вы не можете вспомнить, принимали ли Вы препарат сегодня, пропустите дозу, и начните прием препарата со следующего дня, как было предписано.

Чтобы быть уверенным, что Вы приняли варфарин, мы рекомендуем Вам вести дневник, особенно на начальных этапах лечения.

- Не пропускайте прием препарата!
- Не принимайте препарат в двойной дозе!
- Принимайте варфарин вечером, в одно и то же время.
- Препарат можно принимать с другими лекарствами или во время еды.
- Назначенная Вам доза варфарина может меняться в зависимости от значения МНО.

Как контролировать лечение

Дозу варфарина Вам подбирает врач по результатам МНО. Этот тест показывает как быстро свертывается Ваша кровь, таким образом, доктор определяют нужно ли менять дозу варфарина для Вас. Если Ваш показатель МНО сильно повышается, то появляется риск развития кровотечений. Если показатель МНО низкий, то повышается риск образования тромбов.

Удерживать Вашу кровь в пределах определенных значений МНО, значит поддерживать правильный баланс Вашей свертывающей системы. Это похоже на поддержание равновесия весов. Только когда «весы» находятся в равновесии, препарат работает правильно и помогает Вам бороться с тромбами.

В первое время начала приема варфарин, кровь на анализ придется сдавать достаточно часто, но по мере того, как Вам будет подобрана индивидуальная доза препарата, частота анализов уменьшится. Поскольку подбор дозы препарата напрямую зависит от показателя МНО, то очень важно, чтобы Вы явились для очередного анализа в строго назначенное время.

Явки для осмотра, назначенные Вашим лечащим Врачом строго обязательны!!!

Как заботиться о своей безопасности

Побочные эффекты при приеме варфарина развиваются не так часто. Большинство из них связано с повышенной кровоточивостью. Чтобы снизить риск развития кровотечений, Ваши значения МНО должны оставаться в определенных для Вас пределах. Небольшие кровотечения могут появляться, даже если Ваш уровень МНО не выходит за рекомендованные значения.

Например, Вы можете заметить небольшие синяки или повышенную кровоточивость десен. Некоторые люди замечают сухость кожи или проблемы с волосами, но это бывает очень редко и проходит со временем. Если Вы чувствуете что-либо, что на Ваш взгляд, может быть связано с приемом варфарина, пожалуйста, сообщите Вашему доктору.

Легкие кровотечения — могут появляться время от времени:

- Кровоточивость десен при утреннем туалете
- Беспричинные носовые кровотечения
- Беспричинное появление небольших синяков
- Кровотечение после небольшого ранения, которое не останавливается несколько минут
- Менструальные кровотечения, которые чуть обильнее, чем обычно
- Любая серьезная травма может быть опасна для Вас длительным кровотечением! Обратитесь за помощью!

ВАШИ ДЕЙСТВИЯ ПРИ ПОЯВЛЕНИИ ПРИЗНАКОВ ПОВЫШЕННОЙ КРОВОТОЧИВОСТИ:

- Сообщить Вашему лечащему врачу. Дальнейшие действия для Вас определит врач с учетом Вашей истории болезни и сопутствующей терапии.
- При появлении признаков серьезного кровотечения или потери сознания следует немедленно вызвать Скорую помощь!
- Обязательно сообщить приехавшей бригаде, что Вы принимаете варфарин!
- Всегда сообщайте любому медицинскому работнику, к которому Вы обратились, о том что Вы принимаете Варфарин!

- Большие кровотечения — при их возникновении позвоните Вашему врачу или вызовите скорую помощь!
- Черный (дегтеобразный) цвет стула
- Розовый или красный цвет мочи
- Обильные кровотечения из носа или десен (в т. ч. при чистке зубов)
- Необычно обильные или продолжительные выделения при менструации
- Большие синяки или припухлости на теле, возникающие без видимой причины
- Любые значительные изменения в самочувствии и здоровье
- Появление темных пятен на бедрах, брюшной стенке, молочных железах
- Длительные кровотечения из мелких ран и порезов, более 10 минут
- Появление одышки, сердцебиения, боли в груди
- Головокружение, затруднение речи
- Нарушение зрения

При ухудшении самочувствия — обсудите с Вашим доктором возможное лечение!

Когда Вы принимаете варфарин с другими препаратами, это может изменить действие как варфарина, так и других лекарств. Поэтому очень важно, чтобы Ваш доктор знал какие лекарства Вы принимаете, включая биологические добавки и травяные сборы.

Препараты из группы аспирина и других обезболивающих могут усилить действие варфарина, что может привести к развитию кровотечений. Не стоит принимать аспирин без предварительного согласования его приема с Вашим врачом. Если Вы все-таки примете аспирин, его суточная доза не должна быть больше 325 мг.

В качестве легкого обезболивающего на фоне лечения варфарином лучше использовать парацетамол!

Препараты некоторых лекарственных растений также могут как усиливать эффект варфарина: например, гинкго (Билобил, Мемоплант), чеснок, дягиль лекарственный, папайя, шалфей. Усиливать действие варфарина может хинин, содержащийся в тонизирующих напитках.

• Нельзя одновременно принимать варфарин и любые препараты зверобоя или жень-шеня. При этом следует учитывать, что эффект подавления действия варфарина может сохраняться в течение еще 2 недели после прекращения приема препаратов зверобоя. В случае, если Вы принимаете препараты зверобоя или жень-шень, отмените их, сообщите врачу.

- Все препараты, которые Вы будете принимать совместно с варфарином, должны быть согласованы с Вашим лечащим врачом!
- Всегда сообщайте о том, что Вы принимаете варфарин при назначении Вам новых лекарств!

Диета при приеме Варфарина

Варфарин действует на свертываемость крови через витамин К, который в разных количествах содержится в пище. Максимальное количество витамина К содержится в зеленых листовых овощах и травах.

Не нужно избегать продуктов с высоким содержанием витамина К! Питание должно быть полноценным!

Следует следить, чтобы не было значительного изменения рациона питания, например, в зависимости от сезона.

Наиболее важно при приеме варфарина продолжать есть то, что вы обычно едите, не внося каких-либо серьезных изменений в вашу диету без предварительного согласования с Вашим лечащим врачом.

Не следует вступать в интенсивную программу похудения во время приема варфарина.

Не следует добавлять в вашу диету новые витамины или биодобавки без предварительного согласования с врачом.

Если Вы значительно увеличите употребление пищевых продуктов, богатых витамином К на фоне подобранной стабильной дозы варфарина, это может сильно ослабить его действие и привести к образованию тромбов!

Максимальное количество витамина К (3000–6000 мкг/кг) содержится темно-зеленых листовых овощах и травах (шпинат, петрушка, зеленая капуста), а в зеленом чае до 7000 мкг/кг; промежуточное количество (1000–2000 мкг/кг) — в растениях с более бледными листьями (белокочанная капуста, салат, брокколи, брюссельская капуста). Значительное количество витамина К содержится в бобовых, майонезе (за счет растительных масел). Жиры и масла содержат разное количество витамина К (300–1000 мкг/кг), больше его в соевом, рапсовом, оливковом маслах. Содержание витамина К в молочных, мясных, хлебобулочных изделиях, грибах, овощах и фруктах, черном чае, кофе — низкое (не более 100 мкг/кг). Прием поливитаминов, содержащих витамин К, может ослабить действие Варфарина. Регулярное употребление ягод и сока клюквы может усилить действие Варфарина.

Содержание витамина К* в продуктах (мкг/100 г):

Говяжья печень	93
Сыр.	35

Сливочное масло	30
Яйцо	11
Соевое масло.	193
Брокколи.	175
Капуста.	125
Салат	129
Кресс-салат	200
Кочанный салат	120
Шпинат	415
Цветная капуста.	80
Зеленые томаты	80
Фасоль.	45
Огурцы, цуккини.	30
Картофель	16
Зеленый чай.	712

Примечание:* суточная потребность в витамине К — 0,031,5 мкг/кг/сут (до 105 мкг/сут).

Как прием Варфарина может изменить Вашу жизнь

Оставайтесь активными! Вы можете заниматься спортом и любимыми занятиями, но Вам необходимо снизить риск возникновения травм. Спортивные упражнения очень важны для Вашего здоровья. Если Вы можете легко пораниться, то выберите другой вид спорта или соблюдайте повышенные меры безопасности. Например, если вы любите велосипед, всегда надевайте шлем и защитную амуницию.

Оставьте Вашу диету прежней! Соблюдайте баланс овощей.

Алкоголь может повлиять на работу варфарина, но это не значит, что Вы должны исключить весь алкоголь. Вы вполне можете позволить себе пару бокалов вина на ужин или 50-70гр крепкого алкоголя в день. Но не следует принимать алкоголь в больших количествах, так как это может иметь серьезные последствия!

При наличии проблем с артериальным давлением нужен его регулярный контроль и поддержание на оптимальном для Вас уровне!

Нельзя самостоятельно резко прерывать лечение варфарином! Любые вопросы об отмене препарата решайте совместно с Вашим врачом!

ЧЕГО НУЖНО ИЗБЕГАТЬ:

- Занятий травматичными видами спорта, где возможны удары, ушибы, падения.

- Внутримышечных уколов. При амбулаторном лечении в большинстве случаев можно подобрать лекарства для приема внутрь.
- Повторного приема лекарства в течение одного дня. Если Вы не помните, принимали ли сегодня варфарин — пропустите прием.

Приложение 4. Стандартный операционный протокол безопасного применения антикоагулянтов в стационаре

Процесс применения АК

Чтобы сделать процесс применения АК более безопасным и эффективным, международные руководства по управлению антикоагулянтной терапией [1, 7] предлагают выработать единые требования к следующим этапам данного процесса:

1. Оценка целесообразности и возможности проведения терапии АК.
2. Назначение АК.
3. Получение и хранение АК, непосредственное введение/выдача АК пациенту.
4. Клинический и лабораторный мониторинг во время применения АК.
5. Обучение пациентов и выписка из стационара.

1. Требования к лечащему врачу

1.1. До назначения и при поступлении пациентов, уже получающих АК

1. Проверить наличие АК в списке постоянно принимаемых лекарственных средств в сигнальной информации по пациенту.
2. Документировать показание к назначению АК в дневниковой записи истории болезни (ИБ) в день назначения.
3. Документировать в поле диагноза показание для применения антикоагулянта в виде соответствующей нозологии в электронной истории болезни.
4. Если пациент уже получает АК, в дневниковой записи ИБ указать время последнего приема.
5. Убедиться в отсутствии противопоказаний, документировать имеющиеся противопоказания в дневнике ИБ.

6. Оценить риск кровотечений и документировать его в дневнике ИБ. Способ оценки риска кровотечений на усмотрение лечащего врача.

7. Провести необходимый минимум лабораторных исследований:

7.1. Общий клинический анализ крови для оценки исходных показателей уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов.

7.2. Функциональные пробы печени: билирубин (прямой, непрямой), АЛТ, АСТ.

7.3. Коагулограмма для оценки исходного состояния системы гемостаза (обязательные показатели МНО, АЧТВ).

7.4. Уровень сывороточного креатинина с расчетом клиренса креатинина. Зафиксировать в дневнике полученное расчетное значение клиренса креатинина. Если в ИБ нет данных о весе пациента и нет возможности его взвесить, то для расчета КК необходимо использовать приблизительный вес пациента (указать), а при невозможности оценки приблизительного веса использовать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле MDRD.

8. Учитывать особенности применения различных АК, включая противопоказания, соблюдать необходимые мероприятия перед назначением АК.

1.2. Во время применения АК

1.2.1. При назначении любого АК:

1. Выбор АК и режима дозирования проводится в соответствии с имеющимся показанием и индивидуальными особенностями пациента.

2. Перед назначением АК необходимо учесть клинически значимые межлекарственные взаимодействия с использованием инструкций по медицинскому применению и/или интерактивных сервисов проверки на межлекарственные взаимодействия списка применяемых лекарств. Выбор способа проверки — на усмотрение лечащего врача.

3. Запись в листе назначений должна содержать следующую обязательную информацию об АК:

- международное непатентованное название или торговое название;
- разовая доза;
- кратность применения;
- путь введения.

Например: эноксапарин 60 мг 2 раза в сутки подкожно, или

Клексан 60 мг 2 раза в сутки подкожно, или

эноксапарин (Клексан) 60 мг 2 раза в сутки подкожно.

4. Ежедневно проводить клинический мониторинг состояния пациента с целью выявления:

- изменений, требующих коррекции режима терапии АК (появление факторов, усугубляющих риск тромбоза или кровотечения);

- признаков развития кровотечения (слабость, головокружение, бледность, рвота «кофейной гущей», черный стул, моча цвета «мясных помоев»).

5. При появлении клинических признаков развития кровотечения лечащий врач должен назначить необходимые лабораторные анализы для подтверждения развития кровотечения.

6. В направлении на коагулограмму указывать факт приема пациентом НФГ, НМГ, варфарина, дабигатрана. Для НФГ, НМГ и дабигатрана дополнительно указать время последнего приема.

7. Не допускается увеличение дозы препарата в случае пропуска его приема.

1.2.2. При назначении прямых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксана, апиксана), НМГ, фондапаринукса:

1. При значимом изменении уровня креатинина — повторный расчет КК. При необходимости — смена АК и/или коррекция режима дозирования АК.

1.2.3. При назначении НМГ:

1. При применении НМГ контроль тромбоцитов не реже 1 раза в 7 дней.

2. При применении терапевтических доз НМГ не позднее 48 ч рассмотреть возможность перехода на пероральные антикоагулянты.

3. При применении терапевтических доз НМГ более 5 дней обосновать в дневнике продолжение терапии НМГ.

1.2.4. При назначении варфарина:

1. В первый день назначения указать в дневнике терапевтический диапазон МНО.

2. Указать в листе назначений рекомендуемое время приема варфарина — 17:00–18:00.

3. Контроль МНО и коррекция дозы варфарина в соответствии с утвержденным протоколом.

1.2.5. При назначении в/в инфузии НФГ:

1. Использовать только одну стандартную концентрацию раствора НФГ — 50 000 МЕ/50 мл.

2. Указывать скорость инфузии в МЕ/ч, дополнительно можно указать скорость в мл/ч.

3. При применении НФГ более 5 дней контроль тромбоцитов каждые 2–3 дня с 4 по 14 день или до завершения терапии (в зависимости от того, что наступит раньше) [7].

4. Мониторинг АЧТВ и коррекция скорости инфузии НФГ согласно протоколу

5. Контроль АЧТВ

— при непрерывной в/в инфузии НФГ контроль АЧТВ следует проводить каждые 4 ч с последующим увеличением или снижением скорости инфузии до достижения целевого уровня АЧТВ. В дальнейшем следует определять АЧТВ каждые 6 ч [48].

— при применении НФГ для лечения ТЭЛА контроль АЧТВ и коррекцию скорости инфузии следует проводить через 4–6 ч после болюсного введения НФГ, затем через каждые 3 ч после каждого изменения скорости инфузии. При достижении целевого уровня АЧТВ контроль АЧТВ проводить 1 раз в 24 ч [47].

1.2.6. При назначении новых лекарственных средств

1. Контролировать лекарственное взаимодействие с АК при назначении любого нового ЛС.

2. По возможности избегать назначения НПВС, значительно повышающих риск кровотечения; для обезболивания целесообразно применять парацетамол (Перфалган) или трамадол, либо их комбинацию при неэффективности монотерапии.

По возможности, избегать в/м применения ЛС, так как лечебные дозы АК повышают риск развития гематом в области инъекций.

На фоне лечения варфарином контроль МНО проводится при назначении или отмене ЛС, которое может повлиять на фармакокинетику варфарина, а также изменении диетического стола.

1.3. При выписке

1. Информировать пациента о следующем:

- необходимость приема АК;
 - имеющиеся показания для применения АК;
 - режим дозирования (кратность и разовая доза);
 - ожидаемая длительность терапии АК;
 - риски, связанные с несоблюдением рекомендаций по применению АК;
 - симптомы и признаки кровотечений и тромбозов.
- В случае длительной терапии пероральными АК пациенту объясняют:
- правила хранения и приема АК;
 - действия при пропуске приема АК;

- взаимодействие АК с пищей;
- важность соблюдения рекомендаций по контролю лабораторных показателей.

2. В заключительном диагнозе указать нозологию, по поводу которой назначалась терапия АК.

3. В выписном эпикризе указать периодичность контрольных амбулаторных посещений. Периодичность на усмотрение лечащего врача.

4. В ИБ делают отметку об информировании пациента или родственников (при согласии пациента): «Пациенту назначен антикоагулянт [международное непатентованное название (торговое название)] в дозе [указать разовую дозу] [указать кратность] раз в день [указать путь введения]. Назначение согласовано с пациентом. На руки выдана памятка».

Например, «Пациенту назначен апиксабан (Эликвис) в дозе 5 мг 2 раза в день перорально. Назначение согласовано с пациентом. На руки выдана памятка».

5. В выписном эпикризе в списке рекомендуемой лекарственной терапии на амбулаторный этап для **всех АК** следует указать:

- Название препарата, предпочтительно в формате «международное непатентованное название (Торговое название)»;
- Разовую дозу в весовых или объемных единицах измерения (мг или мл);
- Кратность применения;
- Путь введения;
- Длительность применения. Если АК назначен на определенный срок, то предпочтительно указать день отмены АК;
- Меры контроля эффективности и безопасности терапии (если требуется).

6. Для НМГ, фондапаринукса, прямых оральных антикоагулянтов следует указать периодичность контроля креатинина с расчетом КК. Интервал проверки в месяцах = $\text{КК}/10$ (если $\text{КК} = 40$ мл/мин, то креатинин с расчетом КК следует проверять не реже 1 раза в 4 мес). Например, «Контроль уровня креатинина и клиренса креатинина через [указать количество месяцев] месяцев с последующей коррекцией дозы препарата при необходимости».

2. Требования к среднему медицинскому персоналу

2.1. На этапе подготовки, введения/выдачи АК пациенту

1. Учет врачебных назначений. Устные назначения врача по применению АК допускаются только в экстренных случаях. При этом мед-

сестра должна документировать в журнале назначений/листе назначения реанимации следующую информацию: время назначения, Ф. И. О. врача, текст назначения.

2. При получении лекарственных препаратов старшая сестра проверяет АК на соответствие требованию, срок годности, целостность упаковки. Хранить АК следует в определенном месте шкафа, предназначенном для этого класса препаратов.

3. При передаче на пост проводится повторная проверка срока годности и целостность упаковки АК.

4. При заполнении листа назначений медсестра сверяет назначения врача в дневниковой записи или первичном осмотре. Следует проверить:

- ФИО пациента, дату рождения;
- название, форму, дозу АК;
- время и путь введения;

5. Для исключения ошибок в идентификации пациента при раздаче пероральных АК, проведении инъекций и инфузий парентеральных АК медсестре следует устно верифицировать пациента — спросить фамилию, имя, отчество, дату рождения и сверить с информацией в журнале назначений.

6. В случае несвоевременного выполнения назначений АК в журнале передачи дежурств отмечать отклонения в режиме терапии.

7. Общее количество введенного за предыдущие сутки гепарина регистрировать в журнале работы медицинской сестры на посту или в карте интенсивной терапии при нахождении пациента в отделении реанимации.

2.2. При заборе крови на коагулограмму

1. Забор крови на стандартную коагулограмму проводить утром натощак в одно и то же время (8:00–10:00).

2. Маркировать пробирки сразу после забора материала, используя не менее двух идентификаторов пациента (фамилия и инициалы пациента, номер ИБ).

3. В направлении на коагулограмму указывать:

- время забора крови;
- фамилию и инициалы лечащего врача, направившего на исследование;
- факт приема варфарина, дабигатрана (Прадаксы) или НФГ;
- Ф. И. О. пациента и дата рождения (двойная идентификация пациента).

4. При получении сообщения о критических значениях лабораторных тестов зарегистрировать в журнале работы медицинской сестры на посту

содержание информации, время ее получения, фамилию врача, которому была передана информация, и время передачи информации.

3. Требования к сотрудникам лаборатории

3.1. При получении материала:

1. Документировать время получения материала на анализ.
2. Проверить наличие двойной идентификации пациента при маркировке пробирок.
3. Зафиксировать нарушения маркировки в лабораторной информационной системе (ЛИС).
4. Документировать время получения результатов анализа.

3.2. Регистрация материалов и информирование о критических значениях

1. Регистрировать результаты коагулограммы в ЛИС не позднее 4 ч от момента забора крови.

2. Информировать о критических значениях лабораторных тестов, в том числе:

- $MNO \geq 3,5$;
- снижение тромбоцитов $<100 \times 10^3 / \text{мкл}$ или более 50 % от максимального в данную госпитализацию;
- АЧТВ более 80 сек.

3. Информирование о критических значениях лабораторных тестов должно быть выполнено максимально быстро, не позднее 30 мин с момента получения результатов теста, и включать следующие обязательные элементы:

- сообщить информацию лечащему врачу/дежурному врачу. При невозможности сообщения лечащему врачу, сообщить заведующему отделением, при невозможности сообщения заведующему — на пост;
- документировать факт сообщения в журнале, включая время и фамилию принимающего.

4. Ответственным за передачу критических результатов лабораторных тестов и ведение журнала является заведующий лабораторией.

4. Индикаторы соблюдения протокола применения АК

4.1. Для всех антикоагулянтов

4.1.1. Документирование показания в диагнозе в первый день назначения АК

Название	Документирование показания в диагнозе первый день назначения АК
Числитель	Пациенты, которым в первый день назначения антикоагулянтной терапии в стационаре в диагноз внесено показание. Анализируется последний диагноз на день первого назначения из раздела «Диагнозы» электронной истории болезни. Факт назначения регистрируется при наличии одной из следующих нозологий в соответствии с МКБ-10:
	I48 Фибрилляция и трепетание предсердий
	I48.1 Фибрилляция предсердий более 48 часов
	I48.2 Пароксизмальная фибрилляция предсердий менее 48 часов
	I80.1 Флебит и тромбофлебит бедренной вены
	I80.2 Флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей
	I87.0 Постфлебитический синдром
	Z95.2 Наличие протеза сердечного клапана
	I26 Легочная эмболия
	I26.0 Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце
	I26.9 Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце
	Анализ формулировки в клиническом диагнозе на предмет соответствия указанным нозологиям на усмотрение эксперта, проводящего анализ.
Знаменатель	Все пациенты, включенные в мониторинг.
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям

4.1.2. Документирование показания для АК в выписном эпикризе

Название	Документирование показания для АК в выписном эпикризе
Числитель	Пациенты, которым показано применение АК после выписки и в клиническом диагнозе в выписном эпикризе документировано показание. Факт назначения регистрируется при наличии одной из следующих нозологий в соответствии с МКБ-10:
	I48 Фибрилляция и трепетание предсердий
	I48.1 Фибрилляция предсердий более 48 часов
	I48.2 Пароксизмальная фибрилляция предсердий менее 48 часов
	I80.1 Флебит и тромбофлебит бедренной вены
	I80.2 Флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей
	I87.0 Постфлебитический синдром
	Z95.2 Наличие протеза сердечного клапана
	I26 Легочная эмболия
	I26.0 Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце
	I26.9 Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце
	Анализ формулировки в клиническом диагнозе на предмет соответствия указанным нозологиям на усмотрение эксперта, проводящего анализ.
Знаменатель	Все пациенты, включенные в мониторинг, которым показано применение АК после выписки.
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям

4.1.3. Полнота рекомендаций по терапии АК в выписном эпикризе

Название	Полнота рекомендаций по терапии АК в выписном эпикризе
Числитель	Пациенты, которым показано применение АК после выписки и в выписном эпикризе имеется следующая информация: - название АК; - режим дозирования; - длительность применения АК. Длительность терапии должна быть определена четко — указан срок терапии или необходимость постоянного приема. - мониторинг эффективности и безопасности применения АК. Для варфарина должна быть указана необходимость периодического контроля МНО с указанием периодичности по усмотрению врача. Для НМГ, ПОАК, фондапаринукса должна быть указана необходимость периодической оценки функции почек и расчета клиренса креатинина с возможной коррекцией режима дозирования.
Знаменатель	Все пациенты, включенные в мониторинг, которым показано применение АК после выписки.
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям. Возможные варианты интерпретации полноты указания информации об АК: - полная (указаны все 3 характеристики); - неполная (не указан хотя бы 1 элемент); - не указана.

4.2. Только для ПОАК, НМГ и фондапаринукса

4.2.1. Расчет и документирование КК до назначения АК

Название	Расчет и документирование КК до назначения АК
Числитель	Пациенты, которым назначались ПОАК, НМГ или фондапаринукс и в день назначения в дневнике документирован результат корректного расчета клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта.
Знаменатель	Все пациенты, включенные в мониторинг, которым назначались ПОАК, НМГ, или фондапаринукс.
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям. Возможные варианты интерпретации факта документирования результата расчета КК: - рассчитан и документирован; - неверно рассчитан и документирован; - не документирован. Неверность расчета отмечается при разности результатов расчета КК, проведенного экспертом и лечащим врачом более чем на 1 целую единицу.

4.2.2. Соответствие режима дозирования результату расчета КК согласно инструкциям по медицинскому применению

Название	Соответствие режима дозирования результату расчета КК согласно инструкциям по медицинскому применению
Числитель	Пациенты, получающие ПОАК, НМГ или фондапаринукс, режим дозирования которых соответствовал расчетному КК в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.
Знаменатель	Все пациенты, включенные в мониторинг, которым назначались ПОАК, НМГ, или фондапаринукс.
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям.

4.3. Только для варфарина

4.3.1. Титрование дозы варфарина

Название	Доля пациентов, у которых начата терапия варфарином в данную госпитализацию и проводилось адекватное титрование его дозы
Числитель	Количество пациентов, у которых начата терапия варфарином в данную госпитализацию и проводилось адекватное титрование его дозы
Знаменатель	Количество пациентов из выборки, у которых начата терапия варфарином в текущую госпитализацию
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям.

5. Индикаторы исхода

5.1. Распространенность кровотечений у пациентов из выборки, получающих АК

Название	Распространенность кровотечений у пациентов из выборки, получающих АК
Числитель	Количество пациентов из выборки, у которых развились кровотечения на фоне АК.
Знаменатель	Количество пациентов, включенных в мониторинг
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям, потенциальной предотвратимости кровотечений.

5.2. Распространенность тромбоэмболических осложнений у пациентов из выборки, получающих АК

Название	Распространенность тромбоэмболических осложнений у пациентов, получающих АК
Числитель	Количество пациентов из выборки, у которых развились тромбоэмболические осложнения на фоне АК (например, ишемические инсульты, внутрисердечные тромбы, тромбозы глубоких вен).
Знаменатель	Все пациенты из выборки
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям, потенциальной предотвратимости тромбоэмболических событий.

5.3. Распространенность кровотечений у пациентов, принимавших АК в стационаре

Название	Распространенность кровотечений у пациентов, принимавших АК в стационаре
Числитель	Все случаи кровотечений, зарегистрированных в качестве НЛС, у пациентов, принимающих АК
Знаменатель	Все пациенты за отчетный период, которым назначались АК
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям, потенциальной предотвратимости кровотечений.

5.4. Распространенность тромбозов у пациентов, принимавших АК в стационаре

Код	
Название	Распространенность тромбозов, у пациентов, принимавших АК в стационаре
Числитель	Все случаи тромбозов, зарегистрированных в качестве НЛС, у пациентов, принимающих АК (например, ишемические инсульты, внутрисердечные тромбы, тромбозы глубоких вен)
Знаменатель	Все пациенты за отчетный период, которым назначались АК
Вариации индикатора	Индикатор может быть представлен за произвольный период, разбит по отделениям, потенциальной предотвратимости тромбозов.

Контрольные вопросы

1. Как оценивается функция почек перед назначением АК?
2. Какую информацию об АК необходимо вносить в лист назначений?

3. Как часто следует контролировать уровень тромбоцитов при применении НМГ?

4. Какие лекарственные препараты следует избегать при применении АК?

5. Какую информацию об АК необходимо указать в выписном эпикризе?

6. С какой частотой следует контролировать уровень креатинина и рассчитывать клиренс креатинина пациенту с клиренсом креатинина 43 мл/мин, принимающему прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан?

7. При каких критических значениях коагулограммы сотрудник лаборатории должен информировать лечащего врача?

Указатель таблиц

Таблица 1. Показания и выбор антитромботической терапии	12
Таблица 2. Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc	14
Таблица 3. Определение целесообразности применения антикоагулянтов в зависимости от оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий	14
Таблица 4. Изменение риска ишемического инсульта в зависимости от выбранного режима антитромботической терапии	15
Таблица 5. Шкала HAS-BLED	15
Таблица 6. Прогностическая шкала оценки риска большого кровотечения у пациентов с ТГВ и (или) ТЭЛА (шкала RIETE)	16
Таблица 7. Интерпретация шкалы RIETE	17
Таблица 8. Показания и режимы дозирования антикоагулянтов в соответствии с инструкциями по медицинскому применению	19
Таблица 9. Клапанные заболевания и состояния, которые входят в критерии исключения основных исследований прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий	22
Таблица 10. Сравнение основных характеристик пероральных антикоагулянтов	22
Таблица 11. Эффективность, безопасность и фармакология пероральных антикоагулянтов	23
Таблица 12. Выбор антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий с учетом особенностей пациента	24
Таблица 13. Выбор антикоагулянта у пациентов с венозными тромбозами с учетом особенностей пациента ..	25
Таблица 14. Преимущества и недостатки прямых пероральных антикоагулянтов	26
Таблица 15. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия варфарина	31
Таблица 16. Выбор стартовой дозы варфарина	33
Таблица 17. Диапазон ожидаемых поддерживающих доз варфарина в зависимости от генотипа VKORC1, CYP2C9	33
Таблица 18. Факторы, изменяющие чувствительность к варфарину	33
Таблица 19. Алгоритм подбора поддерживающей дозы варфарина (для таблеток, содержащих 2,5 мг варфарина)	34
Таблица 20. Алгоритм изменения поддерживающей дозы варфарина (для пациентов с целевым диапазоном МНО 2,0-3,0)	34
Таблица 21. Алгоритм изменения поддерживающей дозы варфарина (для пациентов с целевым диапазоном МНО 2,5-3,5)	34

Таблица 22. Частота контроля МНО у пациентов с подобранной поддерживающей дозой варфарина	35
Таблица 23. Переход с прямых пероральных антикоагулянтов на варфарин ..	35
Таблица 24. Временная отмена варфарина и терапия «моста»	37
Таблица 25. Процедура временной отмены и возобновления приема варфарина	39
Таблица 26. Процедура терапии «моста»	39
Таблица 27. Клинические особенности, которые следует учитывать при решении вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии после большого кровотечения	40
Таблица 28. Примерные сроки возобновления антикоагулянтной терапии после большого кровотечения	41
Таблица 29. Режим дозирования прямых пероральных антикоагулянтов ..	43
Таблица 30. Коррекция режима дозирования прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов со сниженной функцией почек	44
Таблица 31. Тактика применения прямых пероральных антикоагулянтов при типичных межлекарственных взаимодействиях	45
Таблица 32. Переходы между прямыми пероральными антикоагулянтами и другими антикоагулянтами	47
Таблица 33. Оптимальное время последнего приема прямых пероральных антикоагулянтов перед вмешательством	47
Таблица 34. Тактика ведения пациента при развитии кровотечения на фоне применения прямых пероральных антикоагулянтов	48
Таблица 35. Режим дозирования нефракционированного гепарина в зависимости от показания	51
Таблица 36. Мониторинг АЧТВ и коррекция скорости инфузии при лечении ТГВ и (или) ТЭЛА	52
Таблица 37. Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов при нарушении функции почек (КК менее 30 мл/мин)	53
Таблица 38. Режим дозирования низкомолекулярных гепаринов в зависимости от показания	53
Таблица 39. Режим дозирования фондапаринукса в зависимости от показания и массы тела	54

Список литературы

Основная:

1. Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2). Anticoagulation Toolkit (Version 1.8). Updated 10/8/2017.
URL: http://www anticoagulationtoolkit.org/sites/default/files/toolkit_pdfs/toolkitfull.pdf
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 ; 149 (2): 315-352.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-e350S. doi: 10.1378/chest.11-2298. Erratum in: *Chest*. 2012 Apr;141(4):1129. PubMed PMID: 22315266; PubMed Central PMCID: PMC3278059.
4. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL Jr, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-898. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.024. Epub 2017 Jan 9. PubMed PMID: 28081965.
5. UW Medicine Anticoagulation Services. Recommendations for chronic antithrombotic therapy. April 2017. URL 1: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/content/recommendations-chronic-antithrombotic-therapy> URL 2: <https://depts.washington.edu/anticoag/home/sites/default/files/RECOMMENDATIONS%20FOR%20CHRONIC%20ANTITHROMBOTIC%20THERAPY%20April%202017.pdf>
Дата обращения: 14.11.2017
6. Consensus Statement. Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement. (Guidelines according to scientific evidence) // *J Int Union Angiol*. — 2013. — Vol.32. — P.115.
7. ISMP Medication Safety Self Assessment® for Antithrombotic Therapy 2017 URL: https://www.ismp.org/selfassessments/Antithrombotic/2017/2017_ISMP_Antithrombotic_Self_Assessment.pdf

Дополнительная:

8. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1523-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853119. Review. PubMed PMID:20368532.
9. Cousins D, et al. 2006. Risk Assessment of Anticoagulation. National Patient Safety Association. United Kingdom USP MedMarx Data, 2005
10. Fanikos J, et al. Medication Errors Associated with Anticoagulant Therapy in the Hospital. *American Journal Cardiol*. 2004 August 15;94:532-5
11. Budnitz, et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, *JAMA* 2006;295(15):1585-1866
12. Budnitz DS National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. — 2016; 316(20):2115-2125
13. Winterstein, et al. Identifying Clinically Significant Preventable Adverse Drug Events through a Hospital's Database of Adverse Drug Reaction Reports // *Amer. J. Health-System Pharmacy*. 2002; 59 (18): 1742-1749
14. Gurwitz JH, et al. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in Ambulatory Setting, *JAMA*. 289:1107-1116, March 5, 2003

15. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61: 511-515
16. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency For Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA*. 2001; 286: 1461-1467.
17. Eckman M.H., Lip G.Y., Wise R.E. et al. Using an Atrial Fibrillation Decision Support Tool (AFDST) for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation: Impact of Gender and Age. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64 (5): 1054-60
18. Karlsson L.O., Nilsson S., Charitakis E. et al. Clinical decision support for stroke prevention in atrial fibrillation (CDS-AF): Rationale and design of a cluster randomized trial in the primary care setting. *Am Heart J*. 2017; 187: 45-52.
19. Maynard G., Humber D., Jenkins I. Multidisciplinary initiative to improve inpatient anticoagulation and management of venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71 (4): 305-10
20. Beeler P.E., Kucher N., Blaser J. et al. Sustained impact of electronic alerts on rate of prophylaxis against venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2011; 106 (4): 734-8
21. Назаренко Г.И., Пающик С.А., Отделёнов В.А., и др. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10 (4): 425-421
22. January C, Wann L, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2014.
23. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann Intern Med*. 1999; 130 (6): 461-70.
24. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391. PubMed PMID: 28886619.
25. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):252-289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011. Epub 2017 Mar 15. PubMed PMID: 28315732.
26. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
27. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. PubMed PMID: 17577005.
28. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017 г. Всероссийское Научное Общество специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). URL: https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf

29. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PubMed PMID: 27567408.

30. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellnor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071–104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e270–1. PubMed PMID: 24682348.

31. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Jul;100(1):26–31. doi: 10.1160/TH08-03-0193. PubMed PMID: 18612534.

32. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral Anticoagulant Use After Bariatric Surgery: A Literature Review and Clinical Guidance. *Am J Med*. 2017 May;130(5):517–524. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.033. Epub 2017 Feb 1. Review. PubMed PMID: 28159600; PubMed Central PMCID: PMC5401640.

33. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract*. 2010 Jun;23(3):194–204. doi: 10.1177/0897190010362177. Epub 2010 May 6. Review. PubMed PMID: 21507814.

34. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1008–12. Epub 2005 Apr 26. PubMed PMID: 15855242.

35. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой. Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий // Атеротромбоз. — 2009. — №1 (2). — С. 38–54.

36. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):187–205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y. Review. PubMed PMID: 26780746; PubMed Central PMCID: PMC4715850.

37. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, Eloubeidi MA, Evans JA, Faulx AL, Fisher DA, Fonkalsrud L, Hwang JH, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Shaikat A, Shergill AK, Wang A, Cash BD, DeWitt JM. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2016 Jan;83(1):3–16. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.035. Epub 2015 Nov 24. Erratum in: *Gastrointest Endosc*. 2016 Mar;83(3):678. PubMed PMID: 26621548.

38. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2113–24. doi: 10.1056/NEJMr1206531. Review. PubMed PMID: 23718166.

39. Dufrost V, Risse J, Kirchner S, Zuily S, Wahl D. Failure of rivaroxaban to prevent thrombosis in four patients with anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1433–1434. doi: 10.1093/rheumatology/kex086. PubMed PMID: 28431092.

40. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost*. 2014 Nov;112(5):947–50. doi: 10.1160/TH14-

03-0272. Epub 2014 Aug 14. PubMed PMID: 25118790.

41. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2309–16. doi: 10.1161/CIRCULATION.112.101808. Epub 2012 Oct 1. PubMed PMID: 23027801.

42. Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):620–624. Review. PubMed PMID: 27913537.

43. Colantino A, Jaffer AK, Brotman DJ. Resuming anticoagulation after hemorrhage: A practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2015 Apr;82(4):245–56. doi:10.3949/ccjm.82a.14047. Review. PubMed PMID: 25955459.

44. University of Washington. Anticoagulation Services. Suggestions for Conversion To/From Rivaroxaban.

URL: <http://depts.washington.edu/anticoag/home/content/suggestions-conversion-tofrom-rivaroxaban>

45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PubMed PMID: 29562325.

46. Kaatz S, Mahan CE. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2497–505. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005117. Epub 2014 Jun 26. Review. PubMed PMID: 24968930.

47. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310

Нормативно-правовая:

48. Гепарин натрия, раствор для внутривенного и подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 004561 — 271117.

49. Прадакса®, капсулы 150 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 000872 — 11016.

50. Ксарелто®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 и 20 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 001457 — 170818.

51. Эликвис®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг и 5 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 002007 — 210415.

52. Инструкция по медицинскому применению Праксбайнд ЛП-005017.

ОТДЕЛЁНОВ Виталий Александрович
КЛЕЙМЁНОВА Елена Борисовна
СЫЧЕВ Дмитрий Алексеевич

АЛГОРИТМЫ ЭФФЕКТИВНОГО И БЕЗОПАСНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В СТАЦИОНАРЕ

Учебное пособие

Редактор О. Д. Камнева
Подписано в печать ... Формат 60×90 1/16
Печать ... Бумага ...
Усл. печ. л...
Тираж ... экз.
Заказ № ...

Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 123995
Электронный адрес www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru