

Управление делами Президента РФ
ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Учебно-методическое пособие

Москва
2010 г.

Управление делами Президента РФ
ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

**Учебно-методическое пособие
под редакцией профессора Б.А. Сидоренко**

«УТВЕРЖДАЮ»

*Начальник Главного медицинского
управления Управления делами
Президента РФ, академик
РАН и РАМН С.П. Миронов*

« ____ » _____ 2010 г.

Учебно-методическое пособие подготовили сотрудники кафедры кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ: профессор кафедры д. м. н. Д.А. Затейщиков, доцент кафедры к. м. н. Е.Н. Данковцева, ассистент кафедры к. м. н. И.В. Зотова, заведующий отделением функциональной диагностики ЦКБП, профессор кафедры д. м. н. М.Н. Алехин, доцент кафедры д. м. н. Л.О. Минушкина.

Рецензент – профессор С.Н. Терещенко, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Настоящее учебно-методическое пособие посвящено вопросам применения антитромботических лекарств у больных мерцательной аритмией для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Предназначается для врачей общей практики, кардиологов, терапевтов, реаниматологов, врачей скорой помощи.

Москва
2010 г.

Содержание

Введение	5
1. Тромбоэмболические осложнения у больных мерцательной аритмией	6
Механизмы развития тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии	6
Определение риска тромбоэмболических осложнений	7
Эхокардиографические факторы риска	10
2. Предупреждение тромбоэмболий с помощью антитромботической терапии	12
3. Непрямые антикоагулянты в лечении больных мерцательной аритмией	13
Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина	14
Механизм антикоагулянтного действия варфарина	15
Методы контроля терапии непрямыми антикоагулянтами	16
Оптимальный уровень антикоагуляции	18
Подбор дозы варфарина	19
Резистентность к варфарину	22
Факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект НАК	24
Непрямые антикоагулянты и диета	25
Непрямые антикоагулянты и другие лекарства	26
Осложнения антикоагулянтной терапии	30
Противопоказания к непрямым антикоагулянтам	31
Действия в случае превышения терапевтических значений уровня МНО	35
Рекомендации в случае кровотечения	36
4. Антитромбоцитарные препараты при мерцательной аритмии	36
Ацетилсалициловая кислота	37
Тиенопиридины	37
Антиагрегантная терапия при мерцательной аритмии	39
5. Прямые антикоагулянты при мерцательной аритмии	40
6. Комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия	41
7. Тактика проведения антитромботической терапии у пациентов с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий	43
Тактика антитромботической терапии при восстановлении синусового ритма	43
Длительная антитромботическая терапия	45

8. Тактика антитромботического лечения аритмологических больных в сложных клинических ситуациях	46
Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов.....	46
Антикоагулянтная терапия при беременности.....	47
Антитромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией после обострения ИБС.....	49
Экстренные чрескожные коронарные вмешательства у больных с мерцательной аритмией.....	49
Плановые чрескожные коронарные вмешательства на фоне постоянной антикоагулянтной терапии.....	50
Тактика антикоагулянтной терапии при проведении хирургических вмешательств у больных, постоянно принимающих антикоагулянтную терапию	51
Тактика антитромботической терапии в случае развития МА после хирургического вмешательства на сердце	54
Имплантация электрокардиостимулятора	54
Проблемы длительного ведения больных после имплантации ЭКС, нуждающихся в назначении антикоагулянтов	55
Приём антикоагулянтов у больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией.....	56
Терапия антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией и гипертонической болезнью	56
Тактика антикоагулянтной терапии у больных с МА и инфекционным эндокардитом	57
Кардиоэмболический инсульт	58
Возобновление антикоагулянтной терапии после геморрагического инсульта, развившегося на фоне применения непрямых антикоагулянтов.....	59
9. Организационные вопросы ведения больных, получающих антикоагулянты	59
Организация специализированных кабинетов	60
Возможности самоконтроля антикоагулянтной терапии.....	62
Обучение больного – принципиальный компонент успешной терапии антикоагулянтами.....	63
Заключение	65

Введение

Мерцательная аритмия (МА) – наиболее распространённая форма нарушения сердечного ритма. Частота встречаемости МА зависит от возраста. Она редко встречается у пациентов моложе 50 лет, но частота её резко возрастает после 65 лет, достигая приблизительно 10% у людей в возрасте старше 80 лет. Средний возраст больных с МА составляет 72 года.

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО), прежде всего эмболический инсульт, – это именно то, что ведёт к инвалидизации и ограничивает продолжительность жизни огромного числа больных с МА. Частота развития ишемических инсультов при МА у больных, не получающих антитромботической терапии, составляет в среднем 4,5% в год. Согласно исследованию Framingham Heart Study, риск инсультов, предположительно связанных с наличием МА, увеличивается с 1,5% в группе пациентов 50–59 лет до 23,5% в группе 80–89 лет. По результатам исследования Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), частота ишемических инсультов составила 3,2% при рецидивирующей и 3,3% при постоянной форме МА. Кроме тех эмболий, которые имеют чётко очерченные клинические проявления, происходит также значительное количество бессимптомных эпизодов, о частоте которых мы можем лишь догадываться.

Исследования последних лет указывают, что профилактика ТЭО может иметь большее значение для продления жизни, чем антиаритмическая терапия, направленная на поддержание синусового ритма. Применение в нужных случаях антитромботических препаратов помогает существенно уменьшить риск неблагоприятного исхода у больных с любой формой МА.

Целью настоящего учебно-методического пособия является освещение основных принципов, а также сложных вопросов антитромботической терапии при МА.

1. Тромбоэмболические осложнения у больных мерцательной аритмией

Механизмы развития тромбоэмболических осложнений при мерцательной аритмии

При аритмиях, затрагивающих функцию предсердий (МА и трепетание предсердий (ТП)) тромб может локализоваться как в полости правого, так и левого предсердия (ЛП), однако ушко левого предсердия (УЛП) – то место в сердце, где чаще всего локализуется тромб при этих состояниях (более 90%). Полостные тромбы в ЛП чаще встречаются у больных с патологией митрального клапана (особенно ревматического происхождения), а тромбоз УЛП чаще встречается у больных с так называемой «неклапанной» формой МА.

Хотя принято считать, что для формирования тромба продолжительность МА должна составлять не менее 48 ч, иногда при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) тромбы обнаруживаются и до истечения этого периода времени. В то же время, по некоторым оценкам, более 25% инсультов при МА могут быть связаны с другими кардиальными источниками эмболии или атероматозным поражением проксимального отдела аорты.

ТЭО при МА являются следствием нескольких процессов, часто идущих одновременно. Основные из них следующие:

1. Снижение скорости кровотока в УЛП, связанное со снижением его сократительной функции, что приводит к стазу крови в ЛП/УЛП.
2. Эндотелиальная дисфункция, которая, по-видимому, является своего рода пусковым механизмом в развитии нарушений в системе гемостаза при МА. Считается, что МА индуцирует эндотелиальную дисфункцию в эндокарде УЛП и вызывает перестройку метаболической активности эндотелия других сосудистых областей. Генерализованные нарушения эндотелиальной функции приводят к повышению прокоагулянтной активности крови на фоне снижения фибринолитического резерва.
3. Системная (а возможно, и локальная) гиперкоагуляция. При этом отмечается повышение системного уровня фибриногена и D-димера, который указывает на активное внутрисосудистое тромбообразование. Повышение уровня тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора IV у некоторых пациентов с МА свиде-

тельствует об активации тромбоцитов. Уровень некоторых маркеров коагуляционной активности снижается до нормальных значений во время терапии антикоагулянтами, уровень других – увеличивается немедленно после восстановления синусового ритма, а затем нормализуется.

Кроме того, в последние годы доказано, что генетическая предрасположенность играет немаловажную роль в повышении риска тромбообразования и ТЭО при МА. Активно изучается полиморфизм генов фактора V (в том числе лейденовская мутация, а также другие генетические варианты этого фактора), протромбина, фибриногена, гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов.

Определение риска тромбоэмболических осложнений

Абсолютная частота инсультов значимо (до 25 раз) различается между отдельными группами больных с МА. У молодых больных с идиопатической МА частота инсультов составляет всего 0,5% в год, а у пожилых пациентов с инсультом в анамнезе достигает 12%.

По современным представлениям, больные с пароксизмальной формой МА имеют такой же риск инсульта, как и больные с персистирующей формой МА. Одним из факторов, повышающих риск развития ТЭО у больных с пароксизмальной формой МА, является большое число нерегистрируемых бессимптомных эпизодов МА. Некоторые исследования показали, что больше половины эпизодов МА, выявленных при холтеровском мониторинге, являются бессимптомными. Периоды синусового ритма, казалось бы, должны снижать риск инсульта, однако восстановление ритма также может резко повысить риск ТЭО.

Развитие ТЭО после спонтанной, фармакологической или электрической кардиоверсии обозначается как нормализационная тромбоэмболия. При этом тромбоз ЛП может развиваться как до, так и уже после восстановления синусового ритма (чаще в первые 10 дней). Последнее связано с развитием транзиторной механической дисфункции ЛП и его ушка (станирование предсердий). Парадоксальное угнетение механической функции ЛП и УЛП после успешной кардиоверсии зарегистрировано многими авторами и встречается, по разным данным у 38–80% больных. Восстановление механической функции предсердия может задерживаться на несколько недель. Длительность этого периода зависит от продолжительности

МА до кардиоверсии, размеров предсердия, сопутствующей кардиальной патологии. Станирование предсердий также встречается после проведения радиочастотной катетерной аблации.

Итак, восстановление ритма создаёт повышенный риск тромбоза у больного с МА (и, возможно, с ТП). Этот риск заставляет увеличивать продолжительность антикоагулянтной терапии и, в некоторых случаях, может заставить отказаться от кардиоверсии.

Количество системных эмболий при поражении митрального клапана (стеноз или недостаточность) также возрастает, когда присоединяется МА. У больных с ревматическим поражением митрального клапана и МА риск эмболий в 7 раз выше, чем у больных с синусовым ритмом; при сочетании поражения митрального клапана и МА признаки системных эмболий обнаруживаются в 41% аутопсий. При митральном стенозе эмболии отмечаются в 1,5 раза чаще, чем при недостаточности митрального клапана. Возможно, это связано с тем, что недостаточность митрального клапана способствует возникновению турбулентного регургитационного потока, уменьшающего стаз крови в ЛП.

Как и применение многих других профилактических средств, антитромботическое лечение основано на балансе между пользой от предотвращённых тромбозов и риском осложнений в виде кровотечений. Именно поэтому ключевым вопросом является выделение больных, имеющих высокий риск ТЭО, и тех, у кого имеется повышенный риск кровотечений. Поэтому оценка риска ТЭО у конкретного больного с МА очень важна для принятия решения о необходимости выбора той или иной схемы лечения.

Наиболее популярной в настоящее время является схема стратификации риска CHADS₂ (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke [Doubled]), которая основана на балльной оценке. При этом 2 балла отдаются инсульту или ТИА в анамнезе и по 1 баллу на каждый из признаков: возраст старше 75 лет, артериальная гипертония в анамнезе, сахарный диабет или сердечная недостаточность. Если насчитывается 2 и более балла, риск расценивается как высокий, 1 балл – промежуточный и 0 баллов – низкий. Схема применима для больных, имеющих МА и не имеющих поражение клапанного аппарата сердца.

Шкала CHADS₂ имеет ряд недостатков. Во-первых, она недооценивает значение перенесенных инсульта или транзиторной ишемической атаки. Согласно шкале CHADS₂ риск в этом случае не превышает 4% в год, в то время как в действительности вероятность повторения тромбоза в отсутствие антикоагулянтной терапии составляет до 9% в год. Еще одна неточность связана с возможной недооценкой риска у больных с сердечной недостаточностью. Таким образом, при использовании шкалы CHADS₂ существенная часть больных попадает в группу промежуточного риска, и вопрос о назначении антикоагулянтов у них остается открытым. Наконец, эта шкала не дает возможности сопоставить риск тромбоза с риском осложнений терапии антикоагулянтами. Между тем, ряд факторов этой шкалы, в частности, возраст > 75 лет, артериальная гипертония, перенесенный инсульт одновременно являются факторами риска кровотечения.

Недостатки шкалы CHADS₂ заставляют искать всё новые и новые схемы, позволяющие классифицировать больных с мерцательной аритмией в соответствии с риском эмболических осложнений.

Изучение результатов исследования The Euro Heart Survey for AF, в которое были включены 5333 больных мерцательной аритмией, наблюдавшихся амбулаторно или стационарно в 182 медицинских учреждениях в 35 странах, дало возможность добавить к факторам риска шкалы CHADS₂ дополнительно еще ряд факторов и создать так называемую Модифицированную бирмингемскую схему (шкала CHA₂DS₂-VASc). В этой шкале (табл. 1) выделено два типа факторов риска. Первый тип – определенные факторы риска – инсульт, транзиторная ишемическая атака или тромбоз в анамнезе и возраст старше 75 лет. Наличие любого из этих факторов диктует необходимость лечения непрямыми антикоагулянтами. Второго типа – комбинируемые факторы риска. К ним отнесены артериальная гипертония, сахарный диабет, сердечная недостаточность, возраст 65–74 года, женский пол, сосудистые заболевания (инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты).

Если сумма баллов составляет 2 и более, необходимо назначение непрямого антикоагулянта. Если риск промежуточный (1 балл), врач может выбирать между назначением антикоагулянта и антиагреганта, однако предпочтение следует отдавать антикоагулянтам. Предсказательная ценность у модифицированной бирмингемской схемы выше, чем у CHADS₂.

Таблица 1. Шкала CHA₂DS₂-VASc (Модифицированная бирмингемская схема 2009 г.)

Фактор риска	Баллы
Застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка	1
Артериальная гипертония	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет	1
Предшествующий инсульт, транзиторная ишемическая атака или эпизоды тромбоэмболий в анамнезе	2
Сосудистые заболевания – инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Эхокардиографические факторы риска

В течение последних десятилетий разработано несколько методов, с помощью которых можно визуализировать внутрисердечный тромб. Эти методы по своей сути являются развитием ультразвукового, рентгеновского и магнитно-резонансного способов визуализации структур организма. Большинство из них имеют ограничения, которые не позволяют использовать их повсеместно в рутинной практике.

Проблема визуализации тромба появляется, когда возникает необходимость восстановления синусового ритма у больного с длительностью пароксизма МА более 48 часов. Тромб в УЛП не может быть визуализирован при трансторакальной ЭхоКГ. ЧПЭхоКГ является чувствительным и специфичным методом оценки функции УЛП и определения в нём тромботических масс. Феномен спонтанного эхоконтрастирования в ЛП и УЛП, наблюдаемый при ЧПЭхоКГ, является хорошо известным предиктором тромбоэмболий у пациентов с МА, не имеющих ревматического поражения клапанов сердца. Этот феномен отражает сниженный кровоток и гиперкоагуляционное состояние в ЛП.

УЛП является структурой крайне вариабельной по форме, объёму и часто состоит из нескольких долек. Дольками называют участки УЛП, разграниченные крупными гребешковыми мышцами. В 80% УЛП имеет многодольчатую структуру и в по-

ловине случаев состоит из 2 долей. Часто оси долек УЛП располагаются в разных направлениях, что значительно затрудняет полную визуализацию УЛП при проведении ЧПЭхоКГ. В 97% случаев в УЛП обнаруживаются гребешковые мышцы размером 1 мм и более, что создаёт сложности в визуализации тромбов. Гребешковые мышцы – частая причина ложноположительных результатов выявления тромба в УЛП. Для дифференциальной диагностики между тромбозом и гребешковой мышцей необходимо проведение контрольных ЧПЭхоКГ после курса антикоагулянтной терапии.

Эхокардиографическими предикторами тромбоэмболий являются следующие признаки: нарушение систолической функции левого желудочка, выявляемое при трансторакальной ЭхоКГ; тромб, спонтанное эхоконтрастирование или снижение скорости кровотока в УЛП, а также наличие атероматозных бляшек в грудной аорте по данным ЧПЭхоКГ. Другие эхокардиографические признаки, такие, как диаметр ЛП и фиброкальцифицирующие эндокардиальные изменения, не обладают достаточной предсказательной ценностью в отношении ТЭО, и их наличие не нашло пока отражения в схемах стратификации риска.

Такие методы визуализации структур сердца, как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), также позволяют выявлять тромбы в УЛП. Однако сопоставление полученных результатов с данными, полученными при ЧПЭхоКГ, приводит к неутешительным выводам. Некоторые тромбы, визуализируемые с помощью ЧПЭхоКГ, не видны при МСКТ, и наоборот. Другими словами, часть тромбов может оказаться вообще не выявленной. Следовательно, проведение кардиоверсии в этом случае может быть рискованной манипуляцией даже у больных без видимых тромбов.

Тем не менее, если тромб выявлен, методики визуализации позволяют следить за его резорбцией на фоне антикоагулянтной терапии, сроки которой могут колебаться от 3 до 8 и более недель.

К сожалению, до настоящего времени не ясно, как можно было бы использовать регистрируемые с помощью ЭхоКГ данные (конечно, за исключением наличия самого тромба) для принятия решения о применении (или неприменении) антикоагулянтов.

2. Предупреждение тромбозов с помощью антитромботической терапии

Цели применения антитромботической терапии у больных МА следующие:

1. предотвращение образования тромбов в предсердиях при постоянной и пароксизмальной форме МА;
2. предотвращение увеличения и отрыва имеющихся стабильных тромбов при постоянной и пароксизмальной форме МА;
3. профилактика ТЭО у больных, подвергающихся кардиоверсии или радиочастотной катетерной деструкции.

Для профилактики тромбозов при МА в настоящее время используются 3 группы антитромботических препаратов: антиагреганты, антикоагулянты прямого и непрямого действия (НАК). При этом наиболее эффективными, как показали многочисленные клинические исследования, являются НАК.

За последнее десятилетие был проведён ряд рандомизированных клинических исследований, которые изменили тактику антитромботической терапии у миллионов пациентов с МА.

Исследования SPAF проводились в 1987–97 гг. и спонсировались U.S. NIH/NINDS. Первое из них (SPAF I) показало превосходство варфарина и аспирина над плацебо при профилактике инсульта у пациентов с МА, в последующих исследованиях сравнивался варфарин с аспирином (SPAF II), а также интенсивная терапия варфарином с менее интенсивной терапией варфарином в сочетании с аспирином (SPAF III). К настоящему времени с целью тестирования различных типов и комбинаций антитромботической терапии для профилактики инсульта при МА проведено около 25 рандомизированных исследований. В целом в этих исследованиях антитромботическая терапия обеспечивала снижение риска инсульта приблизительно на 60%.

Пять исследований со сравнительно сходным дизайном были посвящены антикоагулянтной терапии в качестве средства первичной профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной (неревматической) МА. Исследования SPAF, Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation и Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Trial были проведены в США; исследование Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation (AFASAK) – в Дании; Canadian Atrial Fibrillation

Anticoagulation study было приостановлено раньше предполагаемого срока завершения из-за убедительного доказательства эффективности антикоагулянтной терапии в других исследованиях. Результаты всех 5 исследований были сходными; анализ показал общее снижение риска на 69% и снижение риска более чем на 80% у пациентов, принимающих варфарин постоянно. Отмечались небольшие различия в частоте больших или внутричерепных кровотечений в группе варфарина и контрольной группе, частота небольших кровотечений в группе варфарина превышала таковую в контрольной группе на 3%.

Европейское исследование по вторичной профилактике инсульта сравнивало антикоагулянтную терапию, аспирин и плацебо у пациентов с МА, перенёсших неинвалидизирующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение предшествующих 3 месяцев. По сравнению с плацебо, риск инсульта при применении варфарина снижался на 68%, а при использовании аспирина – только на 16%. У пациентов из группы варфарина не было отмечено внутричерепных кровотечений.

В исследовании SPAF II варфарин по способности предупреждать ишемический инсульт заметно превосходил аспирин, но его применение ассоциировалось с возрастанием частоты внутричерепных кровотечений, особенно среди пациентов старше 75 лет, у которых она составляла 1,8% в год. При этом следует отметить, что интенсивность антикоагулянтной терапии в исследованиях SPAF была выше, чем в большинстве других исследований, посвящённых первичной профилактике инсульта. Чаще всего внутричерепные кровотечения развивались при уровне МНО выше 3,0. В исследовании SPAF III у пациентов высокого риска по развитию тромбозов варфарин (МНО 2,0–3,0) по эффективности намного превосходил комбинацию фиксированной дозы варфарина (1–3 мг/день; МНО 1,2–1,5) с аспирином (325 мг/день), тогда как у пациентов низкого риска достаточной была монотерапия аспирином.

3. Непрямые антикоагулянты в лечении больных мерцательной аритмией

Все НАК подразделяются на три основные группы: монокумаролы (монокумарины) – варфарин, фенпрокумон, синкумар; дикумаролы (дискумарины) – дикумарин, тромексан; индандионы – фенилин, дипаксин, омефин. Препараты третьей группы

почти вышли из употребления во всём мире (и постепенно уходят из нашей страны) в связи с нестабильностью их действия, токсичностью и рядом серьёзных побочных эффектов.

В зависимости от быстроты и продолжительности действия НАК подразделяются на три группы: А – высококумулятивные с длительным периодом действия (синкумар, дикумарин), Б – препараты со средними кумулятивными свойствами (неодикумарин) и В – быстродействующие (через 10–12 часов от начала приёма) с коротким (около двух суток) последствием (варфарин).

За десятилетия применения этих препаратов в клинической практике обнаружены несомненные преимущества монокумаринов перед другими НАК: они реже вызывают аллергические реакции и обеспечивают более стабильный антикоагулянтный эффект. Наиболее активно применяющимися производными монокумарина являются варфарин и аценокумарол. При этом варфарин – наиболее часто используемый в мире НАК – является препаратом выбора благодаря более стабильному воздействию на процесс свёртывания крови.

Основные особенности этого препарата – более высокая прогнозируемость терапевтического действия, а также более ранний гипокоагуляционный эффект по сравнению с другими кумаринами. Кроме того, важным отличием варфарина является возможность относительно быстрого устранения побочных эффектов от его применения путём снижения дозы или полной отмены препарата.

Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина

Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных R- и S-изомеров в приблизительно равной пропорции, при этом S-форма в 3–5 раз более активна, чем R-форма. Он обладает высокой биодоступностью, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает максимальной концентрации в крови через 90 мин после приёма внутрь. Время полужизни рацемического варфарина составляет от 36 до 42 ч, в крови он находится в связанном с белками плазмы (главным образом с альбумином) состоянии и только 1–3% свободного варфарина оказывают влияние на превращение витамина К в печени. Варфарин накапливается в этом органе, где оба его изомера метаболически трансформируются различными путями.

Попав в печень, стереоизомеры варфарина, как большинство других лекарств, метаболизируются главным образом ферментами семейства цитохрома Р450 (СYP), работа которого может в существенной степени определять эффективность варфарина. Большое количество изоформ Р450, вовлечённых в метаболизм варфарина, индуцируемы, что объясняет механизм взаимодействия варфарина с рядом противосудорожных препаратов, травяными препаратами (зверобой продырявленный, ряд препаратов традиционной китайской медицины).

Механизм антикоагулянтного действия варфарина

Как и другие НАК, варфарин оказывает свой антикоагулянтный эффект посредством вмешательства в циклическое преобразование витамина К.

Витамин К участвует в γ -карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в составе факторов свертывания II, VII, IX и X, благодаря чему они приобретают способность связывать Ca^{2+} и прикрепляться к фосфолипидам тромбоцитов, тем самым ускоряя коагуляцию. Варфарин ингибирует витамин-К-редуктазу и витамин-К-эпоксидредуктазу. В результате в печени образуются частично декарбоксилированные, иммунологически определяемые, но биологически неактивные факторы свёртывания.

Антикоагулянтное действие варфарина может быть подавлено низкими дозами фитоменадиона (витамин К₁), так как последний связывается с витамин-К-эпоксидредуктазой. Больные, получавшие большие дозы фитоменадиона (> 5 мг), могут оказаться резистентными к действию варфарина до 1 нед после его применения, так как фитоменадион аккумуляруется в печени.

Следует отметить, что варфарин вмешивается и в процесс карбоксилирования γ -карбоксиглутаматных белков, синтезирующихся в костях. Этот эффект способствует возникновению фетальных аномалий костной ткани при приёме варфарина матерью во время беременности, однако нет доказательств его влияния на костный метаболизм при назначении детям или взрослым.

Действие варфарина может существенно меняться в зависимости от количества витамина К, поступившего в печень. Содержащийся в пище витамин К всасывается в тонкой кишке. Он синтезируется также микрофлорой желудочно-кишечного

тракта, но сведения о всасывании эндогенного витамина К в толстой кишке противоречивы. Всосавшийся вместе с пищевыми жирами витамин К транспортируется с кровью в виде хиломикронов и захватывается гепатоцитами при помощи рецепторов аполипопротеина Е.

Методы контроля терапии непрямыми антикоагулянтами

Для контроля лечения раньше в основном определяли ПВ. К цитратной плазме больного добавляют Ca^{2+} и тромбопластин. Тромбопластин – это фосфолипидно-белковый экстракт из тканей легкого, головного мозга или плаценты различных млекопитающих. Он содержит тканевой фактор и фосфолипиды, необходимые для активации фактора X фактором VII. При очевидной простоте определения ПВ оценка результатов затруднительна. ПВ, определенное в одном и том же образце крови в разных лабораториях может существенно различаться, что не позволяет правильно интерпретировать результаты.

Причинами такого различия могут быть реактивы (используемый тромбопластин), лабораторное оборудование, метод определения, оценка результатов. Тромбопластины различаются по биологической активности в зависимости от источника их получения и технологии приготовления. Неактивный тромбопластин вызывает меньшее удлинение ПВ по сравнению с активным при одной и той же степени снижения уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания.

Для стандартизации результатов в 1990-х годах разработан и внедрен показатель – международное нормализованное отношение (МНО).

МНО = (ПВ больного / ПВ контрольной нормальной плазмы) МИЧ, где МИЧ – международный индекс чувствительности (он же ISI – international sensitivity index). МИЧ отражает чувствительность данного тромбопластина к снижению уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания по сравнению со стандартным тромбопластином, разработанным ВОЗ (МИЧ равен 1). Более чувствительным является реагент с более низким значением МИЧ. Его значение, которое и используется в формуле для вычисления МНО, указывается в маркировке реагента фирмой-изготовителем.

МНО базируется на значении МИЧ в отношении плазмы больных, получающих стабильную дозу антикоагулянтов в течение как минимум 6 недель. Поэтому МНО

недостаточно точный показатель в начале курса терапии варфарином, особенно когда результаты получены в разных лабораториях. Тем не менее, измерение МНО более применимо, чем использование простого определения величины ПВ, и его определение рекомендуется как в начальную фазу лечения, так и во время поддерживающей терапии варфарином. Хотя точность этого показателя у больных с заболеваниями печени остаётся предметом обсуждений, и в этом случае определение МНО предпочтительнее определения ПВ.

ПВ отражает снижение уровня трёх из четырёх витамин К-зависимых прокоагулянтных факторов свёртывания (II, VII и X). В течение первых нескольких дней терапии варфарином удлинение ПВ отражает главным образом снижение уровня фактора VII, позднее – также факторов X и II.

Ещё одним методом контроля терапии НАК является определение уровня фактора X с помощью хромогенных субстратов (амидолитическое определение фактора X). В отличие от обычных коагулологических тестов амидолитические методы позволяют непосредственно определять (спектрофотометрически) степень активации ферментов свёртывающего каскада *in vivo*. Высокая чувствительность амидолитических тестов, лёгкость их стандартизации, благодаря точно установленной структуре синтетического субстрата, позволяют точнее, чем косвенные коагулологические тесты, контролировать эффект антикоагулянтов (по уровню фактора X). В настоящее время определение уровня фактора X методом хромогенных субстратов рекомендуется при наличии волчаночного антикоагулянта или при переводе больного с прямых ингибиторов тромбина на варфарин. При этом не рекомендуется в качестве рутинного метода контроля терапии НАК. Однако данный метод может быть использован в ряде сложных клинических ситуаций. Например, в 2009 г. опубликованы результаты интересного клинического наблюдения – у пациентки, длительно (в течение 7 месяцев) принимавшей варфарин в стабильной дозе, при плановом контроле уровень МНО составил 11,0. При тщательном анализе не было выявлено никаких факторов (диетических, фармакологических и проч.), способных спровоцировать такую гипокоагуляцию. Уровень МНО был определён в другой лаборатории и составил 1,3. Для разрешения спорной ситуации проведён анализ уровня фактора X методом хромогенных субстратов, уровень фактора X составил 79%, что соответствует МНО 1,3 (при МНО 11,0 – уровень фактора X должен быть менее 10%). Дополнительные тесты выявили признаки дисфибриногенемии у данной больной. Ряд дисфибриногенемий способен исказить результаты коагулоло-

гических тестов, в которых используются системы фотооптической детекции. Таким образом, врачу необходимо помнить о наличии бессимптомных дисфибриногенемий, которые могут искажать результаты коагулологических тестов. В случае получения конфликтных значений МНО – необходимо проверять истинность результата путём определения уровня фактора X методом хромогенных субстратов.

Оптимальный уровень антикоагуляции

Требуемая интенсивность антикоагуляции состоит в балансе между предупреждением ишемического инсульта и возможностью избежать геморрагических осложнений. Считается, что максимальная защита от ишемического инсульта при МА достигается при уровне МНО от 2 до 3, а МНО от 1,6 до 2,0 ассоциируется с неполной эффективностью, оцениваемой приблизительно в 80% от достигаемой при антикоагуляции высокой интенсивности (Рис. 1).

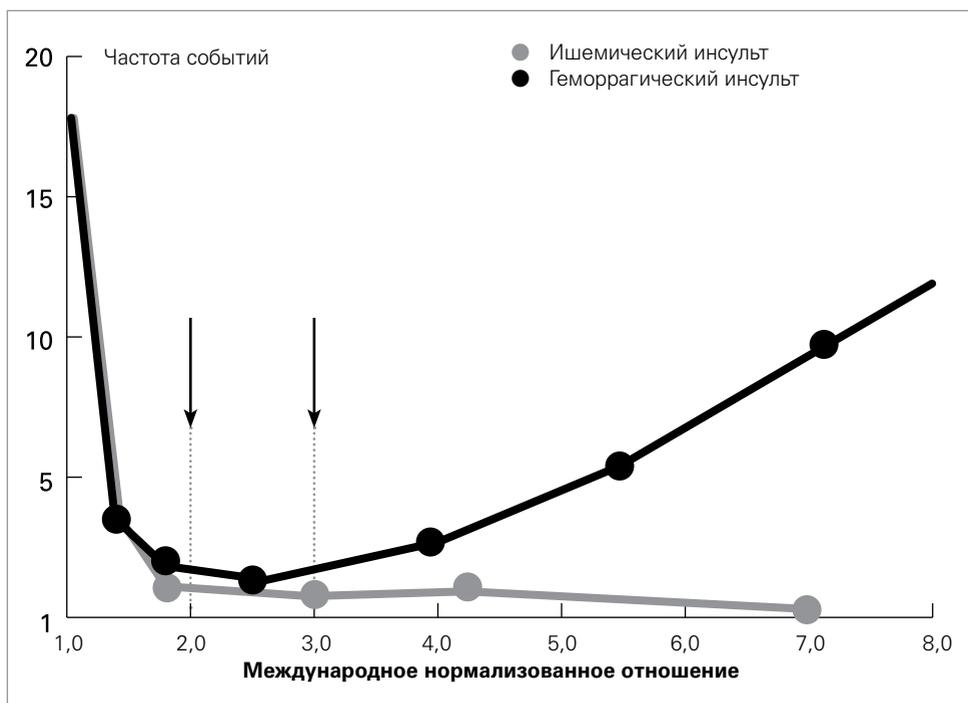


Рисунок 1. Различия в частоте ишемических инсультов и внутричерепных кровотечений в зависимости от интенсивности антикоагуляции в рандомизированных исследованиях антитромботической терапии у пациентов с МА [из рекомендаций ACC/AHA/ESC 2006 г. по лечению МА].

Подбор дозы варфарина

До начала лечения следует выполнить общий анализ крови (включая подсчёт тромбоцитов и уровень гематокрита). Он позволит избежать назначения антикоагулянта больному с анемией и может потребоваться для последующей оценки при подозрении на кровотечение. Следует убедиться в отсутствии гематурии. Выполняют биохимическое исследование крови с определением показателей функции печени (уровень билирубин, активность аминотрансфераз, γ -глутамилтрансферазы) и почек, определяют ПВ и АЧТВ.

Начальная доза варфарина обычно составляет 5 мг 1 раз в сутки. Применение большей дозы нецелесообразно, так как, с одной стороны, не приводит к более быстрому развитию антикоагулянтного эффекта, а с другой стороны, может привести к существенному превышению МНО через 4–5 сут лечения.

Лицам старше 60 лет, азиатам, в особенности китайцам, больным с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, потенцирующими действие непрямых антикоагулянтов, назначают более низкую начальную дозу – 2,5 мг в сутки и менее. Если терапия не является неотложной (например, постоянная мерцательная аритмия), прием варфарина без сопутствующего назначения гепарина может быть начат амбулаторно в дозе 4–5 мг в сутки.

Если требуется быстрое достижение антикоагулянтного эффекта, варфарин должен быть назначен одновременно с гепарином и применяться вместе как минимум в течение 4 суток. Когда уровень МНО достигнет целевого в двух измерениях с интервалом в 24 ч, гепарин может быть отменен.

Последующее изменение дозы варфарина происходит в зависимости от уровня МНО.

В период подбора дозы варфарин принимается в фиксированное время после еды. Учитывая, что в большинстве случаев забор крови проводится в утренние часы, следует рекомендовать больным принимать варфарин вечером. В дальнейшем, когда оптимальная доза варфарина уже подобрана, время приема варфарина в течение суток не так существенно.

У госпитализированных больных МНО обычно определяется ежедневно до достижения целевого уровня, сохраняемого в течение 2 последовательных дней, затем 2 или 3 раза в неделю в течение 1–2 нед, и затем менее часто в зависимости от стабильности показателей. В дальнейшем частота анализа постепенно уменьшается до 1 раза в 4 нед. Исключение составляют ситуации, когда сопутствующая терапия или другие заболевания могут повлиять на эффективность антикоагулянтов. Коррекция дозы варфарина проводится с учетом уровня необходимой гипокоагуляции. С этой целью учитывают суммарную недельную дозу препарата.

Возможный алгоритм приёма варфарина в период подбора дозы представлен в Таблице 2. В дальнейшем МНО определяют 2–3 раза в неделю в течение 1–2 недель, а затем менее часто в зависимости от стабильности показателей. В дальнейшем частота анализа постепенно уменьшается до 1 раза в 4 недели. Исключение составляют ситуации, когда приём сопутствующей терапии или другие заболевания могут изменить эффективность антикоагулянтов. Коррекция дозы варфарина проводится с учётом уровня клинически необходимой гипокоагуляции. С этой целью удобно учитывать не ежедневную, а суммарную недельную дозу препарата, получаемую больным (Табл. 3, 4).

Таблица 2. Возможный алгоритм изменения дозы варфарина в начальном периоде лечения

Дни лечения варфарином	МНО	Доза варфарина	Дни лечения варфарином	МНО	Доза варфарина
1-й день	Исходное	5,0 мг	4-й день	<1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 >3,0	10,0 мг 5,0–7,5 мг 0–5,0 мг 0 мг
2-й день	<1,5 1,5–1,9 2,0–2,5 >2,5	5,0 мг 2,5 мг 1,0–2,5 мг 0 мг	5-й день	<1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 >3,0	10,0 мг 7,5–10,0 мг 0–5,0 мг 0 мг
3-й день	<1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 >3,0	5,0–10,0 мг 5,0–10,0 мг 2,5–5,0 мг 0 мг	6-й день	<1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 >3,0	7,5–12,5 мг 5,0–10,0 мг 0–7,5 мг 0 мг

Таблица 3. Алгоритм изменения дозы варфарина при среднем уровне гипокоагуляции МНО 2,5 (2,0–3,0)

МНО					
<1,5	1,5–1,9	2,0–3,0	3,1–3,9	4,0–4,9	5,0–6,0
Изменение дозы					
Увеличение недельной дозы на 10–20%	Увеличение недельной дозы на 5–10%	Без изменений	Снижение недельной дозы на 5–10%	Пропустить 1 день и снизить недельную дозу на 10%	Пропустить 1–2 дня и снизить недельную дозу на 5–10%
Контроль МНО					
через 4–8 дней	через 7–14 дней	см. алгоритм наблюдения в тексте	через 7–14 дней	через 4–7 дней	через 1–5 дней

Таблица 4. Алгоритм изменения дозы варфарина при высоком уровне гипокоагуляции МНО 3,0 (2,5–3,5)

МНО				
<1,5	1,5	2,5–3,5	3,6–4,5	4,5–6,0
Изменение дозы				
Увеличение недельной дозы на 10–20%	Увеличение недельной дозы на 5–10%	Без изменений	Снижение недельной дозы на 5–10%	Пропустить 1–2 дня и снизить недельную дозу на 5–15%
Контроль МНО				
через 4–8 дней	через 7–14 дней	см. алгоритм наблюдения в тексте	через 7–14 дней	через 2–8 дней

Важно заметить, что нет необходимости приёма одинаковой дозы варфарина каждый день. Например, больной может получать: 1) по 5 мг (2 таб.) в сутки 5 дней в неделю и по 6,25 мг (2,5 таб.) 2 дня в неделю (суммарная недельная доза 37,5 мг) или 2) 5,25 мг (2 1/4 таб.) в сутки ежедневно (суммарная недельная доза 39,4 мг). Преимущества первого варианта – возможность более точной корректировки недельной дозы и отсутствие необходимости делить таблетку варфарина на мелкие части.

Резистентность к варфарину

Резистентностью к варфарину называется неспособность пролонгировать ПВ или увеличивать МНО до терапевтического уровня при назначении варфарина в обычно применяемых дозах. Однако сама по себе потребность в высоких дозах варфарина не является достаточным основанием для установления резистентности к варфарину. Распространённость данного состояния варьируется в различных популяциях и трудна для определения. Трудность состоит в учёте диетических факторов и определении нормальных метаболических вариантов у различных людей. Разброс обычно рекомендуемых дневных доз варфарина, достаточных для достижения терапевтического уровня МНО, зависит от исследуемой популяции.

В настоящее время под резистентностью к варфарину понимают те случаи, когда для достижения терапевтического уровня МНО требуется приём более 15 мг в сутки (более 105 мг в неделю). Второй характеристикой таких больных является необходимость в существенно более низких дозах витамина К для блокирования эффекта варфарина.

Причиной развития этого феномена могут быть несколько факторов. И, кроме того, у части больных (к счастью, весьма незначительной) причина развития нечувствительности остаётся неизвестной.

Наиболее частая причина развития резистентности – несоблюдение больным правил приёма лекарства. Именно эта причина должна быть оценена в первую очередь. Следует подробно расспросить больного о его диетических пристрастиях, так как употребление в пищу продуктов, богатых витамином К, считается многими больными признаком здорового образа жизни. Это же касается и «несанкционированного» приёма биологически активных добавок.

После исключения этой причины следует определить, не является ли устойчивость к варфарину следствием приёма каких-либо лекарств. Описано развитие устойчивости на фоне гипо- или гиперальбуминемии и выраженной гиперлипидемии.

В некоторых случаях резистентность к варфарину развивается из-за снижения всасываемости препарата. Доказать этот феномен можно измеряя концентрацию лекарства в крови больного. Терапевтическая концентрация обычно составляет

0,5–3,0 мкг/мл, хотя эти показатели могут отличаться в различных лабораториях. Абсорбция и клиренс варфарина могут быть определены посредством анализа концентрации варфарина в плазме крови через определённые сроки от его приёма (например, через каждые 60–180 минут). Кроме того, необходимо исключить состояния, уменьшающие степень всасывания варфарина (гастроэнтериты, хронический панкреатит и т. д.).

Надо иметь в виду, что, поскольку нечувствительность к варфарину определяется по уровню МНО, есть вероятность, что эта резистентность кажущаяся. Для её подтверждения следует определить активность факторов, синтез которых связан с витамином К.

Описаны и генетические причины для резистентности к варфарину. Так, у крыс специальной линии, так называемых варфарин-резистентных, варфарин не вызывал необратимого ингибирования активности витамин К1 2,3-эпоксид редуктазы (VKORC1). До настоящего времени, однако, нет прямых доказательств участия конкретных генетических факторов в развитии этого феномена. Ясно лишь, что врождённая резистентность является или следствием более быстрого метаболизма варфарина (форма фармакокинетической резистентности), или низкой активности препарата (фармакодинамическая резистентность).

В том случае, если больной имеет истинную варфаринорезистентность, возможны 2 подхода к преодолению этого состояния. Первый состоит в увеличении дозы варфарина до достижения терапевтического уровня МНО. Имеются данные, что доза варфарина может быть безопасно увеличена до 100 мг в сутки, но только при условии возможности регулярного лабораторного контроля. В литературе описан случай применения 145 мг варфарина в сутки. Второй подход заключается в назначении другого типа антикоагулянтов (НФГ или НМГ, фондапаринукс). В последнее время, после публикации результатов исследования RELY, появилась возможность использовать, по крайней мере у больных МА, прямой ингибитор тромбина – дабигатран.

В то же время исследований по сопоставлению этих подходов к лечению больных с резистентностью к варфарину не проводилось.

Факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект НАК

Индивидуальный ответ на действие того или иного лекарства у разных людей может различаться в очень широких пределах – от полного отсутствия эффекта до развития тяжёлых побочных реакций. Факторов, определяющих индивидуальный ответ на лекарство, очень много. Более того, их взаимодействие друг с другом не просто суммируется. Результат может оказаться непредсказуемым.

После того как больной принял лекарство, его эффект зависит от параметров фармакокинетики, которая включает в себя комплекс реакций, описывающих абсорбцию лекарства, его метаболизм и элиминацию. В этих реакциях принимает участие большое количество ферментов и транспортёров, активность которых, в конечном счёте, определяет распределение лекарства в организме.

Чувствительность к лекарству может изменяться в зависимости от патологического состояния больного. На неё влияют врождённые особенности организма, возраст, беременность и т. п., а также внешние факторы – климатические условия, пищевые пристрастия, вредные привычки. Всё это напрямую имеет отношение и к действию антикоагулянтов.

Варфарин имеет узкий терапевтический индекс и значительную вариабельность терапевтической дозы у разных людей (от 0,5 мг до 10 мг и более в сутки). Подобная непредсказуемость действия варфарина значительно затрудняет индивидуальный подбор эффективной терапевтической дозы и может приводить к серьёзным осложнениям.

Общепринятым считается определение эффективной терапевтической дозы варфарина по величине МНО. В настоящее время достаточным уровнем гипокоагуляции считается увеличение МНО в пределах 2–3 (до 3,5 при протезах клапанов сердца). Однако, если проанализировать уровень МНО у лиц, принимающих варфарин, оказывается, что более чем у 1/3 больных значения МНО выходят за принятые рамки. При этом в примерно 15% случаев уровень МНО выше 3, а у 17% ниже 2. Избыточный или недостаточный уровень гипокоагуляции приводит к увеличению риска инсульта, смерти и частоты госпитализаций. Наиболее опасными осложнениями такого лечения являются кровотечения. При метаанализе 33 исследований рассчитано, что риск больших кровотечений при приёме варфарина составляет 7,2/100, а фатальных – 1,3/100 больных в год.

Индивидуальная доза варфарина, стабильность его антикоагулянтного эффекта и риск кровотечений определяются рядом факторов: пол, возраст, сопутствующие заболевания, количество витамина К в пище, приём лекарств, генетические особенности. Различные заболевания, лекарства и диетические факторы могут очень существенно влиять на выраженность антикоагулянтного эффекта НАК. Кроме того, определённую роль могут играть небрежное лабораторное тестирование, недостаточная приверженность больного к лечению, недопонимание между больным и врачом, а также нецелесообразно большие изменения дозы варфарина в ответ на умеренные колебания МНО.

Непрямые антикоагулянты и диета

Диетические факторы могут очень существенно влиять на выраженность антикоагулянтного эффекта НАК. Эффект НАК может быть нейтрализован витамином К₁, получаемым с пищей или назначенным с лечебной целью. Больные, получившие большую дозу витамина К₁, могут в течение недели оставаться резистентными к варфарину, так как витамин К₁ аккумулируется в печени.

Больные, длительно получающие варфарин, чувствительны к колебаниям уровня витамина К, поступающего с пищей. Увеличение потребления витамина К с пищей достаточно для снижения антикоагулянтного ответа, что наблюдается у больных, находящихся на диете с целью снижения веса, получающих зелёные овощи или добавки, содержащие витамин К. Снижение потребления витамина К₁ с пищей, напротив, потенцирует эффект варфарина, что наблюдается, например, при синдроме мальабсорбции. Поскольку витамин К синтезируется бактериями кишечника, при дисбактериозе его поступление с пищей также может существенно уменьшаться.

Следует иметь в виду, что витамин К в значительном количестве содержится в листьях шпината (415 мкг/100 г), лука-латука, в капусте (белокочанной, цветной, брюссельской и брокколи), моркови, помидорах, крапиве, отрубях, авокадо, киви, клубнике, бананах, шиповнике, а также в мясе, молоке, яйцах, сое, оливковом масле и др. В зелёном чае витамин К содержится в количестве 712 мкг на 100 г продукта. Кроме того, богаты витамином К говяжья печень, морские водоросли, сливочное масло, цикорий. Этот список можно существенно расширить. Главной диетической рекомендацией при лечении НАК следует считать монотонность диеты, из которой должны быть исключены продукты с высоким содержанием витамина К. Любые изменения в диете – повод для внепланового контроля уровня МНО.

Длительный приём алкоголя потенциально может повышать клиренс варфарина. Однако употребление даже большого количества виноградного вина мало влияет на ПВ при терапии этим антикоагулянтом.

Непрямые антикоагулянты и другие лекарства

Сопутствующие препараты также способны влиять на фармакокинетику варфарина путём снижения абсорбции в желудочно-кишечном тракте или нарушения его метаболического клиренса. Например, эффект варфарина ослабляется холестирамином, уменьшающим его абсорбцию, и потенцируется препаратами, которые угнетают клиренс варфарина неселективным или стереоселективным путём. Стереоселективные взаимодействия влияют на оксидативный метаболизм S- или R-изомера варфарина. Ингибирование метаболизма S-варфарина клинически более важно, так как этот изомер в 5 раз более активный антагонист витамина К, чем R-изомер. Клиренс S-изомера ингибируется фенилбутазоном, сульфинпиразоном, метронидазолом и триметоприм-сульфаметоксазолом, каждый из которых потенцирует эффект варфарина на ПВ. В то же время циметидин и омепразол, ингибирующие клиренс R-изомера, оказывают на ПВ у больных, получающих варфарин, лишь умеренный потенцирующий эффект. Антикоагулянтное действие варфарина блокируется барбитуратами, рифампицином и карбамазепином, которые увеличивают его метаболический клиренс путём индукции печёночной смешанной оксидазной активности.

Некоторые лекарства могут увеличивать риск связанных с приёмом варфарина кровотечений путём ингибирования функции тромбоцитов. В первую очередь это относится к АСК, которая вызывает также эрозии желудка, увеличивающие риск серьёзных желудочно-кишечных кровотечений.

Большое количество других препаратов обладает свойством потенцирования эффекта варфарина. Поэтому, когда начинается лечение любым новым препаратом, во время начальной стадии комбинированной лекарственной терапии ПВ должно мониторироваться каждый второй день и, если необходимо, доза варфарина должна быть изменена.

Описано несколько механизмов взаимодействия лекарств с варфарином. Повреждение желудочно-кишечного тракта нестероидными противовоспалительными пре-

паратами в большинстве случаев протекает бессимптомно. Морфологически это повреждение выглядит как эрозии слизистой. Сопутствующая терапия НАК может увеличивать риск кровотечений у таких больных. Многие антибактериальные препараты приводят к снижению синтеза витамина К микрофлорой кишечника. Действие варфарина существенно зависит от уровня поступления витамина К. Поэтому назначение антибиотиков может непредсказуемо увеличить антикоагулянтный эффект варфарина. Кроме того, значительная часть лекарств взаимодействует на уровне метаболизма препарата, усиливая или ослабляя активность соответствующих изоферментов системы цитохрома P450. Описано взаимодействие с препаратами, вмешивающимися в цикл витамина К. Так, у некоторых больных, получающих вместе с варфарином парацетамол, развивается выраженное увеличение МНО.

P. Wells и соавт. и A. Holbrook и соавт. провели анализ имевшихся к тому моменту исследований, посвящённых возможным взаимодействиям лекарственных средств и пищевых продуктов с варфарином. Сведения о взаимодействиях, сгруппированные по типу и степени доказательности исследований, представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Лекарственные и пищевые факторы, влияющие на метаболизм варфарина

Потенцирует действие варфарина	Угнетает действие варфарина	Доказанное отсутствие взаимодействия
Взаимодействие с варфарином высоковероятно		
Амиодарон, пропafenон, пропранолол, клофибрат, сульфинпиразон, дилтиазем, фенофибрат, рыбий жир, котримоксазол, эритромицин, флуконазол, изониазид, метронидазол, миконазол, омепразол, циметидин, парацетамол, фенилбутазон, пироксикам; алкоголь (при поражении печени); манго	Холестирамин, гризеофульвин, нафциллин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин, хлордiazепоксид; продукты, содержащие большое количество витамина К	Метопролол, фелодипин, фондапаринукс, клопидогрел, лозартан, эноксацин, кеторолак, напроксен, флуоксетин, низатидин, антациды, фамотидин, псилиум, ранитидин; алкоголь; Витамин Е
Взаимодействие с варфарином вероятно		
Хинидин, АСК, флувастатин, симвастатин, хлоралгидрат, цiproфлоксацин, левофлоксацин, декстропропоксифен, дисульфирам, итраконазол, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, кларитромицин, трамадол, троглитазон, парацетамол, левамизол; грейпфрутовый сок	Бозентан, кандесартана целестид, диклосациллин, азатиоприн, ралоксифена гидрохлорид; соевое молоко; мультивитаминовые добавки, содержащие витамин К	Аторвастатин, колесевелам, левосемедан, ибупрофен, кетоконазол, кетопрофен

Потенцирует действие варфарина	Угнетает действие варфарина	Доказанное отсутствие взаимодействия
Взаимодействие с варфарином возможно		
Ловастатин, дизопирамид, атенолол, фторурацил, ифосфамид, кетопрофен, метозалон, морицизин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пропоксифен, сулиндак, толметин, местные салицилаты, амоксициллин; клюквенный сок, чеснок	Телмисартан, азатиоприм, циклоспорин, этретинат, тразодон, тербеналин; суши с морскими водорослями	
Взаимодействие с варфарином имеет малую степень доказанности		
Безафибрат, гепарин, цефазолин, гемфиброзил, цефамандол, индометацин, сульфисоксазол	Фуросемид; зелёный чай	Ванкомицин; табак

Следует обращать особое внимание на взаимодействие с лекарствами, часто применяемыми у больных с аритмиями.

Амиодарон – один из наиболее популярных антиаритмических лекарств, является мощным ингибитором нескольких изоферментов системы цитохрома P450, в том числе CYP2C9, метаболизирующего варфарин. Это приводит к увеличению концентрации последнего в крови и, соответственно, к увеличению степени его влияния на гемостаз. Максимум такого взаимодействия приходится на седьмую неделю совместного приёма.

Пропафенон. Несмотря на то что метаболизм этого лекарства осуществляется на изоферментах системы цитохрома P450 – 2D6 (в основном), 1A2 и 3A4, у здоровых добровольцев описано значимое увеличение концентрации и удлинение ПВ (примерно на 40%) при совместном применении пропафенона и варфарина.

Хинидин. Этот препарат обладает выраженной стимулирующей активностью в отношении некоторых изоферментов системы цитохрома P450. Это прежде всего касается CYP3A4. Эта стимуляция приводит к ускорению метаболизма варфарина и, соответственно, к снижению его антикоагулянтного действия.

Дигоксин. Имеются описания выраженного увеличения уровня МНО под влиянием начала приёма дигоксина у больного, находящегося на терапии варфарином. Точный механизм такого взаимодействия остаётся неясным. Одно из предположений – возможное вытеснение варфарина дигоксином из его связи с альбумином.

Бета-адреноблокаторы. Концентрация варфарина на фоне применения пропранолола возрастает примерно на 15%. Аналогичное увеличение концентрации отмечается на фоне приёма атенолола. Метопролол не влияет на концентрацию варфарина.

Статины. Описан случай увеличения МНО после смены терапии аторвастатином на флювастатин с последующим восстановлением уровня МНО после возврата к приёму аторвастатина. Вероятным механизмом такого взаимодействия является высокая аффинность флювастатина к CYP 2C9, который его метаболизирует и для которого флювастатин – мощный ингибитор. Увеличение МНО после добавления флювастатина отмечается не у всех больных. Максимально взаимодействие флювастатина с варфарином отмечается на 3–6-й неделе. У больных, у которых регистрируется это взаимодействие, приходится снижать дозу варфарина на 10–15%.

Кроме того, имеются указания на возможность взаимодействия варфарина с ловастатином. Описано взаимодействие симвастатина с аценокумаролом. Кроме того, показана возможность взаимодействия варфарина с розувастатином, при добавлении которого также может увеличиваться МНО.

Дисфункция печени усиливает ответ на варфарин посредством нарушенного синтеза факторов коагуляции. Гиперметаболическое состояние, вызванное лихорадкой или гипертиреозом, усиливает действие варфарина, возможно, путём увеличения катаболизма витамин К-зависимых факторов свёртывания.

Следует также отметить, что приведённые в этой главе данные основаны на анализе случаев или получены в небольших исследованиях.

Как будет описано в следующей главе, результат действия лекарства (и, естественно, взаимодействия лекарств) связан, в том числе, с врождёнными особенностями организма. Ферменты, осуществляющие метаболизм ксенобиотиков, обладают выраженной генетической вариабельностью, а значит, сведения, касающиеся взаимодействия препаратов, неполны. Правило, которое следует соблюдать во всех случаях: если какое-либо лекарство назначается или отменяется больному, получающему НАК, необходимо осуществлять внеплановый контроль МНО. Причём этот контроль должен повторяться несколько раз на протяжении 4–8 недель после изменения лечения. Таким образом, учёт факторов, влияющих на индивидуальную чувствительность к НАК, является принципиальным фактором успешного лечения больного.

Осложнения антикоагулянтной терапии

НАК относятся к группе весьма активных препаратов. По данным Американской комиссии по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration), НАК входят в десятку лекарств, наиболее часто вызывающих осложнения.

Геморрагические осложнения

Кровотечения являются наиболее значимыми и опасными осложнениями терапии НАК. Частота кровотечений в клинических исследованиях составляет примерно 2%, однако при анализе реальной клинической ситуации результаты несколько отличаются и могут варьироваться от 1% до 7,4%. Риск кровотечений резко возрастает при достижении уровня МНО >4,0–5,0.

Все кровотечения, осложняющие терапию непрямыми антикоагулянтами принято разделять на 3 категории:

1. смертельные;
2. тяжелые – требующие для их остановки хирургического вмешательства, переливания эритроцитарной массы или сопровождающиеся снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст. с олигурией или падением гемоглобина более чем на 2 г/л;
3. нетяжелые кровотечения (все остальные).

Внутричерепные кровоизлияния наиболее опасны, их частота на фоне приема варфарина, под данным разных авторов, составляет около 0,3% в год.

Другие осложнения терапии непрямыми антикоагулянтами

Другим серьезным осложнением терапии непрямыми антикоагулянтами является некроз кожи (варфариновый некроз) вследствие тромбоза микрососудов. Это осложнение обычно развивается на 3–8-е сутки терапии, и обусловлено распространенным тромбозом венул и капилляров подкожной клетчатки. Кроме того, встречается такое редкое осложнение, как гангрена конечностей вследствие массивного венозного тромбоза. Варфариновые некрозы отмечены при дефиците ПрС и, реже, ПрS. Патогенез этих осложнений изучен недостаточно. Считается, что вследствие нарушения синтеза витамин-К-зависимых факторов, к которым относится и ПрС, его

уровень снижается существенно раньше, чем уровень протромбина. В случае врожденного дефицита ПрС его уровень может снижаться ниже критического, при котором утрачивается антикоагулянтная защита микрососудов.

Применение непрямых антикоагулянтов во время беременности крайне нежелательно, поскольку они могут оказывать тератогенное действие, причем риск осложнений тем выше, чем больше доза препарата. К осложнениям относят самопроизвольный аборт (развивается примерно в 40% случаев), фетальный варфаринный синдром, гибель плода, внутриутробная задержка развития. Кроме того, препарат проникает через плаценту, что повышает риск кровотечений у плода, особенно во время родов.

Противопоказания к непрямым антикоагулянтам

Абсолютными противопоказаниями к применению НАК являются продолжающееся внутреннее кровотечение, геморрагический инсульт в анамнезе, любой инсульт в предшествующие 6 месяцев, гемофилия, тромбоцитопеническая пурпура и другие болезни крови, опухоль спинного мозга, травма спинного мозга, операция или биопсия в предшествующие 6 недель, желудочно-кишечные, гинекологические или урологические кровотечения в предшествующие 3 месяца, цирроз печени с варикозным расширением вен пищевода, аневризма аорты, перикардит, инфекционный эндокардит, злокачественные новообразования, гиперчувствительность к варфарину.

К **относительным противопоказаниям** относят такие состояния, как тяжёлая АГ, тяжёлая почечная или печёночная недостаточность с коагулопатией, менструация, беременность (имеются сведения о тератогенном действии, возможно развитие кровотечений у плода и гибель плода), пункция артерии. В эту же категорию попадают лица, имеющие повышенный риск случайных потерь равновесия и занимающиеся травмоопасной деятельностью.

Самое сложное – учёт всех фактов «за» и «против» назначения НАК, то есть, в конечном счёте, принятие решения по поводу соотношения риска и пользы лечения. Для решения вопроса о целесообразности и безопасности терапии антикоагулянтами для конкретного больного необходимо оценить риск геморрагических осложнений.

Сотрудниками Вашингтонского университета предложена шкала оценки риска развития геморрагического инсульта – HEMORR₂HAGES. Шкала HEMORR₂HAGES составлена на основании анализа результатов Национального регистра больных с МА (National Registry of Atrial Fibrillation, NRAF) (Табл. 6).

Таблица 6. Шкала расчёта риска кровотечения HEMORR₂HAGES

Индекс	Факторы риска	Комментарии
1	Заболевания печени	Цирроз печени, уровни АЛТ или АСТ ≥ 2 ВГН, уровень альбумина $< 3,6$ г/л
1	Заболевания почек	Клиренс креатинина < 30 мл/мин
1	Употребление алкоголя	Алкогольная зависимость, алкогольное поражение печени, госпитализации по поводу заболеваний, связанных с алкоголем
1	Новообразования	Наличие опухолей с признаками метастазирования
1	Старческий возраст	> 75 лет
1	Снижение числа тромбоцитов	Уровень тромбоцитов $< 75,000$
1	Нарушения функции тромбоцитов	Регулярный приём антитромботических препаратов или НПВС, заболевания крови в анамнезе
1	Неврологические и психиатрические заболевания	Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, заболевания, приводящие к частым падениям
1	Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтверждённый инструментально
1	Неконтролируемая гипертония	Уровень систолического АД > 160 мм рт. ст.
1	Анемия	Гематокрит $< 30\%$ или гемоглобин < 100 г/л
1	Генетические факторы	Носительство аллелей CYP2C9*2 и/или CYP2C9*3
2	Повторные кровотечения	Госпитализации по поводу кровотечений в анамнезе

ВГН – верхняя граница нормы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства (за исключением селективных ингибиторов ЦОГ-2).

На основании данных этого же регистра составлена и шкала риска ишемического инсульта CHADS₂, обсуждённая выше.

Риск геморрагических осложнений (частота кровотечений на 100 пациент/лет) существенно возрастал при увеличении индекса HEMORR₂HAGES всего на одну единицу – 2,2 при индексе 1, 4,4 при индексе 2 и 12,3 при индексе 5 и более (Табл. 7).

Таблица 7. Риск крупных кровотечений на фоне терапии варфарином – результаты Национального регистра больных с МА (National Registry of Atrial Fibrillation, NRAF)

Суммарный индекс HEMORR ₂ HAGES	n	Риск крупных кровотечений, %	Риск крупных кровотечений на 100 пациент/лет (CI 95%)
0	209	1,9	1,9 (0,6–4,4)
1	508	2,2	2,5 (1,3–4,3)
2	454	4,4	5,3 (3,4–8,1)
3	240	6,3	8,4 (4,9–13,6)
4	106	8,5	10,4 (5,1–18,9)
≥ 5	87	9,2	12,3 (5,8–23,1)

Позднее, на основании анализа данных того же регистра больных (NRAF), разработана еще одна шкала оценки риска геморрагических осложнений у больных, получающих антитромботическую терапию по поводу мерцательной аритмии – HAS-BLED (табл.8). Данная шкала выгодно отличается от HEMORR₂HAGES своей простотой.

Согласно шкале HAS-BLED, так же как и HEMORR₂HAGES, риск геморрагических осложнений существенно возрастает при увеличении количества баллов: 1 балл – 1,02% в год, 2 балла – 1,88% в год, 3 балла – 3,74% в год, 4 балла – 8,7% в год, 5 баллов и более – 12,5% в год (табл. 9). Предсказательная ценность этих двух шкал у больных, принимающих непрямые антикоагулянты, оказалась сходной. Шкала HAS-BLED вошла в официальные рекомендации 2010 года Европейского общества кардиологов по ведению больных с мерцательной аритмией в качестве основной шкалы для оценки риска развития геморрагических осложнений на фоне терапии антикоагулянтами.

В существующие в настоящее время шкалы оценки риска кровотечений не включены данные о расовой принадлежности больного, однако не исключено, что такая информация появится в этих шкалах в будущем. Например, у белых геморрагический инсульт на фоне терапии варфарином, как правило, развивается при превышении целевых значений МНО (3–3,8). В то же время у азиатов, по данным Mok и соав., средний уровень МНО на момент развития геморрагического инсульта составлял 2,3 [76].

Таблица 8. Шкала расчета риска кровотечения HAS-BLED

Количество баллов	Факторы риска	Определение
1	Артериальная гипертония, не поддающаяся лечению	Систолическое АД > 160 мм рт. ст.
1 или 2 (по 1 баллу за нарушение функции печени и почек)	Заболевания печени и почек	Цирроз печени, повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН с сочетанием с повышением активности АсАТ, АлАТ или ЩФ > 3 ВГН, потребность в гемодиализе, трансплантация почки в анамнезе, уровень креатинина > 200 мкмоль/л
1	Инсульт	Ишемический инсульт или инфаркт мозга в анамнезе, подтвержденный инструментально
1	Кровотечения	Наличие в анамнезе кровотечений, геморрагических диатезов или анемии
1	Нецелевое МНО	Поддержание целевого МНО в течение менее, чем 60% времени лечения антикоагулянтами
1	Пожилой возраст	> 65 лет
1 или 2 (по 1 баллу за алкоголь и лекарственные средства)	Прием алкоголя или лекарственных средств	Злоупотребление алкоголем (>8 стандартных порций алкоголя в неделю) или прием антиагрегантов, НПВС

ВГН – верхняя граница нормы; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Таблица 9. Риск тяжелых кровотечений на фоне терапии варфарином (расчет по шкале HAS-BLED)

Сумма баллов	Количество больных	Число тяжёлых кровотечений	Частота тяжёлых кровотечений в год, %
0	798	9	1,13
1	1286	13	1,02
2	744	14	1,88
3	187	7	3,74
4	46	4	8,70
Более 5	10	1	12,50

Действия в случае превышения терапевтических значений уровня МНО

Если МНО выходит за пределы терапевтических значений, рекомендуется увеличение или уменьшение дозы варфарина на 5–20% от суммарной недельной дозы. В качестве альтернативы может быть предложено более частое измерение МНО для того, чтобы удостовериться, что показатель вернулся к терапевтическому уровню без дополнительных вмешательств.

Если МНО выше терапевтического уровня, но менее 5 и нет кровотечения, необходимо или снизить дозу варфарина или однократно пропустить прием препарата с последующим более частым измерением МНО и продолжением терапии в более низкой дозе до того дня, когда МНО достигнет терапевтического уровня.

Если МНО находится на уровне от 5 до 9 и нет кровотечения, требуется пропуск одной или 2 доз варфарина, более частое измерение МНО и продолжение терапии в более низкой дозе до того дня, когда МНО достигнет терапевтического уровня. Также можно пропустить один прием варфарина и назначить фитоменадион (витамин К₁) 1–2,5 мг внутрь однократно, особенно если у больного повышен риск кровотечения.

Если требуется быстрое снижение МНО, например, в случае необходимости срочного хирургического вмешательства, фитоменадион назначают в дозе 1–2 мг внутрь, при этом снижение МНО можно ожидать в течение 24 ч. Если МНО все еще остается высоким, дают дополнительно 1–2 мг.

Если МНО превышает 9 и нет кровотечения, варфарин отменяют и назначают высокую дозу фитоменадиона (5–10 мг) внутрь, при этом снижение МНО можно ожидать в течение 24–48 ч. Необходим более частый контроль уровня МНО и дополнительное назначение фитоменадиона. Продолжение терапии возможно в более низкой дозе, когда МНО достигнет терапевтического уровня.

Фитоменадион (витамин К₁) выпускается в виде таблеток, а также раствора для в/в, в/м и п/к введения. К сожалению, в России фитоменадион к моменту написания данных методических рекомендаций не зарегистрирован. Фитоменадион можно встретить лишь в составе поливитаминных препаратов, в концентрации, не до-

статочной для лечебных целей. В нашей стране в настоящий момент доступны лишь таблетированная и парентеральная формы менадиона (витамин К₃). Хотя не существует общепринятых рекомендаций по замене Фитоменадион на менадион, в наших условиях его применение, вероятно, может быть оправдано. Менадион назначают в дозе 15–30 мг/сут внутрь или 10–15 мг/сут парентерально.

Рекомендации в случае кровотечения

Необходимость снижения дозы или отмены варфарина при кровотечении зависит от тяжести кровотечения. При тяжелых кровотечениях (независимо от уровня МНО) или значительном повышении МНО требуется немедленная отмена непрямого антикоагулянта. Назначают фитоменадион, 10 мг путем медленной в/в инфузии, при необходимости переливают свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa. При необходимости инфузию повторяют каждые 12 ч. Фитоменадион в/в следует применять с осторожностью из-за возможности анафилактических реакций.

При нетяжелых кровотечениях фитоменадион назначают внутрь или п/к. Действие препарата при п/к введении более предсказуемо, чем при приеме внутрь, тогда как прием внутрь имеет преимущества в силу безопасности и удобства. Фитоменадион должен назначаться в дозе, которая быстро снизит уровень МНО до безопасного, но субтерапевтического уровня, что не вызывает резистентность к варфарину при его последующем назначении. Высокие дозы фитоменадиона, хотя и эффективны, могут снижать МНО более, чем необходимо, и вызывать резистентность к варфарину на 1 нед и более. Доза от 1 до 2,5 мг эффективна, когда МНО находится в диапазоне от 5 и 9, но для коррекции МНО более 9 требуются высокие дозы (5 мг). Если после применения высоких доз фитоменадиона показано продолжение лечения варфарином, то к терапии добавляют гепарин, пока действие фитоменадиона не прекратится.

4. Антитромбоцитарные препараты при мерцательной аритмии

Антитромбоцитарные препараты – большая группа лекарств, различающихся по механизму воздействия на тромбоциты.

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) ингибирует циклооксигензу-1 и соответственно блокирует синтез тромбоксана А₂ – мощного активатора тромбоцитов. Кроме того, лекарство также блокирует синтез циклооксигеназы-2.

АСК (не покрытая оболочкой) быстро абсорбируется в желудке. Пиковая его концентрация наблюдается через 30–40 мин, антитромбоцитарное действие начинается через 1 час. Покрытая кишечнорастворимой оболочкой АСК достигает пиковой концентрации через 3–4 часа после приёма.

Описана так называемая резистентность к АСК. Мнения о частоте её встречаемости весьма противоречивы. Более того, отсутствуют адекватные лабораторные методы её определения. Тем не менее выделяют несколько возможных механизмов её формирования. Среди возможных причин этого явления выделяют следующие: фармакодинамическое взаимодействие АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами, наличие нетромбоцитарных источников синтеза ТХА₂ (эндотелий, моноциты), экспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) во вновь образующихся тромбоцитах, моноцитарная/макрофагальная ЦОГ-2, гидролиз АСК эстеразами слизистой желудочно-кишечного тракта, повышенный синтез ТХА₂, полиморфизм гена, кодирующего GPIIIa (*ITGB3*), полиморфизм гена, кодирующего ЦОГ-1 (*PTGS1*). При этом клиническая значимость феномена резистентности остаётся неясной.

Тиенопиридины

К этой группе лекарств относятся тиклопидин, клопидогрел и прасугрел. Лекарства селективно угнетают агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ. Тиклопидин и клопидогрел, будучи пролекарствами, *in vivo* проходят преобразование в активные метаболиты при участии системы печёночных цитохромов P450: CYP3A4 и CYP1A2. Экспериментальные данные позволяют заключить, что в основе действия клопидогрела, и, возможно, тиклопидина, лежит повреждение АДФ-рецептора типа P2Y₁₂. Активный метаболит клопидогрела присоединяется к рецептору через дисульфидный мостик, что делает это повреждение необратимым. При этом уменьшается количество мест связывания АДФ. Максимальное действие после однократно принятой дозы наступает ко второму часу, ингибирование функции тромбоцитов сохраняется около 48 часов. Эффект, развивающийся после приёма

нагрузочной дозы, сохраняется длительно, если ежедневно назначать поддерживающую дозу этого препарата.

Восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит по мере обновления клеток (приблизительно через 7 дней). Повторный приём клопидогрела в дозе 75 мг приводит к значительному торможению агрегации тромбоцитов. Эффект усиливается прогрессивно, и стабильное состояние достигается через 3–7 дней. После всасывания в желудочно-кишечном тракте клопидогрел быстро биотрансформируется в печени. Его основной метаболит, производное карбоксилловой кислоты, составляет около 85% циркулирующего в плазме соединения. Клопидогрел и его основной метаболит необратимо связываются с белками крови (98% и 94% соответственно).

После приёма внутрь около 50% принятой дозы выделяется с мочой и приблизительно 46% – с калом. Период полувыведения основного метаболита составляет 8 часов.

Побочные эффекты при приёме клопидогрела развиваются относительно редко: желудочно-кишечные кровотечения были отмечены в 1,99% случаев, геморрагический инсульт – в 0,35%, кожная сыпь – в 4,2%, диарея – в 4,46%, боли в животе, гастрит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки – в 0,68% случаев. Иногда при приёме препарата развивается нейтропения, тромбоцитопения.

Различие в механизмах действия АСК и тиенопиридинов имеет важнейшее клиническое значение: эти препараты могут использоваться совместно, так как их ингибирующее влияние на активацию и агрегацию тромбоцитов могут быть взаимодополняющими. Целесообразность совместного применения у больных с ИБС блокатора циклооксигеназы АСК и антагониста рецепторов к аденозиндифосфату клопидогрела была показана в нескольких рандомизированных исследованиях.

Вариабельность действия клопидогрела также описана. Однако, как и в случае с АСК, на сегодня нет специфического метода, позволяющего оценить эффективность и безопасность назначения клопидогрела у конкретного больного. Носительство некоторых аллельных вариантов гена *CYP 2C19* ассоциировано с меньшей эффективностью лечения больных, которым препарат назначался в связи с развитием ОКС.

Антиагрегантная терапия при мерцательной аритмии

АСК обеспечивает всего лишь умеренную защиту в отношении инсульта у больных с МА. Метаанализ 5 рандомизированных исследований по применению АСК у таких больных показал снижение частоты развития инсультов на 19%. Существует мнение, что АСК может быть более эффективен у больных с МА, имеющих артериальную гипертензию или сахарный диабет.

Целью метаанализа, выполненного M.I. Aguilar и R.G. Hart, была оценка эффективности и безопасности длительной антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики инсульта у больных с постоянной формой МА неклапанного генеза. В анализ вошли данные из исследований LASAF, AFASAK и SPAF I (n = 1965). Сравнивались следующие режимы применения АСК: от 75 до 325 мг в сутки и по 125 мг через день. Средний срок наблюдения составил 1,3 года на каждого участника. Применение АСК ассоциировалось с незначимым снижением риска развития всех инсультов, ишемических инсультов, всех инвалидизирующих или фатальных инсультов (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,47–1,07) и смерти от любых причин. Что особенно важно, не было выявлено значимого увеличения частоты развития внутричерепных кровоизлияний или больших внутричерепных кровотечений.

В исследовании ACTIVE W (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) проводилось сравнение НАК и комбинированной терапии (АСК + клопидогрел) у 6706 больных с МА. Больные включались в исследование при условии наличия МА на момент включения или имели как минимум 2 пароксизма МА в ближайшие 6 месяцев. Кроме того, необходимым условием было наличие как минимум одного фактора риска инсульта: возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, инсульт, ТИА или периферические эмболии в анамнезе, ФВ ЛЖ менее 45%, заболевание периферических артерий или возраст 55–74 года в сочетании с наличием СД или ИБС. Частота инсультов и эмболий была ниже у больных, леченных НАК, независимо от типа МА. Кровотечений любого типа было больше у больных, получавших клопидогрел + АСК, независимо от типа МА.

В 2009 г. опубликованы результаты исследования ACTIVE A, в котором сравнивалась комбинация АСК + клопидогрел с монотерапией АСК у больных с МА, имевших повышенный риск инсульта и противопоказания к применению НАК. Критерии включения были те же, что и в исследовании ACTIVE W. Однако у 22,9% боль-

ных имелись объективные противопоказания к применению НАК, у 49,7% повышенный риск кровотечений отсутствовал, но решение о назначении антикоагулянтов было принято лечащим врачом, и в 26,0% случаев антикоагулянты не назначались всего лишь по одной причине – нежелание больного. Из 7554 больных (средний возраст 71 год) постоянную форму МА имели 63,7%, персистирующую – 14,0%, пароксизмальную – 22,1%. Средний период наблюдения составил 3,6 лет. Большие сосудистые события (инсульт, системные эмболии, ИМ или сердечно-сосудистая смерть) были зарегистрированы у 6,8% больных в год, получавших клопидогрел, и 7,6% больных в год, получавших монотерапию АСК. По результатам исследования ACTIVE A, добавление клопидогрела к АСК снижало риск инсульта на 28% и увеличивало риск экстракраниальных кровотечений на 51% и больших интракраниальных кровотечений на 87%.

Итак, антитромбоцитарная терапия должна назначаться больным с МА лишь тогда, когда по объективным причинам невозможно назначение НАК. В этом случае следует иметь в виду, что частота кровотечений, в том числе интракраниальных кровоизлияний, возрастает.

5. Прямые антикоагулянты при мерцательной аритмии

Обычный (нефракционированный) гепарин – весьма эффективный и столь же неудобный препарат, как и варфарин. Чтобы правильно его дозировать, следует использовать коагулологические тесты (прежде всего АЧТВ), позволяющие подобрать эффективную и безопасную дозу. Поэтому, когда были созданы так называемые низкомолекулярные гепарины (НМГ), всех охватил вполне объяснимый энтузиазм.

Использование НМГ вместо нефракционированного гепарина (НФГ) у больных с МА основывается в значительной мере на экстраполяции данных, касающихся венозных тромбозов, а также ограниченного числа наблюдательных исследований. В общем, НМГ имеют некоторые фармакологические преимущества над НФГ. К ним относятся большее время полужизни, более предсказуемая биодоступность (у 90% больных после подкожной инъекции), предсказуемый клиренс (возможность 1–2-разового подкожного применения) и предсказуемый антитромботический эффект, который основывается на массе тела, что позволяет использовать фиксированные дозы без лабораторного мониторинга, исключая особые случаи (ожирение, почечная не-

достаточность, беременность). Эти особенности НМГ могут упрощать лечение МА в острых ситуациях и укорачивать или устранять необходимость госпитализации для начала антикоагулянтной терапии. Возможно также самостоятельное применение НМГ в амбулаторных условиях больными с МА, которым планируется проведение кардиоверсии. Имеются сведения, указывающие на ещё одно теоретическое преимущество НМГ – при его внутривенном введении (данные касаются эноксапарина), продемонстрировано увеличение высвобождения эндотелием тканевого активатора плазминогена. Иными словами, введение НМГ может ускорить резорбцию тромба, если таковой имеется. Однако при прямом сопоставлении безопасности НМГ с НФГ первые несколько проигрывают. Частота кровотечений на их фоне выше.

Весьма вероятно, что в недалёком будущем эта ниша будет занята синтетическими ингибиторами фактора X – фондапаринуксом (уже применяется для профилактики ТЭЛА и при ОКС) и идропаринуксом (пока находится в стадии клинического изучения). Эти и другие новые антитромботические препараты описаны в соответствующей главе.

6. Комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

Ещё одно место для антиагрегантной терапии – применение этих лекарств в комбинации с НАК у больных, имеющих очень высокий риск развития ТЭО.

В метаанализ F. Dentali и соавт. вошли 4180 больных. Риск артериальных тромбоэмболий был ниже у больных с механическими протезами клапанов сердца, которые получали комбинированную терапию АСК + НАК по сравнению с монотерапией НАК (ОШ 0,27, 95% ДИ 0,15–0,49). Не было различий в риске артериальных тромбоэмболий между этими режимами лечения у больных с МА (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,47–2,07) или ИБС (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,35–1,36), также не было различий в смертности от всех причин при любом режиме лечения (ОШ 0,98, 95% ДИ 0,77–1,25).

F. Perez-Gomez и соавт. проведено сравнение нескольких режимов антитромботической терапии в группах больных, имеющих высокий и умеренный риск ТЭО (n = 967). В группу больных с высоким риском ТЭО вошли больные с МА без поражения клапанов и эмболиями в анамнезе или больные с митральным стенозом, как имевшие, так и не имевшие эмболии в анамнезе. Они были разделены на две группы для

получения НАК (МНО 2,0–3,0) и комбинированной терапии – антикоагулянтная терапия умеренной интенсивности (МНО 1,4–2,4) в сочетании с антитромбоцитарными препаратами. Больные с МА без поражения клапанов и факторами риска, но не имевшие эмболий в анамнезе, были включены в группу больных, имеющих промежуточный риск ТЭО. Они также были рандомизированы для получения монотерапии антикоагулянтами (МНО 2,0–3,0) или комбинированной терапии (МНО 1,25–2,0). Период наблюдения составил 4 года. Кроме того, был проведён отдельный анализ в подгруппах больных старше и моложе 75 лет. Наблюдали за развитием нефатального ишемического или геморрагического инсульта, ТИА, системных эмболий, ИМ, внезапной смерти и смерти от кровотечения. Пожилые больные, по сравнению с молодыми, имели большую частоту развития конечных точек (ОШ 2,31, 95% ДИ 1,37–3,90, $p=0,003$). У них также была выше частота тяжёлых кровотечений во время антикоагулянтной терапии. Комбинированная терапия, по сравнению с антикоагулянтной, снижала частоту сосудистых эпизодов у пожилых больных ($p=0,012$) и вызывала меньше внутричерепных кровоизлияний и смертей от кровотечений, хотя отмечалась большая частота нефатальных желудочно-кишечных кровотечений. Однако следует заметить, что в исследовании в качестве антитромбоцитарного препарата использовался трифлузал в дозе 600 мг, который в настоящее время, имея недостаточную доказательную базу, не нашёл пока места в международных рекомендациях по проведению антитромботической терапии.

Сегодня комбинация АСК с НАК (варфарином) рекомендуется больным, имеющим МА на фоне ревматического порока сердца, протезированного митрального и аортального клапана (при наличии механических протезов), и больным, имеющим высокий риск ТЭО, которые, несмотря на терапию варфарином, переносят повторные эмболические эпизоды.

Таким образом, антитромботическая терапия у больных МА является ключевым компонентом лечения. Следует иметь в виду, что явное неудобство от лечения – необходимость постоянного лабораторного и врачебного контроля – имеет ещё одну, возможно, положительную сторону. Поскольку больной вынужден находиться в постоянном контакте с врачом, его состояние может быть существенно лучше контролировано, чем состояние больных, которые под таким наблюдением не находятся. Так это или нет – станет известно, когда, наконец, появится альтернатива НАК – антикоагулянт с другим механизмом действия, не требующий жёсткого контроля.

7. Тактика проведения антитромботической терапии у пациентов с мерцательной аритмией и трепетанием предсердий

Тромбоз при МА носит своеобразный промежуточный характер между артериальным и венозным. Ярче всего это проявляется в том, что и антитромбоцитарные средства, и антикоагулянты прямого и непрямого действия оказывают профилактическое влияние в отношении ТЭО. Всё же, учитывая более высокую эффективность НАК по сравнению с антитромбоцитарными препаратами, видимо, тромбоз при МА ближе к венозному, чем к артериальному. При этом МА для назначения НАК, безусловно, самое частое показание. Значительное число больших исследований продемонстрировало, что применение НАК при МА может быть даже более важным вмешательством, чем проведение антиаритмической терапии. Главная задача врача в этом случае – сопоставить возможную пользу лечения и потенциальный риск осложнений.

Принятие решения по поводу применения НАК при МА требуется во всех случаях, когда МА является следствием поражения клапанного аппарата сердца. В случае так называемой неклапанной формы МА показания чуть менее однозначны. Тем не менее и у этой группы больных есть основания для широкого применения НАК.

Таким образом, на сегодняшний день НАК являются основным средством профилактики ТЭО у больных с МА. В совместных рекомендациях 2006 г. Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов сформулированы основные принципы назначения антитромботических препаратов. Считается, что все больные, независимо от типа МА, должны получать антитромботические препараты. Исключение составляют больные с идиопатической МА. Выбор антитромботического препарата осуществляется в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска ТЭО.

Тактика антитромботической терапии при восстановлении синусового ритма

До настоящего времени существуют два подхода к проведению антитромботической терапии у больных, имеющих необходимость в восстановлении синусового

ритма: 1) восстановление ритма после проведения 3-недельного курса антикоагулянтной терапии в эффективной дозе и 2) попытка обнаружения тромба, а в его отсутствие – восстановление ритма без предварительного применения НАК.

Антикоагулянтная терапия должна проводиться вне зависимости от использованного для восстановления синусового ритма метода кардиоверсии (электрический или фармакологический).

У больных с продолжительностью пароксизма МА <48 ч кардиоверсия может быть выполнена без проведения антикоагулянтной терапии. Тем не менее у больных без противопоказаний к применению антикоагулянтов показано введение внутривенного гепарина (целевой уровень АЧТВ 60 с; от 50 до 70 с) или НМГ в терапевтической дозе с момента поступления в стационар.

У больных с длительностью МА более 48 ч или с пароксизмом неизвестной давности, которым планируется проведение фармакологической или электрической кардиоверсии, рекомендуется применение НАК (целевой уровень МНО 2,5; от 2,0 до 3,0) в течение 3 недель до кардиоверсии и как минимум 4 недель после успешной кардиоверсии.

Если в период трёхнедельной подготовки к кардиоверсии выявляется значение МНО ниже терапевтического уровня, период подготовки удлиняется и его продолжительность следует отсчитывать от даты следующего показателя МНО, находящегося в лечебном диапазоне.

Для более быстрого достижения терапевтического уровня антикоагуляции целесообразно начинать лечение с ведения НФГ с целевым уровнем АЧТВ 60 с (от 50 до 70 с) одновременно с назначением варфарина в течение как минимум 4 дней (целевой уровень МНО 2,5; от 2,0 до 3,0). После достижения целевого уровня МНО гепарин может быть отменён.

После фармакологической или электрической кардиоверсии антикоагулянтная терапия должна проводиться также как минимум в течение 4 недель. Следует отметить, что в последнее время появляется всё больше данных, указывающих на необходимость более длительной, чем 4 недели, терапии варфарином у таких больных.

Если с помощью какого-либо метода (ЧПЭхоКГ или МСКТ) выявляется тромб в ЛП, то восстановление ритма следует отсрочить до полной резорбции тромба. Сроки резорбции тромба могут колебаться от 3 до 8 и более недель.

При проведении кардиоверсии у больных с ТП необходимо применение антикоагулянтов в тех же режимах, что и при МА.

Кардиоверсия у больных с острой (недавно начавшейся) МА, сопровождающейся симптомами или признаками гемодинамической нестабильности, не должна откладываться до достижения требуемого уровня антикоагуляции. В отсутствие противопоказаний назначается гепарин: внутривенная болюсная инъекция с последующей продолжительной инфузией в дозе, достаточной для достижения АЧТВ в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы, принятой в данной лаборатории. В дальнейшем показано назначение НАК (МНО от 2,0 до 3,0) в течение не менее 3–4 недель.

У больных с МА, наблюдающейся в ранние сроки после операции на открытом сердце и продолжающейся более 48 ч, рекомендуется применение НАК, если риск кровотечения приемлемый, то есть за исключением случаев, когда имеются дополнительные факторы риска кровотечения (целевой уровень МНО 2,5, в диапазоне от 2,0 до 3,0). После восстановления синусового ритма рекомендуется длительное применение НАК (в течение нескольких недель), особенно у больных, имеющих факторы риска тромбоэмболий.

Итак, у всех больных с пароксизмом МА более 48 ч должна быть предпринята попытка поиска тромба с использованием доступных современных методов визуализации. Они позволяют отобрать больных для более длительной антикоагулянтной терапии, так как стандартных трёх недель может не хватить для резорбции тромба. В этом случае проведение повторных исследований позволяет следить за динамикой тромбоза и минимизировать риски последующих вмешательств. Если же тромб не найден, всё равно лечить антикоагулянтами необходимо. Стандартный срок такого лечения – три недели.

Длительная антитромботическая терапия

В 2010 г. вышли рекомендации по лечению мерцательной аритмии Европейского кардиологического общества, разработанные при участии Европейской ассо-

циации ритма сердца и Европейской ассоциации чрескожных коронарных вмешательств. Согласно этому документу, У всех пациентов (в отсутствие противопоказаний) с постоянной, пароксизмальной или интермиттирующей формой МА и высоким риском инсульта (≥ 2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) рекомендуется проведение терапии НАК (целевой уровень МНО 2,5; от 2,0 до 3,0). При наличии 1 комбинированного фактора риска (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc) показано применение НАК или аспирина 75–325 мг/сут, при этом предпочтение следует оказывать НАК. При отсутствии факторов риска (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) – аспирин 75–325 мг/сут или вообще воздержаться от применения антитромботической терапии (предпочтительно).

Во всех случаях, когда принимается решение о назначении НАК, следует обсудить возможную пользу и риск от назначения препаратов этой группы с самим больным, и его желание должно обязательно быть принято во внимание.

Для пациентов с ТП подходы к назначению антикоагулянтной терапии должны быть теми же, как и при МА.

8. Тактика антитромботического лечения аритмологических больных в сложных клинических ситуациях

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов

То, что чувствительность к НАК с возрастом увеличивается, – факт широко известный. Часто именно возраст является поводом для неназначения этого класса лекарств, несмотря на имеющиеся к нему показания. Анализ достигнутых в результате подбора лечения доз варфарина показывает, что более пожилые больные требуют для поддержания адекватного уровня антикоагуляции меньшего количества лекарства.

Хорошо известно, что больные преклонного возраста являются группой повышенного риска по развитию кровотечений, связанных с антикоагулянтной терапией, поэтому НАК должны назначаться им с большой осторожностью, даже при наличии чётких показаний. Использование минимальной эффективной интенсивно-

сти антикоагуляции особенно важно у больных старше 75 лет, у которых большие и незначительные кровотечения особенно часты (последние нередко приводят к отмене антикоагулянтов). Для первичной профилактики тромбоемболий у больных старше 75 лет рекомендуется удерживать МНО в пределах 1,6–2,5. Начальная доза варфарина у пожилых больных не должна превышать 5 мг.

Следует учитывать и то, что с возрастом накапливаются факторы риска тромботических осложнений, часть из которых одновременно является и предикторами риска геморрагий.

Возраст накладывает ещё два ограничения. Больные старшей группы часто вынуждены одновременно принимать большее количество лекарств, что в свою очередь ведёт к увеличению риска лекарственных взаимодействий. Кроме того, возрастает частота когнитивных расстройств, оказывающих значимое влияние на правильность приёма лекарств.

Наконец, имеется ещё один аспект – увеличение с возрастом частоты падений и, соответственно, риска травм.

Антикоагулянтная терапия при беременности

Необходимость проведения постоянной антикоагулянтной терапии во время беременности представляет серьёзную проблему, так как может привести к развитию осложнений как со стороны плода, так и со стороны матери. Основными показаниями к антикоагулянтной терапии у аритмологических больных во время беременности являются профилактика и лечение системных эмболий у больных, имеющих высокий риск ТЭО, и после протезирования клапанов сердца, в первую очередь у тех, у кого эти состояния осложнились развитием МА.

Варфрин (как и все представители группы антагонистов витамина К) проникает через плаценту и, потенциально, обладает тератогенным эффектом, может вызывать кровотечения и гибель плода. Основными проявлениями так называемой кумариновой эмбриопатии являются гипоплазия носа, конечностей, недоразвитие эпифиза. В основном кумариновая эмбриопатия является следствием приёма НАК во время первого триместра беременности. НФГ не проникает через плаценту и не оказывает тератогенного действия на плод, однако может вызывать кровоте-

ния у плода. НМГ также не проникают через плаценту, не оказывают тератогенного действия и, в отличие от НФГ и варфарина, не вызывают кровотечений у плода. Таким образом, в настоящее время НМГ являются наиболее безопасными антикоагулянтами при беременности.

По мнению авторов совместных рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей, во время беременности НАК должны назначаться только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Например, если женщина принимает НАК с целью профилактики венозных тромбозов, то на период беременности варфарин заменяют на НФГ или НМГ (в профилактических дозах) (класс рекомендаций 1А). Причём предпочтительно назначение НМГ (класс рекомендаций 2С).

Больным с механическими протезами клапанов рекомендуется отменять варфарин на весь период беременности с переходом на НФГ или НМГ. Альтернативной схемой ведения таких больных является отмена варфарина на первые 12 недель (с переходом на НФГ или НМГ, с 13-й недели беременности возобновляется приём варфарина (класс рекомендаций 1С). НФГ обычно назначают подкожно, адекватную дозу НФГ подбирают путём контроля АЧТВ (целевое значение – как минимум в два раза выше нормы) или по достижении в плазме 0,35–0,70 Ед/мл анти-Ха-активности гепарина (класс доказанности 2С). НМГ назначается не менее 2 раз в день подкожно, доза контролируется путём измерения активности фактора Ха через 4 ч после инъекции (класс доказанности 2С).

Больным, имеющим высокий риск ТЭО (старые модели протезов митрального клапана, ТЭО в анамнезе), предпочтение следует отдавать второй схеме лечения (класс доказанности 2С). Кроме того, больным, имеющим высокий риск ТЭО, возможно добавление к терапии АСК на весь период беременности в дозе 75–100 мг (класс доказанности 2С).

В настоящее время для женщин, планирующих беременность, обсуждается возможность превентивного перевода с НАК на гепарин. С одной стороны, это позволяет снизить риск развития кумариновой эмбриопатии, с другой – существенно увеличивает стоимость лечения. По мнению авторов совместных рекомендаций, для снижения риска развития эмбриопатии предпочтительнее регулярно проводить тест на беременность и переводить на гепарин только после получения положительных результатов теста (класс рекомендаций 2С).

В случае, когда больная планирует грудное вскармливание ребенка, приём варфарина или введение нефракционированного гепарина можно продолжить.

Антитромботическая терапия у больных с мерцательной аритмией после обострения ИБС

До настоящего времени нет четких рекомендаций, следует ли изменять антикоагулянтную терапию при развитии острого коронарного синдрома у больных, постоянно получающих варфарин по поводу мерцательной аритмии. По-видимому, если МНО находится в пределах терапевтических значений, дозы антикоагулянтов оставляют прежними.

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (2008 г.), указано, что при инфаркте миокарда больным с высоким риском тромбоэмболических осложнений вследствие мерцательной аритмии, тромбов в полостях сердца, тромбоэмболических осложнений в анамнезе, большого переднего инфаркта миокарда, сердечной недостаточности необходимо сочетание ацетилсалициловой кислоты, менее 100 мг/сут, с непрямими антикоагулянтами с уровнем МНО 2–3 по меньшей мере в течение 3 мес после инфаркта миокарда (класс рекомендаций 2А).

Экстренные чрескожные коронарные вмешательства у больных с мерцательной аритмией

Более сложная ситуация складывается у больных с мерцательной аритмией, которым в связи с острым коронарным синдромом выполняется чрескожное коронарное вмешательство. На сегодняшний день стандарты назначения антитромботических средств больным с мерцательной аритмией, подвергнутым чрескожным вмешательствам на коронарных артериях, в различных учреждениях варьируют. В такой ситуации представляется оправданным использование положений, сформулированных рабочей группой по тромбозам Европейского кардиологического общества при участии Европейской ассоциации ритма сердца и Европейской ассоциации чрескожных коронарных вмешательств.

Согласно этому документу, при низком или промежуточном риске кровотечений возможна имплантация любого типа стента (непокрытого или с лекарственным покрытием). Всем больным на протяжении 6 мес назначается тройная антитромбо-

тическая терапия: комбинация варфарина (МНО 2–2,5), ацетилсалициловой кислоты (? 100 мг) и клопидогреля (75 мг), а также ингибиторов протонной помпы по показаниям. От 6 до 12 мес продолжается терапия варфарином (МНО 2–2,5) с сочетании с клопидогрелем (75 мг) или ацетилсалициловой кислотой (100 мг). По истечении 12 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3). При высоком риске кровотечений необходимо избегать установки стентов с лекарственным покрытием. В течение первых 4 нед назначается тройная антитромботическая терапия (см. выше). От 4 нед до 12 мес продолжается терапия варфарином (МНО 2–2,5) с сочетании с клопидогрелем (75 мг) или ацетилсалициловой кислотой (100 мг). По истечении 12 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

Плановые чрескожные коронарные вмешательства на фоне постоянной антикоагулянтной терапии

Если у больного, страдающего мерцательной аритмией и принимающего варфарин, возникает необходимость в проведении коронарной ангиопластики и стентирования, возможны два подхода. Первый вариант: отмена варфарина (минимум за 5 сут до вмешательства) и возобновление терапии варфарином как можно раньше после ангиопластики. При высоком или умеренном риске тромбозмболических осложнений на период отмены варфарина необходимо назначение прямых антикоагулянтов – антикоагулянтный мостик. Больным с низким риском развития тромбозмболических осложнений антикоагулянтный мостик не назначается. Этот вариант предпочтительно использовать, если ЧКВ проводится через феморальный доступ. Второй вариант: проведение коронарной ангиопластики и стентирования на фоне терапии варфарином. Такой вариант возможен, если используется доступ через лучевую артерию.

При плановом вмешательстве у больных с низким или промежуточным риском кровотечений возможна установка стентов любого типа. При использовании непокрытых стентов в течение 1 мес после процедуры назначают тройную антитромботическую терапию: варфарин (МНО 2–2,5), ацетилсалициловую кислоту (≥ 100 мг) и клопидогрель (75 мг), а также ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2 -рецепторов или антациды. По истечении 1 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

При установке стента с лекарственным покрытием длительность тройной антитромботической терапии зависит от типа покрытия. Для стентов с сиролимусом, эверолимусом и такролимусом – длительность 3 мес, для стентов с паклитаксолом – 6 мес. До 12 мес продолжается терапия варфарином (МНО 2–2,5) с сочетании с клопидогрелем (75 мг) или ацетилсалициловой кислотой (100 мг). По истечении 12 мес после вмешательства рекомендовано продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

При высоком риске кровотечений необходимо использовать только непокрытые стенты, в течение 2–4 нед. – тройная антитромботическая терапия, затем продолжить монотерапию варфарином (МНО 2–3).

При проведении планового вмешательства применения стентов с лекарственным покрытием следует избегать или ограничивать их применение такими ситуациями, как протяженные стенозы, малый диаметр сосудов или сахарный диабет, то есть когда от их применения ожидается большая польза, чем от непокрытых стентов в сочетании с тройной антитромботической терапией.

Тактика антикоагулянтной терапии при проведении хирургических вмешательств у больных, постоянно принимающих антикоагулянтную терапию

Проведение хирургических вмешательств на фоне лечения варфарином сопряжено с высоким риском кровотечений. Для снижения риска перед экстренной операцией назначают препараты витамина К: фитоменадион 2,5–5 мг внутрь, или в/в, или менадион внутрь или в/м по 10–15 мг (максимальная доза 30 мг при в/м введении или 60 мг при приеме внутрь) или комбинацию препаратов витамина К с протромбиновым комплексом или свежезамороженной плазмой.

Перед плановой операцией у больного, получающего варфарин, врач должен определить соотношение риска геморрагических осложнений (в связи с приемом антикоагулянтов) и тромбозмболических осложнений (в связи с их отменой). К настоящему моменту нет крупных рандомизированных исследований, посвященных вопросу отмены варфарина на время операции. Как правило, врачи руководствуются принципами, принятыми в каждом лечебном учреждении и собственным клиническим опытом. В восьмой редакции рекомендаций Американской коллегии тора-

кальных врачей суммирован ряд основных принципов терапии варфарином во время планового хирургического вмешательства.

Малые плановые операции (экстракция и протезирование зубов, удаление папиллом, пигментных пятен, экстракция катаракты) не требуют отмены варфарина. Все остальные плановые хирургические вмешательства целесообразно проводить на фоне его отмены. При высоком риске тромбоэмболических осложнений варфарин заменяют на гепарин (антикоагулянтный мостик). Ниже приведена пошаговая схема действий перед операцией.

1-й шаг – оценка риска тромбоэмболических осложнений в случае отмены антитромботического препарата (Табл. 10).

2-й шаг – оценка риска кровотечений при хирургических вмешательствах (Табл. 11).

3-й шаг – оценка соотношения рисков тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Больным с высоким риском тромбоэмболических осложнений предпочтительно продолжение антитромботической терапии (антикоагулянтный мостик) независимо от степени риска кровотечений. При промежуточном риске и низком риске тромбоэмболических осложнений тактика определяется риском кровотечений. Если риск кровотечений низкий – антикоагулянтный мостик назначается, если риск кровотечений высокий – не назначается.

Таблица 10. Оценка риска развития ТЭО в случае отмены антитромботического препарата у разных категорий больных

Категория больных	Высокий риск	Промежуточный риск	Низкий риск
Протезы клапанов	Любые протезы митрального клапана; «старые» протезы аортального клапана (монодисковый откидной, шаровой); ОНМК или ТИА (последние 6 мес.) при любом типе протеза	Двустворчатый протез аортального клапана и один фактор риска: МА, ОНМК/ТИА в анамнезе, АГ, СД, ХСН, возраст старше 75 лет	Двустворчатый протез аортального клапана без факторов риска
МА	Индекс CHADS ₂ ≥5; ОНМК или ТИА (последние 3 мес.); ревматизм	Индекс CHADS ₂ 3–4; ОНМК или ТИА в анамнезе	Индекс CHADS ₂ 0–2; в анамнезе нет ОНМК или ТИА
Венозные тромбозы/ТЭ	ТЭ в последние 3 месяца; выраженные нарушения системы гемостаза	ТЭ в последний год (3–12 месяцев); рецидивы ТЭ; онкология	Единственный эпизод ТЭ, случившийся более года назад, и отсутствие других факторов риска

Таблица 11. Оценка риска кровотечений при хирургических вмешательствах

Высокий риск кровотечения во время операции	Высокий риск «отсроченных» кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> • АКШ • Протезирование клапанов сердца • Внутрочерепные или спинальные вмешательства • Операции по поводу аневризмы аорты • Шунтирование периферических артерий и другие сосудистые операции • Ортопедические операции (протезирование крупных суставов) • Реконструктивные пластические операции • Операции по поводу злокачественных опухолей • Операции на простате и мочевом пузыре 	<ul style="list-style-type: none"> • Резекция полипов толстой кишки (особенно если размер полипа >2 см) • Биопсия простаты или почки • Имплантация ЭКС, кардиовертера-дефибриллятора

Отмена препарата перед операцией. Варфарин отменяют за 5 дней. Если целевое МНО было 2,5–3,5, то лучше его отменить за 6 дней. В случае приёма фенпрокумона отмену производят за 10 дней (фенпрокумон на момент написания настоящего пособия в России не зарегистрирован).

Возобновление приёма после операции – приём варфарина может быть возобновлён через 12–24 часа (вечер в день операции или следующее утро), если был обеспечен адекватный гемостаз. При этом следует иметь в виду, что антикоагулянтный эффект достигается не ранее 48 ч после возобновления приёма варфарина, а целевой уровень МНО достигается в среднем на 5-й день.

Антикоагулянтный мостик – терапия гепаринами на период отмены варфарина. Возможные режимы так называемого антикоагулянтного мостика: 1) НФГ в/в в терапевтических дозах, 2) НМГ п/к в терапевтических дозах (существует возможность предоперационной подготовки на дому), 3) НМГ п/к в профилактических дозах и 4) НФГ п/к в профилактических дозах. В/в инфузию НФГ прекращают за 4 ч, НМГ – за 12 ч до операции (отменяют вечернюю дозу накануне вмешательства).

Больным с высоким риском ТЭО показана заместительная терапия гепаринами (НМГ п/к или НФГ в/в в терапевтических дозах) на время отмены варфарина (с первого дня отмены и на фоне возобновления НАК до достижения целевого МНО

после операции). У больных с высоким риском ТЭО назначение НМГ п/к является предпочтительным перед НФГ в/в.

Больным с промежуточным риском ТЭО показана заместительная терапия гепаринами (НМГ п/к или НФГ в/в в терапевтических дозах или НМГ п/к в профилактических дозах) на время отмены варфарина. У этих больных назначение НМГ п/к в терапевтических дозах является предпочтительным по сравнению с НФГ в/в или профилактическими дозами НМГ п/к.

Больным с низким риском ТЭО показана заместительная терапия гепаринами (НМГ п/к в профилактических дозах) на время отмены варфарина или её можно не проводить.

Тактика антитромботической терапии в случае развития МА после хирургического вмешательства на сердце

Частым осложнением операций на открытом сердце является развитие МА. В случае развития МА после операции обязательно назначение НАК, если риск послеоперационных кровотечений является приемлемым. Целевое МНО 2,0–3,0. Длительность терапии должна составлять не менее 4 недель после восстановления синусового ритма (даже у больных, не имеющих факторов высокого риска ТЭО).

Имплантация электрокардиостимулятора

Проведение операции имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) у больных, получающих варфарин в связи с высоким риском ТЭО, если операция проводится в специализированном лечебном учреждении, считается относительно безопасным вмешательством, даже несмотря на продолжение антикоагулянтной терапии.

Совершенно другая ситуация с гепарином. Его применение у больных после имплантации ЭКС приводит к существенному (пятикратному) риску кровотечений, прежде всего – кровотечений из ложа ЭКС и формирования гематомы (так называемой гематомы кармана). При этом неважно, когда начато введение гепарина. Развитие геморрагических осложнений возрастает как при раннем (6 ч) так и при отсроченном (24 ч) введении лекарства. Более того, на фоне терапии гепарином не было отмечено снижения частоты ТЭО. Даже у больных с очень высоким риском

ТЭО (механические протезы клапанов) не подтвердилось мнение о целесообразности послеоперационной терапии гепарином.

Другими словами, у больных МА, не имеющих поражения клапанов, нецелесообразно сопровождать оперативное вмешательство (имплантация ЭКС) введением гепарина.

На сегодня, видимо, всё же возможен выбор между двумя тактиками ведения таких больных: продолжение лечения варфарином (МНО 2,0–3,0) или временная замена на нефракционированный гепарин внутривенно (увеличение АЧТВ в 2 раза).

Проблемы длительного ведения больных после имплантации ЭКС, нуждающихся в назначении антикоагулянтов

Другая непростая проблема: необходимость в длительной терапии антикоагулянтами у больных, которым ранее был установлен ЭКС.

Частота развития МА на фоне ЭКС может существенно недооцениваться. Иногда для выявления этого нарушения ритма необходимо проделать некоторые манипуляции (например, перепрограммирование на более низкую частоту). Следует иметь в виду, что МА у больных с ЭКС часто может быть бессимптомной. Этой категории больных, как и другим лицам с МА, следует назначать постоянную адекватную терапию варфарином. В исследовании на 326 больных с имплантированным ЭКС 43% имели МА, при этом для её выявления потребовалось проведение перепрограммирования у 86% участников исследования. Лишь 28% больных получали адекватную антикоагулянтную терапию и лишь 10% имели к ней противопоказания. Таким образом, в реальной клинической практике МА у больных ЭКС игнорируется, что приводит к увеличению риска инсульта у таких больных. Стандартной рекомендацией для таких больных является активный поиск предсердных нарушений ритма с последующей оценкой целесообразности назначения антикоагулянтной терапии.

Итак, многочисленные варианты современных способов лечения больных аритмиями требуют соблюдения и рекомендаций по антитромботическому лечению. При этом значительное число вариантов ждёт того момента, когда наконец появятся строгие доказательства целесообразности выбора того или иного подхода.

Приём антикоагулянтов у больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией

Индуцированная гепарином тромбоцитопения, хотя и не частое, но серьёзное осложнение терапии гепарином. В основе её развития лежит появление специфических антител. При этом главное последствие такого осложнения – парадоксальное развитие тромбозов на фоне терапии гепарином. Риск их развития возрастает на 75%. Нет устойчивого мнения по поводу частоты этого осложнения – от 0,1 до 1% и более. Риск индуцированной гепарином тромбоцитопении увеличивают такие факторы, как применение гепарина более 4 дней, повторное его использование на протяжении последних 100 дней, применение нефракционированного гепарина и женский пол. Сочетание нескольких факторов риска делает целесообразным мониторинг числа тромбоцитов.

Если у больного, длительно принимающего НАК, диагностируется гепарининдуцированная тромбоцитопения, рекомендуется как можно раньше отменить НАК и использовать витамин К (10 мг внутрь или 5–10 мг в/в). На время отмены варфарина необходимо назначение негепариновых антикоагулянтов (данапароид, лепаирудин, аргатробан). Возобновление терапии варфарином возможно только после нормализации уровня тромбоцитов, начальная доза в таких случаях не должна превышать 5 мг (даже если исходная доза была выше). Терапия негепариновыми антикоагулянтами продолжается до полной устойчивой нормализации уровня тромбоцитов и достижения терапевтического МНО.

Терапия антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией и гипертонической болезнью

Роль гипертонической болезни при мерцательной аритмии двоякая. С одной стороны, гипертоническая болезнь является одним из основных факторов риска развития мерцательной аритмии. По данным популяционных исследований, повышение артериального давления фиксируется у 40–50% больных с мерцательной аритмией. Более того, наличие артериальной гипертонии у больных с мерцательной аритмией повышает риск тромбэмболических осложнений. Поэтому гипертония входит как один из компонентов схемы стратификации риска CHADS₂. Таким образом, значительной части больных с артериальной гипертонией показано назначение антикоагулянтов.

В то же время повышение артериального давления – важный фактор риска геморрагических осложнений антитромботической терапии. Данные о безопасности использования непрямых антикоагулянтов у больных с артериальной гипертонией противоречивы. Однако метаанализ контролируемых исследований с использованием антикоагулянтной терапии у больных с мерцательной аритмией показывает, что у больных, имеющих средние значения САД выше 140 мм рт. ст., риск геморрагических инсультов и смертности при приёме антикоагулянтов возрастает. У больных с плохо контролируемой гипертонией исходы геморрагических инсультов хуже. Имеются данные о большей частоте геморрагического пропитывания при ишемических инсультах и внутримозговых микрогеморрагиях на фоне приёма варфарина у больных с плохо контролируемой артериальной гипертонией.

Таким образом, при необходимости применения варфарина у больных с артериальной гипертонией требуется более тщательный и более интенсивный контроль артериального давления. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов рекомендуется начинать при стойком снижении САД ниже 160 мм рт. ст. В рекомендациях 2007 г. Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии у больных, получающих антикоагулянты, рекомендуется удерживать уровень САД ниже 140 мм рт. ст. и обеспечивать таким больным более строгий контроль уровня артериального давления. Отмечается, что предпочтительным является использование антигипертензивных препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. В нескольких многоцентровых контролируемых исследованиях (LIFE, VALUE) было показано, что лечение препаратами этих групп снижает риск появления новых случаев мерцательной аритмии.

Тактика антикоагулянтной терапии у больных с МА и инфекционным эндокардитом

Несмотря на высокую частоту эмболических осложнений у больных с инфекционным эндокардитом, проведение антитромботической терапии в данной ситуации должно осуществляться с большой осторожностью, после всесторонней оценки соотношения риска и пользы. С одной стороны, это связано с тем, что эмболы при инфекционном эндокардите представляют собой оторвавшиеся и мигрирующие с током крови фрагменты вегетаций (следовательно, они не могут быть растворены при помощи ни одной из групп антитромботических препаратов), а с дру-

гой стороны, при применении любого из классов антитромботических препаратов повышается риск геморрагических осложнений. Считается, что у больных, уже получающих непрямые антикоагулянты, при развитии инфекционного эндокардита особенно высок риск внутримозговых кровоизлияний в случае поражения протезированных клапанов сердца *Staphylococcus aureus*, а также у больных с неврологическими эпизодами в анамнезе.

Таким образом, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению больных с инфекционным эндокардитом (2009 г.), острый эндокардит не является показанием для назначения антитромботической терапии (тромболитики, антиагреганты или антикоагулянты). Если же у больного, ранее принимавшего антитромботическую терапию в связи с различными показаниями, диагностируется инфекционный эндокардит, рекомендации Европейского кардиологического общества 2009 г. в выглядят следующим образом (следует отметить, что уровень доказательств для всех рекомендаций низкий).

1. Прерывание антиагрегантной терапии рекомендовано только при тяжелом кровотечении (1B).
2. При развитии ишемического инсульта без признаков внутримозгового кровоизлияния показана замена пероральных антикоагулянтов на нефракционированный гепарин на 2 нед (при этом необходим тщательный мониторинг АЧТВ) (1C).
3. При внутримозговом кровоизлиянии показано прерывание любой антикоагулянтной терапии (1C).
4. У больных с внутримозговым кровоизлиянием и механическим протезом клапана нефракционированный гепарин должен был возобновлен как можно быстрее (под строгим контролем АЧТВ) после всесторонней оценки риска (рекомендуется проведение консилиума) (2aC).
5. При отсутствии инсульта замена непрямого антикоагулянта на нефракционированный гепарин на 2 нед может рассматриваться в случае инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus*, под строгим контролем АЧТВ (2bC).

Кардиоэмболический инсульт

Лечение НАК начинают не ранее 3-й недели от развития кардиоэмболического инсульта, а у больных с большими и обширными очагами церебрального повреждения – даже позже. При наличии геморрагической трансформации сроки назначения

НАК определяются индивидуально с учётом степени геморрагического пропитывания. Если больной получал гепаринотерапию, её необходимо продолжить в течение минимум 4 дней. По достижении необходимых значений МНО гепарин отменяют. Следует иметь в виду, что исследований, которые позволяли бы рекомендовать тот или иной срок назначения НАК, до настоящего момента не проводилось.

Возобновление антикоагулянтной терапии после геморрагического инсульта, развившегося на фоне применения непрямых антикоагулянтов

Единого мнения о том, в какие сроки возможно возобновлять антикоагулянтную терапию у больных, перенесших геморрагический инсульт, до сих пор нет, и наиболее часто прием антикоагулянтов начинают в сроки от 1–2 до 4–6 нед. после внутримозгового кровоизлияния. У пожилых больных с неклапанной мерцательной аритмией риск повторных внутримозговых кровоизлияний может превысить пользу от применения непрямых антикоагулянтов, поэтому мнение больного является немаловажным фактором в принятии решения о продолжении антикоагулянтной терапии. У больных с протезированными клапанами и у больных с мерцательной аритмией, ранее перенесших ишемический инсульт, риск тромбоземболических осложнений без антикоагулянтной терапии гораздо выше, поэтому следует возобновить лечение непрямыми антикоагулянтами.

Использование аспирина или других антиагрегантов в сочетании с варфарином, вероятнее всего, увеличивает риск повторных внутримозговых кровоизлияний, и эту комбинацию не следует использовать рутинно.

9. Организационные вопросы ведения больных, получающих антикоагулянты

Ведение аритмологических больных очень хорошо демонстрирует тот факт, что для правильного лечения мало быть хорошим и грамотным специалистом. Необходимо, чтобы была организационная возможность применить эти знания на практике. Несмотря на то что метод контроля лечения НАК (регистрация уровня протромбина, выраженного в виде МНО) очень прост, на практике организовать правильное измерение для подбора и контроля дозы лекарства сложно. Это связано с тем, что в большинстве амбулаторных учреждений для проведения какого-либо

анализа требуется записать больного заранее, а результат анализа становится известным в лучшем случае на следующий день.

Организация специализированных кабинетов

Сложность правильного ведения больных, которые нуждаются в проведении антикоагулянтной терапии, с одной стороны, и очень большое количество таких больных – с другой, делает целесообразным организацию специализированных кабинетов по лечению больных антикоагулянтами. Имеющийся у авторов опыт организации подобного подразделения даёт основание для рекомендаций к широкому внедрению подобного опыта.

В задачи такого кабинета входят все вопросы, связанные с подбором и контролем антикоагулянтной терапии, а также назначение и контроль проводимой антиаритмической терапией, а также своевременная госпитализация больного для восстановления ритма.

Специализированный амбулаторный кабинет целесообразно организовывать на базе стационара, имеющего кардиологический блок интенсивной терапии либо аритмологическое отделение.

Минимальный набор помещений:

- смотровые кабинеты – 2;
- процедурный кабинет – 1;
- кабинет функциональной диагностики – 1.

По возможности в таком подразделении целесообразно дополнительное выделение кабинета для проведения эхокардиографии, в том числе ЧПЭхоКГ.

Рекомендуемое штатное расписание.

Для дневного приёма по 5-дневной рабочей неделе при 6-часовом рабочем дне и 2-сменной работе необходимо выделение следующих ставок:

- заведующий (старший ординатор) – 0,5 ставки;
- врач-кардиолог – 2 ставки;
- врач функциональной диагностики – 0,5–1 ставка;

- медсестра – 2 ставки;
- процедурная медсестра – 1 ставка;
- медсестра функциональной диагностики – 1 ставка;
- медрегистратор – 1 ставка;
- санитарка – 1 ставка.

Оснащение специализированного амбулаторного кабинета для лечения больных с МА:

- электрокардиограф трёхканальной – 2 шт.;
- медицинская мебель, оснащение процедурного кабинета.

Предполагается наличие клинической лаборатории, способной выполнить от 20 до 40 анализов (прежде всего МНО) в день для больных, находящихся под наблюдением в кабинете. Кроме того, при необходимости лаборатория должна обеспечить проведение в экстренном режиме общего анализа крови, включая гематокрит, определение электролитного состава крови.

Используются нормативы приёма больных кардиологами и документация, утверждённая директивными документами и действующими приказами.

Организация такого кабинета позволяет резко сократить сроки госпитализации больных и существенно улучшить качество оказания медицинской помощи больным с МА.

За рубежом подобный подход реализован в создании так называемых антикоагулянтных клиник. Эти клиники имеют несколько вариантов организации в зависимости от числа обслуживаемых больных и решаемых задач. Обращает на себя внимание наличие в таких клиниках специально обученных фармацевтов, контролирующих лечение НАК. В подобных клиниках один фармацевт контролирует лечение до 500 больных, что возможно в связи с выделением дополнительно ответственных за «логистику» процесса. Другой вариант клиники имеет во главе врача, контролирующего с помощью медсестёр весь процесс ведения больных. Именно к такому варианту и относится наш кабинет. Такие клиники за рубежом стали активно внедрять современные возможности персонализации терапии. Подробно этот вопрос разбирается в обзоре Д.А. Сычева с соавт.

Возможности самоконтроля антикоагулянтной терапии

Объективные и субъективные сложности ведения больных, получающих НАК, подстегнули инженерную мысль в направлении создания специальных устройств для самоконтроля больного уровня протромбина крови (определения МНО). Современные аппараты такого типа очень напоминают широко используемые глюкометры. Главным препятствием широкого внедрения их в нашей стране является достаточно высокая (хотя и не запредельная) цена. В то же время многолетний опыт использования таких устройств даёт основания рекомендовать их даже там, где организационные проблемы ведения этих больных отсутствуют. Представляют интерес результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых сравнению эффективности самостоятельного мониторинга МНО и самокоррекции дозы НАК со стандартным ведением больных. Проанализированы данные 14 рандомизированных исследований, сравнивающих самоконтроль с рутинным поликлиническим контролем антикоагулянтной терапии и включивших 3049 больных. Исследовали частоту развития тромбоэмболических событий, частоту серьёзных кровотечений, общую смертность и пропорцию измерений МНО, находившихся в терапевтическом диапазоне. Было сделано заключение, что самоконтроль может улучшить качество терапии НАК, приводя к более адекватной гипокоагуляции, снижению эмболических и геморрагических осложнений.

Недавно были объявлены результаты исследования THINRS (The Home INR Study), в котором изучалась возможность применения самоконтроля МНО у больных с протезированными клапанами и МА. В рандомизированном исследовании, в которое вошли 2932 больных, на протяжении 3 лет регистрировали осложнения терапии варфарином и тромбоэмболические эпизоды. Хотя суммарная частота этих эпизодов достоверно не различалась, в группе, в которой больные осуществляли самоконтроль, отмечена отчётливая тенденция к её снижению (7,9% против 8,9%, $p = 0,1$). Если учесть, что исследование проводили в США, где контроль в исследованиях всегда более жёсткий, очевидно, что при перенесении результатов в обычную практику у самоконтроля имеются отчётливые преимущества.

Устройство CoaguChek XS прошло валидацию в соответствии со стандартом ISO 17593:2007 для систем контроля антикоагулянтной терапии. Устройства для определения МНО CoaguChek S и CoaguChek XS недавно были валидированы и для амбулаторного подбора дозы варфарина. Коэффициент корреляции между значения-

ми МНО на этапе подбора дозы для устройства CoaguChek S и обычным способом определения этого параметра оказался вполне приемлемым и составил 0,7732. Для устройства же CoaguChek XS этот коэффициент и вовсе приблизился к единице (0,9514). Иначе говоря, контроль лечения НАК может полностью проводиться самим больным.

Конечно, подобное ведение подходит не всем больным и не исключает участия врача в мониторинговании состояния больного. Однако в нашей стране он может стать единственно возможным выходом для очень большого числа больных.

Обучение больного – принципиальный компонент успешной терапии антикоагулянтами

Один из важнейших факторов успеха при проведении лечения НАК – достижение полного взаимопонимания с больным. Более того, отсутствие уверенности в том, что больной готов соблюдать правила лечения, – повод для отказа от назначения соответствующей терапии. В связи с этим обучение больного является неотъемлемым компонентом лечения. Очень важно, чтобы больной понимал ограничения, которые на него накладывает проведение лечения этими лекарствами.

Можно сформулировать несколько целей такого обучения:

1. Обсуждение с больным цели антикоагулянтной терапии.
2. Обсуждение необходимости регулярного контроля МНО.
3. Консультации по совместному приёму с варфарином других препаратов.
4. Развитие у больного активной заинтересованности в осуществлении эффективной и безопасной терапии.

Подразумевается, что измерение МНО можно проводить столько раз, сколько это необходимо, и что есть врач (или специальная служба), который ответит на любой вопрос больного. Подразумевается также, что у врача есть возможность в любой момент связаться со своим больным для коррекции дозы антикоагулянта и контроля состояния.

Больной должен быть информирован, каковы признаки возможных осложнений лечения и как себя вести в этом случае. Проще всего это сделать, используя какую-либо из многочисленных инструкций, адаптировав её для условий соответствующего учреждения.

Рекомендуем включить в эту инструкцию следующие разделы:

1. Данные медучреждения, в котором наблюдается больной. Желательно, чтобы эта инструкция содержала телефон, имя лечащего врача (врачей) и адрес, по которому можно получить экстренную консультацию и по которому при необходимости врачи других учреждений могли бы согласовать свои действия.
2. Инструкция должна содержать объяснение цели лечения и механизма действия лекарства.
3. Инструкция должна содержать перечень ситуаций, при которых больной должен связаться со своим врачом. В этом разделе описываются основные побочные эффекты НАК – малые и большие кровотечения. Отмечается, что необходимо обсуждать с врачом все вновь назначаемые лекарства и биологически активные добавки. Инструкция должна содержать пункт, предписывающий больному сообщать о факте приёма варфарина врачам других специальностей, включая хирургов и стоматологов.
4. Диетические рекомендации. Не менять диету без обсуждения с лечащим врачом. Желательно включить в инструкцию перечень продуктов, богатых витамином К.
5. Дневник больного.

Полезно одновременно с такой инструкцией выдавать больному дневник, в который он (или его врач) будет вносить уровень МНО, дозу лекарства и все проблемы, возникающие у него в связи с приёмом антикоагулянта. Дневник должен содержать также дату предполагаемого очередного измерения МНО. Кроме того, полезно, чтобы сюда же больной записывал и все остальные принимаемые препараты.

После выдачи больному подробной инструкции надо рассказать ему её содержание и убедиться, что больной знания воспринял. Иногда целесообразно к обсуждению инструкции привлекать родственников. Современные компьютерные технологии позволяют создавать персональные инструкции, в которые в печатывается режим приёма лекарства, основания для назначения и т. п., имеющие отношение к конкретному больному. Использование такой персонализированной инструкции может повысить приверженность больного к лечению.

Заключение

Таким образом, правильное назначение антикоагулянтной терапии больным с МА позволяет существенно снизить риск ТЭО.

Итак, проведение антитромботической терапии – довольно сложная задача и важный компонент лечения аритмологических больных. Именно это лечение способно увеличивать продолжительность жизни больного. Однако эта цель будет достигнута лишь в том случае, если удастся снизить риск развития побочных эффектов этой терапии, прежде всего кровотечений.

Основными лекарствами, применяемыми с этой целью, остаются АСК, варфарин и гепарин. Поиск новых, более безопасных и предсказуемых лекарств ведётся практически всеми мировыми лидерами фарминдустрии. Сегодня на подходе уже целая группа лекарств, относящихся к двум классам антитромботических лекарств. Это ингибиторы фактора X (ривароксабан и апиксабан) и блокаторы тромбина (дабигатрана этексилат).

Возможно, что появление этих лекарств в ближайшем будущем заставит существенно пересмотреть положения, описанные в данной книге.

Широкому внедрению современной антитромботической терапии у больных с аритмиями препятствуют также организационные вопросы, без решения которых реальный прогресс в этой области весьма проблематичен.

При составлении пособия были использованы:

1. Лечение оральными антикоагулянтами: Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта – Б.А. Кудряшова. – М.: РКИ Соверо-пресс. 2002.
2. Баркаган З.С. и соавт. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоемболий антикоагулянтами непрямого действия. Методические рекомендации. – Барнаул, 2002.
3. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8th Ed: ACCP Guidelines. Chest. 2008; 133: 67S–968S.
4. Olusegun O., Al Malki M., SCHAdE A., Bartholomew J.R. An algorithm for managing warfarin resistance. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2009; 76: 724–730.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006; 114: e257–e354.
6. G. Lip, R Nieuwlaat, R Pisters, DA Lane, HJGM Crijns. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest, Sep 2009; 10.1378/chest.09–1584.
7. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) (2010). European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛП – левое предсердие
МА – мерцательная аритмия
МИЧ – международный индекс чувствительности
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НАК – непрямые антикоагулянты
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НФГ – нефракционированный гепарин
ПВ – протромбиновое время
ТП – трепетание предсердий
ТЭО – тромбоемболические осложнения
УЛП – ушко левого предсердия
ЧПЭхоКГ – чреспищеводное эхокардиографическое исследование
ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

