

Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза*

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель: проф. Панченко Е.П. (Москва)

Члены рабочей группы: д.м.н. Явелов И.С. (Москва), проф. Грацианский Н.А. (Москва), к.м.н. Кропачёва Е.С. (Москва)

Состав комитета экспертов ВНОК по разработке рекомендаций

д.м.н. Аверков О.В. (Москва), проф. Барбараш О.Л. (Кемерово), чл.-корр. РАМН, проф. Белоусов Ю.Б. (Москва), проф. Бойцов С.А. (Москва), проф. Бокарев И.Н. (Москва), проф. Волкова Э.Г. (Челябинск), проф. Воробьёва Н.М. (Архангельск), проф. Голицын С.П. (Москва), проф. Грацианский Н.А. (Москва), проф. Гринштейн Ю.И. (Красноярск), проф. Добровольский А.Б. (Москва), проф. Довгалецкий П.Я. (Саратов), проф. Затейщиков Д.А. (Москва), проф. Карпов Ю.А. (Москва), к.м.н. Комаров А.Л. (Москва), к.м.н. Кокорин В.А. (Москва), к.м.н. Кропачёва Е.С. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Кухарчук В.В. (Москва), проф. Люсов В.А. (Москва), проф. Марков В.А. (Томск), проф. Панченко Е.П. (Москва), к.м.н. Попова Л.В. (Москва), проф. Руда М.Я. (Москва), проф. Шалаев С.В. (Тюмень), проф. Шальнова С.А. (Москва), д.м.н. Явелов И.С. (Москва)

Общества

Всероссийское научное общество кардиологов;
Национальное общество по атеротромбозу

* Рекомендации опубликованы в журнале "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2009; 8(6), Приложение 6.

Введение

Признание атеротромбоза основной патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, успехи в изучении молекулярных механизмов тромбообразования оказали влияние на развитие антитромботической терапии и способствовали появлению новых препаратов. Современные антитромботические препараты воздействуют на процесс свёртывания крови, подавляя функцию тромбоцитов и угнетая каскад коагуляции, а также способны разрушать сформировавшиеся тромбы и восстанавливать проходимость артерий.

Данные рекомендации посвящены антитромботической терапии стабильных клинических ситуаций, связанных с атеротромбозом, и адресованы практическим врачам, ежедневно контактирующим с пациентами, страдающими хроническими формами ишемической болезни сердца, фибрилляцией предсердий, а также постоянно увеличивающимся контингентом больных, подвергнутых инвазивному лече-

нию ИБС. В основе рекомендаций лежат принципы медицины, основанной на доказательствах, рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, 8-е обновление консенсуса по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных врачей (2008), а также соглашения экспертов Американской коллегии торакальных врачей, гастроэнтерологов и ассоциации сердца, по защите желудка у больных, принимающих антитромбоцитарные или нестероидные противовоспалительные средства (2008). Рекомендации находятся в соответствии с опубликованными рекомендациями ВНОК по лечению пациентов с острыми коронарными синдромами, стабильной стенокардией, артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью.

1. Что такое атеротромбоз, его клинические проявления, антитромботическая терапия как компонент патогенетического лечения атеротромбоза

Понятие атеротромбоза сформировалось в результате достаточного количества доказательств тому, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки и тромбообразование на повреждённой её поверхности тесно связаны друг с другом. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые “прикрыты” тромбом различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров

тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности, при коронарной локализации атеротромбоза — проявлениям ишемической болезни сердца — от стабильных форм до острых коронарных синдромов, при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, — симптомам перемежающейся хромоты.

Атеротромбоз — не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Стабильные формы его

проявлений (например, стенокардия напряжения или перемежающаяся хромота) связаны с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, постепенно суживающей просвет артерии. Пока сохранены покрывка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза носят стабильный характер, однако, при появлении трещины или разрыва фиброзной покрывки дефект “прикрывается” тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Появление на поверхности атеромы тромба, размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создаёт условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании тромба развивается окклюзия артерии, что может завершиться развитием инфаркта миокарда, ишемического инсульта, гангрены нижней конечности.

Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Об этом свидетельствует факт обнаружения фибрина и скопления тромбоцитов в самой атероме. Считается, что появление микротрещин и других повреждений монослоя эндотелия сопровождается образованием первичной “тромбоцитарной пробки” и фибрина, предназначенных для прикрытия образо-

вавшегося дефекта впредь до разрастания соединительной ткани.

Тромбообразование на поверхности повреждённой атеромы происходит за счёт активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. По современным представлениям активация тромбоцитов начинается с их адгезии (приклеивания) к повреждённому деэндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация (склеивание) с формированием т.н. первичных тромбоцитарных “пробок”. Тромбоцитарные тромбы непрочные и легко “размываются” потоком крови и могут быть причиной микрососудистой обструкции.

Активация каскада коагуляции связана с экспозицией на поверхности атеромы тканевого фактора, содержащегося, наряду с холестерином и его эфирами, в макрофагах атеросклеротической бляшки. Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин — ключевой фермент свёртывания крови.

В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются теоретически обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

2. Препараты, подавляющие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции

С позиций медицины доказательств у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза доказана эффективность нижеперечисленных антитромбоцитарных препаратов: аспирин, клопидогрел, тиклопидин, комбинации медленно освобождающейся формы дипи-

ридамола и аспирина, а также антагонистов витамина К.

2.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

Эффективный антитромботический препарат, который необратимо ингибирует

циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 — индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора.

Тромбоциты — безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность её ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также лишь 10% ежедневное обновление пула тромбоцитов приводит к тому, что блокада синтеза тромбоксана на терапии аспирином сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (в течение 7-10 дней).

Циклооксигеназа имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50-100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления.

Для осуществления противовоспалительного (ЦОГ-2 зависимого) эффекта требуются значительно большие дозы аспирина, нежели для ингибирования функции тромбоцитов. Это связано с одной стороны с меньшей чувствительностью ЦОГ-2 к аспирину, а с другой с более коротким действием аспирина на ЦОГ-2 в лейкоцитах, вследствие возможности ресинтеза ЦОГ-2 в период жизни лейкоцитов в кровотоке.

Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндопериксидов, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простациклин — важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простациклина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия аспирина на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как эффекты аспирина на образование простациклина осуществляются за счёт ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Малые и даже средние дозы аспирина, при достаточном эффекте на образование

тромбоксана, минимально угнетают синтез простациклина — как за счёт возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к аспирину.

Имеются доказательства тому, что приём препаратов — ингибирующих ЦОГ-2, в два-три раза увеличивает риск сосудистых эпизодов, а назначение традиционных НПВС также ассоциируется с увеличением риска сосудистых событий, что связано с уменьшением образования простациклина.

Аспирин быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, его период полувыведения в кровотоке составляет всего 15-20 минут. Концентрация аспирина в плазме достигает пика через 30-40 минут, а подавление функции тромбоцитов через час после приёма. У широко используемых в последние годы кишечнорастворимых форм аспирина всасывание замедленно и пиковая концентрация в плазме наступает лишь через 3-4 часа.

Применение аспирина позволяет на 10-15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и как минимум на 20% частоту не фатальных сердечно-сосудистых эпизодов у больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Аспирин позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов у больных стабильной и нестабильной стенокардией, ИМ с наличием и без наличия зубца Q на ЭКГ, после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), после операции коронарного шунтирования (КШ), у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у больных с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения.

Доказана польза комбинации аспирина с другими антитромботическими лекарственными средствами:

1. Аспирин + дипиридамол (лекарственная форма с модифицированным высвобождением) у больных с ишемичес-

ким инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения атеротромботической природы.

2. Аспирин + клопидогрел у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, а также у больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству.

3. Аспирин + антагонисты витамина К (АВК) у больных с механическими протезами клапанов сердца.

Аспирин немного увеличивает риск желудочно-кишечных и внутричерепных геморрагий, однако его положительное влияние в отношении профилактики тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеротромбоза, несомненно, превалирует.

Эффективность аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана для широкого диапазона доз: от 30-50 мг до 1000-1500 мг и нет оснований полагать, что антитромботический эффект малых доз (50-100 мг в день) уступает эффекту больших (650-1500 мг в день). При использовании малых доз действие аспирина на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простациклина. Кроме этого, при использовании малых доз аспирина в меньшей степени ингибируется образование простациклина и простагландина E_2 слизистой желудка, что может ослаблять его местный ulcerогенный эффект.

2.2. Дипиридамол

Дипиридамол — представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромботическими свойствами. Известно два механизма антитромботического действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах ц-АМФ за счёт ингибирования фосфодиэстеразы

— фермента, превращающего ц-АМФ в $5'$ -АМФ. Второй механизм связан с блокадой захвата аденозина, и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. В последние годы создан препарат дипиридамола с улучшенной биодоступностью в комбинации с малыми дозами аспирина, данная лекарственная форма одобрена FDA в США и зарегистрирована в РФ.

Дипиридамол выводится из организма с желчью. Период полужизни составляет около 10 часов, поэтому его принимают дважды в день. Результаты исследований ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2), ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) показали эффективность комбинации дипиридамола (лекарственная форма с модифицированным освобождением) и малых доз аспирина у больных с ишемическим не кардиоэмболическим инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения.

У коронарных больных с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать “синдром обкрадывания”, обусловленный его коронародилатирующим действием. Исследований, показавших эффективность дипиридамола у больных ишемической болезнью, нет.

2.3. Производные тиенопиридина

Тиклопидин и клопидогрел относятся к тиенопиридинам, механизм действия которых связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Оба препарата превращаются в печени в активные метаболиты. Тромбоциты имеют три вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал P2X₁, связанный с G-белком рецептор P2Y₁ и изученный в меньшей степени рецептор P2Y₁₂. Тиклопидин и клопидогрел

рел необратимо модифицируют P2Y₁₂ рецептор, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиаенопиридинов отсрочено и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты.

Тиклопидин — эффективное антитромботическое средство, но обладающее нежелательными побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии и нейтропении. На терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Клопидогрел, созданный тем же разработчиком, что и тиклопидин, имеет лучший профиль безопасности и, практически, заменил последний в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрел быстро всасывается и превращается в активный метаболит — SR 26334 с периодом выведения из плазмы равным 8 часам. Начало действия у клопидогрела наступает быстрее, чем у тиклопидина. Так, при использовании нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает пика через 48 часов. Подавление АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов зависит от дозы клопидогрела, после приёма первой дозы агрегация тромбоцитов подавляется на 40%. На фоне регулярного приёма препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается, а через 7 дней после отмены препарата полностью исчезает.

Величина нагрузочной дозы клопидогрела окончательно не установлена и составляет 300–600 мг, поддерживающая доза в большинстве случаев составляет 75 мг, однако в ряде случаев она может быть уве-

личена до 150 мг в сутки. Известны случаи значительной индивидуальной вариабельности подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогреле.

Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в печени в активный метаболит с помощью нескольких изоферментов цитохрома P-450 (CYP). Исследования последних лет показали, что нередко встречаются полиморфизмы генов, при наличии которых активность ферментов, участвующих в превращении клопидогрела в печени в активный метаболит, снижена. Носительство аллеля *CYP2C19*1* обеспечивает полностью функционирующий метаболизм, в то время как носительство аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, уменьшает функциональную активность ферментов, метаболизирующих клопидогрел. Носительство аллеля *CYP2C19*1*, обеспечивающего нормально функционирующий метаболизм клопидогрела, отмечается только у 74% европейцев, оставшаяся часть популяции является носителями аллелей, уменьшающих активность ферментов, метаболизирующих клопидогрел, среди которых преобладают носители аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*. Следует отметить, что известны и другие аллели с ослабленным метаболизмом: *CYP2C19*4*, *5, *6, *7, *8, но они встречаются редко и не имеют большого практического значения. У европейцев, среди всех носителей аллелей со сниженным метаболизмом клопидогрела, носители *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, составляют 85%, а у азиатов до 99%.

Установлено, что фармакокинетика активного метаболита клопидогрела и антитромбоцитарные эффекты зависят от носительства различных аллелей *CYP2C19*. Носительство аллелей со сниженной функциональной активностью (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) ассоциируется со снижением содержания активного метаболита клопидогрела, меньшим подавле-

нием функции тромбоцитов и, по данным ряда исследований, более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, включая тромбозы стентов, у больных, получающих клопидогрел в стандартной дозировке.

Исследование носительства различных генотипов *CYP2C19* можно провести с помощью фармакогенетического тестирования.

Нельзя исключить возможность наличия генетических вариантов других изоферментов цитохрома P450, участвующих в образовании активного метаболита клопидогрела.

Клопидогрел сравнивался с аспирином в исследовании CAPRIE и показал несколько большую эффективность в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов у больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт или имеющих клинические проявления периферического атеросклероза).

Комбинация клопидогрела с аспирином оказалась эффективнее монотерапии аспирином при острых коронарных синдромах и ЧКВ.

Однако, комбинация клопидогрела с аспирином не обнаружила преимуществ по сравнению с монотерапией клопидогрелом у пациентов, перенесших ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения; по сравнению с монотерапией аспирином у больных с высоким риском атеротромботических осложнений; по сравнению с терапией АВК в отношении профилактики системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Тем не менее, комбинация клопидогрела с аспирином оказалась эффективнее монотерапии аспирином в профилактике ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в случаях, когда применение АВК оказалось по разным причинам невозможным.

2.4. “Резистентность” к пероральным антитромбоцитарным препаратам

Под резистентностью к пероральным антитромбоцитарным препаратам (аспирин и клопидогрел) понимают с одной стороны — неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного, а с другой — недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приёма антиагрегантов по результатам различным лабораторных тестов.

Согласно общему мнению экспертов, в настоящее время нет достаточных данных, указывающих на то, что обязательное исследование функции тромбоцитов во время применения антитромбоцитарных препаратов может повысить клиническую эффективность лечения. Это связано, прежде всего, с отсутствием адекватной стандартизации используемых методик. Антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых клинических испытаниях.

2.5. Антагонисты витамина К

Варфарин относится к антагонистам витамина К (АВК), называемым также непрямыми антикоагулянтами. Известны две группы АВК: производные индандиона (к которым относится фенилин) и кумарина. К кумариновым производным относятся аценокумарол и варфарин. По мнению экспертов кумариновые производные имеют преимущества перед индандионовыми, что обусловлено их лучшими фармакокинетическими свойствами, способствующими более предсказуемому и стабильному антикоагулянтному “ответу”, а также удобному для больного (однократному в сутки) приёму препарата. Кроме того, основную часть доказательной базы эффективности

АВК составляют исследования, в которых в качестве антикоагулянта использовалось производное кумарина варфарин. Поэтому эксперты рекомендуют при показаниях к АВК в первую очередь использовать варфарин. Применение в качестве АВК производного индандио-на (фенилин) возможно лишь в случае непереносимости производных кумарина. В данном документе при упоминании об АВК имеется в виду варфарин.

Варфарин представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: (S)- и (R)- варфарина. Клинический эффект варфарина в большей степени зависит от (S)- варфарина, который в 3-5 раз фармакологически более активен, чем (R)-варфарин. (S)- варфарин метаболизируется посредством изофермента цитохрома P-450 2C9 (*CYP2C9*), R-варфарин — посредством *CYP3A4*, *CYP1A1*, *CYP1A2*. Таким образом, ключевым ферментом биотрансформации варфарина можно считать именно *CYP2C9*. Молекулой- мишенью для АВК является субъединица 1 витамин К-эпоксид редуктазного комплекса (витамин К-эпоксидредуктаза, VKORC1).

С помощью витамин К-эпоксидредуктазы происходит превращение витамин К-эпоксида в его активную форму (витамин К-гидрохинон), которая является кофактором для реакции карбоксилирования, необходимой для синтеза полноценных витамин К- зависимых факторов свертывания.

После приема внутрь производные кумарина абсорбируются в желудке и тощей кишке, при этом изменение кишечной бактериальной флоры, синтезирующей витамин К, как в результате эндогенных причин, так и при приеме лекарств, оказывает антагонистическое действие в отношении антикоагулянтного эффекта кумаринов.

После всасывания производные кумарина прочно и обратимо связываются

с плазменным альбумином. Препарат, связанный с альбумином, не попадает в печень, достигает с кровотоком почек и фильтруется клубочками. На превращение витамина К в печени оказывают влияние молекулы свободного кумарина.

Начало действия АВК наступает через 12-72 часа. Антикоагулянтный эффект реализуется за счет ингибирования эпоксидредуктазы витамина К и, возможно, редуктазы витамина К, что приводит к снижению образования витамин К-зависимых факторов свертывания — протромбина (II), VII, IX и X факторов. При терапии АВК факторы свертывания крови, секретируемые гепатоцитами, содержат сниженное количество остатков γ -карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA — белки, образующиеся при дефиците витамина К). Они обладают сниженной способностью к активации в Ca^{2+} -зависимых реакциях системы свертывания крови, что приводит к развиту состоянию гипокоагуляции.

Антагонисты витамина К уменьшают образование в печени белков противосвертывающей системы — протеинов С и S. При этом снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С опережает снижение содержания трёх витамин К зависимых факторов свертывания крови (II, IX и X факторов). Высокие стартовые дозы варфарина (10 мг и более) приводят к быстрому снижению протеина С, что может послужить причиной тромботических осложнений. Антагонисты витамина К не дают быстрого антикоагулянтного эффекта, их эффект в полной мере проявляется примерно через 5 суток. У больных высокого риска тромбоэмболических осложнений АВК следует назначать на фоне гепаринотерапии, которая в период насыщения АВК создаст необходимый антикоагулянтный эффект.

Элиминация АВК осуществляется через печень, а метаболитов — через почки. Для варфарина характерно наличие энтеропеченочной рециркуляции и период его полужизни составляет 40-50 часов. Пик действия у варфарина наступает на 3-6-й день, продолжительность эффекта — 36-72 часа, максимально до 5 дней. Действие АВК сохраняется в течение некоторого времени после отмены препарата.

На сегодняшний день единственно возможным способом контроля терапии АВК является протромбиновый тест, с представлением результатов в виде Международного нормализованного отношения (МНО).

Протромбиновый тест моделирует часть физиологических реакций активации системы свертывания крови. Методика его выполнения была предложена Quick A.J. и соавт. в 1935 г. и состоит в определении времени свертывания цитратной плазмы после добавления тромбопластина и ионов Ca^{2+} . Чувствительность тромбопластинов зависит от способа их производства и различается у препаратов разных производителей. Система МНО утверждена ВОЗ для стандартизации протромбинового теста и позволяет учесть характеристики разных используемых тромбопластинов, выраженные в так называемом международном индексе чувствительность тромбопластина. Величина МНО в норме равна 1,0, его значения возрастают на терапии АВК, для большинства клинических ситуаций терапевтический диапазон МНО составляет от 2,0 до 3,0.

Исследования последних лет показали, что существуют генетические факторы, влияющие на чувствительность больного к варфарину. В частности, нередко встречающиеся у европейцев (включая жителей РФ) полиморфизмы генов, контролирующих изофермент цитохрома P450 2C9, участвующий в метаболизме S-изомера варфарина, и молекулу-мишень варфарина — витамин-К эпоксид-редуктазу (VKORC1), ока-

зывают влияние на чувствительность пациента к препарату.

Результаты небольших исследований, проведенных в мире и РФ, указывают на возможность взаимного влияния полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1* на величину поддерживающей дозы варфарина и частоту кровотечений при условии стандартного насыщения препаратом. Установлено, что одновременное носительство полиморфизмов в генах *CYP2C9* и *VKORC1* (*G3673A*) требует минимальной поддерживающей дозы варфарина и является наиболее неблагоприятным в отношении риска кровотечений и нестабильности МНО.

Ретроспективный анализ исследований с применением варфарина позволяет предполагать, что генотипирование по *CYP2C9* и *VKORC1* перед началом лечения может повысить безопасность начала лечения у носителей данных полиморфизмов. Начальная (стартовая) доза варфарина у носителей функционально дефектных аллелей (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) а также у носителей генотипа AA *VKORC1* должна быть меньше стандартной нагрузочной дозы, которая, как правило, составляет 5 мг в сутки. В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы расчётов стартовой и поддерживающей доз варфарина в зависимости от полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*. Одна из схем расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина с учетом генотипирования и других факторов, оказывающих влияние на метаболизм препарата представлена на международном сайте: www.WarfarinDosing.org.

Тем не менее, до завершения проспективных исследований, запланированных с целью сравнения стандартного и фармакогенетического подходов к подбору дозы варфарина, эксперты не считают целесообразным рекомендовать обязательное фармакогенетическое исследование перед началом терапии варфарином.

3. Антитромботическая терапия при стабильных проявлениях атеротромбоза

3.1. Антитромботическая терапия у больных ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией

- 3.1.1. Всем больным со стабильной стенокардией при отсутствии абсолютных противопоказаний (желудочно-кишечное кровотечение, аллергия к аспирину) рекомендован неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.
- 3.1.2. У больных стабильной стенокардией клопидогрел в суточной дозе 75 мг может быть альтернативой аспирину при аллергии или непереносимости последнего.

3.2. Антитромботическая терапия у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца

- 3.2.1. Больным, перенесшим острые коронарные синдромы с подъёмом и без подъёма сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.
- 3.2.2. Больным, перенесшим острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST на ЭКГ, рекомендуется продолжать применение клопидогрела в суточной дозе 75 мг в течение 12 месяцев в добавлении к аспирину.
- 3.2.3. Больным, перенесшим, острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, независимо от того, проводилась ли им тромболитическая терапия, рекомендуется продолжать прием клопидогрела по крайней мере до 4-х недель в суточной дозе 75 мг. Существует точка зрения, что продление лечения клопидогрелом до 1 года

оправдано не зависимо от того, какое лечение проводилось в остром периоде заболевания.

- 3.2.4. У больных с аллергией на аспирин следует неопределённо долго использовать клопидогрел в суточной дозе 75 мг.
- 3.2.5. При непереносимости и аспирина и клопидогрела для вторичной профилактики коронарных осложнений атеротромбоза оправдано применение антагонистов витамина К с целевыми значениями МНО 2,0-3,0.
- 3.2.6. У больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих дополнительные факторы риска тромбоэмболических осложнений (тромб в полости сердца, артериальные тромбоэмболии в анамнезе, фибрилляция предсердий, искусственные клапаны сердца), целесообразно использовать комбинацию антагонистов витамина К (МНО 2,0-3,0) с малыми дозами аспирина (75-100 мг в день). Длительность применения антагонистов витамина К зависит от показаний к их использованию: от как минимум 3 месяцев при наличии тромба в полости сердца до пожизненной при фибрилляции предсердий и искусственных клапанах сердца.

Примечание: целевые значения МНО у больных с механическими протезами клапанов сердца могут быть выше в зависимости от вида протеза, его позиции и наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений.

3.3. Антитромботическая терапия у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

- 3.3.1. Всем пациентам, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство (балонная ангиопластика и/или стентирование) рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг.
- 3.3.2. У пациентов с установленным голометаллическим (без лекарственного покрытия) стентом рекомендуется комбинация аспирина (75-100 мг в сутки) с клопидогрелом (75 мг в сутки). Длительность приёма клопидогрела должна составлять 12 месяцев.
- 3.3.3 У пациентов с установленным голометаллическим (без лекарственного покрытия) стентом и высоким риском кровотечений длительность приёма клопидогрела может быть уменьшена до 2-4-х недель.
- 3.3.4. У пациентов с установленным стентом, выделяющим антипролиферативные лекарства (стент с лекарственным покрытием), длительность приёма комбинации аспирина (75-100мг в сутки) и клопидогрела (75 мг в сутки) должна составлять как минимум 12 месяцев. Результаты немногочисленных наблюдательных исследований показали, что при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия может быть продолжена, однако её длительность не определена.
- 3.3.5. Для пациентов с установленным стентом и имеющих абсолютные показания к приёму антагонистов витамина К предлагается использовать тройную антитромботическую терапию: варфарин (целовое МНО 2,0-2,5) + аспирин 75 мг в день + клопидогрел 75 мг в день. В случае установки голометаллического (без лекарственного покрытия) стента длительность применения клопидогрела должна составлять как минимум 2-4 недели, а при установке стента с лекарственным покрытием не менее 12 месяцев.
- 3.3.6. У пациентов, перенесших коронарное стентирование, рекомендуется использовать клопидогрел, а не тиклопидин.
- 3.3.7. При непереносимости аспирина у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, следует использовать производные тиенопиридина, а не дипиридамол.
- 3.3.8. У пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство применение антагонистов витамина К не рекомендуется, если в нём нет специальных показаний (см. пункт 3.3.5.).
- 3.4. Антитромботическая терапия у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования**
- 3.4.1. Всем пациентам, перенесшим коронарное шунтирование, рекомендуется неограниченно долгий (пожизненный) приём аспирина в суточной дозе 75-100 мг. Существует мнение, что у стабильных больных терапию аспирином лучше начинать после операции.
- 3.4.2. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование, не рекомендуется к аспирину добавлять дипиридамол.
- 3.4.3. У больных, перенесших коронарное шунтирование и имеющих аллергию к аспирину, в качестве антиагреганта рекомендуется

клопидогрел (нагрузочная доза в 300 мг через 6 часов после операции, а затем 75 мг в день неограниченно долго).

3.4.4. Существует мнение экспертов, что у больных, подвергнутых коронарному шунтированию в связи с острым коронарным синдромом без подъёма ST, к постоянному приёму аспирина следует добавить клопидогрел в дозе 75 мг в сутки на период от 9 до 12 месяцев.

3.4.5. У пациентов, имеющих показания к коронарному шунтированию и получающих аспирин с клопидогрелом в связи с перенесенным обострением ишемической болезни сердца, клопидогрел следует отменить за 5-7 дней до предполагаемой операции, за исключением случаев, когда есть показания к неотложному хирургическому вмешательству.

3.4.6. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование, применение антагонистов витамина К не рекомендовано, если к ним нет специальных показаний.

3.4.7. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование и имеющих показания к применению антагонистов витамина К (например, фибрилляция предсердий, искусственные клапаны сердца) предлагается использовать комбинацию аспирина (75-100 мг в день) и антагонистов витамина К (МНО 2,0-2,5).

Примечание: целевые значения МНО у больных с механическими протезами клапанов сердца могут быть выше в зависимости от вида протеза, его позиции и наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений.

3.5. Антитромботическая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью

3.5.1. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений антагонисты витамина К (МНО 2,0-3,0) рекомендованы больным с хронической сердечной недостаточностью при наличии у них постоянной или пароксизмальной форм фибрилляции предсердий, искусственных клапанов сердца, тромба в полости сердца или эпизода системной тромбоэмболии в анамнезе.

Примечание: целевые значения МНО у больных с механическими протезами клапанов сердца могут быть выше в зависимости от вида протеза, его позиции и наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений.

3.5.2. У больных с хронической сердечной недостаточностью антиагреганты рекомендуется использовать в случаях, когда необходимо осуществлять лечение и вторичную профилактику осложнений атеротромбоза (см. разделы 3.1-3.4).

3.6. Антитромботическая терапия у больных артериальной гипертензией

3.6.1. У больных артериальной гипертензией антиагреганты рекомендуется использовать в случаях, когда необходимо осуществлять лечение и вторичную профилактику осложнений атеротромбоза (см. разделы 3.1-3.4).

3.6.2. В целях снижения риска геморрагического инсульта антитромботическую терапию следует начинать после стабилизации уровня артериального давления.

Таблица 1
Факторы, повышающие риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий

Фактор	Относительный риск по сравнению с больными без фактора риска
Инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2,5
Артериальная гипертония	1,6
Хроническая сердечная недостаточность	1,4
Пожилые возраст	1,4
Сахарный диабет	1,7
Ишемическая болезнь сердца	1,5

3.7. Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

В основе антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) лежит оценка риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Данные о частоте тромбоэмболий у пациентов, вошедших в группы контроля исследований, посвящённых изучению эффективности антитромботической терапии у больных фибрилляцией

предсердий, послужили основой для выявления у них факторов риска ишемического инсульта. Факторы риска сформулированы в таблице 1.

На основе факторов риска создана удобная шкала, позволяющая врачу оценить риск ишемического инсульта у каждого пациента с фибрилляцией предсердий. Шкала получила название CHADS₂. Каждая буква данной аббревиатуры соответствует английскому названию одного из факторов риска (С – хроническая сердечная недостаточность, Н – артериальная гипертония, А – возраст более 75 лет, D – сахарный диабет, S – инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в анамнезе). Сумма баллов складывается из “стоимости” каждого фактора риска и определяет суммарный риск пациента. Все факторы риска, за исключением перенесенного инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения оцениваются в один балл, а наличие последнего в два балла. Оценив сумму баллов у каждого пациента с фибрилляцией предсердий, врач легко может оценить у него риск развития инсульта в течение ближайшего года и принять решение о необходимости проведения антитромботической терапии (рис.1).

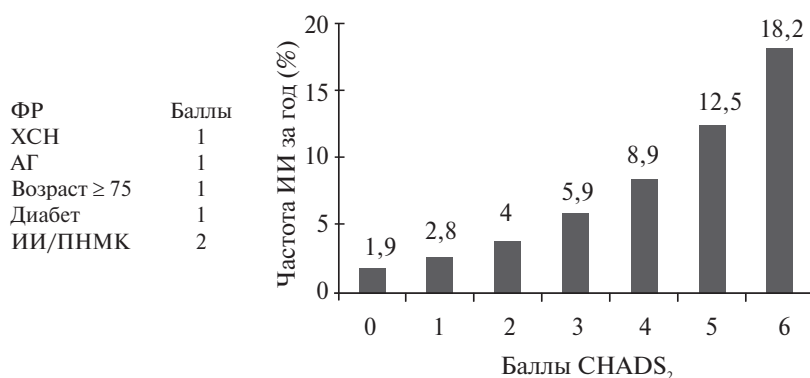


Рис. 1. Факторы риска ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Шкала CHADS₂.

Примечания: ФР – фактор риска, АГ – артериальная гипертония, ИИ – ишемический инсульт, ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет ФР	Аспирин 81*-325 мг	
1ФР средней значимости	Аспирин 81*-325 мг/день или варфарин (МНО 2,0-3,0, цель-2,5)	
1ФР высокой значимости или ≥ 1 ФР средней значимости	Варфарин (МНО 2,0-3,0, цель-2,5)	
Менее значимые или "слабые" ФР	ФР средней значимости	ФР высокой значимости
<ul style="list-style-type: none"> Женский пол Возраст 65-74 лет ИБС Тиреотоксикоз 	<ul style="list-style-type: none"> Возраст ≥ 75 лет АГ ХСН ФВ $\leq 35\%$ СД 	<ul style="list-style-type: none"> ИИ/ПНМК/СЭ в анамнезе Митральный стеноз Протезированные клапаны*

Примечания: ФР- фактор риска, АГ – артериальная гипертензия, ИИ – ишемический инсульт, ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СЭ – системные (артериальные) эмболии, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; * – возможно использовать минимально эффективную дозу аспирина – 75 мг в сутки; # – при механических протезах клапанов сердца целевое МНО>2,5.

Согласно совместным рекомендациям трёх ведущих мировых кардиологических обществ (Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов), опубликованным в 2006 году, все факторы риска тромбоэмболий разделены на три категории: слабые или менее значимые, факторы риска средней значимости и ассоциированные с высоким риском тромбоэмболий (см. таблицу 2).

Для большинства больных с фибрилляцией предсердий препаратами выбора для профилактики инсульта являются АВК (варфарин), в то время как применение аспирина возможно только при отсутствии каких либо факторов риска, либо при наличии у больного не более одного фактора риска средней значимости (см. таблицу 2).

3.7.1. Антитромботическая терапия для профилактики инсульта рекомендована всем больным с фибрилляцией предсердий за исключением лиц, имеющих абсолютные противопоказания.

3.7.2. Выбор антитромботического препарата для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий осуществляется на основе оценки риска инсульта и геморрагических осложнений у конкретного пациента.

3.7.3. У больных с фибрилляцией предсердий, имеющих высокий риск инсульта, определяющийся наличием хотя бы одного фактора риска высокой значимости (ишемический инсульт/ПНМК в анамнезе, митральный стеноз, механические протезы клапанов сердца) рекомендована неопределённо долгая терапия АВК со значениями МНО в диапазоне 2,0-3,0.

3.7.4. У больных с фибрилляцией предсердий, имеющих не менее одного фактора риска средней значимости (возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка с фракцией выброса не более 35%), показана неопре-

- делённо долгая терапия АВК со значениями МНО в диапазоне 2,0-3,0.
- 3.7.5. Аспирин в суточной дозе 75-325 мг рекомендован больным с фибрилляцией предсердий и низким риском развития ишемического инсульта (не имеющим факторов риска ишемического инсульта).
- 3.7.6. У больных с фибрилляцией предсердий и механическими протезами клапанов сердца целевое значение МНО зависит от вида протеза, его позиции и наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений, но не может быть меньше 2,5.
- 3.7.7. У больных с трепетанием предсердий антитромботическая терапия с целью профилактики инсульта проводится аналогично больным, имеющим фибрилляцию предсердий.
- 3.7.8. С целью первичной профилактики тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий и одним фактором риска средней значимости (возраст старше 75 лет (особенно у женщин), артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка с фракцией выброса не более 35%) альтернативой АВК может быть аспирин. При выборе препарата учитываются риск кровотечений, возможность достижения устойчивой и безопасной антикоагуляции, а также предпочтения пациента. Однако, по некоторым данным АВК эффективнее аспирина и у данной категории больных.
- 3.7.9. При наличии у больного с фибрилляцией предсердий не менее одного из “слабых” факторов риска ишемического инсульта (возраст 65-74 лет, женский пол, ишемическая болезнь сердца) в качестве альтернативы АВК можно рассматривать аспирин.
- 3.7.10. Выбор антитромботического препарата у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий осуществляется аналогично больным, имеющим постоянную форму.
- 3.7.11. Потребность в антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий должна регулярно пересматриваться, особенно, в связи с возникающими у больного новыми показаниями и противопоказаниями.
- 3.7.12. У больных пожилого возраста с риском геморрагических осложнений и наличием показаний к АВК с целью первичной профилактики инсульта и системных тромбоэмболий, целевые значения МНО, по мнению экспертов, могут быть снижены до 2,0 (диапазон 1,6-2,5).
- 3.7.13. Тактика антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий, получающих АВК и подвергнутых стентированию коронарных артерий, изложена в разделе 3.3.

4. Инвазивные вмешательства у больных, длительно принимающих антагонисты витамина К

- 4.1. У больных, длительно принимающих АВК, при необходимости прервать лечение из-за проведения планового хирургического вмешательства или инвазивной процедуры, варфарин следует отменить не менее чем за 5 дней до предполагаемой процедуры.
- 4.2. Инвазивное вмешательство безопасно проводить при значениях МНО $<1,5$. После временной отмены АВК, их прием рекомендуется возобновить через 12-24 часа после вмешательства или позже, когда будет достигнут адекватный гемостаз.
- 4.3. В случае необходимости прервать терапию АВК у больных с фибрилляцией предсердий, искусственными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии в анамнезе, имеющих высокий риск тромбоэмболических осложнений (см. табл.3), необходимо использовать переходную терапию. Для этого следует использовать подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина или внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбоэмболических осложнений. Препараты гепарина имеют достаточно короткий период полужизни и их можно отменить непосредственно перед вмешательством, тем самым, уменьшив длительность периода без антикоагулянтной терапии. По мнению экспертов, использование низкомолекулярного гепарина имеет преимущества перед нефракционированным, особенно при амбулаторном ведении пациентов (кроме лиц с выраженной почечной недостаточностью и другими факторами риска кровотечений).
- 4.4. При необходимости отмены АВК у больных с фибрилляцией предсердий, искусственными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии в анамнезе, имеющих средний риск тромбоэмболических осложнений (см. табл. 3) возможна переходная терапия с помощью подкожных инъекций лечебной или профилактической доз низкомолекулярного гепарина, а также внутривенной инфузии лечебной дозы нефракционированного гепарина. По мнению экспертов, лечебная доза низкомолекулярного гепарина имеет преимущества перед профилактической.
- 4.5. При необходимости отмены АВК у больных с фибрилляцией предсердий, искусственными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии в анамнезе, имеющих низкий риск тромбоэмболических осложнений (см. табл. 3), можно использовать переходную терапию с помощью малых (профилактических) доз низкомолекулярного гепарина либо отказаться от переходной терапии.
- 4.6. Последняя подкожная инъекция половины суточной дозы низкомолекулярного гепарина должна быть сделана за 24 часа до оперативного вмешательства.
- 4.7. В случае перехода с АВК на внутривенное введение нефракционированного гепарина

Таблица 3

Риск тромбоземболических осложнений в периоперационный период

Степень риска	Механический протез клапанов сердца	Фибрилляция предсердий	Тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии
Высокая	<ul style="list-style-type: none"> Любой протез митрального клапана Старые (шариковые или дисковые) протезы аортального клапана Ишемический инсульт или ПНМК в предшествующие 6 месяцев 	<ul style="list-style-type: none"> Сумма баллов по шкале CHADS₂ составляет от 5 до 6 Ишемический инсульт или ПНМК в предшествующие 3 месяца Ревматическое поражение клапанов сердца 	<ul style="list-style-type: none"> Тромбоз глубоких вен или тромбоземболия лёгочной артерии в предшествующие 3 месяца Тяжелая тромбофилия (дефицит протеинов С, S, наличие антифосфолипидных антител или множественные нарушения)
Умеренная (средняя)	<ul style="list-style-type: none"> Двустворчатые протезы аортального клапана в сочетании как минимум с одним ФР: фибрилляция предсердий, инсульт или ПНМК в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, возраст старше 75 	<ul style="list-style-type: none"> Сумма баллов по шкале CHADS₂ составляет от 3 до 4 	<ul style="list-style-type: none"> Тромбоз глубоких вен или тромбоземболия легочной артерии в предшествующие 3 – 12 месяцев Не тяжелые тромбофилии (гетерозиготы фактор V Лейден, гетерозиготы с мутацией фактора II)
Низкая	<ul style="list-style-type: none"> Двустворчатые протезы аортального клапана без мерцательной аритмии и других факторов риска инсульта 	<ul style="list-style-type: none"> Сумма баллов по шкале CHADS₂ составляет от 0 до 2, при отсутствии инсульта или ПНМК в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> Единственный эпизод тромбоза глубоких вен или тромбоземболии легочной артерии более 12 месяцев назад при отсутствии других факторов риска

Примечание: ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения, ФР — фактор риска.

рованного гепарина, последний следует отменить как минимум за 4 часа до оперативного вмешательства.

- 4.8. После малых хирургических вмешательств или инвазивных процедур низкомолекулярный гепарин можно возобновить через 24 часа. После крупного хирургического вмешательства или при повышенном риске кровотечения рекомендуется отложить возобновление терапии гепарином на 48-72 часа до того, как будет достигнут адекватный гемостаз. В отдельных случаях возобновления терапии гепарином может быть отложено на более длительный срок, пока не будет осуществлен адекватный гемостаз.

- 4.9. Алгоритм возобновления терапии АВК после инвазивного вмеша-

тельства у больных, получавших переходную терапию, представлен в таблице 4.

По мнению экспертов при проведении малых хирургических вмешательств (стоматологические, дерматологические, удаление катаракты) можно не отменять АВК на период вмешательства, однако это возможно в случае местного использования кровоостанавливающих средств и уверенности в возможности обеспечения адекватного гемостаза. Более безопасным является отмена варфарина на 2-3 дня с возобновлением терапии сразу же после процедуры.

- 4.10. В случае необходимости проведения экстренного хирургического или инвазивного вмешательства у больного, принимающего адекватную дозу АВК, рекомендуется назначить витамин К₁ (2,5-5 мг) в/в или внутрь. Если существует

Таблица 4

Алгоритм насыщения антагонистами витамина К
(варфарин, таблетки по 2,5 мг) на фоне гепаринотерапии

Использовать НФГ или НМГ в дозах, применяемых для лечения венозных тромбоэмболических осложнений* + варфарин 5 мг в течение 2-х дней	
Измерить МНО на третий день	
МНО	Действие
< 1,8	<ul style="list-style-type: none"> — Продолжить НФГ/НМГ в лечебной дозе* каждые 12 часов под кожу живота — Увеличить дозу варфарина на 1/2 таблетки МНО через 1 день
1,8-2,0	<ul style="list-style-type: none"> — Продолжить НФГ/НМГ в дозах, составляющих 1/2 от лечебной, дважды в день под кожу живота) — Дозу варфарина не менять — МНО на следующий день
2,0-3,0	<ul style="list-style-type: none"> — Отменить НФГ/НМГ — Дозу варфарина не менять — МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы АВК по стандартной схеме под контролем МНО.

Примечания: НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярные гепарины; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; * лечебные дозы нефракционированного гепарина: внутривенная инфузия с целью поддерживать активированное частичное тромбопластиновое время в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории; лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: инъекции под кожу живота каждые 12 часов в дозах, рекомендуемых производителем (необходимости в обязательном контроле достигнутого уровня активности против активированного X фактора свертывания крови нет).

необходимость в более быстром снижении МНО, показано введение свежемороженой плазмы или концентрата протромбинового комплекса в сочетании с в/в введением небольших доз витамина К₁.

Примечание: в настоящее время в РФ зарегистрирован протромбиновый комплекс в виде препарата Протромплекс 600, который возможно использовать при экстренной необходимости быстрого снижения МНО в дозе, рекомендуемой производителем.

5. Способы снижения риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих антитромбоцитарные и нестероидные противовоспалительные средства

5.1. Использование аспирина в дозах, рекомендуемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в 2-4 раза увеличивает риск язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки. Риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта возрастает с увеличением

дозы аспирина, поэтому для длительного лечения вне периода обострения следует использовать минимально эффективную дозу аспирина 75 мг в сутки. Кишечно-растворимый или забуференный аспирин не уменьшает риска желудочно-кишечных кровотечений.

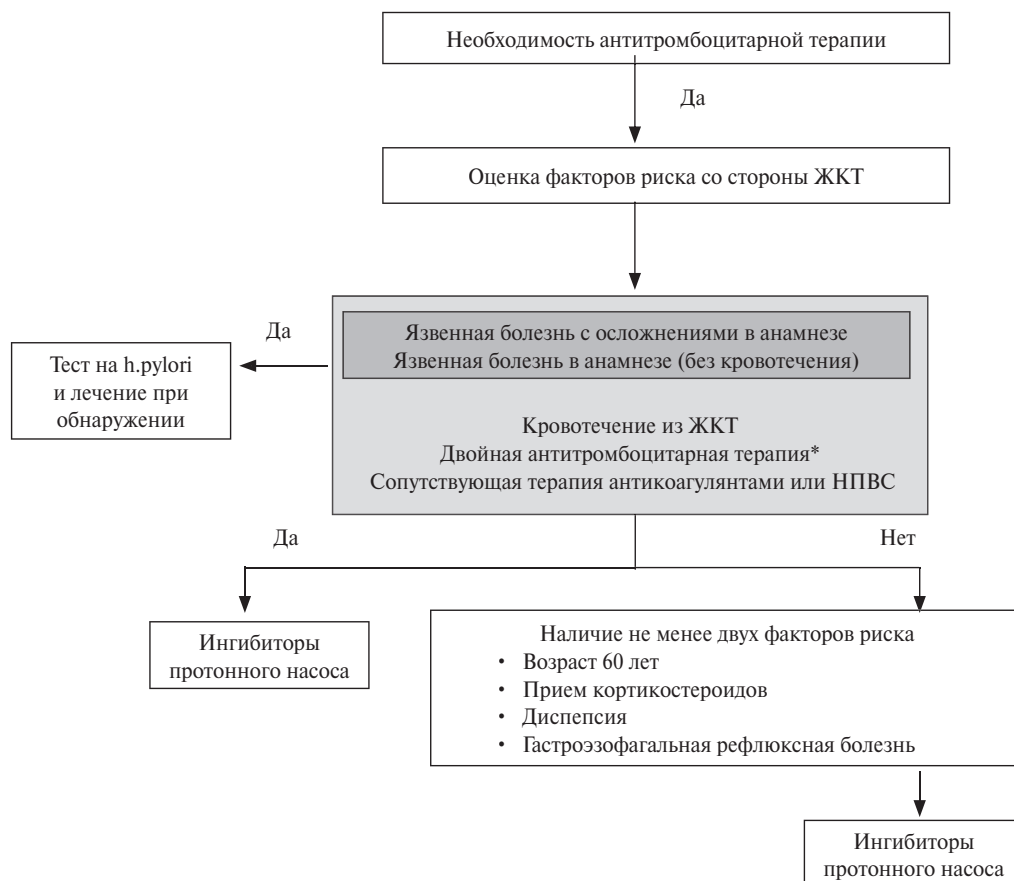


Рис. 2. Алгоритм действий для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений.

Примечание: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

* - об особенностях сочетания клопидогрела с ИПН см. на с.16.

- 5.2. Пациентам, принимающим аспирин, и имеющим риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта следует назначать ингибиторы протонного насоса.
- 5.3. У всех больных с анамнезом язвенной болезни перед началом длительной терапии аспирином рекомендуется осуществить поиск и, в случае обнаружения, избавиться от *Helicobacter pylori*.
- 5.4. Одновременное использование аспирина в дозах, рекомендуемых для профилактики сердечно-сосуд-

- дистых осложнений, и любых нестероидных противовоспалительных средств существенно повышает риск язвенного поражения желудочно-кишечного тракта. Поэтому больным, принимающим одновременно аспирин и нестероидные противовоспалительные средства, следует назначать ингибиторы протонного насоса.
- 5.5. Комбинация аспирина или клопидогрела с любым антикоагулянтом (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, АВК)

сопряжено с увеличением риска серьёзных внечерепных кровотечений, существенную часть из которых составляют кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Использование комбинации антитромбоцитарного препарата с антикоагулянтом допустимо в тех случаях, когда польза от их назначения превышает риск кровотечений. Больным, получающим комбинацию аспирина с АВК, следует назначить ингибиторы протонного насоса.

- 5.6. В случае необходимости тройной антитромботической терапии, включающей аспирин, клопидогрел и АВК, значение МНО должно находиться в диапазоне 2,0-2,5.
- 5.7. У больных с язвенным кровотечением, возникшим на фоне приема аспирина, замена аспирина клопидогрелом с целью уменьшения риска повторного язвенного кровотечения не рекомендуется. В подобной ситуации эффективнее комбинация низкой дозы аспирина (75 мг в день) с ингибиторами протонного насоса, которую можно использовать до излечения язвы и устранения *Helicobacter pylori*.
- 5.8. Решение о прекращении терапии аспирином после случившегося острого язвенного кровотечения должно приниматься индивидуально, на основе оценки состояния сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта с учётом потенциально возможных тромботических и геморрагических осложнений.
- 5.9. У больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии, возмож-

но выполнение эндоскопии и при наличии показаний проведение местного лечения. Совместное ведение подобных больных кардиологом и эндоскопистом-гастроэнтерологом может помочь в оптимизации баланса между риском тромботических сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений из желудочно-кишечного тракта, особенно, при принятии решения о прерывании антитромбоцитарной терапии (рис. 2).

В последнее время появились сомнения в отношении целесообразности совместного использования ингибиторов протонного насоса (ИПН) и клопидогрела. Результаты некоторых исследований дали основание предполагать наличие взаимодействия между клопидогрелом и ИПН, которое делает клопидогрел менее эффективным при его применении одновременно с ИПН. Одно из возможных объяснений данного факта заключается в том, что некоторые ИПН могут препятствовать превращению клопидогрела в биологически активную форму, тем самым, уменьшая его эффективность и увеличивая риск неблагоприятных исходов, обусловленных активацией свертывания крови. Возможно, что это обусловлено тем, что метаболизм ИПН и клопидогрела контролирует один и тот же ген *CYP2C19*. Однако допускается существование и других механизмов влияния ИПН на эффективность клопидогрела. Вместе с тем, данные о наличии взаимодействия между клопидогрелом и ИПН противоречивы и относятся преимущественно к одному представителю этой группы — омепразолу. В отдельных исследованиях показано, что клопидогрел не взаимодействует с другим ИПН, в частности с пантопразолом.

Клиническое значение взаимодействия клопидогрела и ИПН окончательно не определено. Тем не менее, производитель оригина-

нального клопидогрела не рекомендует одновременный приём клопидогрела и препаратов, ингибирующих систему CYP2C19. Эксперты сходятся на том, что врачам надо учитывать имеющиеся данные и соблюдать осторожность, которая заключается в том, что пациентам, принимающим клопидогрел, следует назначать ИПН только при наличии очевидных желудочно-кишечных проблем,

которые не контролируются H_2 -антагонистами. До получения результатов рандомизированных контролируемых исследований отношение к предложению применять ИПН для защиты желудка у всех больных с высоким риском желудочно-кишечных осложнений, использующих в составе многокомпонентной антитромботической терапии клопидогрел, остаётся не ясным.

6. Приложения

Приложение 1. План обязательного обследования больного перед назначением антагонистов витамина К

Для верификации противопоказаний и уточнения состояния потенциальных источников кровотечений до назначения АВК рекомендуется проведение следующих исследований у больного:

1. Общий анализ крови (признаки анемии)
2. Биохимический анализ крови (гепатоспецифичные ферменты, общий белок, билирубин, креатинин)
3. Коагулограмма (МНО и протромбин)
4. Анализ кала на скрытую кровь
5. Общий анализ мочи/ анализ мочи по Нечипоренко
6. УЗИ почек
7. Осмотр гинеколога

Приложение 2. План дополнительного обследования больного перед назначением антагонистов витамина К (при наличии показаний)

1. Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии анамнеза язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, положительного результата анализа кала на скрытую кровь, а также болевом синдроме в животе
2. Осмотр окулиста — для больных с высокой артериальной гиперто-

нией для исключения кровоизлияний на глазном дне

3. Компьютерная томография и/или МР-томография головного мозга у больных, перенесших инсульт для исключения геморрагического характера инсульта и оценки постинсультных изменений.

Приложение 3. Подбор дозы антагонистов витамина К (на примере таблеток варфарина по 2,5 мг)

Начало терапии варфарином предусматривает назначение насыщающей дозы препарата 5-7,5 мг в сутки в течение первых двух дней с дальнейшим титрованием дозы в зависимости от достигнутого уровня МНО. Меньшие стартовые дозы варфарина (не более 5 мг) рекомендуются больным старше 70 лет, лицам имеющим низкую массу тела, хроническую сердечную недостаточность или почечную недостаточность, а также при исходном нарушении функции печени, совместном приеме амиодарона а также у больных, недавно перенесших хирургическую операцию.

В период подбора индивидуальной дозы варфарина, контроль МНО осуществляется один раз в 2-3 дня. При получении двух последовательных значений МНО, находящихся в целевом диапазоне, следующее измерение следует провести через 1 неделю, а в дальнейшем МНО измеряется

1 раз в 4 недели. При изменении дозы варфарина, а также в случае назначения препаратов, влияющих на метаболизм АВК, следует проконтролировать МНО через 3-7 дней. Алгоритм подбора дозы варфарина представлен в таблице. До получения результатов проводимых в настоящее время специальных рандомизированных исследований рутинное использование фармакогенетического подхода к назначению АВК не рекомендовано.

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО (таблетки варфарина по 2,5 мг)

Первые два дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3 день	Утром определить МНО.	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 2,0-3,0*	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО >4,0	Пропустить 1 приём, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
4-5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

Примечание: * терапевтический диапазон МНО при применении варфарина без антиагрегантов составляет для больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии 2,0-3,0, при имплантации искусственных клапанов сердца 2,5-3,5, при их сочетании с одним антиагрегантом 2,0-3,0, при сочетании с двумя антиагрегантами 2,0-2,5.

Доза варфарина на протяжении терапии может изменяться, в зависимости от показателя МНО (кратность измерения которого, в среднем, составляет 1 раз в 4 недели) и других факторов (сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия и др).

Существуют медикаменты и вещества растительного происхождения, влияющие на метаболизм АВК. При медикаментозном лечении больных, длительно принимающих АВК, следует отдавать предпочтение препаратам, действие которых не сказывается на антикоагулянтном эффекте АВК. Необходимость в препаратах, влияющих на метаболизм варфарина, требует коррекции дозы последнего и дополнительного контроля МНО (через 3-5 дней после назначения нового препарата).

Приложение 4. Противопоказания к назначению антагонистов витамина К

При наличии показаний, принятие решения о назначении АВК осуществляется на основании индивидуальной оценки пользы от назначения и возможного риска кровотечений. Противопоказаниями для назначения АВК являются клинические ситуации, при которых опасность развития серьезного кровотечения превышает потенциальную пользу от лечения АВК.

1. Аллергия на варфарин или другие компоненты, входящие в состав препарата.
2. Беременность. АВК противопоказаны беременным или планирующим беременность женщинам из-за риска развития фатального кровотечения и уродств плода в результате проникновения препарата через гемоплацентарный барьер.
3. Наличие заболеваний и состоя-

ний, потенциально опасных развитием кровотечений:

- активное кровотечение любой локализации
 - недавняя или планируемая в ближайшее время операция, недавняя травма
 - нарушения в системе свертывания крови, приводящие к повышенной кровоточивости, тромбоцитопения
 - геморрагические осложнения в анамнезе (геморрагический инсульт, желудочно-кишечное кровотечение, макрогематурия, метроррагия)
 - наличие заболеваний, повышающих риск кровотечений (внутричерепные аневризмы и сосудистые мальформации, расслаивающая аневризма аорты, перикардит или выпот в перикарде, бактериальный эндокардит, злокачественная артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения, портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, злокачественные новообразования)
4. Деменция, алкоголизм, психозы, тяжелые нарушения центральной нервной системы в анамнезе, социальная дезадаптация
 5. Высокий риск падения (паркинсонизм, эпилепсия и другие судорожные расстройства)
 6. Отсутствие возможности лабораторного контроля за уровнем антикоагуляции (МНО)

Абсолютными противопоказаниями к назначению АВК являются аллергия на препараты, геморрагический инсульт в анамнезе, активное кровотечение,

тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 тысяч в 1мм^3).

У больного, имеющего высокий риск тромбоэмболических осложнений, после проведения клинического обследования, подтверждающего отсутствие риска кровотечения в настоящий момент, АВК могут быть назначены.

Приложение 5. Медикаменты, пищевые продукты и состояния, оказывающие влияние на метаболизм антагонистов витамина К

	Усиливают эффект АВК	Уменьшают эффект АВК
Лекарства	Антибиотики	Седативные и противо-судорожные
	— пенициллины	— барбитураты
	— цефалоспорины 2-3-го поколения	— карбамазепин
	— монолактамы	Цитостатики
	— эритромицин	— азатиоприн
	— тетрациклин	— циклоспорин
	— метронидазол	Гастроэнтерологические препараты
	Кардиологические препараты	— амиодарон
	— амиодарон	— пропафенон
	— пропафенон	— хинидин
	— хинидин	— дизопирамид
	— дизопирамид	Аспирин
	Аспирин	Нестероидные противовоспалительные средства
	Нестероидные противовоспалительные средства	Анаболические стероиды
	Анаболические стероиды	H ₂ -блокаторы и ингибиторы протонного насоса:
	H ₂ -блокаторы и ингибиторы протонного насоса:	— циметидин
	— циметидин	— омепразол
	— омепразол	Противотуберкулезные препараты:
	Противотуберкулезные препараты:	— изониазид
	— изониазид	Ловастатин
	Ловастатин	Аллопуринол
	Аллопуринол	

Пищевые продукты	Гинко Билоба, чеснок, дягиль, экстракт папаи, витамин Е, Дьяволов коготь (входит в состав БАД для лечения артрита), шалфей краснокорневищный (входит в состав Болюсов Хуато)	Продукты, содержащие большое количество витамина К: зеленые бобы, шпинат, листья зеленого салата, авокадо. Женьшень, Коэнзим Q10
Состояния	— однократное употребление алкоголя — печеночная недостаточность — плохая усвояемость белка и/или усиленная потеря белка в кишечнике — гипертиреоз — лихорадочное состояние — почечная недостаточность *	— хроническое употребление алкоголя — почечная недостаточность **

Примечания: АВК — антагонисты витамина К, БАД- биологически активные добавки; * — снижение уровня альбумина плазмы приводит к тому, что большее число молекул кумарина находится в свободном состоянии, что повышает чувствительность к АВК; ** — за счет снижения скорости связывания кумаринов с альбумином из-за качественных изменений в последнем.

Приложение 6. Геморрагические осложнения на терапии антагонистами витамина К

Основной опасностью терапии АВК является возможность развития кровотечения любой локализации. Очень редко встречаются аллергические реакции (зуд, сыпь), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боли в животе), проходящее облысение.

Возникновение большого кровотечения (потенциально фатального, приведшего к нарушениям сердечной или дыхательной деятельности, другим необ-

ратимым последствиям, потребовавшего хирургического лечения или переливания крови) всегда требует срочной госпитализации больного для поиска причины кровотечения и его остановки. Возобновление терапии АВК после большого кровотечения возможно лишь в случае обнаружения и устранения причины кровотечения. Целевой диапазон МНО у пациентов, перенесших кровотечение, должен быть снижен до 2,0-2,5.

Возникновение малых геморрагических осложнений (любого внутреннего или наружного кровотечения, не потребовавшего госпитализации, дополнительного обследования и лечения) требует временной отмены АВК впредь до остановки кровотечения, поиска его возможной причины и коррекции дозы варфарина. В случае рецидивирования малых геморрагий целевой уровень МНО необходимо снизить до 2,0-2,5.

Наиболее часто кровотечения возникают в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, поэтому во время насыщения АВК необходим контроль анализов мочи для исключения микрогематурии и исследование кала на скрытую кровь.

У больных с анамнезом язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих АВК, целесообразно один раз в год проводить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и дважды в год курсы противоязвенной терапии. При появлении жалоб, подозрительных в отношении обострения язвенной болезни или гастрита, целесообразно проведение внеочередной ЭГДС.

Назначение варфарина больным с артериальной гипертонией возможно только после достижения адекватного артериального давления. В период дестабилизации артериальной гипертонии варфарин необходимо отменить и возобновить лечение только после коррекции

гипотензивной терапии и стабилизации артериального давления.

Наиболее частой проблемой у больных с артериальной гипертонией, принимающих АВК, являются носовые кровотечения, возникающие при повышении артериального давления. Необходимо разъяснить пациенту, что развившееся носовое кровотечение, в первую очередь может быть обусловлено повышением артериального давления. Быстрый дополнительный прием больным гипотензивных препаратов часто способствует прекращению кровотечения в домашних условиях.

Необходимо проинформировать пациента, что в случае развития большого кровотечения ему необходимо срочно связаться с врачом. В случае развития незначительной кровоточивости (десневая кровоточивость, носовое кровотечение, синяки, потемнение цвета мочи, появление незначительного количества крови в кале при дефекации) необходимо проинформировать врача и самостоятельно пропустить прием варфарина.

Тактика врача при бессимптомном повышении МНО определяется степенью его повышения, наличием потенциальных источников кровотечений и необходимостью инвазивных вмешательств в ближайшее время, и предусматривает отмену антикоагулянтов, пероральное назначение фитоменадиона (витамина K_1), внутривенное введение концентрата протромбинового комплекса), рекомбинантного VII фактора, свежезамороженной плазмы. К сожалению, в нашей стране из предлагаемой схемы возможно осуществить лишь отмену антагонистов витамина К, ввести протромбиновый комплекс

(Протромплекс 600) и свежезамороженную плазму, соответствии с рекомендациями производителя. Пероральная форма витамина K_1 (в дозе 1-2 мг), назначение которой позволяет в течение суток снизить МНО, не зарегистрирована в России и пока отсутствует на отечественном фармацевтическом рынке.

Имеющийся в России препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина K_1 . Викасол способствует синтезу витамин К-зависимых факторов свертывания *de novo* за счет влияния на процессы карбоксилирования, поэтому эффект после его приема наступает медленно и он бесполезен для быстрого восстановления витамин К зависимых факторов свертывания. Имеющийся в распоряжении врачей отечественный препарат фитоменадион в капсулах по 0,1 г, содержащий 10% раствор в масле витамина K_1 , не может использоваться с целью снижения уровня МНО, так как доза витамина K_1 , равная 10мг, вызывает резистентность к действию АВК в течение 7-10 дней.

Риск кровотечений возрастает при проведении любых инвазивных вмешательств — стоматологические, офтальмологические, урологические процедуры, фиброскопия с проведением биопсии, любые операции, ангиография, внутримышечные инъекции.

Проведение любых инвазивных вмешательств на фоне продолжающейся терапии варфарином способствует повышению риска периперационных кровотечений. Альтернативой варфарину в период подготовки и проведения хирургического вмешательства является гепарин, как нефракционированный, так и низкомолекулярный.

Приложение 7. Тактика врача в случае повышения МНО или развития кровотечения во время терапии антагонистами витамина К

Значение МНО	Кровотечение	Тактика
<5,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ очередную дозу АВК или пропустить • дополнительно МНО • при небольшом ↑МНО, особенно при выявлении причины повышения, ничего не менять, дополнительно контролировать МНО
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • пропустить 1-2 приёма АВК • участить МНО • продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе
>5,0 но <9,0	Нет большого	Если высокий риск кровотечения <ul style="list-style-type: none"> • пропустить очередной приём • витамин К₁ (1-2,5 мг per os) • участить МНО • продолжить терапию при терапевтическом МНО в откорректированной дозе
>5,0 но <9,0	Нет большого	Если нужно очень быстро ↓ МНО (экстренное хирургическое вмешательство) <ul style="list-style-type: none"> • витамин К₁ до 5 мг per os • МНО должно нормализоваться в течение 24 часов • если МНО не снизилось, то дополнительно 1-2мг витамина К₁ per os
>9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • приостановить терапию варфарином • витамин К₁ (2,5 -5,0 мг per os) • МНО должно снизиться в течение 24-48 часов • участить МНО, при необходимости дополнительно витамин К₁, возобновить терапию АВК в откорректированной дозе при достижении терапевтических значений МНО
>5,0	Да большое	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать лечение АВК • витамин К₁ 10 мг в/в медленно + в зависимости от экстренности ситуации: СЗП*, концентрат ПК**, рекомбинантный фактор VIIa. Повторять витамин К₁ каждые 12 часов для стабильности МНО
> терапевтического уровня	Да жизнеугрожающее	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать лечение АВК • витамин К₁ 10 мг в/в медленно+ СЗП*, концентрат ПК**, рекомбинантный фактор VIIa, в зависимости от экстренности ситуации. Повторять при необходимости
>5,0 но <9,0	Нет большого	<ul style="list-style-type: none"> • Если принято решение дать витамин К₁, то лучше per os чем п/к

Примечания: АВК — антагонисты витамина К, МНО- международное нормализованное отношение;
 * СЗП —свежезамороженная плазма; ** концентрат ПК — концентрат протромбинового комплекса.