

ICSI

INSTITUTE FOR CLINICAL
SYSTEMS IMPROVEMENT
Eighth Edition
April 2011

Health Care Guideline:

Antithrombotic Therapy Supplement

Руководящие принципы

Антитромботическая терапия (приложение)

Предисловие

Область применения и целевая аудитория

Это приложение предназначено для любого пациента, получающего анти тромботическую терапию. Пожалуйста, обратитесь к соответствующим руководящим принципам ICSI для определенных целевых групп больных.

Основные клинические моменты и рекомендации

- Нет обстоятельств, при которых пациентам абсолютно показана или противопоказана антикоагуляционная терапия, за исключением опасного для жизни кровотечения. Клиницисты должны рассматривать риск и пользу антикоагуляционной терапии для пациента, основываясь на индивидуальном риске тромбоза, если не лечить, против риска кровотечения, если лечить. (Введение, Аннотации #2, 3, 4, 13, 14, 15, 16, 27, 28, 30, 44, 45, 47, 54, 55, 57, 64, 65, 67)
- В начальной фазе лечения пациентов с активным тромбозом (таких как острый тромбоз глубоких вен [DVT]) или с высоким риском тромбоза, непосредственно действующие антикоагулянты (UFH/LMWH/fondaparinux) должны использоваться одновременно с варфарином. (Аннотация #7)
- Нагрузочных доз варфарина надо избегать. (Аннотация #7)
- Множество выписанных и не выписанных лекарств, включая пищевые добавки и травы, могут изменить эффективность варфарина или антагонистов витамина К (определяемой МНО) и/или уменьшить эффективность аноагрегантов (не определяемой МНО). (Аннотация #7)
- Витамин К может использоваться как антидот при передозировке варфарина. Доза витамина К зависит от степени увеличения международного нормализованного отношения (МНО) и/или от симптомов кровотечения. Витамин К может привести к варфариновой резистентности и, впоследствии, к увеличенному риску тромбоэмболии. (Аннотация #9)
- Независимо от используемого антикоагулянта важно, чтобы пациенты знали, что они должны всегда сообщать своему врачу и другим медицинским работникам о том, что они находятся на терапии антикоагулянтами, особенно

если они подвергаются инвазивной процедуре. (Аннотации #11, 21, 25, 35, 52, 63, 72)

- Пациенты должны поощряться к активной роли в самоуправлении их лечением. Самоуправление лучше всего начинать и поддерживать путем активного вовлечения пациентов и членов их семьи в мультидисциплинарную команду медработников. Это образовательное сообщество должно уменьшить потенциальные риски и улучшить понимание важности приверженности пациентов их режиму лечения. (Аннотации #11, 21, 25, 52, 62, 63, 72)
- Беременные с механическими сердечными клапанами весьма сложны для антикоагуляции и должны лечиться экспертом по антикоагуляции. (Аннотации #4, 16)
- Недавняя проблема сопутствующего использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) и клопидогреля должна решаться индивидуально для каждого пациента с прекращением ИПП, если нет определенного показания для его использования; блокаторы H2 можно рассматривать, если желательно подавление кислотности. ((ICSI Antithrombotic work group consensus-based recommendation). (Аннотация #53)
- Дабигатран был одобрен FDA для использования только при неклапанной фибрилляции предсердий как альтернатива варфарину для профилактики инсульта. (Аннотация #37)

Введение в создание документа ICSI

Этот документ был создан и/или пересмотрен мультидисциплинарной рабочей группой, использующей определенный процесс для литературного поиска и обзора, создания документа и пересмотра, так же как и отзывы членов ICSI.

Для описания процесса развития и пересмотра ICSI, пожалуйста, см. Development and Revision Process for Guidelines, Order Sets and Protocols в <http://www.icsi.org>.

Система рейтинга доказательств

А. Основные сообщения о новых данных:

Класс А: Рандомизированное, контролируемое исследование

Класс В: Когортное исследование

Класс С: Нерандомизированное исследование с параллельным или историческим контролем

Исследование случай-контроль

Исследование чувствительности и специфичности диагностического теста

Популяционное описательное исследование

Класс D: Кросс-секционное исследование

Описание серии случаев

История болезни

В. Сообщения, которые синтезируют или отражают данные первичных сообщений:

Класс М.: Мета-анализ

Систематический обзор

Анализ решений

Анализ рентабельности

Класс R: Согласительное заявление

Отчет о согласии

Литературный обзор

Класс X: Медицинское заключение

Цитаты, перечисленные в документе, используют формат (*Author, YYYY [report class]*). Полное объяснение системы рейтинга доказательств ICSI можно найти в <http://www.icsi.org>.

Аннотации алгоритма

Введение

Приложение по антитромботической терапии ICSI было создано как ресурс для использования антитромботических препаратов. Это - дополнительный документ, который заполняет пробелы в рекомендациях по отдельным проблемам в взаимосвязанных руководящих принципах ICSI. См. научные документы ICSI: Heart Failure in Adults, Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke, Diagnosis and Treatment of Chest Pain and Acute Coronary Syndrome (ACS), Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment and Venous Thromboembolism Prophylaxis, на вебсайте: <http://www.icsi.org>; (сердечно-сосудистая ссылка: http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/cardiovascular/).

Антитромботические препараты используются, чтобы уменьшить риск тромбоза, вмешиваясь в гомеостатический механизм свертывания. Главный побочный эффект этих препаратов кровотечение из-за передозировки или усиление кровопотери у пациентов с существующим источником кровотечения.

Абсолютным противопоказанием к антитромботической терапии является острое опасное для жизни кровотечение. При решении о лечении пациента антитромботическими препаратами надо взвешивать индивидуальный риск тромбоза у пациента и риск кровотечения при лечении антитромботическими препаратами.

Это приложение и связанные с ним руководящие принципы должны помочь врачам принять решение исходя из соотношения польза/риск. Это приложение также может служить справочником для лечения пациентов антитромботическими препаратами.

Определения

aPTT (АЧТВ)	активированное частичное тромбопластиновое время
AUC	площадь под лекарственной кривой зависимости концентрация - время
CNS (ЦНС)	центральная нервная система
CV (СС)	сердечно-сосудистый
DTI (ПИТ)	прямые ингибиторы тромбина
DVT (ТГВ)	тромбоз глубоких вен
FFP (СЗП)	свежезамороженная плазма
GI (ЖК)	желудочно-кишечный
HCT (ГКТ)	гематокрит
HAT (ГАТ)	гепарин-ассоциированный тромбоз
HIT (ГИТ)	гепарин-индуцированная тромбоцитопения
IM (в/м)	внутримышечно
INR (МНО)	международное нормализованное отношение
$INR = (\text{patient PT}/\text{mean normal PT})_{ISI}$	$МНО = (\text{ПВ пациента}/\text{среднее нормальное ПВ})$
ISI (МИЧ)	международный индекс чувствительности
LMWH (НМГ)	низкомолекулярный гепарин
MI (ИМ)	инфаркт миокарда
NSAID (НПВП)	нестероидные противовоспалительные препараты
PCC (КПК)	концентрат протромбинового комплекса
PCI (ЧКВ)	чрескожное коронарное вмешательство
PE (ЛЭ)	легочная эмболия
PT (ПВ)	протромбиновое время
TIA (ТИА)	транзиторная ишемическая атака
UFH (НФГ)	нефракционный гепарин
VTE (ВТЭ)	венозная тромбоземболия

Варфарин

1. Введение

Варфарин используется при постоянном лечении пациентов с несколькими типами тромботических болезней. Он оказывает свой антикоагуляционный эффект, ингибируя связанную продукцию витамина К свертывающих факторов II, VII, IX и X, так же как и антикоагулянтных протеинов С и S. Антитромботический эффект варфарина зависит от уменьшения фактора II (протромбин), фактора с самым длинным полувыведением 60 - 72 часа. Из-за этого варфарин не полностью эффективен в течение первых нескольких дней терапии (Ansell, 2008 [R]).

При определении эффективности и переносимости варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий клинические исследования исключали пациентов, используя следующие критерии:

Таблица 1: Критерии исключения, используемые в исследованиях, оценивающих эффективность и переносимость антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Острое кровотечение Острая язвенная болезнь Диагностированные нарушения свертывания Тромбоцитопения (тромбоциты меньше 50,000/мм ³) или тромбоцитарная дисфункция Недавний геморрагический инсульт Непослушные или ненадежные пациенты Пациент психологически или социально неподходящий Слабоумие или серьезное когнитивное нарушение Анамнез падений (три в течение предыдущего года или повторные, травматичные падения) Чрезмерное потребление алкоголя Неконтролируемая гипертензия (больше 180/100 мм рт.ст.) Ежедневное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) Запланированная инвазивная процедура или большая операция

(Sebastian, 2000 [R])

Используется с разрешения Drugs and Aging 2000, Jun:16 (6) 409-435.

Клиницист должен уравнивать возможный риск увеличения кровотечения против возможного снижения риска тромбоэмболии при оценке терапии варфарином.

2. Противопоказания

Ключевые пункты:

- При терапии антикоагулянтами все противопоказания относительно риска тромбоза у пациента взвешиваются против риска кровотечения.

Аллергия или непереносимость варфарина

Острая сыпь, гепатит, диарея или тошнота могут указать на аллергию или нетерпимость к варфарину.

Кровоизлияние

Острое кровоизлияние является противопоказанием к антикоагуляции варфарином. Решение начать антикоагуляцию должно быть индивидуализировано для пациентов с анамнезом недавнего кровоизлияния. В свою очередь, оно зависит от ряда обстоятельств, включающих тип кровоизлияния и показания к антикоагуляции. Отказ от антикоагуляции в течение четырех - шести недель может быть благоразумным при кровотечениях вне центральной нервной системы. Продолжительность этого отказа может быть более длительной для кровотечений в центральной нервной системе (ЦНС), и должна оцениваться в зависимости от конкретного случая.

Пожалуйста, обратитесь к Аннотации #3 "Побочные действия," для дополнительной информации о предсказании риска кровотечения для отдельных пациентов.

Беременность

См. Аннотацию #4, "Беременность (варфарин) – высокий риск."

3. Побочные действия

Ключевые пункты:

- Наиболее распространенным побочным действием варфарина является кровотечение. Факторы риска кровотечения включают связанные с пациентом и связанные с лечением факторы.

Кровотечение

Пациенты, леченные обычной дозой варфарина, имеют 2%-4% риск эпизодов кровотечения, нуждающихся в переливании, в год и 0,2% риск смертельного кровотечения за год. Факторы риска кровотечения включают пациент-зависимые факторы и факторы, связанные с лечением.

Пациент-связанные факторы включают возраст, предыдущие эпизоды кровотечения, анемию (гематокрит менее 30%), гипертензию, болезни сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания почек, анамнез желудочно-кишечных кровотечений, язвенную болезнь или болезнь печени в острой фазе, недавнюю или неизбежную операцию, травмы, чрезмерное потребление алкоголя, ненадежность, частые или травматичные падения, регулярный прием НПВП, а также использование других лекарственных препаратов или природных средств. В 1998 г. Beyth, Quinn and Landefeld опубликовали прогностический принцип оценки риска кровотечения при амбулаторной терапии. Прогностический принцип был получен при исследовании когорты из 565 пациентов, которые получали амбулаторно варфарин после выписки из больницы Brigham и женской больницы между 1977 и 1983 гг. Когорта наблюдалась в 1983 - 1985 гг. Прогностический принцип был тогда проверен проспективно на когорте из 264 отобранных произвольно пациентов, которые начали амбулаторную терапию варфарином после выписки из больницы университета Кливленда между апрелем 1986 г. и апрелем 1987 г. Пациенты наблюдались до июня 1993 г. или до прекращения антикоагуляционной терапии или смерти (*Beyth, 1998 [B]*). Стоит отметить, что обе когорты были составлены из пациентов, которых считали подходящими для амбулаторной терапии варфарином их лечащие врачи. Нет описания пациентов, которые не были зарегистрированы в исследовании. Исследования, оценивающие безопасность и эффективность оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, исключили 80% пациентов на основе факторов, которые, как

предполагают, увеличивали риск кровотечения (*Landefeld, 1993 [R]; Levine, 2004 [R]; Sebastian, 2000 [R]*). Немногие, если таковые вообще имеются, пациенты с вышеупомянутыми факторами риска были формально изучены

Комитет по продуктам питания и лекарствам США (FDA) недавно утвердил обновленные маркировки на варфарин. Агентство сообщает, что лица с вариациями в двух генах, CYP2C9 и VKORC1, имеют индивидуальную переносимость в пределах 35% -50% эффективной дозы варфарина (*Wood, 2007 [R]*). Эти генетические вариации влияют на дозу варфарина, которая требуется пациентам для достижения и поддержания терапевтического МНО. Эта проблема обсуждается далее при иницировании варфарина в Аннотации #7, "Дозирование."

Пожилый возраст пациента и гипертония являются двумя предикторами риска, тесно связанными с обычным риском внутримозгового кровоизлияния у пациентов, не получающих антикоагулянтов. Обобщающие литературные источники поддерживают возраст как фактор риска внутримозгового кровоизлияния, который увеличивается 1.85/год/десятилетие, особенно старше 75 лет (*Hart, 1995 [R]; Hart, 1998 [M]; Hart, 2005 [R]*). Ретроспективный анализ более 10 000 пациентов старше 65 лет (мужчины – 77 лет) определил увеличение втрое риска (RR 3.0, 95%-ый CI 1.6-6.5) внутримозгового кровоизлияния у пациентов, получающих как антиагрегант, так и варфарин (*Hart, 2005 [R]*).

Факторы, связанные с лечением включают продолжительность, интенсивность и разновидность лечения варфарином, сопутствующее применение аспирина, а также медицинскую поддержку пациентов в домашних условиях. Пожалуйста, обратитесь к приложению А "Факторы риска кровотечения во время терапии варфарином" для получения дополнительной информации о риске кровотечения при антикоагулянтной терапии.

Факторы риска кровотечения не следует считать абсолютным противопоказанием для терапии антикоагулянтами. Некоторые факторы риска кровотечения (например, возраст) также являются факторами риска тромбоза. **Возможное повышение риска кровотечения должно быть сбалансировано с возможным снижением риска тромбоза.**

(*Levine, 2004 [R]; Palareti, 2000 [C]; Sebastian, 2000 [R]; Fihn, 1996 [B]; Hylek, 1994 [C]; Fihn, 1993 [B]; Landefeld, 1993 [R]; Launbjerg, 1991 [D]; Landefeld, 1989a [B]; Landefeld, 1989b [C]*)

Некроз кожи

Некроз кожи, является редким, но серьезным осложнением терапии варфарином, и обычно происходит на третий-восьмой день лечения. Варфарин должен быть прекращен у больных с признаками некроза кожи. Некроз кожи проявляется болезненными локальными поражениями кожи (частота 0,01% - 0,1%) и связан с тромбозом венул и капилляров в подкожно-жировой клетчатке, обычно в течение первых 3 дней терапии. Это ассоциируется с дефицитом протеина С или протеина S. В некоторых случаях это может произойти при большой нагрузочной дозе варфарина, что встречается в четыре раза чаще как у женщин, так и у мужчин. О некрозе кожи сообщалось также как об осложнении у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ), которые начинали принимать варфарин. Из-за крайней редкости этого осложнения рутинное предварительное тестирование возможности этого явления у всех лиц перед началом приема оральных антикоагулянтов не рекомендуется (*Beitz, 2002 [R]; Chan, 2000 [R]; Makris, 1996 [D]*).

Когда подозревается варфарин-индуцированный некроз кожи, пациенты должны быть переведены на гепаринотерапию, кроме случаев доказанной ГИТ. Варфарин успешно заменяется в таких случаях начальными очень низкими дозами гепарина, которые постепенно увеличиваются в течение нескольких недель, чтобы избежать резкого падения уровня протеина С до редукации факторов свертывания (*Jillela, 1996 [D]*).

Синдром фиолетового пальца

Синдром фиолетового пальца и другие проявления периферической эмболии редко осложняют терапию варфарином, как правило, от 3 до 10 недели после начала терапии. Необходимо, помимо варфарина, рассмотреть другие причины синдрома фиолетового пальца при принятии решения о лечении (васкулит, острый инфаркт миокарда (ИМ) с эмболией и сахарный диабет)

(*Talmadge, 2003 [D]*; *Sallah, 1997 [R]*; *Abdelmalek, 1995 [D]*; *Ansell, 1993 [R]*; *Hyman, 1987 [D]*)

Менее серьезные побочные действия

Побочные действия, которые являются менее серьезными, включают алопецию, остеопороз, желудочно-кишечный дискомфорт и сыпь. Лечение этих побочных действий должно осуществляться на индивидуальной основе.

(*Caraballo, 1999 [B]*; *Cornbleet, 1957 [D]*; *Jamal, 1998 [B]*; *Kwong, 1978 [D]*; *Umlas, 1988 [D]*)

4. Беременность (варфарин) – высокий риск

Рекомендации относительно использования варфарина во время беременности являются трудными из-за нехватки проспективных данных. Клинические руководящие принципы базируются, главным образом, на ретроспективных данных.

Производители варфарина заявляют, что он противопоказан во время беременности из-за эмбриопатии, связанной с использованием варфарина в течение первого триместра, 6-12 недель и аномалий ЦНС во время любого триместра. Риск эмбриопатии, похоже, между 4 % и 10 %. Риск может быть ниже, если доза варфарина меньше 5 мг в день.

Если мать принимает варфарин во время родов, частота эмбриональных внутричерепных кровоизлияний во время родов увеличена. Если пациентки остаются на варфарине во время беременности, варфарин должен быть прекращен и за 2-3 недели до родов должен быть начато непрерывное внутривенное введение нефракционного гепарина (*Bates, 2004 [R]*).

У пациенток с механическими сердечными клапанами, решение о том, продолжить ли варфарин или использовать НФГ или НМГ в течение первого триместра и в течение всей беременности должны быть приняты после обсуждения с экспертом по антикоагуляции относительно риска и пользы (*Nishimura, 2008 [R]*). Для дальнейших рекомендаций, пожалуйста, см. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis.

5. Грудное вскармливание

Количество варфарина в грудном молоке слишком мало, чтобы повлиять на ребенка. В результате, грудное вскармливание является безопасным при приеме матерью варфарина и для матери и для ребенка.

6. Мониторинг

Тест

МНО является предпочтительным тестом для мониторинга терапии варфарином.

МНО рассчитывается из протромбинового времени (ПВ) следующим образом:

$(\text{ПВ пациента} / \text{среднее нормальное ПВ})^{\text{ISI}}$

Среднее нормальное ПВ является средним геометрическим протромбинового времени, определяемого по крайней мере в 20 свежих образцах, полученных у здоровых мужчин и женщин. Международный индекс чувствительности (ISI) является мерой чувствительности тромбопластина. Для анализа используется конкретный ISI, часто указанный производителем. ISI может быть проверен местной лабораторией путем использования сертифицированной рекомендованной плазмы (Clinical and Laboratory Standards Institute document H47-A2 One Stage Prothrombin Time [PT] Test and Activated Partial Thromboplastin Time [APTT] Test, 2008 [R]).

Ограничения МНО

Есть несколько общепризнанных ограничений теста, в том числе приборное влияние на ISI и ошибочные представления об ISI по фабричному тромбопластину (*Ansell, 2008 [R]*).

Сроки и периодичность теста МНО

В начале и при поддерживающей терапии варфарином МНО лучше всего измерять по крайней мере через 16 часов после приема варфарина.

У большинства стабильных пациентов определять МНО можно один или два раза в месяц. Не более 6 недель должно пройти между определениями (*Ansell, 2008 [R]*).

Влияние гепарина и волчаночных антикоагулянтов на МНО

Протромбиновые реагенты содержат нейтрализатор гепарина, однако, наличие высоких концентраций гепарина в образцах плазмы (например, пробы вскоре после внутривенного болюса гепарина, или проба выше внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, или проба, взятая с помощью покрытого гепарином катетера [центральный венозный доступ или артериальный доступ]) будет фиктивно увеличивать МНО.

Протромбиновые реагенты содержат высокую концентрацию фосфолипидов, таким образом, наличие волчаночных антикоагулянтов, как правило, не влияет на результат МНО.

Тем не менее, есть отдельные больные, у которых волчаночные антикоагулянты могут фиктивно увеличить результат МНО, полученный при какой-нибудь приборно-реагентной комбинации. У этих пациентов волчаночные антикоагулянты могут привести к продлению ПВ и МНО, в результате чего воспринимается завышенная антикоагуляция пациента.

Одно исследование предположило, что пациенты с волчаночным антикоагулянтом могли бы потребовать более высокого целевого терапевтического диапазона, чем пациенты с недостатком волчаночного антикоагулянта; однако, недавние предполагаемые исследования не подтверждают превосходство более высокого целевого МНО (*Crowther, 2003 [A]*).

Альтернативы МНО у пациентов с волчаночными антикоагулянтами

Для пациентов с увеличенным исходным ПВ/МНО из-за волчаночного антикоагулянта, необходимо оценить альтернативы МНО. Определение уровней пигментного фактора X или уровней факторов II может быть полезно в мониторинге терапии варфарином у отдельных больных с волчаночным антикоагулянтом (*Fairweather, 1998 [R]; Moll, 1997 [D]*). И пигментный фактор X и уровни фактора II могут не быть легкодоступны.

Пробы крови

Пробы пациента должны быть добавлены к 109 ммоль/л (3,2%) цитрата натрия, когда определение МНО проводится на антикоагулянтной плазме (*Adcock, 1997 [B]; Fairweather, 1998 [R]*).

* Объем цитрата натрия в пробирках, используемых для сбора плазмы для определения МНО должен быть скорректирован, когда гематокрит пациента больше 55%. Образцы с высоким гематокритом вызывают ложно высокие значения МНО, кроме случаев, когда объем цитрата отрегулирован (*NCCLS, 2003 [R]*).

* Антикоагулированную цельную кровь можно хранить отцентрифугированной или неотцентрифугированной при комнатной температуре в течение 24 часов до начала исследования (*Fairweather, 1998 [R]*).

Приборы, включая приборы у постели больного

Коагуляционные приборы у постели больного, использующие цельную кровь или плазму могут быть использованы для определения МНО. Точность и погрешность данных должны быть оценены при выборе прибора. Величины МНО вне терапевтического диапазона (2.0-3.0) получаются при использовании цельной крови, метод прокола пальца может показать существенные отклонения по сравнению с основанными на плазме результатами МНО, полученными на лабораторных приборах.

МНО, полученное одновременно на том же самом образце крови, используя пробу у постели больного (или на дому), и лабораторным способом, не будет идентичным из-за различий в реактивах, методах тестирования и типе образца.

Соответствующая качественная программа должна быть создана и сопровождаться для тестирования любой цельной крови.

Если используется более чем один метод тестирования, чтобы следить за терапией варфарина, должны быть выполнены сравнительные исследования, и результаты должны быть доступными для тестирования и лечения практическими врачами (*Ansell, 2008 [R]; Fairweather, 1998 [R]*).

Точность прибора у постели больного может уменьшиться со временем из-за изменений в реактивах, старении системы обнаружения, и плохого обслуживания. Показаны периодические проверки точности с лабораторным анализатором коагуляции.

Каждый прибор у постели больного должен быть оценен, чтобы определить диапазон точных результатов МНО (регистрируемый диапазон). Результаты МНО вне этого диапазона должны быть подтверждены в лаборатории.

Реактивы

Чувствительные тромбопластины (ISI величины между 0.9 и 1.7) и комбинации реактив/прибор, для которых был установлен ISI, рекомендуются для тестирования МНО (*Ansell, 2008 [R]*). Предпочтительны тромбопластины с ISI величинами около 1.0. Чувствительные реактивы тромбопластина потенциально улучшают точность теста МНО и расширяют диапазон ПВ отношений, соответствующих терапевтическому МНО (*Fairweather, 1998 [R]*).

7. Дозирование

Ключевые пункты:

- Пациенты, получающие варфарин в первый раз, должны начинать с оцененной для пациента средней суточной дозы (обычно 5 мг/день; от 2,5 до 7,5 мг/сут), с перепроверкой МНО через 2-3 дозы.
- Устойчивые величины МНО не будут получены в течение трех недель после коррекции дозы [R].
(*Nichols-English, 2000 [R]*)

Тесты, которые должны быть проведены до начала приема варфарина:

- Общий анализ крови (ОАК)
- Количество тромбоцитов
- ПВ / МНО
- * АЧТВ
- Креатинин
- Печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, гамма-глутамил трансфераза [GGT])
- Альбумин

Общие принципы дозирования варфарина

Нагрузочной дозы варфарина следует избегать. Варфарин (независимо от МНО) не в полной мере эффективен в течение первых нескольких дней терапии из-за задержки снижения некоторых циркулирующих факторов свертывания крови. Нагрузочные дозы могут увеличить риск сверхтерапевтического МНО у пациента и сделать более трудным определение постоянной дозы (*Crowther, 1999 [A]; Beyth, 1998 [B]*).

Исследования сравнили пациентов, начинающих с 10 мг против 5 мг варфарина. Хотя группа на 10 мг достигла терапевтического МНО скорее (44% за 36 часов против 8% за 36 часов), но также был выше процент сверхтерапевтической антикоагуляции у пациентов, получающих более высокую начальную дозу. Последующее исследование подобного дизайна показало равную эффективность в достижении терапевтического МНО у пациентов, получающих 5 мг против начального дозирования варфарина 10 мг (*Ansell, 2008 [R]; Kovacs, 2003; Hylek, 2001 [B]; Harrison, 1997*). Сравнение между 10 мг и 5 мг нагрузочными дозами варфарина не приводило к более быстрому терапевтическому МНО за 4-5 дней с более высокой дозой (*Crowther, 1999*). Сравнение между 10 мг и 5 мг нагрузочными дозами демонстрирует меньше лишней антикоагуляции с дозой 5 мг. Далее, доза 5 мг избегает потенциального гиперкоагуляционного состояния, вызванного снижением протеина С, эндогенного антикоагулянта (*Harrison, 1997*).

FDA одобрил обновленное назначение для варфарина. Комитет сообщает, что люди с изменениями в двух генах, CYP2C9 и VKORC1, индивидуально отвечают 35%-50% от переменной дозы ответа на варфарин (*Лес, 2007 [R]*). Эта наследственная изменчивость касается дозы варфарина, которую пациенты индивидуально должны достигнуть и поддерживать на терапевтическом МНО. Эта проблема обсуждается далее в этой аннотации при иницировании варфарина.

Пациенты с высоким риском тромбоза, такие как имеющие активным тромботический процесс (например, с венозной тромбоэмболией [ВТЭ]), либо злокачественные опухоли, должны начинать лечение с сопутствующими антикоагулянтами немедленного действия (НФГ, НМГ, фондапаринукса, прямых ингибиторов тромбина [ПИТ, DTIs]) и терапии варфарином. Пациентам с низким тромботическим риском (например, фибрилляция предсердий без рецидивирующей тромбоэмболии) может быть начата терапия только варфарином.

Одно целевое значение МНО должна использоваться в качестве конечной цели (*White, 1995 [D]*). Это позволяет уменьшить шансы пациента иметь МНО выше или ниже желаемого диапазона. Целевой МНО для большинства состояний - 2,5 с приемлемым диапазоном от 2,0 до 3,0. Для некоторых тромботических состояний (например, механический протез митрального клапана) рекомендуется цель 3,0 (в диапазоне от 2,5 до 3,5). Таблица рекомендуемых терапевтических диапазонов для пероральной антикоагулянтной терапии доступна в Аннотации #8, "Рекомендуемый терапевтический диапазон для пероральной антикоагулянтной терапии". Кроме того, руководящие принципы по отдельным заболеваниям, такие как ICSI Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment, дают конкретные рекомендации по МНО.

Риск кровотечений у пациентов на варфарине существенно возрастает при значениях МНО больше 4,0. Этот риск усугубляется, если присутствуют один или более факторов риска. Геморрагический риска должен рассматриваться для всех дозирований. Пожалуйста, обратитесь к приложению А, "Факторы риска кровотечений во время терапии варфарином," для получения дополнительной информации о факторах риска кровотечений во время терапии варфарином.

Существует значительное увеличение тромбоэмболии, когда МНО снижается ниже 1,7. Клинический риск и медицинский анамнез надо рассматривать при всех режимах дозирования. Повышенный риск может потребовать более агрессивного дозирования.

В большинстве случаев, отмена варфарина в течение четырех дней до хирургического вмешательства приводит к значению МНО 1,2 или меньше. Предполагается, что пожилой возраст и лекарственные взаимодействия приводят к замедлению спада. Пациентам с высоким риском развития тромбоэмболии, возможно, потребуется принимать гепарин часть этого времени. Для получения дополнительной информации см. аннотацию # 74, "Антикоагуляционный бриджинг".

Некоторые сравнительные исследования показали, что замена брендового Coumadin® на дженерик варфарина может обеспечить эквивалентный антикоагулянтный ответ, если производитель дженерика варфарина соблюдает стандарты, установленные для торгового бренда (*Weibert, 2000 [A]; Yacobi, 2000 [A]*). Необходимо соблюдать осторожность, чтобы не остаться без бренда или же без дженерика. Нельзя переходить от бренда к дженерику или менять дженерики.

Отпускаемые по рецептам и без рецепта лекарства могут негативно повлиять на МНО-ответ на варфарин. Биологически активные добавки, включая травяные или природные средства, могут изменить МНО-ответ на варфарин и / или увеличить риск кровотечения у пациента. В этих случаях может быть необходим дополнительный мониторинг.

Механизмы межлекарственных взаимодействий происходит обычно из-за метаболизма системы цитохром Р450 фермента. Метаболизм объекта или субстрата лечения может либо вызвать или подавлять взаимодействия препаратов. Индукция приведет к уменьшению фармакодинамического ответа, а торможение приведет к увеличению фармакодинамической реакции.

Пища, содержащая умеренное количество витамина К, может уменьшить МНО-ответ на варфарин. Пациентам следует рекомендовать не изменять их диету, принимая варфарин, и не изменять количества продуктов, содержащих витамин К, которые они обычно едят каждый день. Пожалуйста, обратитесь к Аннотация #11 "Основные компоненты обучения пациентов" для обучения пациентов терапии варфарином.

Прямые ингибиторы тромбина (гирудин, аргатробан, бивалирудин) и гепарины могут повлиять на МНО. См. аннотации # 36-52, "Прямые ингибиторы тромбина," для получения дополнительной информации.

Инициализация варфарина

Польза и риски добавления аспирина, гепарина и/или низкомолекулярного гепарина к варфарину во время инициирования изменяются от болезни до болезни. Пожалуйста, см. руководящие принципы ICSI по определенной болезни на Web сайте: <http://www.icsi.org> (сердечно-сосудистая ссылка: http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/cardiovascular/).

- Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke
- Diagnosis and Treatment of Chest Pain and Acute Coronary Syndrome (ACS)
- Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment
- Venous Thromboembolism Prophylaxis

Среднесуточный способ дозирования (для пациентов не на гепарине)

Среднесуточный способ дозирования полезен для пациентов без НФГ и НМГ.

Исходное значение МНО должно быть определено, чтобы исключить имеющиеся коагулопатии.

Пациенты, ранее принимающие варфарин, могут быть иницированы на предыдущей дозе.

Пациенты, получающие варфарин в первый раз должны начинать прием в средней дозе 5 мг в день с перепроверкой МНО после 2-3 доз. Более низкие дозы инициации следует рассматривать для пациентов с любым из следующих факторов: возраст больше 75 лет, многочисленные сопутствующие состояния, плохое питание (низкий альбумин), повышенное МНО до варфарина, повышение печеночных тестов, или изменения состояния щитовидной железы. Для пациентов, которые весят более 80 кг, может быть

назначена доза выше средней начальной 7,5 мг. График более высокого первоначального дозирования не показал существенной пользы. Нагрузочная доза может увеличить риск сверхтерапевтического МНО и сделать его более трудным для определения поддерживающей дозы (*Crowther, 1999 [A]; Beyth, 1998 [B]*).

Если МНО составляет 2,0 или больше после первых 3 доз, надо рассмотреть снижение дозы в два раза. Всегда надо исключать причины быстрого роста МНО, такие как лекарственные взаимодействия, плохое питание, инфекции, или системные болезни.

Последующие значения МНО определяются два-три раза в неделю в течение одной-двух недель, потом реже, в зависимости от стабильности результата МНО.

Поддерживающая доза антикоагуляции достигается за 6 - 12 дней. Предполагается, что тучные пациенты и пациенты пожилого возраста потребуют больше времени для достижения поддерживающей дозы (*Ansell, 2008 [R]; O'Connell, 2000 [D]; Blann, 1999 [D]*)

Метод гибкого ежедневного дозирования (для стационарных больных и амбулаторных пациентов на гепарине)

Метод гибкого ежедневного дозирования полезна для больных на сопутствующем НФГ или НМГ.

Исходное значение МНО должно быть определено, чтобы исключить имеющиеся коагулопатии.

Пациентам, получающим ежедневные дозы варфарина, последние корректируются с учетом ежедневного МНО, пока не определена еженедельная доза (*Fennerty, 1984 [D]*).

Отношение доза-ответ наилучшим образом интерпретируется, когда есть, по крайней мере, 16 часов между дозой и лабораторным забором.

Использование геномных и клинических прогностических правил

FDA утвердило обновление аннотации на варфарин. Комитет сообщает, что люди с вариациями в двух генах, CYP2C9 и VKORC1, имеют индивидуальную реактивность на 35% -50% от переменного ответа на дозу варфарина (*Wood, 2007 [R]*). Эти генетические вариации влияют на дозу варфарина, которая требуется пациентам для достижения и поддержания терапевтического МНО.

Несколько исследований продемонстрировали, что эта наследственная изменчивость действительно имеет некоторое влияние на дозу варфарина, которая может потребоваться пациенту (*Caraco, 2007 [A]*). Недавнее исследование использовало правило предсказания, комбинирующее данные геномного тестирования с клиническими особенностями в предсказании потребностей дозирования пациента. Это правило, казалось, лучше предсказало возможные еженедельные потребности дозирования пациентов, которые требовали более высокие или более низкие дозы варфарина по сравнению со стандартными методами дозирования, такими как гибкое номограмное дозирование или клинический алгоритм. Это исследование не обращается к проблеме того, приводит ли точная начальная доза варфарина к улучшению клинических конечных точек, таких как уменьшение времени достижения устойчивого терапевтического МНО, снижение частоты МНО вне диапазона, и снижение частоты кровотечения или тромбоэмболических

событий. Однако, это исследование закладывает важную основу для проспективного исследования и предполагает, что такое испытание приведет к пользе объединения фармакогенетической информации с алгоритмом дозирования для пациентов, которые требуют высоких или низких доз (*The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, 2009 [B]*).

Рабочая группа считает, что больше клинических исследований необходимо, прежде чем рекомендовать рутинное тестирование пациентов на эти генетические варианты. Есть много других переменных, которые влияют на ответ пациента на терапию варфарином. Самым важным является то, что у всех больных начало лечения варфарином приводит к необходимости частого, тщательного мониторинга для оценки их реакции на такое лечение.

Поддерживающее дозирование варфарина

Оценка клинических переменных, влияющих на МНО (в том числе изменение приверженности пациента к лечению, изменение приема других лекарств [например, амиодарон], изменение в пище или в употреблении алкоголя, изменение уровня физической активности) должны учитываться при коррекции дозы. Всегда надо искать причины значений вне диапазона, и решать их до корректировки дозы.

Ожидается, что 15% коррекция дозы приведет примерно к изменению МНО на 1,0. Кроме того, 10% коррекция дозы приведет приблизительно к изменению МНО на 0,7-0,8.

Устойчивое значение МНО не устанавливается в течение 3 недель после коррекции дозы.

Пациентов со значениями МНО на $\pm 0,5$ вне диапазона следует рассматривать для более частого контроля. и необходимо повторять МНО каждые семь дней.

Если два последовательных еженедельных значения МНО находятся в пределах диапазона, и не было изменения в клинических переменных воздействующих на МНО, интервал между анализами может быть постепенно увеличен на месяц, и быть не более 6 недель.

Варианты дозирования

Антикоагуляционные клиники показали значительное уменьшение рисков побочных действий у пациентов.

Хотя традиционно, варфарин, отслеживается в центральной лаборатории и контролируется врачом пациента, появились варианты новых систем контроля и управления.

Антикоагуляционные клиники, где работают фармацевты и медсестры, показали значительное снижение рисков побочных эффектов у пациентов. Изданы исследования с дизайном "до и после", сравнивающих пациентов, которых лечили варфарином их личные врачи, с пациентами, которых лечили варфарином клиники антикоагуляции (*Chiquette, 1998 [C]; Wilt, 1995 [D]; Cortelazzo, 1993 [D]; Garabedian-Ruffalo, 1985 [D]*). Все пять исследований сообщили о снижении частоты больших кровотечений и тромбозов. Вейтх и др. опубликовал рандомизированное контролируемое исследование 325 пациентов 65 летнего возраста и старше, которое сравнило пациентов, которых лечили

варфарином их личные врачи, с пациентами, которых лечили варфарином клиники антикоагуляции (*Beyth, 2000 [B]; Chiquette, 1998 [C]; Wilt, 1995 [D]; Cortelazzo, 1993 [D]; Garabedian-Ruffalo, 1985 [D]*). См. секцию Повышение качества и соответствующую Таблицу ресурсов для развития и поддержки клиник антикоагуляции.

Компьютерное дозирование медленно развивается, но может когда-нибудь улучшить качество коррекции антикоагулянтов и обеспечит лучшее управление трудных пациентов или больных с высоким риском (*Beyth, 2005 [R]; Menendez-Jandula, 2005 [A]*).

Самотестирование и самоуправление

Хотя самотестирование пациентами МНО при терапии варфарином осуществляется успешно в Европе много лет, этот подход не был широко принят в Соединенных Штатах. В 2008 г. центры медицинской помощи и медицинских услуг (СМУ) расширили показания для самотестирования пациентами МНО, включая частые состояния фибрилляции предсердий и венозной тромбоемболии (*CMS, 2008[NA]*). Несмотря на это изменение, только 1% пациентов на варфарине в Соединенных Штатах участвует в программе самотестирования (*Finkel, 2010 [X]*).

Предыдущие исследования предположили, что самотестирование пациента привело к лучшим результатам, связанным с инсультом, большим кровотечением и смертью (*Heneghan, 2006 [M]*). Однако, недавнее большое рандомизированное клиническое исследование показало эквивалентные результаты, когда еженедельное самотестирование пациентов сравнивалось с ежемесячным, высококачественным тестированием в клинике антикоагуляции. Группа самотестирования пациентов показала существенное улучшение вторичных результатов в пределах терапевтического диапазона, терапии антикоагуляции и качества жизни (*Matchar, 2010 [A]*).

Консенсусный гайд опубликовал детали рекомендуемого подхода к развитию самотестирования пациентов и/или программы самоуправления (*Ansell, 2005 [R]*). Основные элементы программы включают отбор соответствующего пациента (или медработника) для адекватного распознавания, видения и умения, структурирования программы обучения пациента лицом к лицу, выполненный обучаемым штатом, формальное тестирование пациента, чтобы подтвердить понимание полученной информации, еженедельно пациент тестируется и наблюдается врачом или учебным центром. Коагулометры, выбранные для самотестирования, должны давать результаты, подобные лабораторному тестированию МНО. Эти измерения должны сравниваться с лабораторным МНО или лабораторным прикроватным прибором, по крайней мере, ежедневно.

В настоящее время, самоуправление пациента не одобрено центрами медицинской помощи. Программы самоуправления потребовали бы непрерывной поддержки врача или клиники антикоагуляции для большинства проблем, включая ситуации, где поддержание соответствующей антикоагуляции было бы трудным, как плановое хирургическая интервенция, требующая бриджинга и продолжения обучения (*Ansell, 2005 [R]*).

8. Рекомендуемый терапевтический диапазон для пероральной терапии антикоагулянтами

Показания	Целевое МНО (диапазон)*
Механические клапанные протезы (высокий риск)	3.0 (2.5 - 3.5)
Двустворчатый механический клапан в аортальной позиции	2.5 (2.0 - 3.0)
Биопротез клапана	2.5 (2.0 - 3.0)
Клапанный (ревматический) порок сердца	2.5 (2.0 - 3.0)
Хроническая фибрилляция предсердий	2.5 (2.0 - 3.0)
Фибрилляция предсердий	Больше чем или равно 2.0 на протяжении 4 недель перед кардиоверсией и антикоагуляцией 2.0-3.0 на 8 недель, сопровождающие кардиоверсию
Лечение венозной тромбоземболии – тромбоз глубоких вен/легочная эмболия	См. ICSI Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment guideline .
Профилактика венозной тромбоземболии	См. ICSI Venous Thromboembolism Prophylaxis guideline .

* Первые три месяца после установки клапана для а) биопротезов в митральной позиции, и б) пациентам с анамнезом системной эмболии; рассмотреть долговременную варфариновую антикоагуляцию для пациентов с сопутствующими факторами риска, например, предсердный тромб (до рассасывания тромба), фибрилляция предсердий, гиперкоагуляционное состояние, низкая фракция выброса.

(Hirsh, 2008 [R])

Для отдельных лечебных рекомендаций см. руководства [ICSI Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment guideline](#) или [Venous Thromboembolism Prophylaxis guideline](#)

9. Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной варфарином

Сверхтерапевтическая антикоагуляция может произойти у пациентов, принимающих варфарин. Витамин К может быть использован для ликвидации последствий варфарина, однако, витамин К может привести к резистентности к варфарину и, соответственно, к увеличению риска развития тромбоземболии.

Надо взвесить преимущества отмены антикоагуляции варфарином и ассоциированное снижение риска кровотечений против риска витамин К-индуцированной варфариновой резистентности и ассоциированного повышенного риска развития тромбоземболии. В целом, приостановка дозирования варфарина при МНО чуть выше терапевтического диапазона и добавление малой дозы витамина К перорально может помочь предотвратить варфариновую резистентность. Доза витамина К больше 5 мг связана с увеличенной вероятностью существенной, длительной резистентности к варфарину. У пациентов с МНО 5-8.9 и без существенного кровотечения директива CHEST рекомендует назначение витамина К в дозе 1-2.5 мг. Хотя доза 1 мг не существует, погрешность при разделении таблетки 5 мг на 4 части, приводя к дозировкам 1.25 мг, клинически не отличается от дозы 1 мг и может быть использована.

(Ansell, 2008 [A]; Reigert-Johnson, 2002 [D]; Shields, 2001 [B]; Crowther, 2000 [A]; Butler, 1998 [R]; Whitling, 1998 [C])

Важные замечания по дозированию витамина К

В условиях поликлиники перорально витамина К - предпочтительный способ введения. В больничных условиях, когда пациенты больны или не могут принимать таблетки, внутривенно витамин К может быть более предпочтительным пути введения. Во избежание анафилактических реакций витамин К следует вводить в течение 30 минут в смеси глюкозы 5% (D5W) 50 мл под контролем. Премедикация кортикостероидами или антигистаминными препаратами не обязательна.

Назначение витамина К подкожно или внутримышечно не рекомендуется в связи с непредсказуемым всасыванием, которое может привести к неустойчивой коррекции МНО и резистентности к варфарину (Ansell, 2008 [R]; Shields, 2001 [B]; Whitling, 1998 [C]).

Таблица 2: Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной варфарином

Тяжесть кровотечения	МНО*	Варфарин/FFP	Витамин К (Не предполагается отмена в течение по крайней мере 16-24 часов)
Нет значительного кровотечения	< 5.0	Снижение дозы или отмена	NA
	5.0-8.9	Отмена 1-2 доз и снижение дозы Если риск кровотечения высокий. Отменяется 1 доза и дается витамин К	1-2,5 мг перорально Если требуется быстрая отмена из-за ургентной операции, можно дать ≤ 5 мг перорально Если МНО все еще высокое, можно дать дополнительно 1-2 мг перорально
	≥ 9.0	Отмена, дать витамин К и снижение дозы	2,5-5 мг перорально
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	NA	Отмена, дать витамин К и дополнение FFP**, PCC или rVIIa	10 мг в/в медленной инфузией, можно повторять каждые 12 часов
Опасное для жизни кровотечение	NA	Отмена, дать витамин К и дополнение FFP**, PCC или rVIIa	10 мг в/в медленной инфузией, повторять, если необходимо, в зависимости о МНО

FFP=свежезамороженная плазма PCC=концентрат протромбинового комплекса
rVIIa= рекомбинантный фактор VIIa

Витамин К, доступен в таблетках по 5 мг, в/в растворе

* Если МНО > 5, рекомендуется определять каждые 24 часа до стабилизации.

** FFP средняя упаковка 250-275 мл. Назначается 15 см³/кг FFP, близко к 1 уп.

Адаптировано с разрешения из: Ansell, Jack; *Chest* 2008; 133:160-198 DOI 10.1378/chest.08-0670, Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition)

10. Комбинация варфарина и антиагрегантной терапии

В общем, не рекомендуется, чтобы антитромбоцитарные препараты (например, аспирин, клопидогрель) добавлялись к терапии варфарином, если нет острой необходимости для лечения. При совместном использовании этих средств было показано увеличение риска кровотечения в два-три раза. Пациентам с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (например, диабет, гипертензия), а также с хроническим стабильным атеросклерозом обычно можно начинать варфарин с отменой антитромбоцитарной терапии.

Обстоятельства, которые могут требовать совместного использования антиагрегантов и варфарина, могут включать в себя пациентов с острым коронарным синдромом и высоко-рисковыми клапанными пороками. Однако даже в этих условиях, индивидуальный риск кровотечений у пациента должен быть принят во внимание. Если риск кровотечения несоизмерим с использованием комбинации, можно рассматривать вопрос о прекращении варфарина или уменьшения целевого МНО в целях снижения риска пациента.

Консультация эксперта по антикоагулянтной терапии может оказаться полезной в определении рисков и преимуществ использования комбинации антиагрегантов и варфарина.

(Madhwal, 2008 [R]; Dentali, 2007 [M]; Hart, 2005 [R])

11. Ключевые компоненты обучения пациентов

Механизм действия варфарина: он разрушает (подавляет) некоторые белки-факторы свертывания крови.

Время приема варфарина: должно быть принято примерно в одно и то же время каждый день. В связи с коротким периодом полураспада фактора VII и его влияния на МНО, это особенно важно, если пациент будет определять МНО следующим утром.

Объяснение МНО, целевого диапазона, и регулярного тестирования.

Признаки и симптомы кровотечения и, что надо немедленно связаться с лечащим врачом, если присутствуют признаки кровотечения.

Необходимо уведомить врача о всех возникающих болезнях, травмах или изменениях физического состояния.

Необходимо информировать всех медработников о приеме антикоагулянтов, особенно если возможно назначение инвазивных процедур, операции или лечение зубов.

Лекарственные взаимодействия:

- Что делать, если новое лечение начато или прекращено, особенно если взаимодействия с варфарином неизвестны: проверить МНО в течение трех-четырех дней.
- Препараты, которые влияют на всасывание варфарина.
- Препараты, которые увеличивают или уменьшают действие варфарина.
- Частые нерецептурные лекарственные взаимодействия, в том числе аспирин, НПВП, ацетаминофен, природные или растительные лекарственные средства, слабительные, антациды и поливитаминные препараты, содержащие витамин К

Роль витамина К и важность витамин К-содержащих продуктов в рационе питания, а не уклонение от употребления витамин К-содержащих продуктов.

Важность минимизации травматического риска, связанного с деятельностью, опасной для травмы.

Влияние физических упражнений: повышение активности приводит к снижению действия лекарства.

Влияние личных привычек: злоупотребление алкоголем, жевание табака и т. д.

Влияние некоторых состояний: застойная сердечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, гастроэнтерит и диарея

Значение самоконтроля: ведение журнала МНО, дозирование варфарина и т.д.

Медик-оповещения® браслет/ожерелье и варфарин ID карта.

Гепарин (нефракционированный и низкомолекулярный)

12. Введение

В октябре 2009 FDA сообщил специалистам здравоохранения изменения по гепарину, которые стандартизировали дозы единиц USP с дозами единиц Международного стандарта ВОЗ. Эти изменения привели приблизительно к 10% сокращению антикоагулянтной активности по сравнению с гепарином, использованном по предыдущей фармакопейной USP активности. FDA рекомендует, чтобы специалисты здравоохранения "применяли клиническое суждение при определении дозы гепарина для пациента и рассматривали клинические обстоятельства, при которых уменьшение активности может потребовать регуляции дозировки и более частого контроля," особенно, когда гепарин назначают как болюсная внутривенная доза и непосредственный эффект антикоагулянта клинически важен. Из-за высокой вариабельности между пациентами клиренса гепарина (± 1.18 мл/мин/кг) (Bauer, 2001 [R]), терапевтическая доза гепарина очень индивидуальна для пациента и очень зависит от РТТ или от метода мониторинга гепарина и коррекции дозы. Хотя маленькое отклонение книзу может быть допустимо в целом, предусмотренные протоколы РТТ/АСТ и диапазоны болюсных дозы отрицают потребность в широком, эмпирическом изменении рекомендаций.

Антикоагулянтный эффект гепарина (НФГ, НМГ) связан с наличием пентасахаридной последовательности, потенцирующей активность антитромбина, которая приводит к инактивации ряда факторов свертывания крови - в первую очередь факторов Ха и Па. Гепарины имеют сравнительно быстрое начало действия по сравнению с варфарином и они - часто первый препарат, который используется при острых тромбозах.

НФГ происходит из свиных или говяжьих источников. Он имеет вариабельные абсорбцию, метаболизм, фармакокинетику и воздействие на антикоагуляцию. Мониторинг требуется у большинства пациентов, получающих этот препарат.

НМГ является деполимеризованным субпродуктом НФГ. Фармакологические преимущества НМГ касаются лучшей абсорбции и согласующегося с эффектом дозы ответа.

13. Противопоказания

- Активное большое кровотечение, в том числе внутримозговое кровоизлияние в течение последних 2 недель, субарахноидальное кровоизлияние до окончания лечения.
- Тромболитики, сделанные в течение последних 24 часов острого инсульта.
- Повышенная чувствительность к гепарину или продуктов из свинины.
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Пациенты с анамнезом НИТ, нуждающиеся в операции на сердце, могут получить нефракционированный гепарин для этой процедуры, если они антитело-негативны для тромбоцитарного фактора 4, (PF4). Альтернативные антикоагулянты должны использоваться для предоперационной и послеоперационной антикоагуляции (Warkentin, 2007b [R]).

14. Меры предосторожности

Активный или недавний анамнез желудочно-кишечной язвы и кровотечения

Бактериальный эндокардит

Геморрагический диатез

Сопутствующая терапия антиагрегантами

Врожденные или приобретенные нарушениями свертываемости крови

Геморрагический инсульт

Состояние после мозговой, спинномозговой или офтальмологической операции

Неконтролируемая артериальная гипертензия

Диабетическая ретинопатия

Нарушения функции почек (клиренс креатинина < 50 мл)

Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault	Дальтепарин	Эноксапарин
клиренс креатинина 30-50 мл/мин	Не происходит накопления и корректировка дозирования не рекомендуется, на основании инструкции к препарату.	15%-20% накапливается при >14 дней использования. Корректировка дозирования не рекомендуется, на основании инструкции к препарату.
клиренс креатинина < 30 мл/мин	Не происходит накопления в течение одной недели. Инструкции к препарату: использовать осторожно.	40%-50% накапливается. По инструкции к препарату, уменьшаются профилактические дозы до 30 мг подкожно 1 раз в день и лечебные дозы до 1 мг/кг подкожно 1 раз в день.

(Ansell, 2008 [R])

15. Побочные эффекты

Ключевые моменты:

- Гепарин-индуцированную тромбоцитопению следует подозревать у пациентов, у которых развивается реакция поражения кожи в месте инъекции, имеется системная реакция на болюс гепарина, или появляется более чем на 50% снижение количества тромбоцитов от базового до гепарина. (*Warkentin, 2007 [R]*).
- ГИТ должна подозреваться, если пациент испытывает новый тромботический случай в пределах 5 – 14 дней начала терапии гепарином, даже если гепарин был прекращен (*Warkentin 2008a [R]*).
 - У некардиальных постоперационных пациентов ГИТ должна подозреваться, когда количество тромбоцитов падает на 50% от послеоперационного пика количества тромбоцитов (*Warkentin, 2007 [R]*).
 - Пациенты после кардиальной операции, у которых тромбоциты уменьшаются на 30% между 5 и 10 днями после операции, должны также подозреваться на ГИТ.
 - Пациенты после кардиальной операции, у которых развивается тромбоцитопения, которая возникает в течение 72 часов процедуры и сохраняется после послеоперационного дня 5 дней без второго снижения между 5 и 10 днями после операции 5 и 10, редко подтверждаются данными ГИТ (*Selleng, 2010 [D]*).
- Все гепарины должны быть прекращены у пациентов, подозреваемых на ГИТ, пока результаты теста на антитела подтверждаются.
- Если пациент находится на сопутствующем варфарине, и подозревается ГИТ, варфарин должен быть отменен, варфариновые эффекты исправлены, а пациенты должны начать принимать прямые ингибиторы тромбина.

Кровотечение

Риск кровотечений возрастает из-за связанных с лечением факторов, таких как доза, продолжительность, а также использования тромболитиков и/или антиагрегантов, и связанных с пациентом факторов, включая возраст старше 70 лет, недавние травмы или хирургического вмешательства, коагулопатии, язвенную болезнь, опухоли, или почечную недостаточность.

Частота больших кровотечений, ассоциированная с 5 - 10 днями в/в нефракционированного гепарина у больных с острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ), равна 0% - 7,0%, а частота фатального кровотечения 0% - 2,0%. Частота большого кровотечения, ассоциированная с 5 - 10 днями подкожного низкомолекулярного гепарина у больных с острым ВТЭ, составляет 0,0% - 0,8%. Не повышается риск кровотечений, связанных с коротким курсом в/в нефракционированного гепарина и подкожного низкомолекулярного гепарина у пациентов с нестабильной стенокардией (*Hirsh, 2004 [R]*; *Levine, 2004 [R]*; *Campbell, 1996 [A]*; *Hull, 1990 [A]*).

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)

ГИТ – иммунно-опосредованная реакция на гепарины. Это происходит у 2% - 3% пациентов, получавших НФГ, и менее чем у 1% пациентов, получавших НМГ. Этот синдром может ассоциироваться с парадоксальным повышением риска развития венозных и артериальных тромбозов. Пациенты, у которых появляется ГИТ без ассоциированных

тромбозов будут иметь значительный риск тромбоза в последующие 100 дней. Пациентам с анамнезом ГИТ не следует лечиться НФГ или НМГ (*Warkentin, 2003 [R]*).

ГИТ следует подозревать у пациентов, у которых развиваются реакции поражения кожи в месте инъекции, имеются системные реакции на болюсный гепарин, или развивается снижение количества тромбоцитов более чем на 50% от базовых данных до гепарина. ГИТ должна быть также заподозрена, если у пациентов появляются новые тромботические события на 5-14 день от начала гепариновой терапии, даже если гепарин был прекращен (*Warkentin 2008a [R]*).

В первые 72 часа после процедуры, однако, пациенты после сердечной операции часто имеют 40%-50% уменьшение количества тромбоцитов, которое сохраняется после операции 5 дней. Кроме того, у 25%-70% этих пациентов появляются антитела к антитромбоцитарному фактору 4 (PF4)-гепарин, причинный агент ГИТ. Только у небольшого процента этих антител-положительных пациентов с ранней, персистирующей и стабильной тромбоцитопенией разовьется клиническая ГИТ. Требуется дальнейшее исследование, коррелирующее строгое определение антител anti-PF4-heparin, определение активности тромбоцитов, и клинические результаты в этой группе пациентов, для создания категоричных рекомендаций (*Gruel 2010 [R]*; *Selleng, 2010 [D]*).

ГИТ с отсроченным началом становится все более признанной формой этого заболевания. У пациентов с отсроченным началом ГИТ обычно развивается тромбоэмболические осложнения за одну-две недели (исследования показывают диапазон от 5 до 40 дней) после получения последней дозы НМГ или НФГ. Они часто показывают легкую или умеренную тромбоцитопению. Когда ГИТ не признается в качестве этиологии тромбоэмболических осложнений, пациент часто возобновляет гепарином, вызывая значительного ухудшение тромбоза, а также тромбоцитопении. Эти пациенты обычно имеют очень высокие титры ГИТ-связанных антител. Возможность задержки начала ГИТ следует рассмотреть у любого пациента с тромбоэмболией после недавней госпитализации.

Пациенты, подозреваемые в какой-либо форме ГИТ, должны прекратить гепарин, пока выполняются анализы на антитела при ГИТ. Пациентов с высокой клинической вероятностью наличия ГИТ следует лечить соответствующими альтернативными антикоагулянтами, не дожидаясь результатов теста на антитела. Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) являются альтернативными антикоагулянтами выбора для пациентов с ГИТ. FDA одобрил три дженерика: argatroban, lepirudin, а в последнее время bivalirudin (*Warkentin, 2004a [R]*; *Warkentin, 2004b [R]*; *Warkentin, 2003 [R]*).

Использование fondaparinux без рецепта (внебиржевое) было предложено в качестве альтернативы терапии ПИТ при ГИТ, ссылаясь на его полупериод и отсутствие существенного действия на МНО так же как и на протеин С (*Warkentin, 2010 [R]*). Хотя терапия fondaparinux может привести к развитию anti-PF4/heparin антител, она обычно не действует на активность тромбоцитов. Сообщили о трех случаях ГИТ, связанных с терапией fondaparinux (*Rota, 2008 [D]*; *Warkentin, 2008 [D]*; *Warkentin, 2007 [D]*). Дальнейшее исследование требуется для рекомендации fondaparinux, как терапию при ГИТ.

Терапия варфарином только одним противопоказана при острой ГИТ. Если пациент получает варфарин, когда существует высокая вероятность клинической ГИТ, варфарин должен быть прекращен. Эффект варфарина должен быть прекращен витамином К, и ПИТ терапия должна быть начата. Исследования показали, что рекомендованные фирмой дозировки для argatroban и lepirudin слишком высоки. Таким образом, рекомендуются более низкие дозы (см. аннотацию # 43, "Способ применения"). Низкие поддерживающие дозы варфарина могут быть переназначены во время терапии ПИТ после значительного увеличения тромбоцитов и клинического улучшения тромбоза у пациента. Должно быть

не менее 5-дневного перекрытия ПИТ и варфарина. ПИТ терапия должна быть продолжена до стабилизации тромбоцитов [R].

См. аннотации # 36-52, "Прямые ингибиторы тромбина" для получения дополнительной информации.

16. Беременность (гепарин)

Побочные эффекты во время беременности

НФГ и НМГ не проходят через плаценту и, следовательно, не вызывают тератогенности или фетального кровотечения, но кровотечение в маточно-плацентарное соединение возможно (*Bates, 2004 [R]*).

Беременные с механическими клапанами сердца имеют высокий риск и должны лечиться экспертами по антикоагуляции. Исследование показало, что две беременные женщины с механическими клапанами сердца имели тромботические осложнения при лечении НМГ. В связи с этим FDA и производители предупреждают, что эноксапарин в настоящее время не показан для профилактики сердечных клапанов у беременных. Тем не менее, использование доступных данных, клинических исследований, обзоров и данных регистров позволяют предположить, что по сравнению с НФГ, НМГ может быть безопасным и эффективным препаратом у беременных с механическими клапанами сердца (*Seshadri, 2005 [M]*).

АССР рекомендует, чтобы женщинам, нуждающимся в длительной антикоагуляции варфарином, которые хотят забеременеть были проведены частые тесты на беременность. Они рекомендуют заменить варфарин на НФГ или НМГ, когда определяется беременность. НМГ вызывает реже ГИТ и потерю костной массы в период беременности, чем НФГ.

Фармакокинетика НМГ во время беременности значительно изменяется. Следует рассмотреть вопрос мониторинга активности анти-Ха на 12 -15 неделях и 30 - 33 неделях.

Когда это возможно, у пациентов, использующих НФГ или НМГ должны быть запланированные роды. НФГ должен быть прекращен за 6 часов до планируемых родов. НМГ должен быть прекращен за 24 часа до запланированных родов.

17. Грудное вскармливание

Гепарин не выделяется в грудное молоко и может быть безопасен для кормящих матерей (*Bates, 2004 [R]*).

Нефракционированный гепарин (НФГ)

18. Мониторинг

Лечение тромбоза НФГ можно контролировать с помощью активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или анализа гепарина. Рекомендованный тест для мониторинга НФГ, в том числе терапевтический диапазон для теста, должны быть обеспечены в лаборатории. Следует отметить, что результаты АЧТВ различаются между учреждениями, из-за различий в лабораторных приборах и реактивах. Терапевтический диапазон АЧТВ должен соответствовать концентрации гепарина в плазме крови от 0,3 до

0,7 ед/мл, по анализу ингибиции апти-Ха (от 0,2 до 0,4 ед/мл по анализу титрования протамина) (*Brill-Edwards, 1993 [R]*).

Анализ гепарина все чаще используются для мониторинга НФГ при лечении венозной тромбоземболии. Предложен целевой терапевтический диапазон 0,35 - 0,7 ед/мл по анализу ингибиции апти-Ха. Мониторинг нефракционированного гепарина посредством анализа гепарина может быть показан, когда ожидаемо продление АЧТВ не наблюдается, несмотря на высокие дозы НФГ (более 35 тысяч единиц нефракционированного гепарина в течение 24 часов), когда перед лечением АЧТВ пролонгирован или если ранее у пациента был задокументирован волчаночный антикоагулянт (*Hirsh, 2004 [R]; Olson, 1998 [R]*).

Пациенты, получающие НФГ или НМГ, должны быть проверены на ГИТ. Количество тромбоцитов менее 50% от исходных или послеоперационного пика в период гепаринотерапии может указывать на развитие ГИТ. Рекомендуемая частота контроля зависит от риска развития ГИТ у пациента. Послеоперационные пациенты, получающие для профилактики или лечения НФГ, имеют самый высокий риск ГИТ, требующий мониторинга тромбоцитов все последующие дни от 4 до 14 дня или до отмены гепарина. Любой пациент, получающий терапевтический НФГ, медицинские и акушерские больные, получающие НФГ профилактически, медицинские и акушерские больные, получающие НМГ после НФГ, послеоперационные больные, получающих профилактически НМГ и послеоперационные/критические пациенты, получающие НФГ для промывания, имеют более низкий риск развития ГИТ, но все же должны находиться на мониторинге тромбоцитов каждый день между 4-ым и 14-ым днем или до отмены гепарина.

Медицинские и акушерские больные, получающие НМГ, медицинские пациенты, получающие НФГ для промывания, и пациенты, получающие терапевтически или профилактически фондапаринукс, имеют очень низкий риск развития ГИТ, и регулярный мониторинг тромбоцитов не требуется. Пациентам, получающих амбулаторное лечение гепарином, должно быть рекомендовано немедленно обратиться к врачу, если развиваются признаки или симптомы ГИТ.

Пациенты, которые подверглись воздействию гепарина в течение последних 100 дней, и пациенты с неясным анамнезом воздействия гепарина должны пройти базовое тестирование тромбоцитов, с повторным тестированием тромбоцитов в течение 24 часов после первой дозы гепарина для оценки возможности быстро возникшей ГИТ.

См. аннотацию № 15, "побочные действия" для получения дополнительной информации. (*Hirsh, 2008 [R]*)

19. Дозирование

Тесты, которые должны проводиться до начала НФГ:

- Общий анализ крови (ОАК)/тромбоциты
- ПВ/МНО
- АЧТВ
- Креатинин

Проверить, если есть клинические подозрения на ненормальные результаты, основанные на анамнезе пациента и осмотре:

- Печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ)
- Альбумин

Дозирование - Профилактика

См. руководящие принципы ICSI Venous Thromboembolism Prophylaxis и ICSI Venous Thromboembolism Prophylaxis for the Medically Ill Patient order set.

Дозирование - Терапия

Основанные на весе, конституционно-специфические номограммы настоятельно рекомендуются для пациентов на в/в НФГ. Некоторые протоколы терапии гепарином показали достижение терапевтической антикоагуляции (что определялось уровнем АЧТВ) быстрее, чем исторический контроль. Некоторые приемлемые протоколы обсуждаются в литературе. Они включают в себя фиксированную первоначальную поддерживающую дозу, два уровня первоначальной поддерживающей дозы, основанных на риске кровотечения у пациента, и несколько уровней первоначальной поддерживающей дозы, основанных на весе пациента (*Raschke, 1993 [A]; Cruickshank, 1991 [B]*). Каждое учреждение должно создать свои собственные номограммы, основанные на их уникальных определенных терапевтических диапазонах.

Стандартный, основанный на весе протокол для назначения гепарина не должен использоваться у пациентов, получающих парентеральные антагонисты рецепторов тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatide), и/или тромболитики (alteplase, reteplase, tenecteplase, streptokinase). Врачебное лечение должно направлено на введение пакета определенных препаратов или на протоколы учреждения для определенного гепарина.

Перед назначением НФГ должны быть отмечены высота пациента в сантиметрах и вес в килограммах, любые неблагоприятные реакции на препараты или на еду, включая описание реакции.

Кроме того, перед назначением НФГ, направляют на гемоглобин/гематокрит, количество тромбоцитов, АЧТВ и ПВ.

Иницирование НФГ

Начальная болюсная доза гепарина рекомендуется в сопровождении в/в инфузии, за исключением острого инсульта. Использование гепарина у пациентов с острым инсультом разрабатывается. См. к руководящим принципам ICSI Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke guideline. Отметьте время начала введения болюса гепарина.

После начала в/в болюса гепарина, начинайте капельное введение поддерживающей дозы по установленным протоколам.

Поддерживающее лечение

АЧТВ или анализ гепарина оценивают спустя шесть часов после иницирования в/в капельного гепарина. Корректируется это в/в капельное введение согласно установленным протоколам.

20. Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной нефракционируемым гепарином

Протамина сульфат назначают медленной в/в инфузией более 10 минут, что полностью отменяет эффект антикоагуляции нефракционируемого гепарина

Болусная доза НФГ (единицы), разделенная на 100 = доза протамина

Почасовая инфузия НФГ (единицы), разделенная на 40 = доза протамина

Анафилаксия возникает у 1% пациентов, которые ранее получали протамин (такой как инсулин NPH). Другие побочные действия включают гипотонию (*Hirsh, 2004 [R]*).

21. Ключевые компоненты обучения пациента

Важность понимания анализов гепарина, МНО и целевых диапазонов.

Знать и наблюдать за признаками кровотечения

Низкомолекулярный гепарин (НМГ)

22. Мониторинг

Пациенты, получающие НМГ, имеют более низкий риск развития ГИТ, чем пациенты, получающие НФГ. Потребность в мониторинге количества тромбоцитов во время терапии НМГ зависит от показаний для антикоагуляции. Послеоперационные пациенты, получающие НМГ, и медицинские/акушерские пациенты, получающие НМГ после по крайней мере после одной дозы НФГ (включая НФГ в/в для промывания) в течение прошедших 100 дней нечасто переносят ГИТ. Поэтому, базовое определение количества тромбоцитов, продолжаемое определением количества тромбоцитов каждые два - три дня, рекомендуется до отмены НМГ или до 14 дня терапии, чтобы не возникло сначала.

У медицинских и акушерских пациентов, получающих только НМГ, редко развивается ГИТ. После определения базового количества тромбоцитов не требуется обычный контроль количества тромбоцитов. Если есть клиническая неуверенность по поводу того, получал ли пациент НФГ, общий стандарт рекомендует контролировать количество тромбоцитов ежемесячно.

Все пациенты, получающие любую форму гепарина, должны быть проинструктированы обращаться за медицинской помощью, если подозреваются признаки или симптомы венозной тромбоэмболии (*Warkentin, 2004a [R]*).

23. Дозирование

Ключевые пункты:

- Профилактические дозы ниже, чем терапевтические, и несут более низкие риски кровотечения. Однако, у пациентов с острым тромбозом и кардиоэмболическим риском вообще рекомендуется терапевтическое дозирование.

Перед иницированием НМГ должны быть проведены следующие анализы:

Общий анализ крови (ОАК) / Количество тромбоцитов
ПВ/МНО

АЧТВ
Креатинин

Если есть клиническое подозрение в неправильности результатов, основанное на анамнезе пациента и осмотре, должны быть проведены анализы:

Ферменты печени (АЛТ, АСТ, ГГТ)

Альбумин

НМГ не должен назначаться внутримышечно.

Терапевтические дозы НМГ отличаются от профилактических доз.

Дозы различных НМГов не являются взаимозаменяемыми (*Burnett, 1998 [R]; Frydman, 1996 [R]; Weitz, 1997 [R]*).

Антикоагулянтный эффект НМГ может продолжаться больше 24 часов после применения.

Доза должна быть изменена у пациентов с нарушенной функцией почек. Может быть необходимо контролировать уровень анти-Ха у этих больных. НМГ относительно противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 30 или, получающих диализ. Для расчета клиренса креатинина используется уравнение Cockcroft-Gault следующим образом:

У мужчин:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг}}{(72 \times \text{креатинин сыворотки})}$$

У женщин:

$$\text{Клиренс креатинина} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг} \times 0,85}{(72 \times \text{креатинин сыворотки})}$$

Оптимальная доза НМГ не была установлена у больных с низкой массой тела (менее 50 кг) (возможно выше, чем обычная доза), ожирением (возможно, ниже, чем обычная доза) или беременности (при изменении дозы за счет изменения клиренса креатинина). Может быть необходимо контролировать уровень анти-Ха у этих больных (*Gerlach, 2000 [D]*).

Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина меньше, чем терапевтические дозы, и несут более низкий риск кровотечения. Однако, у пациентов с острым тромбозом или увеличенным риском тромбоза терапевтическим дозирование вообще необходимо.

Пожалуйста, см. необходимые рекомендации руководящих принципов ICSI на ICSI Web site:

<http://www.icsi.org>

(cardiovascular link: http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/cardiovascular/):

- Diagnosis and Initial Treatment of Ischemic Stroke
- Diagnosis and Treatment of Chest Pain and Acute Coronary Syndrome (ACS)
- Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment
- Venous Thromboembolism Prophylaxis

24. Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной НМГ

Нет препаратов, в том числе свежезамороженная плазма (СЗП) и витамин К, эффективных для полного прекращения сверхтерапевтической антикоагуляции из-за НМГ.

Прекращение действия НМГ протамином сульфатом является неполным, с нейтрализацией 60% - 75% максимум. Тем не менее, протамин следует рассматривать для пациентов с тяжелым, угрожающим жизни кровотечением. Анафилактический шок встречается у 1% пациентов, которые ранее получали протамин (такой, как инсулин NPH). Другие побочные эффекты включают гипотензию (*Hirsh, 2004 [R]*).

Введение протамином медленно может свести к минимуму побочные реакции на протамин таких, как гипотензия или брадикардия (*Hirsh, 2004 [R]*). Примечание: Превышение доз протамином может ухудшить возможность кровотечения (*Hirsh, 2004 [R]*).

Если НМГ был введен в течение последних 8 часов (небиржевое использование):

Эноксапарин

- Первая доза: 1 мг протамином на каждый 1 мг эноксапарина. Введение медленно капельно в течение 10 минут (*Trissel, 2005 [R]*).
- Вторая доза: 0,5 мг протамином на каждый 1 мг эноксапарина. Введение медленно капельно в течение 10 минут. Нельзя превышать 50 мг в течение 10 минут (*Trissel, 2005 [R]*).

Дальтепарин и Tinzaparin

Первая доза: 1 мг протамином на каждые 100 анти-Ха единиц дальтепарина или tinzaparin. Введение медленно капельно в течение 10 минут. Нельзя превышать 50 мг за любые 10 минут (*Trissel, 2005 [R]*).

Меньшие дозы необходимы, если НМГ вводился более 8 часов назад.

25. Ключевые компоненты обучения пациентов

Безрецептурные и лекарства по рецептам, которые не должны приниматься во время НМГ

Важность понимания анализа гепарина, МНО и целевых диапазонов

Знать и следить за признаками кровотечения

Правильная методика инъекций НМГ

Ограничения для других состояний, в том числе тромбоз глубоких вен, инсульт или стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Обратитесь к соответствующим руководящим принципам ICSI для получения дополнительной информации.

Важность соблюдения предписанного режима

Таблицы для обучения пациента, наряду с веб-сайтами для пациентов и врачей, приводятся в разделе поддержки повышения качества.

Синтетические пентасахариды (Фондапаринукс)

26. Введение

Фондапаринукс - синтетический препарат, состоящий из основной цепочки пентасахаридов, которая селективно ингибирует фактор Ха.

27. Противопоказания

Активное большое кровотечение, в том числе внутримозговое кровоизлияние в течение последних 2 недель, субарахноидальное кровоизлияние, пока не закончено лечение

Бактериальный эндокардит

Тяжелая почечная недостаточность определяемая по КК (Cockcroft-Gault) <30 мл/мин

Добавочное повышение риска эпизодов большого кровотечения

Тромболитики, сделанные в течение последних 24 часов острого инсульта

Фондапаринукс имеет длительный период полувыведения и нет антидота, поэтому пациенты, которые могут потребовать быстрого прекращения антикоагуляции не являются кандидатами для этой терапии.

28. Меры предосторожности

Фондапаринукс должен назначаться в соответствии с рекомендуемым режимом, особенно в отношении времени введения первой дозы после операции.

При переломе шейки бедра, эндопротезировании тазобедренного сустава, коленного сустава или абдоминальной операции клинические исследования показывают, что назначение фондапаринукса до 6 часов после операции было связано с повышенным риском кровотечения.

Меры предосторожности:

- Активная язва или анамнез недавней язвы желудочно-кишечного тракта и кровотечения.
- Геморрагический диатез.
- Сопутствующая терапия препаратами, которые ингибируют тромбоциты.
- Врожденные или приобретенные нарушения свертываемости крови.
- Геморрагический инсульт.
- Состояние после недавней операции на головном мозге, спинномозговой или офтальмологической операции.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Диабетическая ретинопатия.
- Защитная насадка на игле заполненного шприца содержит сухой натуральный каучук латекс, что возможно, но не является необходимым при назначении, эта защитная насадка может прийти в контакт с пациентом и создать риск аллергии.
- Повреждение почек (КК 30-50 мл/мин).

29. Побочные эффекты

Анемия наблюдалась у некоторых пациентов, получающих фондапаринукс. Бессимптомное повышение АСТ, АЛТ, связанное с увеличением билирубина, может произойти у небольшого процента пациентов.

30. Беременность

Безопасность фондапаринукса у беременных женщин неизвестна. Ограниченный клинический опыт показывает, что фондапаринукс может проходить через плацентарный барьер, приводя к низкой, но измеряемой активности анти-Ха в пуповине (*Weitz, 2004 [R]*).

Исследования, выполненные у беременных крыс и кроликов, не показали ухудшение фертильности или тератогенного эффекта на зародыш, что привело к классификации препарата, как "класс В." Сообщено только несколько случаев использования во время беременности, изданных в научной литературе (*Gerhardt, 2007 [D]*; *Harenberg, 2007 [D]*; *Mazzolai, 2006 [D]*). Безопасность препарата для кормящих матерей не была также изучена до настоящего времени, хотя, опять-таки, у кормящих крыс только небольшое количество препарата было найдено в грудном молоке.

31. Грудное вскармливание

Исследования на животных показали выделение фондапаринукса в грудное молоко. Неизвестно, выделяют ли люди фондапаринукс в грудное молоко.

32. Мониторинг

Анализ гепарина (анти-Ха) был использован для мониторинга последствий фондапаринукса, однако, в большинстве клинических ситуаций мониторинг не обязателен. Показания для мониторинга фондапаринукса включают вес пациента более 180 кг, или пациентов, у которых уровень антикоагуляции должен быть проверен перед процедурой. Существует ограниченные данные об использовании фондапаринукса во время беременности, но он перечислен в категории В.

Количество тромбоцитов должно быть определено до инициирования фондапаринукса. Антитела к фондапаринуксу редко взаимодействуют с тромбоцитарным фактором 4. Есть одно сообщение о ГИТ, связанной с фондапаринуксом (*Warkentin, 2010 [R]*). Фондапаринукс не рекомендуется пациентам с тромбоцитами меньше $100\ 000/\text{мм}^3$ из-за увеличенного риска кровотечения.

Фондапаринукс может вызвать транзиторное повышение сывороточных аминотрансфераз. Этот эффект обратим, и рутинный контроль не рекомендуется.

Дополнительная информация о фондапаринуксе в руководящие принципы ICSI Venous Thromboembolism Prophylaxis guideline.

33. Дозирование

Тесты, которые должны быть проведены перед инициализацией фондапаринукса:

- Общий анализ крови (ОАК)/Тромбоциты
- ПВ/МНО
- АЧТВ
- Креатинин

Анализы, которые должны быть проведены, если есть клинические подозрения на ненормальные результаты, основанные на анамнезе и осмотре:

- Ферменты печени (АЛТ, АСТ, ГГТ)
- Альбумин

Терапевтические дозы отличаются от профилактического дозирования.

Фондапаринукс не рекомендуется пациентам с тромбоцитами меньше 100,000/мм³.

Противопоказания:

- Диализ-зависимая почечная недостаточность
- Клиренс креатинина < 30 мл/мин

Оптимальная доза фондапаринукса не была установлена у пациентов с ожирением (возможно, доза ниже, чем обычно). Возможно, необходимо контролировать уровень anti-Xa у этих пациентов. (Gerlach, 2000 [D]).

Есть ограниченные данные по использованию фондапаринукса при беременности.

Таблица 3: FDA статус одобрения, показания и дозирование фондапаринукса

FDA-одобренные показания (взрослые)	Фондапаринукс
Операция при переломе бедра, бедренно/коленное протезирование, абдоминальная операция	2.5 мг подкожно каждые 24 часа
Терапия при тромбозе глубоких вен, включая легочную эмболию	Менее 50 кг, 5 мг подкожно каждые 24 часа 50-100 кг, 7.5 мг подкожно каждые 24 часа Более 100 кг, 10 мг подкожно каждые 24 часа

(Bounameaux, 2002 [M]; Lassen, 2002 [A]; Turpie, 2002 [A]; Bauer, 2001 [A]; Eriksson, 2001 [A])

Пожалуйста, обратитесь к руководящим принципам ICSI Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment и Venous Thromboembolism Prophylaxis guidelines для дополнительной информации.

34. Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной фондапаринуксом

Нет антидота при значительном кровотечении из-за фондапаринукса. Рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) показал себя как возможный антидот в исследованиях на здоровых добровольцах. Лечение rFVIIa может быть осложнено тромбозом. До 7% пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием, которые получили rFVIIa терапию, испытали неблагоприятный тромбозэмболический случай (Crowther, 2008 [R]; Mayer, 2007 [A]).

Ферменты, способные к деградации heparin, были также исследованы как будущее лечение значительного кровотечения из-за фондапаринукса (*Weitz, 2004 [R]; Bijsterveld, 2002 [A]; Warkentin, 2002 [R]; Yu, 2000 [NA]*).

35. Ключевые компоненты обучения пациента

Важность объяснения фондапаринукса

Знать и следить за признаками кровотечения

Надлежащий способ введения фондапаринукса

Ограничения для других состояний, включающих тромбоз глубоких вен, инсульт или ИБС. Пожалуйста, обратитесь к соответствующим руководящим принципам ICSI для дополнительной информации.

Важность соблюдения предписанного режима

Прямые ингибиторы тромбина

36. Введение

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) – argatroban, bivalirudin, lepirudin, дабигатран – являются относительно новым классом антикоагулянтов. Они проявляют свой антикоагулирующий эффект, непосредственно ингибируя как свободный так и фибрин-связанный тромбин. Потенциальные преимущества этих препаратов над НФГ - ингибиция фибрин - связанного (тромб) тромбина, более предсказуемый ответ антикоагулянта, и нет эффекта на тромбоцитарный фактор 4. Парентеральные прямые ингибиторы тромбина были доступны в течение почти десятилетия и используются наиболее часто при сердечно-сосудистых процедурах и для лечения пациентов с ГИТ. Пероральный прямой ингибитор тромбина, дабигатран, недавно был одобрен FDA для использования у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Консультация с гематологом или экспертом по антикоагуляции может быть полезной при использовании этих новых антикоагулянтов и из-за препарата и из-за сложности болезни.

37. Пероральные прямые ингибиторы тромбина (дабигатран)

Ключевые соображения по дабигатрану

- Был одобрен FDA для использования только при неклапанной фибрилляции предсердий как альтернатива варфарину для профилактики инсульта. (*Wann, 2011 [R]*)
- Пациенты, наиболее вероятно извлекающие пользу от дабигатрана – это пациенты, неспособные достигнуть и удержать стабильное МНО или неспособные использовать варфарин из-за проблем наблюдения (*Wallentin, 2010*).
- Как и варфарин, он требует той же тщательной оценки риск/польза для пациентов с большим риском кровотечения (*Stangier, 2009 [R]*).
- Требуется осторожность при использовании у пациентов с КлКр <30 мл/мин, поскольку произойдет накопление препарата, а клинического опыта у таких пациентов нет (*Stangier, 2009 [R]*).
- Перед процедурой препарат должен быть прекращен, продолжительность отмены зависит от клиренса почек у пациента и риска кровотечения от процедуры (*van Ryn, 2010 [R]*).

Дабигатран быстро всасывается с достижением пика в течение 2 - 4 часов. Биодоступность дабигатрана после перорального приема находится между 3% и 7%. Полупериод выведения дабигатрана 12-17 часов, и стойкая концентрация достигается в течение 2 - 5 дней после нескольких доз. Дабигатран элиминируется почками согласно клиренсу, значительно завися от почечной функции.

Информация о препарате

Дабигатран разрушается быстро, когда повышенная влажность, и должен сохраняться в его оригинальной упаковке, в сухом месте. Дабигатран поставляется в бутылках по 60 капсул (30-дневное лечение) или в блистерных упаковках, где запечатана каждая капсула отдельно. Бутылки от изготовителя содержат влагопоглотитель в крышке, чтобы гарантировать стабильность в течение 30 дней после открытия. Капсулы, упакованные в бутылках, должны быть сохранены плотно закрытыми и не должны быть помещены в любой другой контейнер, такой как контейнер для еженедельного дозирования для увеличения приверженности, так как они не могут гарантировать от влажности. Пациенты должны быть проинструктированы держать препарат в его оригинальном контейнере и закрывать крышку плотно после каждого использования.

38. Дозирование

FDA одобрил, что доза дабигатрана для использования при неклапанной фибрилляции предсердий составляет 150 мг два раза в день у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) > 30 мл/мин и 75 мг два раза в день у пациентов с КлКр 15-30 мл/мин. Более низкая почечная доза основана на фармакокинетических данных, и нет доступного клинического опыта. Использовать у пациентов с КлКр <15 мл/мин или пациентов, получающие диализ, не рекомендуется. Если доза пропущена, и эта доза не была принята за последующие шесть часов, пациент может ждать до следующей дозы. Например, если утренняя доза 8:00 пропущена, а пациент понимает это в 16:00, то рекомендуется ждать до следующей дозы в 20:00. Однако, если пациент понял в 11:00 утра, что доза 8:00 была пропущена, тогда доза может быть принята в 11:00.

Показания

Фибрилляция предсердий

Большое рандомизированное контролируемое (без группы плацебо) исследование (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, RE-LY), сравнил дабигатран 150 мг два раза в день с подобранной дозой варфарина, чтобы достигнуть целевого диапазона МНО 2.0-3.0 у пациентов с фибрилляцией предсердий и, по крайней мере, одним дополнительным фактором риска инсульта. Главная цель исследования состояла в том, чтобы определить, был ли дабигатран не ниже к варфарину для уменьшения инсульта (ишемического или геморрагического) и системной эмболии. Дабигатран 150 мг два раза в день ассоциировался с более низкой частотой инсульта (1.11%/год) по сравнению с варфарином (1.69%/год) с одинаковой частотой кровотечений. Большое кровотечение происходило с частотой 3.11% ежегодно для дабигатрана и 3.36% ежегодно для варфарина.

Анализ подгрупп исследования RE-LY продемонстрировал, что большинство пользы дабигатрана было замечено при сравнении с пациентами на варфарине, которые плохо контролировались. Эти пациенты на варфарине, которые плохо контролировались, имели самую большую пропорцию кровотечений и тромботических осложнений.

39. Противопоказания и меры предосторожности

Пациенты с очень высокими рисками кровотечения не были включены в исследования дабигатрана. Как со всеми антикоагулянтами, чрезвычайное внимание должно быть при назначении дабигатрана к пациентам с геморрагическими диатезами, риском падений, злоупотреблением алкоголем или проблемами комплаенса. Индивидуальный риск тромбоза у пациента против риска кровотечения должен быть оценен перед использованием этого или любого другого антикоагулянта.

Беременные и пациенты с клапанным пороком сердца не были изучены и пока не являются кандидатами для использования этого препарата.

Корректировку дозы или отмену препарата нужно рассмотреть у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, особенно, если функция почек у пациента нестабильна.

Побочные действия

Кровотечение

Хотя, в целом, риск кровотечения был такой же как у варфарина, у пациентов, принимающих дабигатран, значительно выше была частота желудочно-кишечного кровотечения, и в то же время значительно более низкая частота внутричерепных кровоизлияний. Также продемонстрировано при анализе подгрупп была тенденция к более высокой частоте большого кровотечения у пациентов 75 лет и старше при приеме дабигатрана.

Диспепсия

Существенное число (5.5%) пациентов, принимающих дабигатран в исследовании, перенесло серьезную диспепсию. Повышение АЛТ или АСТ больше чем в три раза от верхнего предела нормы было одинаково для дабигатрана и варфарина.

Инфаркт миокарда

Исследование RE-LY также продемонстрировало статистически значимое увеличение частоты инфаркта миокарда у пациентов, леченых дабигатраном (0.7% ежегодно), по сравнению с частотой 0.5% ежегодно у пациентов, леченых варфарином. Это переводится в относительный риск 1.38 (95% доверительный интервал, 1.00-1.91; P=0.048). Дальнейший пул анализ (*Lip, 2010*) нескольких исследований, самое большое RE-LY, был предпринят, чтобы рассмотреть этот эффект. Анализ показал, что среди пациентов с фибрилляцией предсердий варфарин может привести к более низкому риску инфаркта миокарда. Данные предполагают, что, возможно, имеет место быть свойственный варфарину защитный миокардиальный эффект в противоположность неварфариновым антикоагулянтам.

Лекарственные взаимодействия

Подобно другим антикоагулянтам аспирин и другие антиагреганты были связаны с существенным увеличением риска геморрагических осложнений. Кроме строгих показаний, антиагреганты должны избегаться у пациентов, принимающих дабигатран.

Dabigatran etexilate, пропрепарат дабигатрана, является субстратом п-гликопротеина, а не активным препаратом дабигатран. Всасывание пропрепарата dabigatran etexilate может быть изменено ингибиторами п-гликопротеина и индукторами. Препараты, которые ингибируют п-гликопротеин (например, амиодарон, кларитромицин, дилтиазем, верапамил), могут увеличить площадь под кривой концентрации дабигатрана в плазме (AUC). Назначение дабигатрана больше чем за два часа до ингибитора п-гликопротеина может минимизировать действие ингибитора на всасывание дабигатрана. Препараты, которые индуцируют п-гликопротеин (например, rifampin), уменьшают AUC дабигатрана. Разделение дозы дабигатрана и индуктора п-гликопротеина, как считают, не минимизирует величину из взаимодействия. Поэтому, сопутствующее использование дабигатрана и индукторов п-гликопротеина должно избегаться, если возможно (*Horn, 2010 [X]*).

Назначение капсул dabigatran etexilate с пантопразолом привело к снижению AUC дабигатрана на 20%-30% и его пиковой концентрации на 45% (*Horn, 2010 [X]; Stangier, 2008, Trocóniz, 2007 [B]; Stangier, 2005 [B]*). В исследовании RE-LY сопутствующее использование ингибиторов протонной помпы, антагонистов рецептора H₂, не заметно изменяло концентрацию дабигатрана (*Connolly, 2009 [A]*).

40. Мониторинг и действие на лабораторные тесты

Рутинный мониторинг дабигатрана не требуется. Специализированные лабораторные анализы (время образования сгустка, ВОС; время растворения тромбина, dTT) требуются для точной оценки уровня дабигатрана плазмы; однако эти анализы нешироко доступны. Дабигатран обычно продлевает время образования сгустка, более широко доступные анализы (тромбиновое время, ТВ; активированное время свёртывания, АВС; протромбиновое время, ПВ; активированное частичное тромбoplastиновое время, АЧТВ). Однако, эти анализы достоверно не предсказывают уровень дабигатрана плазмы

и не обеспечивают точную оценку риска хирургического кровотечения у пациентов на дабигатране. Информация, предоставленная этими анализами, ограничивается тем, есть ли остаток действия дабигатрана или нет.

41. Лечение кровотечений (осложнений)

- Нет специфических антидотов для прекращения имеющегося антикоагулянтного эффекта
- Лечение кровотечения от дабигатрана включает преимущественно поддерживающие меры

При маленьких кровотечениях (например, повторное носовое кровотечение)

- Может лечиться амбулаторно
- Решение прекратить или продолжить дабигатран основывается на клиническом суждении и равновесии риск/польза
- Оценить комплаентность (например, убедиться, что дополнительные дозы не употреблялись),
- Оценить изменения почечной функции (креатинин сыворотки)
- Оцените анатомические отклонения, которые могут объяснить носовое кровотечение

При большом кровотечении (например, желудочно-кишечное, гематурия или гемодинамическая нестабильность)

Общие меры

- Отменить дабигатран
- Рассмотреть госпитализацию; назначить типичные лабораторные анализы (например, ОАК, ПВ, АЧТВ)
- Обратить пристальное внимание на стабильность гемодинамики с соответствующими реанимационными мероприятиями (например, палата интенсивной терапии, прессоры, соответствующий в/в доступ)
- Оценить анатомические дефекты, которые могут объяснить кровотечение (например, язвы ЖКТ, которые могут быть доступны эндоскопическому контролю)
- Соответствующая бригада медиков, возможно, должна быть мобилизована (например, ЖКТ, операция, рентгенрадиология)

Определенные меры

- Если дабигатран принимался в течение двух часов до обращения, назначается активированный уголь в стандартной дозе (*van Ryn, 2009 [R]*).
- Эмпирическое переливание свежей замороженной плазмы не рекомендуется (продолжительное время свертывания вызывает инактивацию тромбина [фактор II], а не дефицит факторов свертывания).
- Заменить пакет RBCs как показано.
- Гемодиализ - единственное известное эффективное вмешательство, которое уменьшает концентрацию дабигатрана в плазме.

Приблизительно 70% дабигатрана удаляется после четырех часов диализа (*Stangier, 2010 [B]*; *Stangier, 2008*).

ОТМЕТЬТЕ: объем распределения дабигатрана - 50-70 л, и может произойти после гемодиализа увеличенное восстановление уровня дабигатрана в плазме.

- Как последнее средство можно использовать прокоагулянтные гемостатические препараты, такие как рекомбинантный фактор VIIa или концентрат протромбинового комплекса, которые, как показано, сокращали время свертывания в пробирке и у крыс. Однако, они не уменьшали потерю крови у крыс, и нет никаких данных клинической эффективности контроля кровотечения у людей (*van Ryn, 2008 [R]*).

42. Периоперационное лечение

Лечение перед процедурой

- Временной интервал между отменой дабигатрана и хирургическим вмешательством основан на риске кровотечения и почечной функции пациента. Этот временной интервал будет более длинным у людей с уменьшенной почечной функцией.
- Процедуры, которые, как полагают, имеют высокий риск кровотечения, включают сердечную операцию, нейрохирургию, абдоминальную операцию, спинномозговую анестезию и операции, вовлекающие главные органы. Дополнительные детерминанты риска кровотечения включают пожилой возраст, сопутствующие заболевания и сопутствующее использование антиагрегантов.
- У пациентов с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина > 50 мл/мин) отменяется дабигатран, по меньшей мере, за 24 часа до процедуры. Однако, для пациентов, подвергающихся вмешательству, которое имеет высокий риск кровотечения, дабигатран должен быть прекращен за 2 - 4 дня до вмешательства.
- У пациентов с предполагаемым клиренсом креатинина между 30 - 50 мл/мин должен быть прекращен дабигатран, по крайней мере, за 48 часов до процедуры; для ситуаций с высоким риском кровотечения дабигатран должен быть прекращен, по крайней мере, за четыре дня до процедуры.
- У пациентов с предполагаемым клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин дабигатран должен быть прекращен, по крайней мере, за пять дней или дольше.
- У пациентов с высоким риском кровотечения тромбиновое время (ТВ) может быть выполнено за 6-12 часов до операции. Нормальное ТВ указывает, что препарат не присутствует (*van Ryn, 2010 [R]*). Однако, ТВ неточно отражает концентрацию дабигатрана в плазме, то есть, это не полезно в обеспечении оценки риска операционного кровотечения.

Постпроцедурное лечение

- Нужно отметить, что, в отличие от варфарина, антикоагуляционный эффект дабигатрана происходит в течение одного часа (если принят на пустой желудок), или три часа (если принят с едой) после приема пищи препарата (*Medical Letter, The, 2010 [NA]*).
- Выбор времени возобновления дабигатрана после процедуры должен быть приспособлен к процедуре и ее послеоперационному риску кровотечения.

Бриджинг для пациентов на варфарине

В настоящее время, нет никакого опыта использования дабигатрана как препарата бриджинга (для замены гепаринов) для пациентов на хронической варфариновой терапии, подвергающихся процедурам. Из-за его эффекта на МНО, дабигатран мог бы потенциально вмешаться в использование гибких протоколов дозирования, используемых, чтобы установить дозирование варфарина во время инициирования. Гепарины считают привилегированными антикоагулянтами, чтобы использовать с варфарином при этих обстоятельствах.

Кардиоверсия

В анализе подгруппы пациентов, которые подверглись кардиоверсии, участвующих в исследовании RE-LY, дабигатран имел низкую частоту инсульта и большого кровотечения в течение 30 дней после кардиоверсии и был сопоставимый с пациентами на варфарине. Дабигатран считали безопасной альтернативой варфарину у пациентов, требующих кардиоверсии (*Nagarakanti, 2011 [A]*).

43. Парентеральные прямые ингибиторы тромбина

Парентеральные ПИТ сейчас одобрены для использования у пациентов с активной гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) и с предыдущим анамнезом ГИТ, которые требуют терапии антикоагуляции.

Рекомендуется консультация гематолога или эксперта по антикоагуляции при использовании нового антикоагулянта и из-за препарата и из-за сложностей болезни.

Аргатробан

Это - низкомолекулярный обратимый ингибитор активности тромбина (одновалентный). Этот препарат выделяется нормально у пациентов с почечной недостаточностью, но доза должна быть уменьшена у пациентов с повреждением печени.

Бивалирудин

Это - полусинтетический бивалентный ингибитор тромбина. Однако, в отличие от гирудина, бивалирудин приводит только к транзиторному ингибированию тромбина и имеет более короткий период полувыведения. Он имеет минимальную почечную экскрецию.

Лепирудин (рекомбинант гирудина)

Это - мощный специфический ингибитор тромбина, который формирует медленно обратимый комплекс с ферментом, связываясь с его активным участком и с фокусом вне участка (бивалентный эффект). Он выводится преимущественно почками с полупериодом 40 мин после в/в и 120 мин после подкожного введения. Он имеет почти необратимую связь с тромбином и был связан с увеличенным риском больших кровотечений в одном исследовании.

44. Противопоказания

- Активное большое кровотечение
- Повышенная чувствительность к гирудину, лепирудину, бивалирудину, аргатробану

45. Меры предосторожности

- Тяжелая гипертензия
- Анамнез недавней большой операции
- Анамнез недавнего большого кровотечения
- Анамнез недавнего цереброваскулярного случая
- Дисфункция печени (аргатробан)
- Почечная дисфункция (лепирудин)
- Желудочно-кишечная язва
- Пациенты с повторным курсом лепирудина могут потребовать более частого мониторинга из-за образования антител
- Сообщают о редких случаях анафилаксии после повторного приема лепирудина

46. Побочные эффекты

- Кровотечение
- Пациенты с повторным курсом лепирудина могут потребовать более частого мониторинга из-за образования антител

47. Беременность

- FDA Беременность категория В (Micromedex [последняя оценка 21 декабря, 2009]) (*Briggs, 2008 [R]*)

48. Грудное вскармливание

- Вероятно, совместимы, нет данных у людей (*Briggs, 2008 [R]*)

49. Мониторинг

- Тестирование АЧТВ обычно используется, чтобы контролировать ПИТ
- Время образования сгустка, как показали, было лучшим тестом для мониторинга терапии рекомбинантного гирудина. Однако, эти тесты еще не широко доступны в клинических лабораториях.

50. Дозирование

Перед инициализацией прямых ингибиторов тромбина необходимы следующие тесты:

Общий анализ крови (ОАК)/тромбоциты

ПВ/МНО

АЧТВ

Ферменты печеночные (АЛТ, АСТ, ГГТ)

Креатинин

Таблица 4: Варианты лечения ГИТ (с или без тромбоза)

Аргатробан	Бивалирудин	Лепирудин
<ul style="list-style-type: none">* Коррекция дозы необходима у пациентов с нарушениями печени* Пациенты с сердечной недостаточностью, мультиорганной недостаточностью и анасаркой, так же как пациенты в периоде непосредственно после операции на сердце, должны получать более низкую начальную частоту инфузии (<i>Warkentin, 2008a [R]</i>).* Доза корректируется, чтобы поддержать АЧТВ в 1.5-3.0 раза от нормального (чтобы не превысить 100 секунд).	<ul style="list-style-type: none">• Коррекция дозы необходима у пациентов с почечной недостаточностью• Коррекция дозы для поддержания АЧТВ в 1,5-2.5 раз от нормального	<ul style="list-style-type: none">• Коррекция дозы необходима у пациентов с почечной недостаточностью• .Есть два режима дозирования, одобренные FDA, и дополнительный режим, рекомендуемый руководящими принципами CHEST (<i>Warkentin, 2008a[R]</i>). Дополнительный режим дозирования был рекомендован из-за высокой частоты кровотечений ассоциированных с рекомендованными FDA.• Дополнительный режим дозирования рекомендуется, исключая начальное в/в болюсное введение, если нет угрожающего жизни тромбоза, где предпочтительна уменьшенная доза болюса (<i>Warkentin, 2008a [R]</i>)• .Коррекция дозы для поддержания АЧТВ в 1,5-2.5 раз от нормального

51. Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной парентеральными прямыми ингибиторами тромбина

Главный побочный эффект ПИТ - кровотечение. Оно, похоже, является более существенным при необратимом ингибиторе лепаирудине и меньше - с обратимыми ингибиторами. Нет антидотов для этих лекарств, если возникает кровотечение, для дальнейшей поддержки надо использовать препараты с коротким полупериодом. (Hirsh, 2004 [R]; Weitz, 2004 [R])

52. Ключевые компоненты обучения пациента

Важность понимания АЧТВ и целевых диапазонов

Знать и наблюдать за признаками кровотечения

Антиагреганты

53. Введение

Вовлечение тромбоцитов в патологический тромбоз и сосудистую окклюзию и в венозных и в артериальных системах было признанной целью и проблемой для терапевтического вмешательства. Антиагреганты обеспечивают относительно безопасную и вариабельно эффективную альтернативу для снижения чрезмерного риска при некоторых частых клинических состояниях, особенно при сердечном и мозговом атеросклерозе. В современной клинической практике антиагреганты применяются с другими средствами снижения риска и в первичной и во вторичной профилактике сосудистой заболеваемости, и в отдельных острых ситуациях. Есть существенные доступные данные научных исследований и клинических испытаний, чтобы сделать рациональные и выборочные лечебные решения для отдельных пациентов во всех мыслимых ситуациях клинической практики.

Принципы:

1. Антитромботическая терапевтическая польза является относительной для заболеваемости отдельного пациента, его толерантности и геморрагического риска.
2. В целом, индивидуальный тромботический риск должен превышать 3% ежегодно, чтобы получить клинически значимую пользу от антиагрегантов.

Пероральные препараты

• Аспирин

Полностью оцененный на протяжении 30 лет как антиагрегант, аспирин был уверенно определен, как предотвращающий сосудистую смерть в 15% и нефатальные сосудистые события приблизительно в 30%, что основано на метаанализе более чем 100 рандомизированных исследований (*Antithrombotic Trialists, 2002 [M.]*). Весь спектр атеросклероза был оценен, от низкого риска, очевидно здоровых людей, до пациентов с острым инсультом и инфарктом миокарда, с интервалами наблюдения от нескольких недель до нескольких лет. И абсолютная польза и размер пропорциональных эффектов являются гетерогенными в различных клинических ситуациях.

Его антитромботический эффект происходит из постоянной инактивации cyclooxygenase-1, или COX-1, выраженной в мегакариocyтах и тромбоцитах. Этот фермент начинает биосинтез простагландинов, приводящий к нескольким простагландинам, включая в частности thromboxane-A₂, который активизирует тромбоциты с адгезией к (поврежденной) сосудистой интиме и освобождает другие цитокины, приводя к локальному формированию тромба. Так как только 10% пула тромбоцитов

пополняются каждый день, ежедневное дозирование соответствует поддержке фактически полной ингибиции простагландин-опосредованной активации тромбоцито-тромбогенного процесса. Этот его несколько несходный эффект на изомер COX-2, выраженный во многих тканях, но особенно в моноцитах, составляет его противовоспалительную пользу. Надо приблизительно 100-кратное увеличение дозы для достижения такого же противовоспалительного эффекта как и антитромботического эффекта аспирина.

Аспирин быстро всасывается в желудке и в верхнем кишечнике, и ингибиция функции тромбоцитов наступает в течение одного часа. Этот процесс значительно замедляется кишечным покрытием таблеток.

• Тиенопиридины (клопидогрель, прасугрель)

Тиенопиридины селективно блокируют ADP рецептор PP2Y12, таким образом предотвращая ADP-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Пероральные клопидогрель и прасугрель неактивные пропрепараты; после всасывания они преобразуются в их активные метаболиты посредством цитохрома печени (CYP) P450 комплекса ферментов. Клопидогрель конвертирует посредством CYP 2C19, а прасугрель посредством CYP 3A4 и 2B6 ферментов. Конвертирование клопидогреля посредством фермента CYP2C19 зависит от генотипа этого фермента.

Восстановление функции тромбоцитов после отмены препарата требует приблизительно семи дней, сравнивая активность сменяемости тромбоцитов, предполагается, что как с аспирином, активный метаболит CPG постоянно влияет на белок тромбоцитов, который не может быть восстановлен в пределах продолжительности жизни тромбоцита.

Лекарственные взаимодействия с ингибиторами протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), как правило, используются в комбинации с антиагрегантами, такими как клопидогрель, чтобы уменьшить желудочно-кишечную потерю крови, приводя к уменьшению плазменной концентрации активного метаболита клопидогреля, таким образом, снижая т антиагрегантный эффект клопидогреля в пробирке (Gilard, 2008 [A]). Это взаимодействие происходит из-за конкурентной ингибиции метаболизма клопидогреля посредством CYP2C19, который производит его активный метаболит.

В ноябре 2009 FDA сделал заявление, советуя врачам, что пациенты, принимающие клопидогрель, не должны использовать селективные ИПП (и другие препараты – например, циметидин, esomeprazole, fluoxetine, fluconazole, ketoconazole), которые ингибируют CYP2C19.

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> last accessed February 1, 2011)

Хотя FDA выпустило рамочное предупреждение, post-hoc анализ двух исследований (Ray, 2010 [B]; O'Donoghue, 2009 [A]) не подтвердил эти неблагоприятные сердечно-сосудистые результаты. ACC/АНА сделали заявление, где предположили, что необходимы дополнительные клинические исследования прежде, чем может быть сделана формальная рекомендация (Kushner, 2009 [R]). Дополнительные руководящие принципы по этой теме готовятся ACC/АНА.

Гастропротекторные эффекты ИПП были продемонстрированы в результатах исследования (Bhatt, 2010). У пациентов, требующих двойной терапии антиагрегантами (клопидогрель и аспирин), частота желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений у пациентов на омепразоле (1.1%) была уменьшена по сравнению с пациентами на плацебо (2.9% HR 0.34, 95% CI, 0.18 - 0.63; P <0.001). Хотя частота сердечно-сосудистых событий у пациентов на омепразоле не была увеличена, это исследование не достаточно мощное, чтобы обнаружить такое различие.

После дискуссии антитромботическая рабочая группа ICSI рекомендует:

- Риск и польза сопутствующего приема клопидогреля и ИПП должны быть тщательно оценены и зарегистрированы для каждого пациента
- Прекратить ИПП, если нет строгих показаний для него

- Рассмотреть блокаторы H2 (фамотидин, низатидин и ранитидин)
- Пантопразол не ингибирует CYP2C19 и является рациональным выбором. Однако, это не было показано достоверно в клинических исследованиях (*O'Donoghue, 2009 [A]*).

Генный полиморфизм CYP2C19 и эффект клопидогреля

Полиморфизм (или аллельные различия) фермента CYP2C19, как показали, затрагивают метаболизм клопидогреля. Пациенты, у которых есть две нормальные аллели метаболизма (также названные диким типом, или CYP2C19*1), имеют полнофункциональный нормальный метаболизм. Пациенты с одной дисфункциональной аллелью (названными гетерозиготный носитель CYP2C19*2) и пациенты с двумя дисфункциональными аллелями (названными гомозиготными носителями CYP2C19*2), имеют редуцированный метаболизм клопидогреля.

В последних двух группах пациентов с редуцированным метаболизмом клопидогреля субоптимальная ингибция тромбоцитов, которая может привести к увеличенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с пациентами с нормальным метаболизмом. Однако, есть несколько негенетических и генетических вариантов, влияющих на ингибцию тромбоцитов.

В марте 2010 FDA выпустило новое рамочное предупреждение по дженерику клопидогреля – клопидогреля гидроген сульфат (продающемуся как плавикс). Точная формулировка предостережения о побочных эффектах следующая:

Эффективность клопидогреля гидроген сульфата зависит от его действия на активный метаболит системы цитохрома P450 (CYP), преимущественно CYP2C19. Клопидогрель гидроген сульфат в рекомендуемых дозах формирует меньше этого метаболита и имеют меньший эффект на функцию тромбоцитов у пациентах с редуцированным метаболизмом CYP2C19. Больной с редуцированным метаболизмом с острым коронарным синдромом или подвергающийся чрескожному коронарному вмешательству, леченый клопидогреля гидроген сульфатом рекомендуемыми дозами, представляет более высокую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Тесты доступно идентифицируют генотип пациента CYP2C19; эти тесты могут использоваться в качестве помощи при определенных терапевтических стратегиях. Необходимо рассматривать альтернативное лечение или стратегии лечения у пациентов, идентифицированными как лица с редуцированным метаболизмом CYP2C19 (<http://products.sanofi-aventis.us/plavix/plavix.html>, полученный доступ 4 марта 2011).

Конкретно, к делу:

- предупредить об уменьшенной эффективности у пациентов с редуцированным метаболизмом клопидогреля – клопидогрель эффективно не преобразуется в его активную форму; уменьшенный ответ на препарат ассоциировался с худшими результатами в клинических исследованиях.
- сообщить врачам, что доступны тесты, чтобы идентифицировать генетические различия в функции CYP2C19, и тестирование функции тромбоцитов.
- советовать врачам рассматривать использование других антиагрегантов или стратегию альтернативного дозирования клопидогреля у пациентов, идентифицированных с редуцированным метаболизмом.

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204256.htm>, последний доступ 14 февраля 2011),

В ответ на предупреждение FDA ACCF/АНА выпустили совместное заявление, указывающее на нехватку категорических данных, чтобы одобрить определенную стратегию лечения, отмечая, что клинические испытания идут в настоящее время полным ходом, чтобы помочь вернуться к вопросу.

Другое резюме ACCF/АНА, выпущенное в июне 2010, повторно подчеркнуло вышеупомянутые результаты, и заявило, что исходы болезней определенных генетических полиморфизмов являются неопределенными и прогнозирующая ценность фармакогенетического тестирования и тестирования функции тромбоцитов неизвестно.

Пока информация недостаточна, чтобы рекомендовать или рутинную генетику или тестирование функции тромбоцитов в настоящее время, и нет рандомизированных данных, чтобы поддержать тестирование для улучшения результатов. Должно использоваться клиническое суждение, чтобы

оценить клинический риск, и генетическое тестирование может быть рассмотрено у лиц, у которых, как думают, есть высокий риск.

Ожидаются доступные руководящие принципы на основе доказательной медицины (*Holmes, 2010 [R]*).

Ключевые сообщения из этого заявления включают:

- Остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов, получающих клопидогрель, связана с риском увеличения сердечных, цереброваскулярных и периферических артериальных событий.
- Эта вариабельность фармакокинетических и фармакодинамических факторов происходит из-за нескольких факторов, включая изменяющиеся, такие как пожилой возраст, индекс массы тела, коморбидные состояния, такие как диабет и дислипидемия. Генетическая изменчивость, вероятно, объясняет только маленькую часть этих изменений.
- Генетическое тестирование на CYP2C19 (фармакогенетическое тестирование) не широко доступно, кроме того, вообще, тестирование указывает на прошедшие события, устраняя применимость информации для острых фаз ухода за больным.
- Тестирование у кровати пациента на CYP2C19 еще не доступно.
- Затраты на эти тесты, как правило, не возмещаются страховыми поступлениями.

Несмотря на ограничения в доступных данных, были обеспечены некоторые практические рекомендации для практики:

- Приверженность существующим руководящим принципам ACCF/АНА для использования и терапии антиагрегантами должна оставаться основой для практики.
- Ожидаемое значение фармакогенетического тестирования ограничено и является центром продолжающихся нескольких клинических исследований.
- Данных для рутинного фармакогенетического тестирования недостаточно, однако, у пациентов, которые, как полагают, имеют умеренный или высокий риск для плохих результатов (пациенты, подвергающиеся плановым процедурам высокого риска ЧКВ или лечение обширного или сложного повреждения), фармакогенетическое тестирование может быть рассмотрена альтернативная терапия (например, прасугрель) у пациентов с предположительно редуцированным метаболизмом.
- Для пациентов, испытывающих повторный тромбоз, несмотря на клопидогрель, варианты включают увеличение дозы клопидогреля или рассмотрение альтернативы, такой как прасугрель.

Парентеральные препараты

• Антагонисты гликопротеина IIb/IIIa тромбоцита

Активация тромбоцитарного поверхностного рецептора – P2Y₁₂/Integrin – является заключительной общим путем для многих метаболических активаторов агрегации тромбоцитов. Препараты, блокирующие эту активацию, включают естественные полипептиды (яды змеи), синтетические полипептиды и моноклональные антитела. Кроме того, эти препараты также подавляют генерацию тромбина, которая, вероятно, важна. Они взаимодействуют с аспирином, клопидогрелем, гепаринами и тромболитиками.

Антиагреганты – пероральные

54. Противопоказания

- Большое кровоизлияние
- Аллергия к ПВНП (аспирин)
- Количество тромбоцитов меньше чем 50 000
- Синдром астмы, ринита и носовых полипов

55. Меры предосторожности

- Пациенты с риском увеличения кровотечения при травме, операции или другом патологическом состоянии (особенно желудочно-кишечного и внутриглазного)
- Употребление алкоголя (три или больше дринька/день)
- Беременность (третий триместр)
- Желудочно-кишечные симптомы, язвенная болезнь
- Почечная недостаточность
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Сопутствующее использование больше чем одного антитромботического препарата

56. Побочные действия

Комбинация аспирина и клопидогреля и/или комбинация с варфарином или другим антикоагулянтом показали увеличение риска большого кровотечения.

Аспирин

Кровоизлияние, с базисными кровоостанавливающими дефектами: уремия, гемофилия, терапия антикоагулянтами. Кровоизлияние, без дефектов: OR 1.6 у пациентов с высоким риском (*Antithrombotic Trialists, 2002 [M.]*).

Диспепсия: связанная с дозой (*Chan, 2005 [A]; Dutch TIA Trial, 1991 [A]*)

- Нет улучшения с покрытыми или буферизированными таблетками (*Kelly, 1996 [D]*).
- Влияние сопутствующего приема ингибиторов СОХ-2/НПВП
- Не назначать НПВС в течение 30 минут после приема аспирина

Тиенопиридины (клопидогрель, прасугрель)

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), иногда опасная для жизни, может произойти, обычно в пределах двух недель от начала лечения (*Bennett, 2000 [D]*).

Кровотечение 9%; тяжелое 1%-2%/год при хроническом лечении

Тромбоцитопения

Аллергическая сыпь

Диарея

Дипиридамол

Системная вазодилатация, со вторичным головокружением, обмороком, миокардиальной ишемией

Головная боль

Кровотечение, редко

57. Беременность

В третьем триместре риск отслоения плаценты и кровотечения (*Caritis, 1998 [A]*). FDA класс D позитивных данных человеческого фетального риска. Материнская польза может перевесить фетальный риск в серьезных или опасных для жизни ситуациях.

58. Грудное вскармливание

FDA класс возможно небезопасный: данные на животном или на человеке демонстрируют потенциальные или фактические отрицательные последствия для детей. Рассмотреть альтернативы или взвешивать риск и пользу. Большая часть практического сообщества отражает использование 81 мг аспирина ежедневно как антиагрегантную терапию.

59. Мониторинг

В большинстве клинических ситуаций мониторинг пероральных антиагрегантов не требуется. Нет лабораторных методов, которые бы показали эффективность при мониторинге антиагрегантной активности у пациентов. У пациентов, у которых риск кровотечения или тромботической тромбоцитопенической пурпуры повышен, мониторинг может включать:

- ОАК/тромбоциты, и
- кал на скрытую кровь.

60. Дозирование

Аспирин

Для всех клинически важных конечных точек пероральные дозы 81 - 325 мг/день достаточны. Более высокие дозы, которые, как думали ранее, требовались для клинических эффектов, как теперь показали, не нужны и нежелательны из-за связанных с повышением дозы желудочных и геморрагических побочных действий.

Аспириновая резистентность

Некоторые пациенты с риском, так же как добровольцы, показали переменные субмаксимальные ответы на аспирин, что оценивалось временем кровотечения и лабораторной оценкой *in vitro* ответа тромбоцитов на АДФ (аденозин дифосфат) и другие активирующие агенты. Методологические и статистические проблемы формирования выборки, и функциональные ограничения доступных лабораторных тестов - вероятное объяснение недостаточности наблюдения требуемой вариабельности дозирования в клинических исследованиях.

Окончательным доказательством резистентности к аспирину было бы возникновение тромбоза и недостаточность лечения, хотя предположить резистентность мешают многие другие факторы, продвигающие тромбоз на локальные участки тканей.

Нагрузочная доза клопидогреля 300-600 мг (*Von Beckerath, 2005 [A]; Savcic, 1999 [A]*) приводит к более быстрой эффективности, но нет доступного научно установленного идеального графика нагрузки. Явление «резистентности» у отдельных пациентов наблюдалось так же, как и с аспирином, но, опять-таки, нет надежного лабораторного теста антиагрегационного эффекта, который может быть рекомендован.

Прасугрель

Прасугрель одобрен FDA для острого коронарного синдрома у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Рекомендованная нагрузочная доза составляет 60 мг x1, сопровождаемая поддерживающей дозой 10 мг один раз в день ежедневно. Пациенты должны также принимать сопутствующий аспирин 75-325 мг один раз в день ежедневно.

Прасугрель и клопидогрель сравнивались лицом к лицу в исследовании TRITON-TIMI 38. Это исследование включало 13 608 пациентов с острым коронарным синдромом с умеренным-высоким риском с предполагаемым ЧКВ. Пациенты были рандомизированы к прасугрелю (нагрузочная доза 60 мг и поддерживающая доза однократно-ежедневно 10 мг) или к клопидогрелю (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза однократно-ежедневно 75 мг) в течение 6-15 месяцев. Первичная конечная точка: смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или нефатальный инсульт. Первичная мягкая конечная точка - кровотечение. Прасугрель был найден более эффективным

чем клопидогрель в уменьшении первичной конечной точки (12.1% против 9.9%, HR, 0.81; 95 CI 0.73-0.90; $p < 0.001$). Однако, у прасугреля была большая частота опасного для жизни кровотечения (1.4% против 0.9%, HR, 1.32; 95% CI 1.03-1.68; $p=0.03$) (*Wiviott, 2007 [A]*).

Прасугрель имеет черно-рамочное предостережение FDA относительно риска кровотечения, и отбор пациентов является важным.

Кандидаты для прасугреля должны соответствовать следующим критериям:

- Острый коронарный синдром подлежащий ЧКВ
- Получающие дополнительную терапию аспирином
- Не подвергающиеся АКШ
- < 75 лет
- Вес ≥ 60 кг
- Нет анамнеза ТИА/инсульта или предрасположенности к кровотечению (*Wiviott, 2007 [A]*)

Клинические исследования комбинированного использования клопидогреля и аспирина показали неоднозначные результаты. В исследовании CURE у пациентов с острым коронарным синдромом добавление 75-325 мг аспирина к 75 мг клопидогреля привело к уменьшению возникновения сложной конечной точки: ИМ, инсульт и сосудистая смерть, но к тяжелые кровотечения увеличивались при комбинированной терапии, и были связаны с дозой аспирина. Увеличение кровотечений, как полагают, уравновешивалось достигнутой пользой. В этом клинической ситуации доза аспирина должна быть 81 мг (*Peterson, 2003 [A]*).

Два исследования комбинированного использования для вторичной профилактики инсульта пришли к заключению, что не было пользы для те же самых составных конечных точек, и, следовательно, комбинация нежелательна из-за увеличенного риска кровотечений. Исследование MATCH показало 3% больших кровотечений с комбинацией клопидогреля 75 мг и аспирина 75 мг, почти идентично такому в CURE (*Diener, 2004 [A]*). В исследовании CHARISMA клопидогрель 75 мг и аспирин 75-162 мг имели только 1.7% кровотечений при комбинированной терапии (против одного только аспирина), но это все еще недопустимо из-за отсутствия пользы (*Bhatt, 2006[A]*).

Дипиридамол

Антиагрегантная пероральная доза содержит пролонгированный дипиридамол 200 мг плюс аспирин 25 мг. Стандартный пероральный дипиридамол, как полагают, ненадежен из-за неустойчивого всасывания (*Derendorf, 2005 [A]*).

61. Комбинированная антиагрегантная терапия

Комбинированная антиагрегантная терапия использовалась при остром коронарном синдроме (ОКС) в течение некоторого времени и доказана ее эффективность (*Yusuf, 2001[A]*).

Два клинических исследования обратились к эффективности комбинации аспирина с клопидогрелем для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий (*Connolly, 2009 [A]*; *ACTIVE Writing Group, The, 2006 [A]*). *ACTIVE A* сравнило аспирин с комбинацией аспирина и клопидогреля у пациентов, которые, как полагали, были плохими кандидатами для терапии варфарином. Оно показало, что комбинация уменьшала частоту инсульта (2.4% против 3.3%) и инфаркта миокарда (0.2% против 0.9%), но увеличивала риск большого кровотечения от 1.3% до 2.0% ежегодно, по сравнению с одним только аспирином. В исследовании *ACTIVE W* варфарин был значительно лучше, чем комбинированная терапия аспирин/клопидогрель в профилактике эмболического инсульта.

У пациентов с фибрилляцией предсердий врачи должны тщательно выбирать использование варфарина против аспирина (с или без клопидогреля), основываясь на относительном риске инсульта против общего риска кровотечения при использовании этого лечения (*Connolly, 2009 [A]*; *ACTIVE Writing Group, The, 2006 [A]*).

62. Лечение кровотечения, вызванного пероральными антиагрегантами

Инфузия тромбоцитов.

63. Ключевые пункты обучения пациентов

Важность понимания антиагрегантов и целевых диапазонов.

Знать и наблюдать за признаками кровотечения.

Относительные противопоказания (ограничения) при других состояниях, включая тромбоз глубоких вен, инсульт или заболевание коронарных артерий. Пожалуйста, обратитесь к связанным руководящим принципам ICSI за дополнительной информацией.

Важность соблюдения предписанного режима.

Антиагреганты – парентеральные

64. Противопоказания

- Геморрагический диатез или использование пероральных антикоагулянтов в течение семи дней
- CVA в течение двух лет
- Анамнез васкулита
- Внутрочерепная опухоль, артериовенозная мальформация или аневризма
- Большая операция или травма
- Тяжелая неконтролируемая гипертензия
- Тромбоцитопения
- Острое или недавнее внутреннее кровотечение

65. Меры предосторожности

- Сопутствующее назначение с тромболитиками, пероральными антикоагулянтами, НПВП, дипиридамолом и другими антиагрегантами увеличивают риск кровотечения.
- Низкодозовые, скорректированные по весу режимы назначения гепарина рекомендуются для минимизации риска кровотечения.
- Минимизировать артериальные и венозные пункции, в/м инъекции и использование мочевых катетеров, назо-трахеальной интубации, назо-гастральных дренажей и автоматических манжет артериального давления.
- Артериальный интродьюсер не должен удаляться, пока АЧТВ не составит 50 секунд или меньше, ИЛИ активированное время свертывания крови 175 секунд или меньше, и гепарин отменен, по крайней мере, за 2 часа.
- Полная доза гепарина должна быть отменена, по крайней мере, за два часа до удаления бедренного интродьюсера и достигнут соответствующий гемостаз.
- Пациенты должны находиться на соответствующем постельном режиме после удаления интродьюсера или прекращения ингибиторов ПВ/ ША.
- Тромбоцитопения должна контролироваться; должно быть проверено количество тромбоцитов.

66. Побочные действия

Большое кровотечение.

Тромбоцитопения (меньше 100000/микролитр) меньше чем 1%-2%, обычно бессимптомная (*Labinaz, 2007[M]*).

67. Беременность

Мало доступной информации, и не все препараты антагонистов гликопротеина тромбоцита изучены. Все исследования до настоящего времени проводились на животных.

68. Кормление грудью

Мало доступной информации, но не похоже, чтобы парентеральные антиагреганты выделялись в грудное молоко.

69. Мониторинг

В большинстве клинических ситуаций не требуется контроль пероральных антиагрегантов. Нет лабораторных методов, которые были бы эффективны при мониторинге антиагрегационной деятельности у пациентов. У пациентов подозрительных на риск кровотечения, контроль может включать:

- ОАК/количество тромбоцитов, и
- кал на скрытую кровь.

70. Дозирование

Abciximab

В/в болюс 0.25 мг/кг плюс инфузия 0.125 мкг/кг/мин; эффективен при 80% или больше у лиц с ЧКВ
Полувыведение 30 минут; 65% фиксация на поверхности тромбоцита
Максимальное действие через 2 часа: блокада рецептора, агрегация, время коагуляции
Восстановление более 12-48 часов

Tirofiban

В/в болюс 0.4 мкг/кг/мин x 30 минут, затем 0.1 мкг/кг/мин
Проблемы клиренса почек (меньше 30 мл/мин)

Eptifibatide

В/в болюс 180 мкг/кг, инфузия 2 мкг/кг/мин
Возврат к нормальным показателям, обычно в течение одного часа после прекращения вливания

71. Лечение кровотечения, вызванного парентеральными антиагрегантами

Инфузия тромбоцитов.

72. Ключевые пункты обучения пациентов

Важность понимания антиагрегантов и целевых диапазонов.
Знать и наблюдать за признаками кровотечения.
Относительные противопоказания (ограничения) при других состояниях, включая тромбоз глубоких вен, инсульт или заболевание коронарных артерий. Пожалуйста, обратитесь к связанным руководящим принципам ICSI за дополнительной информацией.
Важность соблюдения предписанного режима.

Механические сердечные клапаны у беременных

73. Механические сердечные клапаны у беременных

Беременные (или пытающиеся забеременеть) с механическими сердечными клапанами имеют высокий риск и должны лечиться экспертом по антикоагуляции. Исследование показало, что 2 беременных с механическими сердечными клапанами имел тромботические осложнения, когда лечились НМГ. Из-за этого, FDA и изготовители предупреждают, что эпохарагин в настоящее время не показан для профилактики у беременных с механическими сердечными клапанами.

Периоперационное лечение

74. Антикоагуляционный бриджинг

Прерывание хронической терапии варфарином иногда необходимо, когда пациенты подвергаются процедурам. Для достижения соответствующего гемостаза, варфарин прерывается за 4-5 доз (в зависимости от диапазона МНО пациента) до процедуры. Варфарин тогда немедленно переназначается после процедуры, но не достигает соответствующего эффекта антикоагуляции в течение, по крайней мере, 5 дней. Поэтому, пациенты, которые отменяют терапию варфарином для процедуры, имеют период 7-10 дней, когда они не получают антитромботическую защиту. В зависимости от обстоятельств пациента иногда принимается решение, чтобы "замостить" этот интервал без варфарина коротко действующим парентеральным антикоагулянтом, таким как в/в НФГ или НМГ. Однако, бриджинг (мост) терапия может увеличить риск пациента, связанный с процедурным кровотечением, особенно когда дается немедленно после процедуры. Решение использовать коротко действующие парентеральные антикоагулянты или просто отменять варфарин без бриджинга берет во внимание индивидуальный риск тромботического случая пациента без варфарина, взвешенного против его/ее риска кровотечения из-за процедуры и парентеральных антикоагулянтов. Приведенная ниже таблица дает примеры кардиальных состояний с варьируемыми рисками тромбоэмболических событий.

Таблица 5. Риск тромботических осложнений при отказе от антикоагулянтной терапии

Состояния	% тромботического риска*
Фибрилляция предсердий (низкий риск)	1
Фибрилляция предсердий (средний риск)	5
Фибрилляция предсердий (высокий риск)	12
Протез аортального клапана (bi-leaflet - St. Jude/Medtronic Hall)	4-10
Протез аортального клапана (single-leaflet – Bjork-Shiley)	23
Протез митрального клапана (dual-leaflet – St. Jude)	22
Несколько протезов (St. Jude)	91

*Пересчитано на год

(*Ansell, 2008 [R]; Douketis, 2008 [R]*)

Процедуры с низким риском кровотечения

Для большинства стоматологических процедур обзор литературы показал, что в большинстве случаев не требуется изменений в приеме варфарина (*Ansell, 2008 [R]*). Может быть рационально позволить пациенту "дрейфовать" к нижнему уровню его терапевтического МНО до стоматологической процедуры с более высоким риском кровотечения.

Локальное кровотечение можно контролировать несколькими методами, включая давление, прикусывание чайных пакетиков, желатинная губка и локальный тромбин. Другие средства локального гемостаза включают полоскания рта транексамовой кислотой или прокладку эпсилон аминокaproновой кислотой (*Wahl, 1998 [R]; White, 1995 [D]*).

Другие примеры процедур с низким риском кровотечения включают биопсию кожи и операцию катаракты. Пациентам перед процедурами с низким риском кровотечения может быть продолжена антикоагуляция варфарина без прерывания.

Для гинекологических и ортопедических хирургических пациентов с низким риском кровотечения доза варфарина может быть понижена за четыре-пять дней до операции, и операция проведена с более низким МНО (МНО 1.3-1.5). Доза варфарина может быть увеличена до предыдущей дозы после операции (*Ansell, 2008 [R]*). Table 5 lists low-risk bleed procedures (*Ansell, 2008 [R]*).

Таблица 6. Процедуры с низким риском кровотечения, которые могут быть выполнены без прерывания варфарина

Стоматологические	Дерматологические	Желудочно-кишечные	Офтальмологические
эндодонтология	операция Моса	билиарный стент без сфинктеротомии	операция катаракты
периодонтальная терапия	простое удаление	колоноскопия без биопсии	трабекулэктомия;
протезирование	биопсия кожи	диагностическая эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	
Реконструкция		Диагностическая эзофагогастродуоденоскопия	
Чистка зубов		Эндоскопическая ультрасонография без биопсии	
Неосложненная экстракция		Толчковая энтероскопия	

АССР опубликовал сетку, показанную в Таблице 7, чтобы помочь определить относительный риск тромбоземболии у пациентов с различными критериями для антикоагуляции. Она может использоваться для принятия решения, когда надо определить необходима ли пациентам бриджинг-терапия с парентеральной антикоагуляцией против отмены варфарина.

Таблица 7. Стратификация периоперационного тромбоземболического риска по АССР*

Категория риска	Механический клапан сердца	Фибрилляция предсердий	Венозная тромбоземболия
Высокий (10%/год риск ПТЭ или >10%/мес риск ВТЭ)	Любые механические митральные клапаны Старый аортальный клапан Повторный (<6 мес) инсульт или ТИА	Баллы CHADS ₂ 5 или 6 Повторный (< 3 мес) инсульт или ТИА Ревматический клапанный порок сердца	Повторная (< 3 мес) ВТЭ Тяжелая тромбофилия
Умеренный (4-10%/год риск ПТЭ или 4-10%/мес риск ВТЭ)	Двухстворчатый аортальный клапан и одно из следующих: фибрилляция предсердий, предыдущий инсульт/ТИА, гипертензия, диабет, сердечная недостаточность, возраст > 75 лет	Баллы CHADS ₂ 3 или 4	ВТЭ за последние 3-12 месяцев Повторная ВТЭ Нетяжелые тромбофилические состояния Активный рак
Низкий (<4%/год риск ПТЭ или > 2%/мес риск ВТЭ)	Двухстворчатый аортальный клапан без фибрилляции предсердий и без остальных факторов риска инсульта	Баллы CHADS ₂ 0-2 (и нет предыдущего инсульта или ТИА)	Одинокая за последние 3-12 мес и нет других факторов риска

*Воспроизведено с разрешения от American College of Chest Physicians, from *Chest* (Douketis et al. The perioperative management of antithrombotic therapy. *Chest* 2008;133(suppl):299S-339S), copyright © 2008.

АССР = American College of Chest Physicians; ПТЭ = предсердная тромбоземболия; ВТЭ = венозная тромбоземболия; ТИА = транзиторная ишемическая атака

Баллы CHADS₂ занимают диапазон 0 - 6 и основаны на том, присутствует ли какой-либо из пяти факторов риска. Один балл для каждого фактора риска: застойная сердечная недостаточность, гипертензия и диабет, возраст > 75 лет, и два балла для предыдущего инсульта или ТИА (Douketis, 2008 [R]).

Возможности для антикоагуляции во время процедур

Резюме обсуждения возможностей антикоагуляции во время процедуры перечислены в Таблице 8. Клиницисты должны использовать свое суждение и предпочтения пациентов в определении заключительного плана действий.

Таблица 8. Периоперационная антикоагуляция

		Процедурный риск кровотечения	
		Низкий	Высокий
Тромбоэмболический риск пациента	Низкий	Продолжать варфарин	Прекратить варфарин за 5 дней (4 дозы) до процедуры Возобновить в день процедуры
	Умеренный	Продолжать варфарин	Прекратить варфарин за 5 дней (4 дозы) до процедуры Возобновить в день процедуры Рассмотреть парентеральную бриджинг-антикоагуляцию (НМГ или НФГ) - Если кардио-эмболический риск, используется терапевтическое дозирование - Если риск ВТЭ, используется профилактическое дозирование
	Высокий	Продолжать варфарин	Парентеральная бриджинг-антикоагуляция (НМГ или НФГ), терапевтическое дозирование

(Jaffer, 2009 [R]; Douketis, 2008 [R])

Выбор времени антикоагуляции для процедур

Пример протокола бриджинга для пациентов, получающих терапевтическую парентеральную антикоагуляцию показан в Таблице 9. Пожалуйста, помните, что исследования показали существенный риск кровотечений, связанный с терапевтической парентеральной бриджинг-антикоагуляцией. Пациенты должны быть поставлены в известность и о тромботическом риске и о риске кровотечения, связалось с этим подходом и вовлекаться в окончательное решение относительно бриджинга. Есть не одобренные FDA схемы для бриджинга.

Таблица 9: Рекомендуемые схемы бриджинга

Дни перед процедурой	Варфарин	МНО	Полная доза (терапевтическая)* НМГ** или терапевтический НФГ
5 дней перед процедурой	Последняя доза	Определить, если не определялся последние 2 недели	4-5 доз перед процедурой, старт после первой пропущенной дозы варфарина, если очень высокий риск тромбоза
4 дня перед процедурой	Нет	Нет	4-5 доз перед процедурой, старт после первой пропущенной дозы варфарина, если очень высокий риск тромбоза
3 дня перед процедурой	Нет	Нет	2 раза в день утром и вечером
2 дня перед процедурой	Нет	Нет	2 раза в день утром и вечером
1 день перед процедурой	Нет	Определить МНО. Если МНО больше 1.5, обсудить 1-2.5 мг витамина К внутрь	НМГ – последняя доза за 24 часа до операции НФГ в/в – последняя доза за 5 дней до операции НФГ п/к – последняя доза за 4 дня до операции
Процедура	Вернуться к регулярной дозе этим вечером	Нет	Стар не меньше 12 часов после процедуры – см. аннотацию #19 руководящих принципов
1 день после процедуры	Регулярная доза	Как показано – может быть пропущено	Возобновить, если гемостаз достигнут
2 день после процедуры	Регулярная доза	Как показано	Возобновить, если гемостаз достигнут
3 день после процедуры	Регулярная доза	Как показано	Продолжить, пока МНО будет больше минимального приемлемого 2 раза в день
4 день после процедуры	Регулярная доза	Ежедневно, пока МНО будет больше 2.0, затем как показано	Прекратить

* Терапевтический – относится к полной дозе НФГ и НМГ для венозного тромбоза, а не кардиометаболической профилактики.

** Если эпохарин, используется как НМГ, дозируя каждые 12 часов (утро и вечер). Дозирование один раз в день используется, если НМГ есть tinzaparin или dalteparin.

Учтите: фондапаринукс из-за длинного периода полувыведения не рекомендуется для бриджинга.

Использовано с разрешения из Park Nicollet Health Services.

75. Периоперационное лечение антиагрегантами

У пациентов, принимающих антиагреганты, они должны быть прекращены за 2-10 дней до процедуры:

- Клопидогрель и прасугрель за семь дней до операции
- Аспирин за 7-10 дней до операции
- Ибупрофен за 2 дня до операции.

У пациентов с недавним коронарным стентированием может быть существенный риск тромбоза стента, если прервать антиагреганты. Рекомендуется консультация кардиолога для определения лучшего плана действий у этих пациентов (*Jaffer, 2009 [R]*).

76. Нейроаксиальная блокада (спинномозговая/эпидуральная)

Таблица 10а. Антитромботическая терапия до спинномозгового / эпидурального введения

Тромболитики	Низкомолекулярный гепарин		НФГ	Варфарин	Антиагреганты	Фитотерапия
	Дозирование 1 раз в день	Дозирование 2 раза в день				
			Подсчет тромбоцитов до процедуры для пациентов, получающих гепарин более 4 дней	МНО до процедуры для пациентов, прекративших лечение варфарином, или недавно прекративших хроническую терапию варфарином МНО для пациентов, которые получили одну дозу варфарина больше, чем за 24 часа до процедуры МНО для пациентов, которые получали более, чем одну дозу варфарина до процедуры		
Избегать нейроаксиальной блокады для пациентов в настоящее время получающих тромболитики. Нет доступных данных, явно указывающих временной интервал, в течение которого должна избегаться процедура после прекращения тромболитиков	Профилактическое дозирование: процедура не менее 10-12 часов после поледней дозы Терапевтическое дозирование: процедура не менее 24 часов после последней дозы	Профилактическое дозирование: процедура не менее 10-12 часов после поледней дозы Терапевтическое дозирование: процедура не менее 24 часов после последней дозы	Рассмотреть отсрочку инициирования до окончания нейроаксиальной блокады		НПВП – нет противопоказаний Тиклопидин – процедура не менее 14 дней после последней дозы Клопидогрель – процедура не менее 7 дней после последней дозы Abciximab – процедура не менее 24-48 часов после последней дозы Eptifibatide and tirofiban – процедура не менее 4-8 часов после последней дозы	Нет противопоказаний – но может увеличить антикоагуляционные и/или антиагрегантные эффекты других лекарств

Таблица 10в. Антитромботическая терапия, следующая за спинномозговым/ эпидуральным введением

Тромболитики	Низкомолекулярный гепарин		НФГ	Варфарин	Антиагреганты	Фитотерапия
	Дозирование 1 раз в день	Дозирование 2 раза в день				
Противопоказаны не менее 10 дней после люмбальной пункции, эпидуральной стероидной инъекции, спинномозговой или эпидуральной анестезии, или пункция сосуда, не поддающегося сжатию (включая большинство хирургических вмешательств)	Инициация/возобновление через 6-8 часов после прокола, вторая доза не ранее, чем через 24 часа после первой дозы	Инициация/возобновление через 24 часа после прокола	Инициация/возобновление через 1 час после прокола		НПВП – нет противопоказаний Ингибиторы GP IIb/IIIa противопоказаны не менее 4 недель после операции	Нет противопоказаний– но может увеличить антикоагуляционные и/или антиагрегантные эффекты других лекарств
	Если травматический прокол, инициация/возобновление через 24 часа после прокола	Если травматический прокол, инициация/возобновление через 24 часа после прокола (не обязательна дополнительная отсрочка)	Если травматический прокол, инициация/возобновление через 1 час после прокола (не обязательна дополнительная отсрочка)			
Эпидуральная катетерная анестезия						
Нейроаксиальная блокада (включая эпидуральный катетер) противопоказана у пациентов, на данный момент получающих тромболитики	Постоянный эпидуральный катетер может применяться при дозировании один раз в день	Постоянный эпидуральный катетер НЕ рекомендуется при дозировании 2 раза в день	Постоянный эпидуральный катетер может применяться	Постоянный эпидуральный катетер может применяться – но должен быть удвоен, когда МНО меньше 1.5 (см. ниже)	НПВП – нет противопоказаний Ингибиторы GP IIb/IIIa – нейроаксиальная блокада (включая эпидуральную катетерную анестезию) противопоказана у пациентов, в настоящее время получающих ингибиторы GP IIb/IIIa	Нет противопоказаний– но может увеличить антикоагуляционные и/или антиагрегантные эффекты других лекарств
			Подсчет тромбоцитов перед удалением постоянного катетера у пациентов, получающих гепарин больше 4 дней	МНО ежедневно МНО < 1,5 перед удалением постоянного катетера		
	Постоянный катетер удаляется через не менее 10 часов после последней дозы		Постоянный катетер удаляется через не менее 2-4 часов после последней дозы			
Тромболитики противопоказаны не менее 10 дней после удаления катетера	Возобновить не менее чем через 2 часа после удаления катетера	Начать не менее чем через 2 часа после удаления катетера	Возобновить не менее чем через 2 часа после удаления катетера		Ингибиторы GP IIb/IIIa противопоказаны на протяжении не менее 4 недель после удаления катетера	

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine: Second Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation April 25-28, 2002, www.asra.com.

Установлены новые изменения в лечении пациентов на антикоагуляции, подвергающихся нейроаксиальной блокаде, которые представлены как медицинские стандарты для профилактики периоперативной венозной тромбоэмболии. Тем более, после введения большинства эффективных антикоагулянтов и антиагрегантов, лечение пациентов стало более сложным.

Региональной анестезии нужно избегать у пациентов с анамнезом ненормального кровотечения.

Кровотечение или гематомы в пределах позвоночника может разрешиться, когда гепарины или фондапаринукс используются одновременно со спинномозговой или перидуральной анестезией или

спинномозговым проколом. Риск осложнений повышается при установке или удалении катетеров в спинномозговом канале и при травматической или повторной эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции. Использование других препаратов, затрагивающих механизм свертывания крови, таких как НПВП, ингибиторы тромбоцитов или другие антикоагулянты, также увеличивает риск осложнений (*Tryba, 1997 [D]*).

Направляющие принципы:

- Все пациенты, которые получают нейроаксиальную блокаду, должны быть тщательно мониторироваться на появление боли в пояснице или признаки и симптомы компрессии спинного мозга (слабость, нечувствительность таза, недержание) после инъекции, во время инфузии и после прекращения инфузии.
- И установка и удаление нейроаксиальных катетеров – серьезные процедуры. Выбор времени этих процедур и выбор времени любых антитромботических препаратов должен обсуждаться, так же как и фармакокинетика и фармакодинамика применяемых специфических препаратов.
- Появление новых препаратов и необъясненных клинических сценариев может изменить любые устаревшие руководящие принципы. При новых ситуациях важна консультация анестезиолога, опытного в региональной (проводниковой) анестезии.
- American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) создало обширные реферируемые руководящие принципы для практики проводниковой анестезии в присутствии антитромботической терапии, которые могут использоваться для подробного лечения. Эти руководящие принципы доступны в <http://www.asra.com>.

(*Horlocker, 2003 [R]*)

Спинномозговые гематомы после нейроаксиальной блокады очень редки (3 на 850 000 в одном исследовании) и поэтому трудно установить причину и следствие. Vandermuehlen (1999, [R]) рассмотрел 61 случай спинномозговой гематомы, связанной со спинномозговой или перидуральной анестезией. Из них 25 пациентов получали гепаринотерапию во время процедуры. У пятнадцати спинномозговая гематома появилась сразу после удаления эпидурального катетера. В письме в *New England Journal of Medicine* Wyskowski (1998, [NA]) отметил, что до настоящего времени FDA получила 43 сообщения о пациентах со спинномозговой или перидуральной гематомой после получения НМГ эноксапарина. Это побудило FDA просить, чтобы изготовители НМГ включали в аннотацию предупреждение об этом осложнении (*Geerts, 2004 [R]; Burnett, 1998 [R]; Lumpkin, 1998 [NA]; Horlocker, 1997 [R]*).

Варфарин при нейроаксиальной блокаде

Нет увеличения риска периспинномозговой гематомы у пациентов, получающих варфарин после операции. Однако, среднее время удаления катетера составляло приблизительно 36 часов, и большинство пациентов не имело МНО выше 1.5 во время удаления (*Horlocker, 1994 [D]*).

Руководящими принципами ASRA (American Society of Regional Anesthesia) (<http://www.asra.com>) показано удаление катетера, когда МНО меньше 1.5, с проверкой МНО периоперационно и ежедневно, если первая доза варфарина была больше чем за 24 часа перед операцией (*Horlocker, 1995 [B]*).

Гепарин при нейроаксиальной блокаде

Вообще, самое критическое время для риска периспинномозговой гематомы установка и удаление постоянного катетера (*Geerts, 2004 [R]; Horlocker, 2001 ; Wu, 2001 [R]; Thompson, 1999 [R]*).

Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин (НФГ) для профилактики ВТЭ у пациентов, получающих нейроаксиальную блокаду, не привносит существенный риск. Руководящие принципы ASRA не указывают никаких изменений в подходе к пациентам, получающим НФГ. Если пациент получал четыре дня или более НФГ перед операцией, он (или она) должен быть оценен на гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) (*Horlocker, 1995 [B]*). Оптимально, установка

перидурального катетера производят после того, как прошли три - четыре полупериода выведения препарата. В зависимости от препарата и почечного клиренса пациента это может быть 12-24 часа для НФГ или НМГ. Перидуральный катетер должен быть удален, когда эффект антикоагуляции минимальный, приблизительно за два часа до следующей запланированной инъекции. Терапия антикоагуляции может быть возобновлена спустя два часа после того, как катетер был удален (*Geerts, 2004 [R]*).

Низкомолекулярный гепарин

Низкомолекулярный гепарин (НМГ) для профилактики ВТЭ у пациентов, получающих нейроаксиальную блокаду, имеет некоторые возможные проблемы. В 1997 г. FDA выпустило сообщение для врачей о НМГ и риске спинномозговой гематомы. Агентство описало 43 пациента, у которых возникла периспинномозговая гематома после получения НМГ эноксапарина для профилактики ВТЭ. У многих из этих пациентов возникали постоянные неврологические осложнения, несмотря на 65%, получающих агрессивную терапию и ламинэктомию. Средний возраст пациентов был 78 лет, и 78% пациентов были женщинами. Было несколько факторов потенциального риска, включая присутствие фоновых гемостатических нарушений, травмирование иглы или установленного катетера, повторных попыток установки иглы или возвращения крови в катетере, установки или удаления катетера в присутствии существенной антикоагуляции, параллельное использование других антитромботических агентов, использование постоянных перидуральных катетеров, дозировки антикоагулянта и анатомические особенности позвоночника. Не было достаточно большого числа пациентов, чтобы получить данные о распространенности и установить относительный риск для любого из индивидуальных факторов риска. Поэтому, определенные заключения не могут быть сделанным (*Lumpkin, 1998 [NA]; Wysowski, 1998 [NA]; Horlocker, 1997 [R]; Vandermeulen, 1994 [R]*).

Новые антикоагулянты

Использование более нового ингибитора фактора Ха, фондапаринукса, или ингибиторов тромбина, связанных с гирудином, относительно противопоказано для всех видов региональной анестезии. Появление других, более новых антикоагулянтов требует, чтобы каждый был оценен относительно его безопасности в комбинации с региональной (проводниковой) анестезией. При таких обстоятельствах, рекомендуются консультация с анестезиологом, опытным в региональной анестезии.

Антиагреганты при нейроаксиальной блокаде

Антиагреганты, включая НПВП, производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрель и прасугрель) и антагонисты GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban), проявляют разнообразные эффекты на функцию тромбоцитов. Фармакологические различия лишают возможности экстраполировать между группами препаратов относительно практики нейроаксиальной блокады.

Нет общепринятого теста, который будет сопровождать терапию антиагрегантами. Крайне важна тщательная дооперационная оценка пациента, чтобы идентифицировать изменения здоровья, которые могло бы способствовать кровотечению. Такие факторы включают анамнез легкого кровотечения с образованием гематомы или профузного кровотечения, женский пол и пожилой возраст.

- НПВП, кажется, не добавляют существенного риска для развития спинномозговой гематомы у пациентов, имеющих перидуральную или спинномозговую анестезию. Использование только НПВП не создает уровень риска, который вмешался бы в исполнение нейроаксиальной блокады.
- В настоящее время, кажется, нет специфических проблем относительно выбора времени однократного или катетерного методы по отношению к дозированию НПВП, послеоперационного мониторинга или выбору времени удаления нейроаксиального катетера.
- Фактический риск спинномозговой гематомы при приеме клопидогреля и антагонистов IIb/IIIa неизвестен. Основанный на маркировке и хирургических обзорах предложенный временной интервал между прекращением терапии и нейроаксиальной блокадой составляет 14 дней для тиклопидина и 7 дней для клопидогреля

- Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцита проявляет сильный эффект на агрегацию тромбоцитов. После назначения время нормальной агрегации тромбоцитов составляет 24-48 часов для abciximab и 4-8 часов для eptifibatide и tirofiban. Нейроаксиальных методов нужно избегать, пока функция тромбоцитов не восстановится. Антагонисты GP IIb/IIIa противопоказаны в течение четырех недель после операции. Если они назначаются в послеоперационном периоде (после нейроаксиального метода), пациент должен быть тщательно наблюдаться неврологически.

Параллельное использование других лекарств, воздействующих на механизмы свертывания, таких как пероральные антикоагулянты, НФГ и НМГ, может увеличить риск кровотечений. Ингибиторы циклооксигеназы-2 имеют минимальный эффект на функцию тромбоцитов и должны рассматриваться у пациентов, которые требуют противовоспалительной терапии в присутствии антикоагуляции.

77. Ключевые пункты обучения пациентов

Если пациент должен получить бриджинг-терапию, пациент или медработник должны профессионально делать инъекции и соблюдать периоперационный график.

Приложение А – факторы риска кровотечения во время терапии варфарином

Примечание: много факторов риска кровотечения также являются факторами риска инсульта.

Основные предикторы больших кровотечений

- Возраст (> 70 лет)
- Женский пол
- Недавнее кровотечение
- Давнее кровотечение
- Алкоголь/злоупотребление наркотиками
- Диабет
- Анемия (гематокрит <30%)
- Сопутствующая терапия антиагрегантами

Ведущие факторы риска кровотечений были идентифицированы в литературе. В целом, эти факторы риска могут быть сгруппированы в:

- Демографические (возраст, пол, и пребывание медицинского учреждения, медсестры)
- Сопутствующие болезни (анемия, рак, инсульт, транзиторные ишемические атаки, ИМ, гипертензия, сердечная недостаточность/кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, диабет, печеночная недостаточность или язвенная болезнь)
- Сопутствующие риски для травмы (риск падений, когнитивные ухудшения, или операция во время госпитализации)

• **Дополнительная факторы риска, связанные с лечением**

Продолжительность увеличивается риск в течение начальных трех месяцев лечения, риск кумуляции со временем

Интенсивность МНО больше 4.0 по аннотации варфарина

Вариабельность адекватного контроля обучения, поддержки, мониторинга и наблюдения

У пациентов, которых считают безопасными для амбулаторной терапии варфарином, указанные факторы риска полезны, чтобы оценить индивидуальный риск кровотечения у пациента. Нет опубликованных исследований, чтобы оценить риск кровотечения для наблюдаемых пациентов. Клиницисты должны взвесить потенциальную пользу против индивидуального риска большого кровотечения каждого пациента.

(Lip, 2011 [NA], Shireman, 2006 [R])

Ссылки на литературу см. в оригинале

http://www.icsi.org/antithrombotic_therapy_supplement_guideline_14045/antithrombotic_therapy_supplement_guideline.html