

Антикоагулянти непрямого действия в кардиологии: показания и противопоказания, дозирование и осложнения

Г.В. ДЗЯК¹, академик АМН Украины, д. мед. н., профессор; Л.И. ВАСИЛЬЕВА¹, к. мед. н., доцент;
Л.В. САПОЖНИЧЕНКО¹, к. мед. н.; Т.П. НИКОЛАЕНКО-КАМЫШОВА, к. мед. н.; И.В. ТРОЦЕНКО³

¹Днепропетровская государственная медицинская академия,

²Городская многопрофильная клиническая больница №4,

³Областной клинический диагностический центр/

Резюме

Антикоагулянти непрямої дії у кардіології. Показання та протипоказання, дозування та ускладнення

Г.В. Дзяк, Л.І. Васильєва, Л.В. Сапожниченко, Т.П. Ніколаєнко-Камишова, І.В. Троценко

В статті розглянуто показання та протипоказання до використання антикоагулянтів непрямої дії. Представлені європейські та американські рекомендації щодо ведення пацієнтів з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень: фібриляцією передсердь, вадами серця, серцевою недостатністю, хворих після реконструктивних операцій на клапанах серця (механічними та біопротезами), методи профілактики венозних тромбозів. Підготовка пацієнтів, які приймають варфарин, до планового оперативного втручання. Тактика ведення пацієнтів при виникненні ускладнень.

Ключові слова: огляд, антикоагулянти непрямої дії, тромбози, емболії

Summary

Anticoagulants of indirect action in cardiology. Indications and contra-indication, dosage and complications

G.V. Dzyak, L.I. Vasilyeva, L.V. Sapozhnychenko, T.P. Nicolaynko-Kamishova, I.V. Trotsenko

The article reviews indications and contra-indications to application of anticoagulants of indirect action. European and American recommendations are presented on the conduct of patients with height risk of development of thromboembolic events: atrial fibrillation, valvular heart disease, heart failure, patients after surgery of cardiac valves (mechanic and biovalves), methods of prophylaxis of venous thromboses. Preparation of patients, which accept warfarin, to the planned operative treatment. Tactic of conduct of patients at development of complications

Key words: review, anticoagulants of indirect action, thromboses, embolism

Важное место в современной кардиологии занимает проблема повышения выживаемости больных за счет предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Одним из путей ее решения является антитромботическая терапия, в частности – с применением антикоагулянтов непрямого действия (табл. 1). Доказана их эффективность в профилактике тромбоемболических осложнений (ТЭО) у больных с фибрилляцией предсердий

(ФП), пациентов с тромбозом левого желудочка и профилактике венозных тромбозов.

Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия заключается в снижении образования в печени четырех независимых от витамина К факторов свертывания – протромбина (II), VII, IX и X факторов, что приводит к снижению уровня тромбина – ключевого фермента свертывания крови (рис. 1).

Таблица 1. Препараты, используемые для профилактики тромбоемболических осложнений

Антикоагулянты	Антитромбоцитарные агенты
1. Антагонисты витамина К: <ul style="list-style-type: none"> • монокумарины (варфарин, маркумар, синкумар) • дикумарины (дикумарин, тромексан) • Индандионы (фенилин, дипаксин) 	1. Аспирин 2. Плавикс 3. Другие
2. Новые антикоагулянты: <ul style="list-style-type: none"> • прямой ингибитор тромбина (Ximelogatran, Dabigatran) • ингибиторы фактора Ха (Arixaban, Betrixaban, Rivaroxaban, DU 176 b, Idraparinux) • другие 	

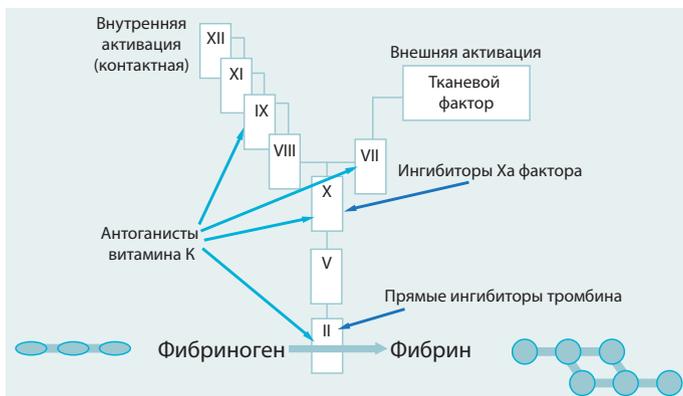


Рис. 1. Механизм действия антикоагулянтов

Наиболее широко применяются производные кумарина, в частности – варфарин.

Показания для применения непрямых антикоагулянтов

Показания для назначения непрямых антикоагулянтов можно подразделить на абсолютные и относительные. Если при наличии абсолютных показаний для назначения антикоагулянтов они не назначаются, врач должен это обосновать (например, отсутствием возможности лабораторного контроля, наличием противопоказаний или неспособностью пациента строго выполнять рекомендации врача).

Абсолютные показания

1. Крупноочаговый инфаркт миокарда с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, дилатацией полостей сердца и наличием:
 - ФП (1–3 месяца);
 - тромбоэмболии в анамнезе (1–3 месяца).
2. Острая и хроническая аневризма сердца с пристеночным тромбозом.
3. Хроническая аневризма сердца без пристеночного тромбоза при отсутствии дилатации полостей и сохраненной насосной функции и тромбоэмболией в анамнезе.
4. Застойная сердечная недостаточность с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, дилатацией полостей сердца и тромбоэмболией в анамнезе и/или с фибрилляцией предсердий.
5. Пристеночный тромбоз полостей сердца любого генеза.
6. Ревматический порок (особенно митральный стеноз) с ФП без/с тромбоэмболией в анамнезе.
7. Механические клапаны сердца.
8. Биопротез митрального клапана в первые 3 месяца после операции, а при наличии системных тромбоэмболий терапия продлевается еще на 12 месяцев.
9. Биопротез и ФП и/или тромбоэмболия в анамнезе.
10. За 3 недели до электрической или фармакологической кардиоверсии и 4 недели после нее.
11. Рецидивирующие артериальные тромбоэмболии.
12. Острый симптоматический венозный тромбоз.
13. Рецидив венозного тромбоза, или первый идиопатический тромбоз, или первый тромбоз до 45 лет, или семейный анамнез венозных тромбозов.
14. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
15. Рецидив ТЭЛА или идиопатического венозного тромбоза.

Относительные показания

1. Хроническая аневризма сердца без пристеночного тромбоза при незначительном снижении насосной функции и отсутствии дилатации полостей.
2. Крупноочаговый обширный передний Q-инфаркт миокарда с ФП при снижении насосной функции и отсутствии выраженной дилатации полостей.
3. Неревматические пороки клапанов сердца и ФП при снижении насосной функции и отсутствии дилатации полостей.
4. ФП и ишемический инсульт, системные эмболии, факторы риска возникновения ТЭО.
5. Митральный порок с синусовым ритмом и размером левого предсердия более 5,5 см.
6. Частые длительные пароксизмы ФП.

Противопоказания к применению антикоагулянтов

При назначении варфарина необходимо учитывать противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, среди которых:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения или нестойкой ремиссии;
- наличие аллергии;
- внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации;
- недавняя травма или обширное оперативное вмешательство;
- гиповитаминоз по витамину К;
- злоупотребление алкоголем;
- портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода;
- высокая артериальная гипертензия, устойчивая к медикаментозному лечению (уровень артериального давления 180/100 мм рт. ст.);
- тромбоцитопения;
- необходимость постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов;
- неспецифический язвенный колит, болезнь Крона в фазе обострения;
- геморрой в фазе обострения;
- злокачественные опухоли, лейкозы;
- геморрагические диатезы;
- кровоизлияние в мозг в анамнезе;
- кровоизлияние в сетчатку глаза (на почве сахарного диабета или др.) в анамнезе;
- подозрение на расслаивающую аневризму аорты;
- печеночно-клеточная и почечная недостаточность.

План обязательного обследования больного перед назначением варфарина включает:

- 1) общий анализ крови (для исключения анемии, тромбоцитопении);
- 2) биохимический анализ крови (активность печеночных ферментов, содержание белка, билирубина, креатинина);
- 3) коагулограмма (протромбиновое время, МНО);
- 4) общий анализ мочи (для исключения микрогематурии);
- 5) анализ мочи по Нечипоренко;
- 6) анализ кала на скрытую кровь;
- 7) ультразвуковое исследование почек для исключения уrolитиаза.

У всех больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, а также при наличии положительного результат кала на скрытую кровь или боли в животе необходимо проводить эзофагогастродуоденоскопию. Назначение варфарина пациентам с АГ возможно только после подбора гипотензивной терапии и достижения величины артериального давления не превышающей 150/100 мм рт. ст.

Применение антикоагулянтов непрямого действия при фибрилляции предсердий

По современным представлениям ФП способствует возникновению тромбоэмболических осложнений, и в первую очередь, – ишемического инсульта. Риск ишемических инсультов у больных с ФП неревматической этиологии может достигать 18 % в год, что в 2–7 раз больше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Это имеет патогенетическое обоснование и подтверждается

данными эпидемиологических исследований. При ФП активизируются сложные механизмы, включающие взаимодействие факторов риска, связанных со стазом крови в предсердии, эндотелиальной дисфункцией и системной и, возможно, локальной гиперкоагуляцией. В соответствии с Рекомендациями 2006 года по выбору антитромботической терапии все факторы риска разделены на три группы. Менее убедительные или слабые риск-факторы: женский пол, возраст от 65 до 74 лет, ишемическая болезнь сердца и тиреотоксикоз. Умеренные риск-факторы: возраст 75 лет и более, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фракция выброса 35 % и менее, сахарный диабет. Высокие риск-факторы: предшествующие инсульты, транзиторные ишемические атаки или эмболии, митральный стеноз, протезы клапанов сердца.

В настоящее время для оценки риска развития инсульта используется шкала CHADS₂ (Cardiac Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)), которая включает инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе (2 балла), артериальную гипертензию (1 балл), возраст более 75 лет (1 балл), сахарный диабет (1 балл), ХСН (1 балл). При оценке 3–6 баллов риск развития инсульта высокий; 1–2 балла – умеренный; 0 баллов – низкий. Так, при наличии даже одного балла по шкале CHADS₂ риск инсульта у пациента с ФП уже составляет 2,8 % в год. С увеличением количества баллов увеличивается и риск развития инсульта (табл. 2).

Пациентам с ФП без факторов риска необходимо назначать аспирин в суточной дозе 81–325 мг, при наличии одного умеренного риск-фактора – аспирин в суточной дозе 81–325 мг или варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое МНО – 2,5), при наличии какого-либо высокого риск-фактора или более чем одного умеренного риск-фактора – варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое МНО – 2,5) (табл. 3).

Антикоагулянты необходимо назначать пациентам с ФП, которым планируется электрическая кардиоверсия для восстановления синусового ритма. Необходимо проведение 4-недельной терапии антикоагулянтами до и после кардиоверсии. Продолжение терапии в течение одного месяца после кардиоверсии обусловлено тем, что тромб, сформировавшийся в ушке, может изгоняться из него в момент кардиоверсии и при восстановлении нормальной механической функции левого

Таблица 2. Риск ишемического инсульта у больных фибрилляцией предсердий, рассчитанный с использованием шкалы CHADS₂

Количество баллов	Связанный риск инсульта, % в год
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Таблица 3. Рекомендации по антитромботической терапии у больных фибрилляцией предсердий [12]

Нет факторов риска	Один фактор риска средних градаций	Любой фактор риска высоких градаций или более одного фактора риска средних градаций
Аспирин 81–325 мг/сут.	Варфарин МНО (2,0–3,0) или аспирин 81–325 мг/сут.	Варфарин МНО (2,0–3,0)

предсердия. Длительность лечения антикоагулянтами после кардиоверсии зависит от удержания синусового ритма и от наличия у больного факторов риска ТЭО.

В связи с совершенствованием диагностики и лечения тромбозов и тромбоемболий сосудов различных органов увеличивается число больных, которым постоянно или в течение ограниченного времени необходимо принимать антикоагулянты, однако трудности, с которыми сталкивается врач и пациент при лечении варфарином, привели к дальнейшему изучению новых антикоагулянтов (табл. 4).

Потенциальными преимуществами новых антикоагулянтов являются:

- 1) высокая специфичность;
- 2) хорошее соотношение эффективности и безопасности;
- 3) отсутствие необходимости в контроле и коррекции дозы препарата (фиксированная доза);
- 4) быстрота действия;
- 5) меньшее взаимодействие с другими лекарственными препаратами;
- 6) отсутствие взаимодействия с компонентами пищи.

Антикоагулянты у больных с искусственными клапанами сердца. Основную опасность для жизни больных с искусственными клапанами сердца представляют ТЭО, источником которых являются тромбы, образующиеся на поверхности протеза клапана (табл. 5).

Применение варфарина позволило снизить риск ТЭО на 75 %. Поэтому при установке механических протезов клапанов сердца применение антикоагулянтов обязательно, и они не могут быть заменены аспирином. Исключение составляют больные с биопротезами без факторов риска ТЭО, длительность приема антикоагулянтов, у которых составляет 3 месяца, во всех остальных случаях лечение должно быть пожизненным (табл. 6).

Таблица 4. Лечение тромбозов и тромбоемболий сосудов

Класс препарата	Название препарата	Исследования при фибрилляции предсердий
Ингибитор фактора Ха	Ривароксабан	ROCKET-AF
	Эдоксабан	Engage AF TIMI 48
	Апиксабан	ARISTOTLE AVERROES
	Бетриксабан (PRT 054021)	
	УМ150 Идрапаринукс	AMADEUS
	Идрабиотапаринукс	BOREALIS-AF
Прямой ингибитор тромбина	Дабигатран	RE-LY, RELY-ABLE

Таблица 5. Тромбоемболические осложнения

Больные с протезом аортального клапана и некорригированым митральным пороком	Тромбоемболия в сосуды головного мозга (1,8 %)
Протез митрального клапана	ТЭО (19 %)
Протез аортального клапана и митральная комиссуротомия	ТЭО (11,7 %)
Протез митрального и аортального клапанов	ТЭО (21,3 %)

Уровень антикоагуляции в подавляющем большинстве случаев должен соответствовать диапазону МНО от 2,5 до 3,5.

Антикоагулянты при профилактике венозного тромбоза. Большинство хирургических вмешательств, а также заболевания, сопровождающиеся длительной иммобилизацией пациентов, сопряжены с риском возникновения венозных тромбозов. При лечении тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии применяют нефракционированный гепарин или гепарин с низкой молекулярной массой. Для профилактики повторных эпизодов венозного тромбоза используют антикоагулянты непрямого действия (табл. 7).

Длительность лечения антикоагулянтами у больных, перенесших венозный тромбоз, зависит от соотношения рисков повторных эпизодов и геморрагических осложнений. Длительность лечения варфарином после венозного тромбоза составляет как минимум 3 месяца, при наличии высокого риска рецидива тромбоза (проксимальная локализация тромба, повторные эпизоды венозного тромбоза, наличие постоянных причин для активации системы свертывания крови) – 6 месяцев, в ряде случаев (наличие онкологического заболевания, антифосфолипидный синдром, тромбофилии) лечение должно быть пожизненным. Уровень антикоагуляции для профилактики рецидивов венозного тромбоза соответствует МНО 2,0–3,0.

Алгоритм насыщения варфарином. При подборе дозы варфарина МНО необходимо определять 1 раз в 2–3 дня до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень МНО, и два результата, следующие друг за другом, не будут одинаковы. При достижении необходимого уровня МНО алгоритм дальнейшего наблюдения должен быть таким: первое определение МНО через 5–10 дней, второе – через 2 недели, третье – через 3 недели, четвертое и все последующие – через 4 недели. Алгоритм насыщения варфарином представлен в таблице 8.

Следует стремиться к поддержанию МНО на уровне 2,0–3,0 у всех больных, однако более низкие значения МНО (1,8–2,5) могут быть рекомендованы для больных старше 70 лет, а также в случае возобновления терапии после эпизодов малых кровотечений.

Антикоагулянты и беременность

Назначение антикоагулянтов при беременности требуется в тех случаях, когда имеются факторы риска для развития тромбофилии (вследствие чего возможны ТЭО и тромбозы глубоких вен), риск тромбоэмболии легочной артерии, или если пациентке имплантирован механический клапан сердца. Во всех случаях антикоагулянты непрямого действия могут быть назначены только

Таблица 6. Антитромботическая терапия у больных с искусственными клапанами сердца

	Механический искусственный клапан			Биологический искусственный клапан		
	варфарин МНО 2–3	варфарин МНО 2,5–3,5	аспирин 70–100 мг	варфарин МНО 2–3	варфарин МНО 2,5–3,5	аспирин 70–100 мг
Первые три месяца после протезирования		+	+		+	+
После трех месяцев						
Аортальный клапан	+		+			+
Аортальный клапан + фактор риска*		+	+	+		+
Митральный клапан		+	+			+
Митральный клапан + фактор риска*		+	+		+	+

Примечание: * – факторы риска – фибрилляция предсердий, предшествующая тромбоэмболия, дисфункция левого желудочка, атриомегалия.

Таблица 7. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей и профилактики послетромбозного синдрома

Клиническое состояние	МНО	Продолжительность лечения
Острый илеофemorальный тромбоз после тромболитика и лечения гепарином	2,0–3,0	3–6 месяцев
Острый тромбоз вен голени после гепаринотерапии	2,0–3,0	до 3 месяцев
Хронический послетромбозный синдром и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	1,5–2,5	длительно
Повторяющиеся тромбозы вен или постоянный фактор риска для тромбоэмболии (особенно в молодом возрасте)*	1,5–2,5	не лимитировано

Примечание: * – установлено первичное гиперкоагуляционное состояние (дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, плазминогена, повышенная концентрация фактора VIII) или найдены антифосфолипидные антитела.

Таблица 8. Алгоритм насыщения варфарином (таблетки 2,5 мг)

1-й день	2 таблетки однократно вечером *	
2-й день	2 таблетки однократно вечером	
3-й день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. МНО через 2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. МНО через 2 дня
	МНО 2,0–3,0**	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/2 таблетки. МНО через 2 дня
5-й день	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/4 таблетки. МНО через 2 дня
	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО – 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Примечание: * – насыщающая доза может быть уменьшена в следующих случаях: 1) возраст больного свыше 70 лет; 2) содержание белка в сыворотке крови менее 60 г/л; 3) масса тела больного менее 60 кг.

** – при наличии двух последовательных значений МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0 следующее измерение следует провести через неделю, после чего при значении МНО 2,0–3,0 доза считается подобранной, и в дальнейшем МНО измеряют 1 раз в месяц.

в первом триместре, так как антикоагулянты проникают через плаценту и могут вызвать два основных вида осложнений у плода: тератогенность и кровотечение, а также эмбриопатии (при назначении варфарина в период 6–12 недель беременности). Если возникает необходимость в антитромботической терапии беременной, назначают гепарины или прямые ингибиторы тромбина. Отсутствуют абсолютные доказательства того, что с молоком матери антикоагулянты непрямого действия могут попасть в кровоток новорожденного.

Осложнения

Основная опасность назначения варфарина обусловлена развитием кровотечений, частота которых составляет от 9 до 26,5 %, из них больших – от 0,3 до 4,2 % в год. Геморрагические осложнения подразделяются на большие и малые. Признаки каждого типа кровотечений перечислены в таблице 9.

Тактика врача при развитии кровотечения у больного, принимающего варфарин, зависит от типа кровотечения, уровня антикоагуляции, а также сопутствующих заболеваний и проводимой терапии.

Взаимодействие антикоагулянтов с лекарствами и компонентами пищи. При назначении варфарина необходимо учитывать его взаимодействие с одновременно принимаемыми пациентом другими лекарственными препаратами (табл. 10) и компонентами пищи.

Федеральное управление США по контролю за продуктами и лекарствами рекомендует ежедневный прием 80 микрограмм витамина К. Поскольку витамин К способен отрицательно влиять на действие варфарина, необходимо поддерживать постоянное содержание витамина К (табл. 11).

Таблица 9. Классификация геморрагических осложнений при терапии непрямыми антикоагулянтами (S.D. Fihn, 1993)

	Фатальное	- повлекло за собой смерть больного и не могло развиваться без приема непрямым антикоагулянтов
Большие кровотечения	Жизнеугрожающее	- привело к нарушениям сердечной и дыхательной деятельности; - потребовало проведения хирургического или ангиографического вмешательства; - сопровождалось двумя из трех нижеперечисленных признаков: 1) снижением систолического АД менее 90 мм рт. ст.; 2) снижением гематокрита менее 20 %; 3) потерей не менее 3 доз крови; - привело к таким необратимым состояниям, как инфаркт миокарда, инсульт, слепота, гемоторакс
	Серьезное	- желудочно-кишечное кровотечение явное или скрытое, выявленное при эндоскопическом исследовании; - гематурия, продолжавшаяся более 2-х суток или потребовавшая проведения цистоскопии или внутривенной урографии; - кровохарканье; - кровотечение, потребовавшее переливания не менее 2-х доз крови
Малые кровотечения	Любые внутренние кровотечения, которые не потребовали госпитализации, дополнительного обследования и лечения (гематурия, геморроидальное кровотечение, подкожные гематомы, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, кровоточивость десен, кровотечение после экстракции зуба, микрогематурия, незначительное появление крови в кале)	

Нередко больные склонны применять средства народной медицины, которые могут потенцировать активность антикоагулянтов.

Подготовка больного к хирургическому вмешательству

Если возникает необходимость в плановом оперативном вмешательстве, пациенты, постоянно получающие непрямыми антикоагулянты, требуют следующей подготовки:

1. За 4 дня до операции отменяют непрямыми антикоагулянты и назначают низкомолекулярный гепарин подкожно в околопупочную область 1 раз в день без необходимости контроля АЧТВ – клексан (эноксапарин натрий) 0,2 мл или фраксипарин (надропарин кальций) 0,3 мл. При отсутствии низкомолекулярных гепаринов менее предпочтительно применение нефракционированного гепарина в обычных терапевтических дозах (как правило, 2500–5000 ЕД подкожно в околопупочную область 3–4 раза в день) под контролем АЧТВ (добиваются увеличения в 1,5–2 раза),

Таблица 10. Влияние некоторых лекарственных препаратов на эффективность антикоагулянтов непрямого действия, в зависимости от направленности действия лекарств

Действие антикоагулянтов усиливают	Действие антикоагулянтов ослабляют
Пищеварительная система	
Соли магния, жидкий парафин, циметидин	<i>Cholestyramide, Colestipol</i>
Сердечно-сосудистая система	
Амиодарон, клофибрат, декстротирокин, диазоксид, дипиридабол, этакриновая кислота, хинидин, сульфоперазон	<i>Cholestyramide</i> , холестипол, спиронолактон
Дыхательная система	
	Антигистаминные
Центральная нервная система	
Chloral hydrate, хлорпромазин, декстропропиксифен, дихлоралфенозон, Difunizal, Ticlofos sodium, мефенамовая кислота, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты	Барбитураты, карбамазепин, дихлоралфенозон, галоперидол, фенитоин, примидин
Инфекционные болезни	
Аминогликозиды, цефалоспорины, эритромицин, изониазид, метронидазол, миконазол, налидиксовая кислота, пенициллин, ампициллин, тетрациклин	Рифампицин, гризеофульвин
Эндокринная система	
Анаболические стероиды, кортикостероиды, глюкагон, метаклопрамид, тироксин, хлорпропамид, даназол, сульфонилмочевина, толбутамид	Противозачаточные средства (per os)
Онкологические и иммуносупрессивные болезни	
Циклофосфамид, меркаптопурин, тамоксифен, иммуносупрессанты, метотрексат	
Костно-мышечная система	
Аллопуринол, аспирин (салицилаты), флувфенаминовая кислота, индометацин, мефенамовая кислота, парацетамол	
(большие дозы), пироксикам, азапропазон, дифлунизал, фенклофенак, фенопрофен, фепразон, кетопрофен, сульфиндак, сульфоперазон	

- а при невозможности определения АЧТВ – под контролем времени свертывания крови (поддерживать на уровне 10–15 мин.).
- В день операции МНО не должно превышать 1,5, а при невозможности определения в лаборатории МНО – протромбиновый индекс (ПТИ) не должен быть ниже 80 %.
 - За 12–24 часа до операции гепарин отменяют и назначают через сутки после операции в тех же стандартных дозах в течение 4–7 дней.
 - При наличии высокого риска послеоперационных кровотечений (операции на паренхиматозных органах, возраст после 65 лет, манипуляции на сосудах, высокая вероятность несостоятельности швов, гипопроотеинемия, выраженная кровопотеря во время операции и т. д.) длительность терапии низкомолекулярным гепарином может быть продлена до 10–20 дней.
 - При переводе больного с гепарина на непрямые антикоагулянты одновременное применение препаратов должно продолжаться под контролем МНО (ПТИ) и АЧТВ в течение 4–5 дней до отмены гепарина.

Тактика при передозировке антикоагулянтами

Передозировка антикоагулянтами непрямого действия проявляется кровотечениями из тканей и органов. Особенно важно подчеркнуть, что кровотечение не всегда соответствует показателю МНО (ПТИ).

Основные причины передозировки:

- интенсивный курс лечения антикоагулянтами;
- клиническое состояние больного;
- продолжительность лечения;
- характер заболевания и его клиническое течение.

При передозировке антикоагулянтами и появлении признаков кровотечения необходимо:

- прекратить прием антикоагулянтов;
- если этого недостаточно, применить препараты витамина К;
- быстрый гемостатический эффект достигается инфузией свежезамороженной плазмы или концентрации факторов II, IX, X.

Тактика врача при передозировке антикоагулянтами непрямого действия приведена в таблице 12.

Нужно отметить, что антидотом антикоагулянтов непрямого действия является витамин К₁ (канавит, канакион, витакон), который циркулирует в плазме 24–36 часов и снижает чувствительность организма к антикоагулянтам на неделю и более.

В заключение следует отметить, что эффективность антикоагулянтов подтверждена в многочисленных исследованиях. Пациентам, принимающим антикоагулянты, целесообразно выдавать памятку, которая бы информировала о возможных побочных эффектах препарата, локализации возможных кровотечений, а также список лекарственных препаратов и компонентов пищи, которые взаимодействуют с антикоагулянтами. Необходим тщательный и регулярный лабораторный контроль МНО, а также соматического состояния пациентов. Назначение варфарина требует индивидуального подхода на основе стратификации риска возникновения тромбоемболий у больного, а регулярный лабораторный контроль МНО позволяют повысить безопасность терапии.

Таблица 11. Содержание витамина К в некоторых пищевых продуктах

Продукт	Витамин К (мкг/100 г)
Спаржа	144,0
Фасоль зеленая	20,0
Капуста сырая	48,2
Морковь	21,4
Цветная капуста вареная	17,1
Сельдерей	56,7
Кукуруза	0,5
Огурец	8,6
Баклажан приготовленный	2,9
Салат, ромэн или листовой	97,2
Грибы	419,3
Петрушка, 10 веточек	164,0
Горох	48,3
Перец зеленый сырой	11,0
Картофель печеный	4,0
Тыква вареная	2,0
Зеленый лук	207,0
Томаты	9,7
Репка вареная	65,0
Молоко соевое	40,0
Сыр швейцарский	30,0
Йогурт с фруктами	20,0
Желток яйца	20,0
Молоко 3 % жирности	5,0–10,0
Печень куриная	1,0–12,0

Таблица 12. Тактика при передозировке антикоагулянтами непрямого действия

МНО	Тактика врача
МНО 5,0–9,0 без кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> пропустить 1–2 приема препарата, контроль МНО, возобновление терапии при терапевтических значениях или пропустить 1 прием, витамин К внутримышечно (в/м) или внутрь; если необходима срочная коррекция, то еще в/м или внутрь витамин К 2–4 мг, если МНО сохраняет высокие значения на протяжении суток, то вводят в/м или внутрь еще 1–2,5 мг витамина К
МНО больше 9,0	<ul style="list-style-type: none"> пропустить 1 прием, витамин К в/м или внутрь 5,0 мг; если МНО сохраняет высокие значения на протяжении 24–48 часов, то повторно вводят в/м или внутрь еще 1–2,5 мг витамина К; возобновить назначение непрямым антикоагулянтам при терапевтических значениях МНО
Небольшое кровотечение (носовое, гематурия)	<ul style="list-style-type: none"> прекратить прием препарата на 1–2 дня; витамин К 0,5 мг внутривенно (не быстрее 1 мг/мин. из-за угрозы анафилаксии) или внутрь 5,0–10,0 мг.
Жизнеугрожающее кровотечение	<ul style="list-style-type: none"> прекратить прием препарата; внутривенное введение витамина К 5,0–10,0 мг, при необходимости повторить; внутривенное введение свежезамороженной плазмы (15 мл/кг) или концентрации факторов II, IX, X

Литература

1. Аркадзева Г.В., Радзевич А.Э. Клинико-гемодинамические результаты после протезирования клапанов сердца; коррекция гемостаза антикоагулянтами / Г.В. Аркадзева, А.Э. Радзевич // Росс. кардиол. журн. – 2005. – №3 (53). – С. 91–100.
2. Бойцов С.А. Мерцательная аритмия / С.А. Бойцов. – СПб.: Элби-СПб., 2001. – 335 с.
3. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Ч.1. Влияние 12-месячной терапии аценокумаром на содержание D-димера, частоту тромбоза и показатели гемодинамики ушка левого предсердия / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский и др. // Кардиол. – 2004. – №6. – С.19–25.
4. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение). Ч. 2. Эффективность и безопасность 3-летней терапии / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский и др. // Кардиол. – 2004. – №7. – С. 10–16.
5. Грибаускас П.С. Антикоагулянты непрямого действия (применение, дозирование, показания и противопоказания, лабораторный контроль, осложнения и первая помощь / П.С. Грибаускас // Укр. кардіол. журн. – 2002. – Дод.2. – С. 1–20.
6. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Антикоагулянты непрямого действия в терапевтической клинике / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко // Терапевт. арх. – 2007. – №10. – С. 91–94.
7. Панченко Е., Кропачева Е. О назначении варфарина / Е. Панченко, Е. Кропачева // Врач. – 2007. – №3. – С. 36–39.
8. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь: Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Укр. наук. т-ва кардіологів. – К., 2005. – С. 10–31.
9. Профилактика и лечение тромбоемболий после протезирования клапанов сердца. Рекомендации американских и европейских экспертов // Med. rev. – 2009. – №3 (08). – С. 10–16.
10. Сычев О.С. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий / О.С. Сычев // Укр. мед. вісн. – 2007. – №2. – С. 5–12.
11. Шубик Ю.В. Рекомендации ACC/AHA/ESC 2006 по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (комментарий) / Ю.В. Шубик // Вестн. аритмол. – 2006. – №45. – С. 86–88.
12. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // Circ. – 2006. – V.114. – P. e257–e354.
13. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologist: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons/R.O. Bonow, B.A. Carabello, C. Kanu et al.; American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologist; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons // Circ. – 2006. – V. 114, №5. – P. e84–e231.
14. Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al.; American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Thoracic Surgeons. // Circulation. – 2008. – V. 118 (15). – P. e523–e661.
15. Butchart E.G. Antithrombotic management in patient with prosthetic valves: a comparison of American and European guidelines / E.G. Butchart // Hgerat. – 2009. – V. 95. – P. 430–436.
16. Recommendations for the management of patient after heart valve surgery / E.G. Butchart, C. Gohlke-Barwolf, M.J. Antunes et al. // Eur. Heart J. – 2005. – V. 26. – P. 2463–2471.
17. Compendium of Abridged ESC Guidelines 2008. – London, 2008. – 359 p.
18. Hurst's the heart manual of cardiology / R.A. O'Rourke, V. Fuster, R. Wayne Alexander et al. – USA: The McGraw-Hill Companies, 2004. – 689 p.
19. Rockson S.G. Albers G.W. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation / S.G. Rockson, G.W. Albers // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – V. 43. – P. 929–935.
20. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th Edition / D.N. Salem, P.T. O'Gara, C. Madias; American College of Chest Physicians // Chest. – 2008. – V. 133 (Suppl.6). – 593S–629S.
21. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin M. Yasaka, K. Minematsu, H. Naritomi et al. // Thromb. Haemost. – 2003. – V.89, №2. – P. 278–283.