

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**С.В. Поветкин, О.В. Левашова, Ю.В. Лунева, А.А. Корнилов,  
И.Л. Польшакова**



**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.  
ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**



**Курск – 2019**

**УДК 615.2(075.8)**  
**ББК 52.81я73**  
**К49**

**Печатается по решению**  
**редакционно-издательского**  
**совета ФГБОУ ВО КГМУ**  
**Минздрава России**

**Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А., Польшакова И.Л.** Клиническая фармакология антитромботических средств. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием антитромботических препаратов. – Курск: КГМУ, 2019. – 193 с.

**Рецензент**

профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, д.м.н. И.А. Сараев.

Настоящая монография адресована врачам, клиническим ординаторам, студентам медицинских высших учебных заведений. В монографии в алгоритмизированной форме изложены сведения, касающиеся клинической фармакологии антитромботических препаратов, современные рекомендации по их применению в клинической практике. Содержание монографии гармонизировано с национальными и международными рекомендациями по лечению и профилактике заболеваний, требующих использования антитромботических средств.

Издание осуществлено по решению Центрального методического совета Курского государственного медицинского университета.

**ISBN**

**ББК 52.81я73**

© **Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А., Польшакова И.Л., КГМУ, 2019**

© **ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2019**

## Содержание

<b>Список сокращений</b> .....	5
<b>Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ</b> .....	7
Процесс тромбогенеза.....	7
Клиническая фармакология тромболитических препаратов.....	11
Клиническая фармакология антикоагулянтов.....	13
Антиагреганты.....	41
Гематостатические препараты.....	49
<b>Глава 2. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ССЗ</b> .....	51
<b>Глава 3. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА ST</b> .....	56
Рекомендации по антиагрегантной терапии ОКСбпST.....	56
Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпST.....	58
Рекомендации по периоперационному применению антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСбпST, нуждающихся в КШ.....	59
<b>Глава 4. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST</b> .....	61
Общие принципы антитромботической терапии в зависимости от варианта лечения ОКСпST.....	61
Тромболитическая терапия.....	68
Сопутствующая терапия.....	69
Современные рекомендации по ДАТТ у больных ИБС.....	69
<b>Глава 5. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА</b> .....	81
Основные положения действующих рекомендаций по антитромботической терапии у больных стабильной ИБС.....	81
Вторичная профилактика у больных, перенесших ОКС давностью более 12 месяцев.....	86
<b>Глава 6. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ</b> .....	89
<b>Глава 7. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ</b> .....	100
<b>Глава 8. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ТЭЛА, ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН, ТРОМБОЗ ПОДКОЖНЫХ ВЕН)</b> .....	106
1. Лечебная тактика при ВТЭО.....	109
1.1. Лечение тромбоза поверхностных (подкожных) вен нижних конечностей.....	109

1.2. Лечение постинъекционного тромбоза подкожных вен верхних конечностей.....	110
1.3. Лечебная тактика при ТГВ .....	110
1.4. Лечебная тактика при ТГВ в различных клинических случаях .....	116
1.5. Лечебная тактика при ТЭЛА.....	120
2. Профилактика ВТЭО .....	136
2.1. Способы профилактики ВТЭО .....	142
2.2. Профилактика ВТЭО у хирургических больных.....	142
2.3. Особенности профилактики ВТЭО в связи с беременностью и родами....	146
<b>Глава 9. АЛГОРИТМЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.....</b>	<b>152</b>
Общая схема выбора тактики лечения пациентов с ФП .....	152
Фибрилляция предсердий + острый коронарный синдром .....	157
Фибрилляция предсердий + острый коронарный синдром + коронарное шунтирование .....	161
Фибрилляция предсердий + острый коронарный синдром + тромболитическая терапия .....	162
Фибрилляция предсердий + хроническая ишемическая болезнь сердца .....	162
Фибрилляция предсердий + хроническая ишемическая болезнь сердца + чрескожное коронарное вмешательство (плановое).....	163
Фибрилляция предсердий + кардиоверсия.....	164
Фибрилляция предсердий + окклюзия ушка левого предсердия .....	166
Фибрилляция предсердий + артериальная гипертензия .....	167
Фибрилляция предсердий + хроническая сердечная недостаточность .....	167
Фибрилляция предсердий + активное кровотечение.....	168
Фибрилляция предсердий + транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт.....	170
Фибрилляция предсердий + геморрагический инсульт .....	172
Фибрилляция предсердий + СД.....	173
Фибрилляция предсердий + гипертрофическая кардиомиопатия.....	174
Фибрилляция предсердий + гипертиреоз .....	174
Фибрилляция предсердий + ХБП .....	174
Фибрилляция предсердий + беременность.....	175
Фибрилляция предсердий у спортсменов.....	176
Фибрилляция предсердий + оперативное вмешательство .....	176
Фибрилляция предсердий после оперативного вмешательства на сердце .....	178
Фибрилляция предсердий + радиочастотная абляция.....	178
Клапанная фибрилляция предсердий .....	181
Трепетание предсердий .....	182
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>183</b>

## Список сокращений

АВК –	антагонист витамина К
АВС –	активированное время свертывания
АГ –	артериальная гипертония
АД –	артериальное давление
АДФ –	аденозиндифосфат
АТФ –	аденозинтрифосфат
АКШ –	аорто-коронарное шунтирование
АСК –	ацетилсалициловая кислота (аспирин)
АЧТВ –	активированное частичное тромбопластиновое время
ВГН –	верхняя граница нормы
ВМК –	внутричерепное кровоизлияние
ВТТ –	внутривенная тромболитическая терапия
ВТЭ –	венозные тромбоэмболии
ВТЭО –	венозные тромбоэмболические осложнения
ДАТТ –	двойная антитромбоцитарная терапия
ЕД –	единицы действия
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
ЗАНК –	заболевание артерий нижних конечностей
ЗПА –	заболевание периферических артерий
ИБС –	ишемическая болезнь сердца
ИИ –	ишемический инсульт
ИМ –	инфаркт миокарда
ИПП –	ингибиторы протонной помпы
КА –	коронарная (ые) артерия (ии)
КК –	клиренс креатинина
КПК –	концентрат протромбинового комплекса
КТ –	компьютерная томография
КШ –	коронарное шунтирование
МЕ –	международные единицы
МНО –	международное нормализованное отношение
МРТ –	магнито-резонансная томография
НМГ –	низкомолекулярный (ые) гепарин (ы)
НОАК –	новые оральные антикоагулянты
НПВП –	нестероидные противовоспалительные препараты
НФГ –	нефракционированный гепарин
ОАК –	оральные антикоагулянты

ОДА –	опорно-двигательный аппарат
ОИМ –	острый инфаркт миокарда
ОИМбпST –	острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ОИМпST –	острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОКС –	острый коронарный синдром
ОКСбпST –	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОНМК –	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРТ –	остаточная реактивность тромбоцитов
ПТВ –	протромбиновое время
РчФСВ –	рекомбинантный человеческий фактор свертывания крови
САК –	субарахноидальное кровоизлияние
СД –	сахарный диабет
СДГ –	субдуральное кровоизлияние
СЗП –	свежезамороженная плазма
СКФ –	скорость клубочковой фильтрации
СН –	сердечная недостаточность
ССЗ –	сердечно-сосудистые заболевания
ССО –	сердечно-сосудистые осложнения
ТАП –	тканевой активатор плазминогена
ТГВ –	тромбоз глубоких вен
ТИА –	транзиторная ишемическая атака
ТЛТ –	тромболитическая терапия
ТП –	трепетание предсердий
ТЭ –	тромбоэмболия (и)
ТЭЛА –	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ –	фракция выброса левого желудочка
ФК –	функциональный класс
ФП –	фибрилляция предсердий
ФР –	фактор риска
ХБП –	хроническая болезнь почек
ХПН –	хроническая почечная недостаточность
ХСН –	хроническая сердечная недостаточность
цАМФ –	циклический аденозинмонофосфат
ЦОГ –	циклооксигеназа
ЧДД –	частота дыхательных движений
ЧКВ –	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС –	частота сердечных сокращений
ЭК –	эндотелиальные клетки
rt-РА –	рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

# **Глава 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ**

Гемостаз – это процесс, направленный на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.

Процесс гемостаза можно разделить на четыре последовательных этапа, которые частично дополняют друг друга:

1) локальная вазоконстрикция, которая ограничивает первоначальную кровопотерю и способствует накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывающей системы крови в месте повреждения сосудистой стенки;

2) адгезия и агрегация тромбоцитов, которые завершаются образованием тромбоцитарного тромба;

3) активация свертывающей системы крови, приводящая в конечном счете к образованию фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб;

4) восстановление кровотока в результате удаления из просвета сосуда тромботических масс с помощью фибринолитических механизмов.

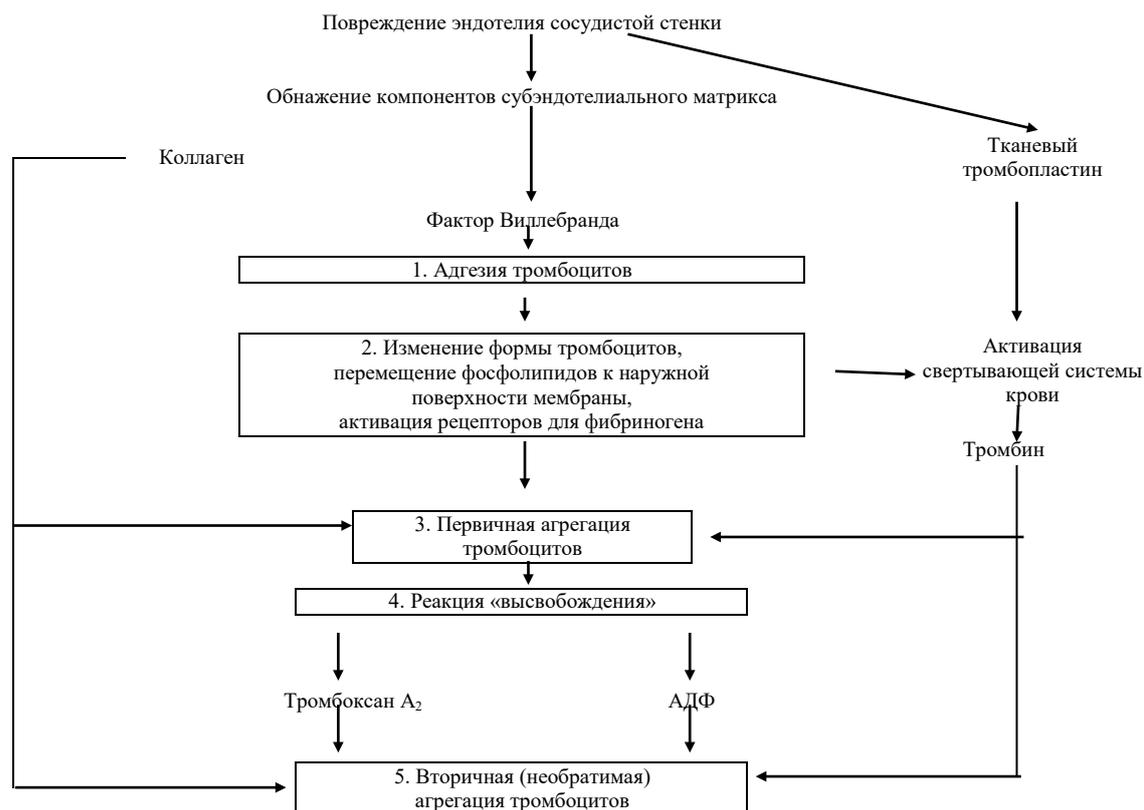
В настоящее время считается общепринятым, что тромбообразование представляет собой конечный результат сложного взаимодействия между компонентами сосудистой стенки, тромбоцитами и плазменными белками свертывающей и противосвертывающей систем крови.

## **Процесс тромбогенеза**

При повреждении эндотелиальных клеток (ЭК) образование защитных факторов нарушается, выделяется тканевой тромбопластин, который индуцирует внешний путь свертывания крови. Кроме того, в месте повреждения ЭК тромбоциты соприкасаются с компонентами субэндотелиального матрикса (в т.ч. коллагеновыми волокнами), связываются между собой, обеспечивая адгезию (прилипание) тромбоцитов к сосудистой стенке. Затем, при участии фактора

Виллебранда (в комплексе с VIII фактором) происходит изменение формы и свойств тромбоцитов, приводящие к их первичной агрегации.

Наряду с этим развивается «реакция высвобождения», т.е. из тромбоцитов секретируется АДФ, индуцирующий вторичную агрегацию. Кроме того, в тромбоцитах из арахидоновой кислоты при участии ЦОГ и тромбоксансинтетазы синтезируется тромбоксан  $A_2$ , также стимулирующий вторичную агрегацию. Каждый из перечисленных агентов (коллаген, АДФ, тромбоксан  $A_2$ , тромбин и др.) имеют на поверхности тромбоцитов специфические рецепторы, воздействие на которые в конечном итоге приводит к активации гликопротеидных комплексов Пв/Ша, которые служат рецепторами для фибриногена. Фосфолипиды активированных тромбоцитов способствуют адсорбции на своей поверхности плазменных факторов свертывания крови, ускоряют образование тромбина. Одновременно с вышеуказанным процессом идет каскад реакций свертывающей системы крови.



**Рис. 1.** Общая схема образования тромбоцитарного тромба.



МНО – нормальные показатели теста находятся в диапазоне от 0,7 до 1,3 (обычно – 0,85-1,25). При приеме АВК показатели МНО в различных клинических ситуациях составляют от 2,0 до 3,5.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) тестирует внутренний путь каскада свертывания (XII, XI, IX, VIII и X факторы).

Активированное время свертывания (АВС) исследуется посредством активации цельной крови кремнеземом. Этот тест отражает состояние главным образом внутреннего каскада и широко применяется при оценке активности гепарина.

Тромбиновое время. Определение протромбинового времени и АЧТВ включает в себя тестирование конечного этапа общего каскада свертывания. Этот тест выполняется путем добавления тромбина к плазме.

Количество и функция тромбоцитов. Количество тромбоцитов должно превышать  $100000/\text{мм}^3$ ; адгезия и агрегация тестируются по их ответу на АДФ, коллаген или тромбин.

### **Классификация ЛС, влияющих на гемостаз:**

#### **I. Антитромботические ЛС.**

1. Тромболитики.
2. Антикоагулянты.
3. Антиагреганты.

#### **II. Гемостатики.**

# Клиническая фармакология тромболитических препаратов

## Классификация тромболитических средств

- I. Активированный *in vitro* плазминоген:
  - фибринолизин.
- II. Активаторы эндогенного плазминогена.
  1. Поколение I (неселективные – в равной степени активируют плазминоген, циркулирующий в крови и связанный с фибрином):
    - стрептокиназа;
    - урокиназа.
  2. Поколение II (относительно селективные по отношению к связанному с фибрином плазминогену):
    - проурокиназа (рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа);
    - тканевой активатор плазминогена – ТАП (алтеплаза).
  3. Поколение III (селективные и высокоактивные препараты в отношении связанного с фибрином плазминогена):
    - модифицированный (рекомбинантный) ТАП (тенектеплаза).

## Механизм действия тромболитиков

Препараты напрямую или через образование комплекса с активатором плазминогена влияют на плазминоген, переводя его в плазмин, который вызывает лизис фибрина. Стрептокиназа характеризуется непрямым связыванием с плазминогеном и наличием антигенных свойств, другие препараты обладают прямым взаимодействием с плазминогеном и им не свойственны антигенные эффекты.

Показания к тромболитической терапии варьируют в зависимости от конкретного препарата. Объединенный перечень показаний представлен ниже:

1. ОИМ.
2. Массивная ТЭЛА.
3. Ишемический инсульт.
4. Периферические артериальные тромбозы.

5. Тромбоз центральных сосудов сетчатки.
6. Тромбоз вен внутренних органов, тромбоз глубоких вен конечностей.
7. Тромбозы дополнительных сосудистых шунтов (аортокоронарных и др.).
8. Тромбоз протезированных сердечных клапанов.

Противопоказания к применению тромболитиков могут различаться в зависимости от конкретного препарата. Абсолютными противопоказаниями являются:

- острое внутреннее кровотечение;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 3 месяцев, недавняя черепно-мозговая травма;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- острый панкреатит;
- подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних трех месяцев;
- желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели;
- артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен;
- новообразование с повышенным риском развития кровотечения;
- геморрагический диатез, тромбоцитопения (число тромбоцитов меньше 100 000 в 1 мм<sup>3</sup>).
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- подозрение на расслаивающую аневризму аорты;
- аллергическая реакция на препарат.

### Методы контроля тромболитической терапии

Основные методы	Рекомендуемое значение
Концентрация фибриногена	Более 1,0 г/л
Тромбиновое время	Удлинение в 2-4 раза от исходного
АЧТВ	Удлинение в 2-4 раза от исходного
Концентрация продуктов деградации фибриногена	Повышение в зависимости от дозы препарата
Концентрация плазминогена	Не менее 65%

### Побочные эффекты тромболитических средств:

- геморрагические осложнения;
- аллергические реакции;
- стойкая гипотония.

## Клиническая фармакология антикоагулянтов

### Классификация антикоагулянтов

#### 1. Прямого действия.

##### 1.1. Зависимые от антитромбина III (АТ III)

- а) селективные ингибиторы Ха и Па факторов
  - обычный нефракционированный гепарин (НФГ)
  - низкомолекулярные гепарины (НМГ)

- эноксапарин
- надропарин
- дальтепарин

- б) селективные ингибиторы Ха фактора

- фондапаринукс

- в) гепариноиды

- сулодексид

##### 1.2. Независимые от антитромбина III (прямые ингибиторы тромбина)

- бивалирудин

### 1.3. Новые пероральные антикоагулянты

#### а) прямые ингибиторы IIa фактора

- дабигатран

#### б) прямые ингибиторы Xa фактора

- ривароксабан
- апиксабан
- эдоксабан

### 2. Непрямого действия.

#### 2.1. Производные кумарина

- варфарин (кумадин)
- бисгидроксикумарол (дикумарин)
- этилбискумацетат (неодикумарин)
- аценокумарол (синкумар)

#### 2.2. Производные индандиона:

- омефин
- фениндион (фенилин)

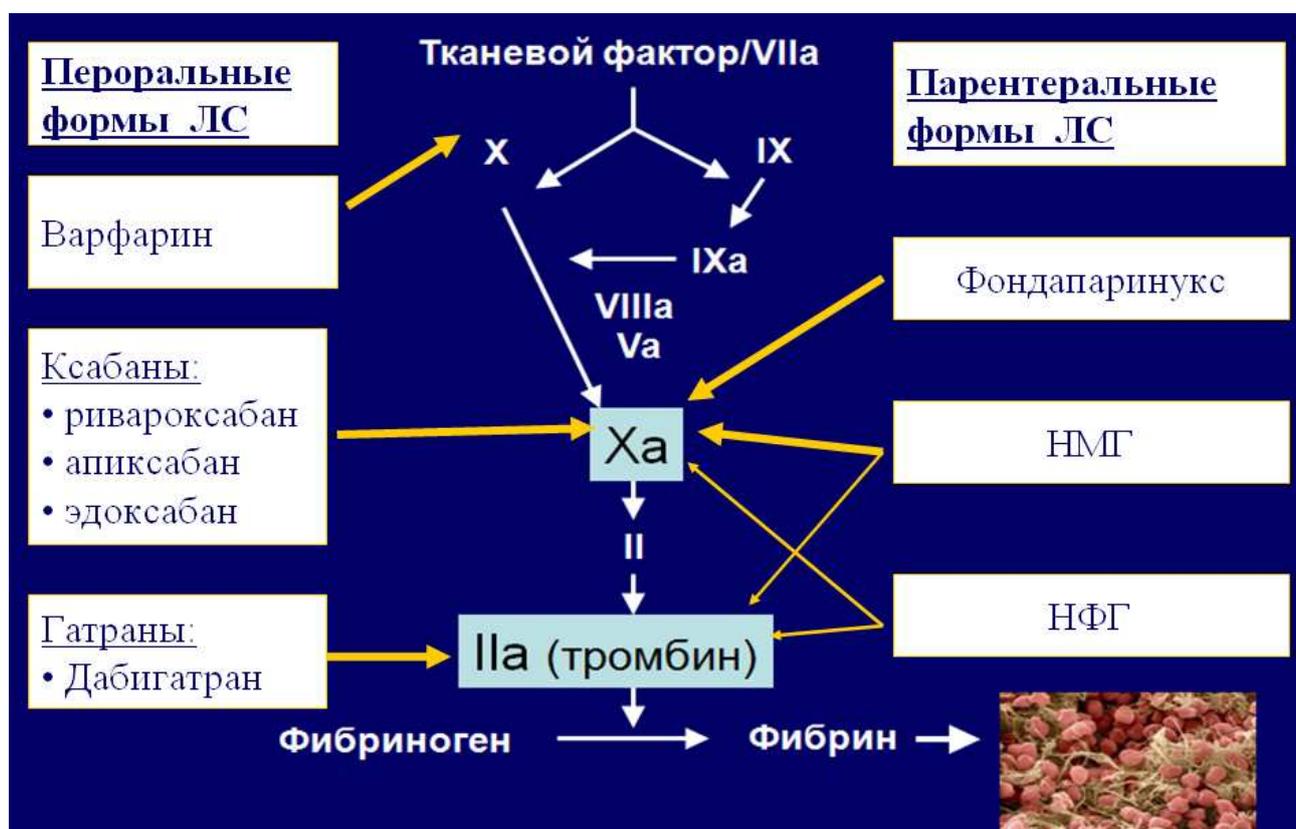


Рис. 3. Точки приложения действия различных антикоагулянтов.

## **Антикоагулянты прямого действия, зависимые от уровня антитромбина – III**

### **Нефракционированный гепарин**

Гепарин взаимодействует с АТ III (а в высоких концентрациях и с «кофактором гепарина II») и образовавшийся комплекс вызывает инактивацию тромбина (за счет связи комплекса с активным центром тромбина) и фактора Ха, причем снижение активности тромбина (фактор IIa) и фактора Ха происходит в равной степени. Вследствие вышеуказанного блокируется превращение фибриногена в фибрин.

Использование гепарина может сопровождаться рядом плеiotропных эффектов: гиполипидемическим, антипролиферативным (на гладкую мускулатуру сосудов), диуретическим, антикомплементарным, гипотензивным.

#### Основные показания к назначению гепарина в кардиологии:

- профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен) и тромбоз эмболии легочной артерии;
- профилактика и лечение тромбоз эмболических осложнений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий;
- профилактика и лечение периферических артериальных эмболий (в т.ч. ассоциированных с митральными пороками сердца);
- лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию ДВС-синдрома);
- острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);
- ОИМ с подъемом сегмента ST: при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентированием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоз эмболий;
- профилактика и лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в т.ч. при гемолитикоуремическом синдроме, гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;

- профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе.

#### Противопоказания к назначению гепарина:

- кровотечение;
- заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения, васкулит и др.);
- аневризма сосудов головного мозга;
- расслаивающаяся аневризма аорты;
- геморрагический инсульт;
- антифосфолипидный синдром;
- травма, особенно черепно-мозговая;
- эрозивно-язвенные поражения, опухоли и полипы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- подострый бактериальный эндокардит;
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- цирроз печени, сопровождающийся варикозным расширением вен пищевода;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- геморрагический инсульт;
- недавно проведенные операции на головном мозге и позвоночнике, глазах, предстательной железе, печени или желчевыводящих путях;
- состояния после пункции спинного мозга;
- пролиферативная диабетическая ретинопатия;
- заболевания, сопровождающиеся снижением времени свертывания крови;
- беременность и период грудного вскармливания;
- гиперчувствительность к гепарину.

#### Схемы гепаринотерапии:

1. Лечебные при острых состояниях:

- в/в непрерывное введение – болюс 60-70 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД), далее постоянная внутривенная инфузия гепарина с

начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (но не более 1000 ЕД/ч).

В последующем доза подбирается по АЧТВ;

- в/в прерывистое введение – 5000 ед 4-6 раз в сут.

2. Профилактические цели:

- п/к малые (10-15 тыс. ед/сут) или средние (20-30 тыс. ед/сут) дозы гепарина. Кратность введения – 4 раза в сут или 2 раза в увеличенной дозе (12000-15000 ед).

Продолжительность терапии зависит от показаний и способа применения.

Методы контроля безопасности и эффективности применения НФГ

1. АЧТВ (увеличивают в 1,5-2 раза, целевой уровень: 50-70 с).

2. Время свертывания крови (увеличивают в 2-3 раза).

Таблица 2

**Номограмма подбора дозы НФГ с использованием  
относительных изменений АЧТВ**

АЧТВ во время внутривенной инфузии	Изменение дозы, ЕД/кг·ч	Дополнительные действия	Следующее определение АЧТВ
Менее 1,2 контрольной величины	+4	Болюс 80 ЕД/кг	Через 6 ч
1,2-1,5 контрольной величины	+2	Болюс 40 ЕД/кг	Через 6 ч
1,5-2,3 контрольной величины	0	0	Через 6 ч *
2,3-3,0 контрольной величины	-2	0	Через 6 ч
Более 3,0 контрольной величины	-3	Прекращение на 1ч	Через 6 ч

*Примечание:* \* в первые 24 ч повторять каждые 6 ч. В дальнейшем, если АЧТВ не выходит за терапевтические границы, можно перейти на определение 1 раз/сут (каждое утро).

Наиболее частые побочные эффекты при применении НФГ:

- кровотечение
- тромбоцитопения
- повышение активности трансаминаз
- аллергические реакции

## Низкомолекулярные гепарины

### Отличия НМГ от НФГ:

1. Почти не влияет на инактивацию тромбина, но инактивирует фактор Ха, что более эффективно, т.к. связывание 1ед фактора Ха предотвращает образование 50 ед тромбина. Соотношение инактивации фактора Ха:Па составляет 2:1 – 4:1.
2. Длительное действие. Возможность 1-2-кратного введения в сутки.
3. Высокая (90%) биодоступность после глубокого п/к введения (у НФГ биодоступность 15-20%).
4. Монопиковая (плавная) элиминация (НФГ имеет две фазы элиминации – быструю и медленную). Основной путь выведения – почки. При ХПН  $T_{1/2}$  значительно увеличивается.
5. Низкая связь с белками плазмы, следовательно, сохранение антикоагулянтной активности даже при введении небольших доз.
6. Низкая частота развития тромбоцитопении и геморрагических осложнений.
7. Отсутствие необходимости в тщательном лабораторном контроле безопасности лечения.

### Основные показания к применению НМГ:

ОИМ, нестабильная стенокардия, лечение и профилактика венозных тромбозов, лечение ТЭЛА.

В зависимости от конкретного препарата применение в различных клинических ситуациях может различаться.

Таблица 3

### **Тактика дозирования НМГ для лечения острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда**

<b>Дальтепарин</b>	120-антиХаЕД/кг (максимально 10000 анти-ХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч.
<b>Эноксапарин</b>	1 мг/кг (100 анти-ХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч. Непосредственно перед первой подкожной инъекцией можно ввести внутривенно болюс в 30 мг (3000 анти-ХаЕД).
<b>Надропарин</b>	Внутривенно болюс 86 анти-ХаЕД/кг, сразу за этим подкожно 86 анти-ХаЕД/кг каждые 12 ч.

В зависимости от конкретной нозологии схемы фармакотерапии НМГ отличаются.

Побочные эффекты, противопоказания к применению НМГ такие же, как при терапии НФГ.

### **Селективные ингибиторы Ха фактора (фондапаринукс)**

Основные характеристики фондапаринукса:

- селективное ингибирование Ха фактора;
- 100% биодоступность при п/к введении;
- полувыведение 17 часов, антитромботическая активность 24 часа;
- не связывается с другими протеинами плазмы (кроме АТ III);
- предсказуемый антикоагулянтный ответ;
- нет необходимости в лабораторном мониторинге;
- 2,5 мг п/к однократно в день, без учета массы тела.

При ОКС фондапаринукс может служить альтернативой НМГ (эноксапарину) или НФГ, особенно у больных с высоким риском геморрагических осложнений или наличии гепарининдуцированной тромбоцитопении.

### **Гепариноиды**

Гликозаминогликаны с высоким содержанием индуровой кислоты, обладающие антикоагулянтным действием: гепарана сульфат; дерматана сульфат (и препараты, содержащие их в своем составе).

### Сулодексид

Состоит из быстрой фракции гепарина (80%) и дерматана (20%). Быстрая фракция обладает выраженной антитромботической активностью, инактивирует тромбин (IIa) и фактор Ха. Дерматан нейтрализует активность факторов свертывания при участии кофактора гепарина II.

Сулодексид эффективен как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь.

Схемы дозирования зависят от цели применения и нозологии.

В/в 600 ед/сут, внутрь 500 ед/сут.

Сулодексид имеет следующие показания к применению:

- ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного ИМ;

- нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, СД, гипертонической болезнью;
- сосудистая деменция;
- окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза;
- флебопатии, тромбозы глубоких вен;
- микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при СД (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия);
- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с АСК, а также вслед за НМГ);
- лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении.

Побочные эффекты, противопоказания такие же как у НФГ.

### **Антикоагулянты, не зависящие от антитромбина III**

**Бивалирудин** – селективный прямой обратимый ингибитор тромбина. Связывается с каталитическим участком тромбина, а также с анион-связывающим участком как свободного, так и связанного с фибрином тромбина. При внутривенном введении бивалирудин вызывает измеряемое антикоагулянтное действие уже через несколько минут. Бивалирудин не связывается с белками плазмы крови (за исключением тромбина) или с эритроцитами. Метаболизируется под действием протеаз, включая тромбин. Период полувыведения составляет 35-40 минут. Около 20% бивалирудина выводится в неизменном виде с мочой.

#### Показания к применению бивалирудина:

- в качестве антикоагулянта при проведении транслюминального коронарного вмешательства, в том числе при выполнении первичного чрескожного транслюминального коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ;

- при нестабильной стенокардии или ОИМ без повышения сегмента ST при показаниях для проведения срочного или раннего чрескожного транслюминального коронарного вмешательства.

#### Противопоказания к применению бивалирудина:

- активное кровотечение или повышенный риск кровотечения из-за врожденных или приобретенных нарушений гемостаза;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- подострый бактериальный эндокардит; почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин), в том числе у пациентов, находящихся на диализе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к бивалирудину, повышенная чувствительность к гирудину (к пиявкам).

#### Схемы терапии бивалирудином

При проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства вводят внутривенно струйно в дозе 750 мкг/кг с последующим немедленным продолжением инфузии со скоростью 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. При необходимости введение бивалирудина в этой же дозе может продолжаться еще в течение 4 ч после окончания чрескожного транслюминального коронарного вмешательства, а затем в последующие 4-12 ч – в дозе 250 мкг/кг/ч.

При нестабильной стенокардии или ОИМ без повышения сегмента ST бивалирудин вводят внутривенно струйно в дозе 100 мкг/кг с последующей немедленной инфузией в дозе 250 мкг/кг/ч в течение не более 72 ч.

Бивалирудин можно вводить через 30 минут после окончания внутривенной инфузии НФГ или через 8 ч после подкожной инъекции НМГ.

Побочные эффекты бивалирудина схожи с таковыми гепарина. Известного антидота в отношении бивалирудина не существует, но его эффект быстро исчезает (период полувыведения составляет 35-40 минут).

## Новые пероральные антикоагулянты Прямые ингибиторы IIa фактора

### Дабигатрана этексилат

#### Фармакокинетика и фармакодинамика

После перорального введения максимальная концентрация дабигатрана этексилата ( $C_{max}$ ) достигается в течение 0,5-2 ч. Абсолютная биодоступность дабигатрана после его приема внутрь составляет около 6,5%. При использовании дабигатрана этексилата без специальной капсульной оболочки, изготовленной из гипромеллозы, биодоступность при приеме внутрь может увеличиваться примерно в 1,8 раза по сравнению с лекарственной формой в капсулах. Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения  $C_{max}$  возрастает на 2 ч.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч. В случае нарушений функции почек  $T_{1/2}$  удлиняется. Дабигатран обладает низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%), она не зависит от концентрации препарата. После приема внутрь в процессе гидролиза под влиянием эстеразы дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является основным активным метаболитом в плазме крови. Дабигатран выводится в неизменном виде, преимущественно почками (85%), и только 6% – через ЖКТ. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта.

Дабигатран удлиняет АЧТВ, экариновое время свертывания (ЭВС) и тромбиновое время (ТВ).

#### Показания к применению:

- профилактика венозных тромбоемболий у больных после ортопедических операций;
- профилактика инсульта, системных тромбоемболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.

#### Противопоказания:

- известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ;

- тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин);
- активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии;
- одновременное назначение кетоконазола для системного применения;
- нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

#### Способ применения и дозы

Капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день, независимо от времени приема пищи, запивая водой. Не следует вскрывать капсулу.

#### *Применение у взрослых*

***Профилактика венозных тромбозов (ВТЭ) у больных после ортопедических операций:***

рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз в сутки (2 капсулы по 110 мг).

***Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий:***

рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (1 капсула по 150 мг 2 раза в день). Терапия должна продолжаться пожизненно.

#### ***Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений***

***Профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.***

Присутствие таких факторов, как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения. У пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению

врача, возможно снижение суточной дозы препарата до 220 мг (прием 1 капсулы 110 мг 2 раза в сутки).

#### *Кардиоверсия*

*Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.* Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии дабигатраном.

#### *Пропущенная доза*

*Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций.* Рекомендуется принять обычную суточную дозу дабигатрана в обычное время на следующий день. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

*Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.* Пропущенную дозу дабигатрана можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

#### Побочное действие:

кровотечения различной локализации, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, гастроэзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, дисфагия, анемия, тромбоцитопения, повышение активности «печеночных» трансаминаз, нарушение функции печени, гипербилирубинемия.

#### Передозировка:

при передозировке дабигатрана возможно использование концентратов активированного протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa или концентратов II, IX или X факторов свертывания. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие эффективность этих средств, однако специальных клинических исследований не проводилось.

Специфическим антидотом дабигатрана является **идаруцизумаб**, представляющий собой фрагмент человеческого моноклонального

**Прадакса®**  
дабигатрана этексилат

**Праксбайнд®**  
идаруцизумаб

## ВАШ ВЫБОР — ЕЕ БУДУЩЕЕ!



ПРАДАКСА® —  
ниже риск больших  
кровотечений<sup>1,2\*</sup>



ПРАДАКСА® —  
единственный НОАК,  
имеющий свой  
специфический  
антагонист<sup>3-5\*\*</sup>



\* У пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с варфарином при выборе дозы в соответствии с инструкцией.  
\*\* Разработанный специально для конкретного НОАК и действующий только в отношении него

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (PRADAXA®).** МНН: дабигатран этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, аписаксан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день (в зависимости от показания) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто ( $\geq 1/100$ , <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °С. Не помещайте капсулы в таблетницы и органайзеры для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистере). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд.** Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав на 1 флакон:** действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г; **Фармакотерапевтическая группа:** антидоты. **Код АТХ:** V03AB37. **Показания к применению.** Препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **С осторожностью,** наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол); тромбозы; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД у беременных женщин отсутствуют. Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют. Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5 – 10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбоиновое время (rTV) и экариновое время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (25°C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света. При комнатной температуре вне флакона идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антиромботической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антиромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антиромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие.** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 123 пациентов в продолжающемся исследовании III фазы, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развилось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или инвазивная процедура. Побочные реакции не выявлены. **Особые указания.** **Гиперчувствительность.** Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактические реакции) к идаруцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть незамедлительно прекращено и следует назначить соответствующую терапию. **Наследственная непереносимость фруктозы.** Рекомендуемая доза препарата содержит 4 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипогликемии, гипофосфатемии, метаболическим ацидозом, повышением уровня мочевой кислоты, острой почечной недостаточностью с исключением экскреторной и синтетической функций почек и смертью. Таким образом, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения. **Тромбозы/тромбозы.** Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, предрасполагающее к развитию тромбозов/тромбозов. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбозов необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения. **Почечная недостаточность.** Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. Общий клиренс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизумаба. **Условия хранения.** Хранить при температуре 2-8°C в картонной пачке для защиты от света. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не применять после истечения срока годности. **Условия отпуска,** Отпускают по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3, Телефон (495) 5445044, Факс (495) 5445620, www.boehringer-ingelheim.ru, Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм», Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3, Тел.: +7 495 544 50 44, Электронная почта: PV\_Local\_Russia@boehringer-ingelheim.com  
Литература: 1. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933-942. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг - ЛСП-007065/09; 150 мг - ЛП-000872, 3. Pollack C et al; N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):431-441. 4. Eikelboom et al; British Journal of Anaesthesia; 2018; 10.1016/j.bja.2017.11.082, 5. Raval et al; Circulation. 2017;135:e604-e633

антитела (Fab), связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана к тромбину примерно в 300 раз. Комплекс идаруцизумаб–дабигатран характеризуется высокой скоростью образования и крайне низкой скоростью распада, таким образом, он является очень стабильным. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с дабигатраном и его метаболитами и нейтрализует их антикоагулянтный эффект. Непосредственно после назначения идаруцизумаба уровень несвязанного дабигатрана в плазме снижается более чем на 99%, до значений, не указывающих на антикоагулянтную активность. Прием дабигатрана сопровождается изменением маркеров коагуляции, в частности, увеличением разведенного тромбинового времени, тромбинового времени, АЧТВ и экаринового времени свертывания, что позволяет приблизительно оценивать антикоагулянтную активность. Нормальные показатели после назначения идаруцизумаба означают, что действие антикоагулянта прекращено.

#### Методы контроля безопасности применения дабигатрана

1. АЧТВ – увеличение более 2-2,5 ВГН (первые 12 ч после приема препарата) или более 2 ВГН (более 12 ч после приема препарата) – предполагает повышенный риск кровотечения.
2. Тромбиновое время в разведении (Hemoclot (dTT) – тромбиновый тест в разведении) – более 200 нг/мл или более 65 с на протяжении периода эффективной концентрации препарата в крови – предполагает повышенный риск кровотечения.
3. Экариновое время свертывания крови – более 3 ВГН на протяжении периода эффективной концентрации препарата в крови – предполагает повышенный риск кровотечения.

## Прямые ингибиторы Ха фактора

### Ривароксабан

#### Фармакодинамика

Ривароксабан оказывает дозозависимое ингибирование фактора Ха и дозозависимое влияние на протромбиновое время (ПВ), значения которого хорошо коррелируют с концентрациями препарата в плазме, если для анализа используется набор *Neoplastin*<sup>®</sup> (ПВ следует измерять в секундах).

#### Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема в дозе 10 мг высокая (80-100%). При приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%, а при приеме препарата во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.  $C_{max}$  достигается через 2-4 ч после приема таблетки. В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы. При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом.  $T_{1/2}$  ривароксабана составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов и от 11 до 13 ч – у пожилых пациентов.

#### Показания зависят от используемой дозы препарата:

15-20 мг – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день; для пациентов с нарушением функции почек (Cl креатинина 49-30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз в день); лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 нед с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА).

10 мг – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.

2,5 мг – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и ИМ у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС),

протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином.

#### Противопоказания к применению ривароксабана:

- повышенная чувствительность к препарату или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений;
- почечная недостаточность ( $Cl$  креатинина  $<15$  мл/мин);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Побочные действия ривароксабана аналогичны другим антикоагулянтам.

#### Методы контроля безопасности применения ривароксабана

1. Протромбиновое время (реактив Neoplastin) – увеличение предполагает повышенный риск кровотечения.
2. Тест анти-Ха активности – количественный тест (6-239 мкг/л), нет данных о пороговых значениях для кровотечения или тромбоза.

### **Апиксабан**

#### Фармакокинетика и фармакодинамика

Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ,  $C_{max}$  достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения показателей AUC или  $C_{max}$  апиксабана.

Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью. Связь апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%. Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов. Основным путем выведения – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.  $T_{1/2}$  апиксабана составляет около 12 ч.

#### Показания к применению апиксабана

- профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсульта и системной тромбоземболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания к применению апиксабана – аналогичны таковым у ривароксабана. Побочные действия апиксабана – аналогичны другим антикоагулянтам.

#### Методы контроля безопасности применения апиксабана

1. Протромбиновое время (реактив *Triniclot* PT Excel S) – увеличение предполагает повышенный риск кровотечения.
2. Тест анти-Ха активности – количественный тест (1,4-4,8 Ед/мл), нет данных о пороговых значениях для кровотечения или тромбоза.

#### Схемы дозирования апиксабана

*Внутрь*, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой.

*У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:* по 1 табл. 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая

длительность терапии составляет 32-38 дней, коленного сустава – 10-14 дней.

*У пациентов с фибрилляцией предсердий:* по 1 табл. 5 мг 2 раза в сутки.

Дозу препарата рекомендовано уменьшить до 2,5 мг (таблетка 2,5 мг) 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 133$  мкмоль/л.

*Лечение ТГВ, ТЭЛА.* По 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем – 5 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии определяется наличием и обратимостью факторов, предрасполагающих к рецидивированию, составляя, как минимум, 3 мес.

*Профилактика рецидивов ТГВ, ТЭЛА.* По 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 мес. лечения ТГВ или ТЭЛА.

### **Эдоксабан**

Эдоксабан ингибирует свободный фактор Ха и активность протромбиназы, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином.

#### Фармакокинетика и фармакодинамика

После перорального введения пиковые фармакодинамические эффекты наблюдаются в течение 1-2 часов. Абсолютная биодоступность составляет 62%. Пища не влияет на общую системную экспозицию эдоксабана. Равновесная концентрация достигается в течение 3 дней. Неизменный эдоксабан является преобладающим соединением в плазме. Эдоксабан в основном выводится в виде неизменного препарата с мочей. Период полувыведения эдоксабана после перорального приема составляет от 10 до 14 часов.

Эдоксабан увеличивает протромбиновое время и АЧТВ. Однако изменения, наблюдаемые в данных тестах, при ожидаемой терапевтической дозе малы, подвержены высокой степени изменчивости и не подходят для мониторинга антикоагулянтного эффекта эдоксабана.

#### Показания к применению:

- для снижения риска инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий;

- для лечения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии после 5-10 дней начальной терапии парентеральным антикоагулянтом.

Противопоказания к применению эдоксабана – аналогичны таковым у ривароксабана.

Побочные действия эдоксабана – аналогичны другим антикоагулянтам.

Схемы дозирования эдоксабана.

Рекомендуемая доза эдоксабана составляет 60 мг внутрь один раз в день. У пациентов с КК 15-50 мл/мин рекомендуемая доза эдоксабана 30 мг один раз в день.

Таблица 4

**Общие принципы лечения тяжелого кровотечения на фоне приема НОАК**

Препараты	Мероприятия
Дабигатран	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если прием препарата 1-2 ч назад – активированный уголь (30-50 г).</li> <li>• Свежзамороженная плазма.</li> <li>• Можно рассмотреть применение транексамовой кислоты в/в струйно 15-30 мг/кг, затем при необходимости – в/в инфузия со скоростью 1 мг/кг/ч.</li> <li>• В отдельных случаях (коагулопатия или тромбопатия) возможно применение десмопрессина.</li> <li>• Гемодиализ.</li> <li>• Инфузионная терапия + петлевые диуретики (возможный объем инфузии определяется клиническим состоянием пациента).</li> <li>• Фейба (концентрат активированного протромбинового комплекса) – 50 МЕ/кг; максимально – 200 МЕ/сут (при наличии в отделении – препарат выбора по сравнению с Протромплексом).</li> <li>• Протромплекс (концентрат факторов протромбинового комплекса) 600 – 25 МЕ/кг (1-2 раза).</li> <li>• НовоСэвен/Коагил VII/Эптаког альфа (рекомбинантный фактор VIIa) – нет клинических данных, может быть использован (при отсутствии Фейба/Протромплекс) в дозе 90 мкг/кг.</li> </ul>

<p>Ривароксабан Апиксабан</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если прием препарата 1-2 ч назад – активированный уголь (30-50 г).</li> <li>• Свежезамороженная плазма.</li> <li>• Возможно применение транексамовой кислоты в/в струйно 15-30 мг/кг, в дальнейшем при необходимости – в/в инфузия со скоростью 1 мг/кг/ч.</li> </ul> <p>В отдельных случаях (коагулопатия или тромбопатия) возможно применение десмопрессина.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фейба – 50 МЕ/кг; максимально – 200 МЕ/сут (при наличии в отделении – препарат выбора по сравнению с Протромплексом).</li> <li>• Протромплекс 600 – 25 МЕ/кг (1-2 раза).</li> <li>• НовоСэвен/Коагил VII /Эптаког альфа – нет клинических данных, может быть использован (при отсутствии Фейба/Протромплекс) в дозе 90 мкг/кг.</li> </ul>
-----------------------------------	--

### Общие правила смены ОАК, переход с парентеральных антикоагулянтов на ОАК

При переходе с АВК на НОАК первая доза НОАК может быть принята в этот же день или на следующий при снижении МНО до 2,0-2,5 (формально, согласно инструкциям к препаратам, ривароксабан может быть назначен при МНО  $\leq 3,0$ , эдоксабан – при МНО  $\leq 2,5$ , апиксабан и дабигатран – при МНО  $\leq 2,0$ ).

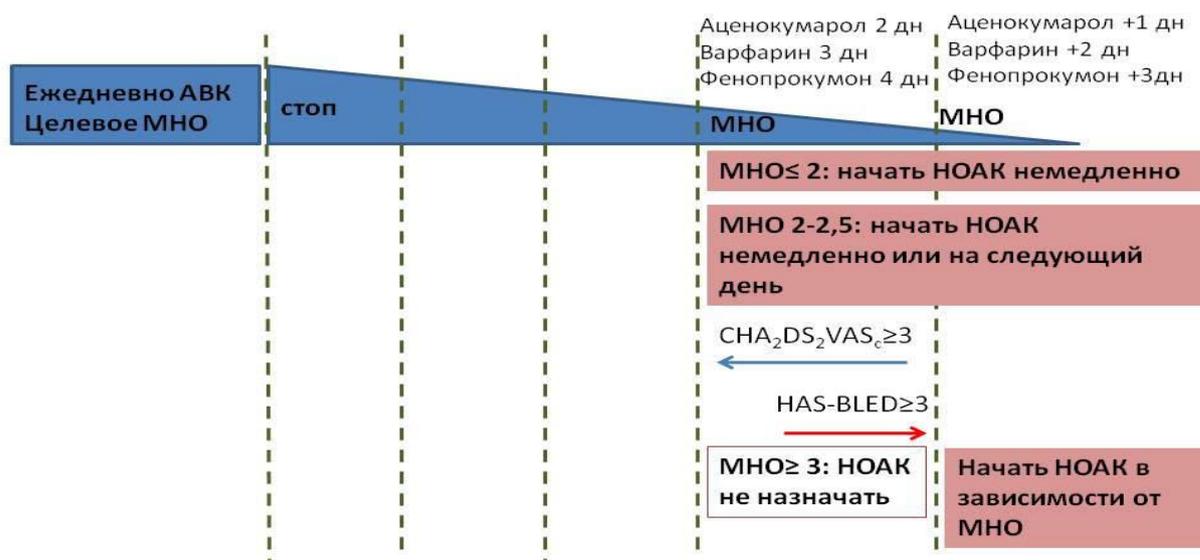


Рис. 4. Схема перехода с АВК на НОАК.

Переход с приема НОАК на АВК из-за медленного наступления действия АВК может занять 5-10 дней с различными индивидуальными вариациями. При этом в течение определенного периода времени, необходимого для достижения терапевтического диапазона МНО, НОАК принимаются одновременно с АВК.



**Рис. 5.** Схема перехода с НОАК на АВК.

Поскольку НОАК могут увеличивать МНО (особенно блокаторы Ха-фактора), в период их совместного приема важно соблюдать следующие правила:

- измерение МНО осуществлять непосредственно перед очередным приемом НОАК;
- отмена НОАК возможна не ранее, чем через 5 суток после начала приема АВК, когда два дня подряд МНО будет как минимум на нижней границе целевого диапазона (2,0);
- через 24 часа после последнего приема НОАК необходимо определить МНО (и при необходимости скорректировать дозу АВК).

Переход с приема одного препарата НОАК на другой из этой группы может быть осуществлен одномоментно: в соответствующее время больной принимает другой НОАК.

Переход с терапии НФГ на прием НОАК может быть осуществлен при прекращении внутривенной инфузии НФГ, период полувыведения

которого составляет 2 часа. Определенную осторожность следует проявлять у больных с нарушенной функцией почек, у которых период прекращения действия НФГ может быть более длительным.

При переходе с терапии НМГ на терапию НОАК по времени первый прием НОАК должен совпадать с временем запланированного следующего введения НМГ.

При переходе с НФГ или НМГ на АВК следует продолжать совместное использование препаратов до достижения значений МНО как минимум на нижней границе целевого диапазона (2,0) при двух последовательных определениях с интервалом примерно 24 часа (2 дня подряд). В любом случае совместная терапия гепарином и АВК должна продолжаться не менее 5 суток.

## **Антикоагулянты непрямого действия**

### Фармакологические свойства антикоагулянтов непрямого действия

Препараты этой группы блокируют печеночный синтез витамина К, необходимого для синтеза в печени факторов свертывания крови. Из антагонистов витамина К (АВК) предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике, обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме.

После приема внутрь варфарин быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Максимальные концентрации препарата в плазме крови у здоровых лиц обнаруживаются через 60-90 мин. Обычно  $T_{1/2}$  колеблется от 36 до 44 ч. Варфарин почти полностью находится в связанном белками плазмы состоянии, и лишь 1-3% свободного варфарина оказывают влияние на превращения витамина К в печени.

Производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда.

Общие свойства не прямых антикоагулянтов: наличие латентного периода до 12-24 час, максимум действия 24-48 час, характерно наличие кумулятивной способности, гипокоагулирующий эффект сохраняется в течение 2-5 дней после отмены препарата.

**Схема подбора дозы варфарина**

Сутки	МНО	Доза варфарина, мг
1	-	5
2	-	5
3	<1,5	10
	1,5-1,9	5
	2,0-3,0	2,5
	>3,0	0
4	<1,5	10
	1,5-1,9	7,5
	2,0-3,0	5
	>3,0	0
5	<2,0	10
	2,0-3,0	5
	>3,0	0
6	<1,5	12,5
	1,5-1,9	10
	2,0-3,0	7,5
	>3,0	0

При обнаружении субтерапевтического уровня МНО у больных, длительно получающих антикоагулянты непрямого действия, обычно можно ограничиться увеличением общей дозы за неделю на 10-20% и более частым определением МНО. Иногда бывает достаточно один раз принять препарат в более высокой дозе.

Чувствительность пациента к варфарину зависит от фармакогенетических особенностей, в частности от носительства полиморфизмов гена цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), контролирующего метаболизм варфарина в печени и гена комплекса 1 витамин К эпоксид редуктазы (VKORC1) – молекулы-мишени АВК. Рутинное генотипирование перед началом терапии варфарином не требуется. Оно может быть оправданным у пациентов с высоким риском кровотечений, начинающих лечение АВК. В этом случае следует ориентироваться на таблицу, отражающую ожидаемые величины поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1. Для расчета персональной насыщающей и поддерживающей доз

варфарина возможно использование алгоритма В.Ф. Gage, размещенного на сайте [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org).

Таблица 6

**Рекомендации по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1**

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

Таблица 7

**Алгоритм насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии**

Назначить гепарин (НФГ или НМГ) + варфарин в дозе 5 мг в течение 2-х дней	
Измерить МНО на третий день	
МНО	Действие
< 1,8	- продолжить гепарин в лечебной дозе - увеличить дозу варфарина на 1/2 таблетки - определить МНО через 1 день
1,8-2,0	- продолжить гепарин в половинной лечебной дозе - дозу варфарина не менять - определить МНО на следующий день
2,0-3,0	- отменить гепарин - дозу варфарина не менять - определить МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы АВК по стандартной схеме под контролем МНО

Методы контроля терапии непрямыми антикоагулянтами:

Основной показатель – МНО.

Побочные эффекты:

- 1) геморрагические реакции;
- 2) аллергические реакции;
- 3) токсические реакции со стороны ЖКТ;
- 4) передозировка варфарина проявляется (на раннем этапе) образованием синяков, кровоточивостью десен, гематурией, обильными носовыми кровотечениями и месячными.

### Тактика ведения пациентов при передозировке варфарина

В случае незначительного кровотечения	
Уровень МНО	Рекомендации
<5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО
5,0-9,0	Пропустить 1-2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО. ЛИБО: пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К <sub>1</sub> в дозах 1-2,5 мг перорально.
>9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К <sub>1</sub> в дозах 3,0-5,0 мг перорально.
Показана отмена препарата	
Уровень МНО	Рекомендации
5,0-9,0 – планируется операция	Прекратить прием варфарина и назначать витамин К <sub>1</sub> в дозах 2-4 мг перорально (за 24 часа до планируемой операции)
> 20,0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К <sub>1</sub> в дозах 10 мг путем медленной внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К <sub>1</sub> каждые 12 часов.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов.

### Применение варфарина перед инвазивными процедурами

Состояние	Тактика
Низкий риск кровотечений	<ul style="list-style-type: none"> <li>уменьшить дозу варфарина за 4-5 суток, поддерживая МНО во время операции 1,3-1,5. Возобновить прием варфарина после вмешательства. При необходимости в периоперационный период использовать профилактические дозы гепарина</li> <li>стоматологические процедуры могут выполняться с использованием местных гемостатических средств, без прекращения применения антикоагулянтов</li> </ul>
Низкий риск тромбоэмболических осложнений (венозные	<ul style="list-style-type: none"> <li>отменить варфарин за 4 суток до операции и дождаться возврата МНО к почти нормальным значениям. При необходимости в периоперационный</li> </ul>

эмболии > 3 мес. назад, фибрилляция предсердий без дополнительных факторов риска, двухлепестковые механические протезы клапанов сердца в аортальной позиции)	период использовать профилактические дозы гепарина. Возобновить прием варфарина после вмешательства
Промежуточный риск тромбоемболических осложнений	• отменить варфарин примерно за 4 суток до операции и дождаться возврата МНО к почти нормальным значениям. Примерно за 2 суток до операции и после нее использовать низкие (профилактические) дозы гепарина. Возобновить прием варфарина после вмешательства. Некоторым больным могут потребоваться высокие (лечебные) дозы гепарина
Высокий риск тромбоемболических осложнений (венозные эмболии <3 мес. назад, механические протезы клапанов сердца в митральной позиции шариковые или дисковые протезы клапанов)	• отменить варфарин примерно за 4 суток до операции и дождаться возврата МНО к нормальным значениям. Примерно за 2 суток до операции начать вводить высокие (лечебные) дозы гепарина. Внутривенное введение НФГ прекратить за 5 ч до операции, подкожные инъекции НФГ или НМГ – за 12-24 ч до операции. В последующем возобновить применение гепарина и начать подбирать дозу варфарина

Таблица 10

### **Взаимодействия варфарина с лекарственными средствами и пищевыми продуктами**

<b>Усиление действия варфарина</b>	<b>Ослабление действия варфарина</b>	<b>Эффект варфарина не меняется</b>
<b>Взаимодействие доказано</b>		
Амиодарон, пропafenон, пропранолол, клофибрат, сульфинпиразон, дилтиазем, фенофибрат, рыбий жир, циталопрам, триметоприм / сульфаметоксазол, эритромицин, флуконазол, изониазид, метронидазол, миконазол, омепразол, циметидин, парацетамол, фенилбутазон, лироксикам, анаболические стероиды. Алкоголь (при поражении печени),	Холестирамин, гризеофульвин, нафциллин, рифампицин, рибавирин, месалазин, меркаптопурин, барбитураты, карбамазепин, хлордиазепоксид. Продукты, содержащие большое количество витамина К (авокадо, кофе, яйца, говяжья и свиная	Метопролол, фелодипин, фондапаринукс, клопидогрел, лозартан, эноксацин, кеторолак, напроксен, низатидин, антациды, фамотидин,

манго	печень, зеленый чай, спаржа, брокколи, капуста, салат, шпинат, зеленая репа)	ранитидин, дронедазон. Алкоголь
<b>Взаимодействие вероятно</b>		
Хинидин, АСК, флувастатин, симвастатин, хлоралгидрат, левофлоксацин, декстропропексифен, дисульфидам, итраконазол, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, кларитромицин, трамадол, троглитазон, левамизол. Грейпфрутовый сок	Бозентан, кандесартан, диклоксациллин, азатиоприн, ралоксифен. Соевое молоко, мультивитаминные добавки, содержащие витамин К	Левосимендан, ибупрофен, кетоконазол
<b>Взаимодействие возможно</b>		
Ловастатин, аторвастатин, розувастатин, правастатин, орлистат, дизопирамид, атенолол, кофеин, фторурацил, ифосфамид, кетопрофен, метолазон, морацизин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, доксициклин, цефоперазон, цефтазолин, цефтриаксон, пропексифен, аллопуринол, целекоксиб, интерферон, метилпреднизолон, сулиндак, толметин, салицилаты (местно), амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин, зетимиб, флуоксетин, паклитаксел, α-токоферол > 800 МЕ/сут. Клюквенный сок, чеснок, сныть обыкновенная, померанец, эхинацея, эвкалипт, пиретрум девичий, желтокорень канадский, лакрица, лайм, мята перечная, красный клевер, валериана, черешня, лопух, гвоздика (пряность), печень трески, мать-и-мачеха, пажитник, имбирь, лук, гинкго, облепиха крушиновидная	Телмисартан, циклоспорин, тразодон, тербинафин, пропифол, женьшень, зверобой, противогриппозные вакцины, ментол. Суши с морскими водорослями, виноград	

### Показания к применению варфарина

- лечение и профилактика острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии;
- вторичная профилактика ИМ и профилактика тромбоэмболических осложнений после ИМ;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца;
- лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов;
- профилактика послеоперационных тромбозов.

Противопоказания к непрямым антикоагулянтам в основном такие же, как у НФГ.

## **Антиагреганты**

### **Классификация антиагрегантов:**

- I. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)
  - ацетилсалициловая кислота (АСК).
- II. Модуляторы системы аденилатциклаза/цАМФ
  - дипиридамол.
- III. Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов
  - A. Тиенопиридины:
    - тиклопидин;
    - клопидогрел;
    - прасугрел.
  - B. Триазолопиримидины:
    - тикагрелор.
- IV. Блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов
  - абциксимаб;
  - тирофибан;
  - эптифибатид;
  - руциромаб (монафрам).

## Ацетилсалициловая кислота

### Механизм действия.

Блокирует ЦОГ и нарушает при этом синтез тромбоксана А<sub>2</sub> (оказывает преимущественное влияние на агрегацию тромбоцитов). За счет необратимой блокады ЦОГ антиагрегантный эффект сохраняется в течение 5-7 дней после однократного приема аспирина.

### Показания к применению:

- первичная профилактика острого ИМ при наличии факторов риска (например, СД, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного ИМ;
- нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие ОИМ) и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и ее ветвей (в том числе при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и ее ветвей (в том числе при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

### Противопоказания:

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам в составе препарата или нестероидным противовоспалительным препаратам;
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- беременность (I и III триместр) и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет;

- тяжелое нарушение функции печени и почек;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Тактика дозирования: для профилактики тромботических состояний наиболее оптимальна схема малых доз – 75-150 мг/сут.

Наиболее частые побочные эффекты, характерные для всех антиагрегантов: геморрагические реакции, раздражающее действие на ЖКТ, аллергические реакции, гематотоксическое и гепатотоксическое действие.

Методы контроля (общие для антиагрегантов):

- время кровотечения;
- пробы на агрегацию тромбоцитов с АДФ и коллагеном.

### Дипиридамол

Механизм действия:

- тормозит ФДЭ, тем самым увеличивая содержание цАМФ в тромбоцитах;
- увеличивает высвобождение простациклина из ЭК;
- увеличивает содержание аденозина в крови, что приводит к стимуляции аденилатциклазы и увеличению содержания цАМФ в тромбоцитах;

Оказывает влияние и на адгезию, и на агрегацию тромбоцитов.

Дозировка: 75-225 мг/сут.

Основные показания к применению: нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, дисциркуляторная энцефалопатия, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции.

Противопоказания:

- острый ИМ;
- нестабильная стенокардия;
- распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий;

- субаортальный стеноз;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- артериальная гипотензия, коллапс;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелые нарушения сердечного ритма;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- хроническая почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- геморрагические диатезы;
- заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Побочные эффекты: раздражающее действие на ЖКТ; тромбоцитопения, кровоточивость; гипотония, брадикардия; синдром «обкрадывания» у больных с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (дискутабельное побочное действие).

### Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

Таблица 11

#### Сравнительная фармакологическая характеристика ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

Препарат	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопирин	Тиенопирин	Триазолопиримидин
Обратимость	Необратимый	Необратимый	Обратимый
Активация	Пролекарство, ограничение действия метаболизмом	Пролекарство, действие не ограничивается метаболизмом	Активное вещество
Начало эффекта	2-4 часа	30 мин	30 мин
Продолжительность действия	3-10 дней	5-10 дней	3-4 дня
Отмена до большого хирургического вмешательства	5 дней	7 дней	5 дней

## Тиенопиридины

Наиболее используемым в большинстве клинических ситуаций из группы тиенопиридинов является клопидогрел.

### Фармакодинамика

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y<sub>12</sub> рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

### Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный, так и промежуточный метаболит. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19\*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной и монголоидной расы.

### Показания к применению:

- у пациентов с ИМ (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- у пациентов с острым коронарным синдромом:
  - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК);
  - с подъемом сегмента ST (ОИМ) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с АСК);

- у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с АСК).

#### Противопоказания:

- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период кормления грудью;
- возраст до 18 лет.

#### Способ применения и дозы:

в ургентной ситуации – нагрузочная доза клопидогрела – 300 мг. Для плановой терапии – 75 мг один раз в сутки.

При низкой активности изофермента CYP2C19 (аллели генов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3) рекомендуется 600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг один раз в сутки ежедневно.

### Прасугрел

В фармакокинетическом и фармакогенетическом аспектах прасугрел имеет преимущество перед клопидогрелем, заключающееся в том, что образование активного метаболита прасугрела происходит при участии нескольких изоферментов – CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, что исключает негативное взаимодействие препарата с индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450.

#### Показания к применению:

- пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или ИМ без подъема сегмента ST, которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика;
- пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика.

В исследовании TRITON не было доказано преимущество прасугрела по влиянию на прогностические конечные точки, по сравнению с клопидогрелем, в трех подгруппах пациентов: лица, перенесшие инсульт

или ТИА в анамнезе; пациенты старше 75 лет; больные с массой тела менее 60 кг.

Противопоказания:

- установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата;
- состояния с повышенным риском кровотечения;
- преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт в анамнезе;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы;
- возраст до 18 лет;
- планируемое срочное АКШ в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

Способ применения и дозы:

принимается внутрь независимо от приема пищи. Прием прасугрела начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. У пациентов в возрасте 75 лет или старше, или с массой тела менее 60 кг прием прасугрела начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг.

Тикагрелор

Показания к применению (для дозы 180 мг/сут):

профилактика атеротромботических событий (одновременно с АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, ИМ без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или АКШ.

Показания к применению (для дозы 120 мг/сут):

профилактика (одновременно с АСК) атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ИМ в анамнезе (ИМ перенесен один год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;
- активное патологическое кровотечение;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином и пр.);
- возраст до 18 лет.

#### Способ применения и дозы:

применение препарата (вне зависимости от приема пищи) следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки.

Пациентам с ИМ в анамнезе (ИМ перенесен один год и более назад) рекомендуемая доза – 60 мг два раза в сутки. Опыт применения тикагрелора (60 мг) свыше трех лет у пациентов с ИМ в анамнезе отсутствует.

### **Блокаторы P<sub>2</sub>/P<sub>1</sub> рецепторов тромбоцитов**

#### Механизм действия.

Препараты этой группы ингибируют P<sub>2</sub>/P<sub>1</sub> рецепторы тромбоцитов, нарушая процесс связывания их с фибриновыми волокнами, тем самым тормозят агрегацию тромбоцитов.

#### Показания к применению.

Назначение блокаторов P<sub>2</sub>/P<sub>1</sub> рецепторов оптимально у больных с острым коронарным синдромом (группа высокого риска), чрескожной реваскуляризации миокарда в качестве дополнения к традиционной антитромботической терапии.

#### Основные побочные эффекты:

- кровотечение;
- аллергические реакции;
- желудочно-кишечные расстройства;
- тромбоцитопения.

#### Основные противопоказания:

- заболевания, сопровождающиеся или угрожаемые по кровотечению;
- тромбоцитопения (менее 100 тыс/мкл);

- хирургическая операция или травма;
- неконтролируемая тяжелая АГ.

Таблица 12

### Тактика дозирования препаратов при остром коронарном синдроме

<b>Абциксимаб</b>	Внутривенно болюс 0,25 мг/кг с последующей внутривенной инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12-24 ч.
<b>Руциромаб (монафрам)</b>	Внутривенно (болюсно) в течение 3-5 мин за 10-30 мин до проведения ангиопластики в дозе 0,25 мг/кг, которая разводится 10-20 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
<b>Тирофибан</b>	Внутривенная инфузия 0,4 мкг/кг/мин. в течение 30 мин., далее внутривенная инфузия 0,1 мкг/кг/мин. в течение 48-96 ч.
<b>Эптифибатид</b>	Внутривенно болюс 180 мкг/кг с последующей внутривенной инфузией 2,0 мкг/кг/мин. в течение 72-96 ч.

## Гематостатические препараты

### Классификация гематостатических препаратов:

1. Проконгулянты прямого действия (антидоты прямых антикоагулянтов):
  - протамина сульфат.
2. Проконгулянты непрямого действия (антидоты непрямых антикоагулянтов):
  - фитоменадион (конакион, витамин К<sub>1</sub>);
  - менадион (викасол, витамин К<sub>3</sub>).
3. Ингибиторы фибринолиза (антидоты тромболитиков):
  - аминокaproновая кислота;
  - аминoметилбензойная кислота;
  - транексамовая кислота.
4. Тромбоцитарные проагреганты (антидоты антиагрегантов):
  - этамзилат.

## Характеристика основных гемостатических средств

Препарат	Механизм действия	Дозировка	Побочные эффекты	Противопоказания	Показания
Протамина сульфат	Инактивирует гепарин за счет взаимодействия с ним.	1 мг препарата на 85-100 ЕД гепарина. Суточная доза 5-8 мг/кг, в/в в 2 приема. Курс до 3 дней.	Брадикардия. Гипотония. Тошнота, рвота. Аллергия.	Гипотония. Тромбоцитопения.	Передозировка гепарина. После операций на сердце и сосудах с экстракорпоральным кровообращением.
Аминокапроновая кислота	Блокирует действие активаторов пламиногена, угнетает действие плазмина, частично ингибирует кинины.	Внутрь: 5-30 г/сут в 3-6 приемов. В/в: 4-5 г в первый час, затем 1 г/час. Максимальная суточная доза 30 г.	Гипотензия. Брадикардия. Аритмии. Тошнота. Диарея.	Нарушения функции почек. Склонность к тромбозам и эмболиям.	Кровотечения при хирургических вмешательствах, тромболитической терапии. Массивные переливания консервированной крови.
Менадион	Является синтетическим аналогом витамина К, восстанавливает процесс образования в печени факторов свертывания крови.	Внутрь: 30-60 мг/сут. Парентерально: 15-30 мг/сут. (в/м).	Гиперпротромбинемия. Гипербилирубинемия.	Непереносимость препарата. Тяжелое нарушение функции печени.	Кровотечения, обусловленные дефицитом протромбина (в т.ч. индуцированные непрямыми антикоагулянтами).
Этамзилат	Активирует образование тромбопластина, нормализует проницаемость сосудистой стенки.	Внутрь: 250-500 мг 3-4 раза в день. Парентерально: 125-250 мг 3-4 раза в день.	Изжога. Головокружение. Гиперемия лица. Гипотензия. Парестезии.	Геморрагии, вызванные антикоагулянтами.	Капиллярные кровотечения.

## Глава 2. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ССЗ

В последние годы активно обсуждается проблема улучшения прогноза и риск применения АСК для первичной профилактики у больных умеренного риска ССЗ.

Наиболее четко роль АСК в первичной профилактике определена результатами мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, опубликованными в 2009 г. У 95 тыс чел с низким сердечно-сосудистым риском АСК достоверно уменьшала риск развития нефатального ИМ, но риск инсульта и СС смерти не изменялся. При этом достоверно увеличивался риск ЖКТ и внутричерепных кровотечений. Кроме того, эффективность терапии была тесно связана с категорией риска ССЗ. Суммарные данные свидетельствуют о том, что прием АСК больными низкого сердечно-сосудистого риска снижает вероятность развития ИМ, но степень снижения невелика (17-18%), кроме того, АСК не оказывает значимого влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность (снижение на 6%).

Учитывая соотношение пользы и риска от назначения АСК, на сегодняшний день нет оснований рекомендовать широкое рутинное назначение АСК лицам без явных признаков ССЗ в качестве первичной профилактики, однако для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (для расчета сердечно-сосудистого риска используются общеизвестные шкалы (SCORE, Фремингемская шкала)) применение АСК можно считать вполне оправданным (класс рекомендаций I, уровень доказательства A).

В настоящее время в меморандуме рабочей группы по тромбозу Европейского общества кардиологов (Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis) предлагается использовать АСК:

- для первичной профилактики ИМ и других атеротромботических осложнений у лиц обоего пола на основании оценки индивидуального кардиоваскулярного риска (класс рекомендаций – I, уровень доказанности – B);

- для первичной профилактики ССЗ у лиц обоего пола при уровне риска больших СС событий (смерть, ИМ, инсульт) более 2 на 100 человек/лет, что соответствует 10-летнему риску по шкале SCORE от 7% до 10% при условии, что у них нет очевидной причины, повышающей

вероятность кровотечения (ЖК кровотечения ранее, язвенная болезнь, одновременное применение других медикаментов, повышающих риск кровотечений) (класс рекомендаций – IIa, уровень доказанности – B).

В настоящее время согласно рекомендациям ЕОК (2016) и рекомендациям Российского кардиологического общества (2017) пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний прием АСК не показан из-за высокого риска кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказательства B).

Практическому врачу при решении вопроса о необходимости профилактического назначения АСК лицам без ССЗ рекомендуется в первую очередь определить риск сердечно-сосудистых осложнений, воспользовавшись шкалой SCORE. Если этот риск оказывается высоким, то необходимость в регулярном применении АСК очевидна и при отсутствии абсолютных противопоказаний АСК назначают в дозе 75-100 мг в день.

Таким образом, необходимость применения АСК в схеме первичной профилактики ИБС обусловлена общим сердечно-сосудистым риском. До назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по изменению образа жизни, прекращению курения, гликемическому контролю. Необходим контроль АД, так как для минимизации риска геморрагического мозгового инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. Научные общества, включая РМОАГ (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии), ВНОК, АНА, АСС, ESC и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета), рекомендуют использование АСК для первичной сердечно-сосудистой профилактики. Наиболее полное описание кандидатов на такое лечение содержится в рекомендациях РМОАГ: низкая доза АСК (75 мг) показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии явных сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Первичная профилактика АСК при артериальной гипертензии

- показана (75 мг/сут) для профилактики ССЗ пациентам старше 50 лет с небольшим повышением креатинина, с высоким риском ССЗ (ESC/ESH (2007));

- рекомендуется в малых дозах (75-100 мг) для профилактики ишемического инсульта. Обязательное условие – стабилизация АД (ВНОК, 2010).

#### Первичная профилактика АСК при СД

Высказываемые мнения по поводу АСК в первичной профилактике у больных СД неоднозначны. По рекомендациям ADA (2006) АСК может применяться у пациентов после 40 лет, с СД и риском сердечно-сосудистых событий при дополнительных факторах риска (артериальная гипертензия, семейный анамнез ССЗ, курение, дислипидемия, микроальбуминурия), доза – 75-162 мг/сут.

Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) предложены следующие положения:

- антитромбоцитарная терапия АСК у пациентов с СД с низким сердечно-сосудистым риском не рекомендуется;
- антитромбоцитарная терапия для первичной профилактики может быть рассмотрена у пациентов высокого риска с СД на индивидуальной основе.

Согласно рекомендациям американского общества диабетологов (2017) возможно применение аспирина для первичной профилактики у пациентов старше 50 лет и высоким риском ССО, имеющим как минимум 1 ФР (семейный анамнез ИБС, АГ, дислипидемия, курение, альбуминурия).

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2017 г. терапия АСК не показана больным СД без ССЗ.

#### Первичная профилактика АСК при ХБП

У больных с ХБП сердечно-сосудистая смертность в 10-20 раз выше, чем в общей популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск тяжелой почечной недостаточности.

В исследовании HOT было показано, что прием аспирина ассоциировался со значимым снижением риска сердечно-сосудистых событий, в том числе смерти; эта связь была особенно заметной у

пациентов с АГ и СКФ < 45 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>, при этом риск кровотечений был значительно ниже, чем положительные сердечно-сосудистые эффекты.

Согласно клиническим рекомендациям «Сердечно-сосудистый риск и ХБП», разработанным Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (2014), низкие дозы АСК показаны пациентам с контролируемой АГ и анамнезом сердечно-сосудистых осложнений, а также назначение АСК может быть рассмотрено у пациентов с АГ и сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском.

#### Первичная профилактика АСК при заболеваниях периферических сосудов

Все пациенты с бессимптомным каротидным стенозирующим атеросклерозом должны получать длительную антиагрегантную терапию.

Всем пациентам с бессимптомным периферическим атеросклерозом рекомендуется прием аспирина в дозе 75-100 мг.

#### Первичная антитромботическая профилактика ИИ и ТИА у пациентов с факторами риска ССЗ

(Национальные клинические рекомендации по ведению больных с ИИ и ТИА, 2017 г.)

- Использование АСК для профилактики всех сердечно-сосудистых событий рекомендуется для лиц, у которых 10-летний кардиоваскулярный риск, оцененный с помощью шкалы SCORE, составляет  $\geq 5\%$ ;
- АСК в небольших дозах (75-150 мг в день) может быть полезна для профилактики первого инсульта среди женщин и первого ИМ среди мужчин, у которых сердечно-сосудистый риск превышает вероятность геморрагических осложнений (I, A);
- антиагреганты не рекомендуются для профилактики первого инсульта при низком риске сердечно-сосудистых осложнений (по шкале SCORE < 5%);
- терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется для профилактики инсульта при отсутствии потенциального источника эмболических осложнений.

Обобщение данных различных рекомендаций по первичной профилактике АСК может быть представлено в виде следующей таблицы.

**Первичная профилактика с использованием АСК**

<b>Категория пациентов</b>	<b>Рекомендация по применению АСК</b>
Здоровым лицам без ССЗ	<b>нет</b>
Пациентам с СД без иных ФР	<b>нет</b>
Пациентам с АГ низкого и среднего риска	<b>нет</b>
Пациентам с АГ для вторичной профилактики	<b>да</b>
Пациентам с бессимптомным стенозом сонных артерий: >50% 30-50%	<b>да</b> <b>скорее да, чем нет</b>

Заканчивая изложение вопросов, касающихся использования АСК при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, следует подчеркнуть, что применение АСК в рекомендуемых дозах должно проводиться с учетом баланса потенциальной пользы и риска. Данный подход является основой эффективного и безопасного подхода к снижению сердечно-сосудистых заболеваний.

## Глава 3. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА ST

### Рекомендации по антиагрегантной терапии ОКСбпST

**Аспирин** назначается всем пациентам в отсутствии противопоказаний:

- рекомендована первоначальная нагрузочная доза (150-300 мг) простого аспирина (не с кишечнорастворимым покрытием) или 75-150 мг внутривенно, если невозможно пероральное введение;
- поддерживающая доза 75-100 мг/сут. длительно вне зависимости от тактики лечения (IA).

**Ингибиторы P2Y12 рецепторов** рекомендованы в дополнение к аспирину на 12 месяцев в отсутствии противопоказаний таких, как повышенный риск кровотечений (IA).

Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов на короткий период продолжительностью 3-6 месяцев после установки стентов с лекарственным покрытием может быть рассмотрено у пациентов с высоким риском кровотечения.

#### **Тикагрелор:**

- (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг дважды в сутки) рекомендован при отсутствии противопоказаний всем пациентам со средним и высоким риском ишемических событий (например, повышенные уровни тропонина) вне зависимости от тактики лечения, включая пациентов с предшествующим приемом клопидогреля (прием которого должен быть прекращен, когда начат прием тикагрелора) (IA);
- согласно европейским рекомендациям, возможно продолжение ДАТТ с использованием тикагрелора (60 мг дважды в сутки) более 1 года у пациентов с ОКСбпST на основании индивидуального ишемического профиля и риска кровотечения.

#### **Прасугрел:**

- рекомендован пациентам, которым планируется ЧКВ (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг ежедневно) (IB).

**Клопидогрел:**

- рекомендован пациентам, которые не могут получать прасугрел или тикагрелор, или кому необходима пероральная антикоагуляция (нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг ежедневно) (IV).

**Кангрелор (в РФ не зарегистрирован):**

- назначение кангрелора может быть рассмотрено у пациентов, не получавших ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов, подвергающихся ЧКВ (внутривенно 30 мг/кг болюсно и 4 мг/кг инфузией).

**Ингибиторы P<sub>2</sub>/P<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов:**

- внутривенное назначение препаратов данной группы должно быть рассмотрено во время ЧКВ для предотвращения угрожающих ситуаций или тромботических осложнений;
- назначение ингибитора P<sub>2</sub>/P<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов не рекомендовано пациентам с неизвестной анатомией коронарных артерий.

**Общие рекомендации:**

- пациентам, получающим ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов и нуждающимся в проведении несрочной крупной внесердечной операции, нужно отложить операцию на 5 дней при применении тикагрелора и клопидогреля, и на 7 дней при применении прасугрела, если это клинически осуществимо и, если пациент имеет высокий риск ишемических событий;
- в случае, если невозможно отложить не сердечное хирургическое вмешательство или при наличии осложнений в виде кровотечения, может быть рассмотрено прекращение приема ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов после 1 и 3 месяцев после ЧКВ с голометаллическими стентами и стентами с лекарственным покрытием нового поколения, соответственно;
- рекомендованы ингибиторы протонной помпы в комбинации с ДАТТ пациентам с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (анамнез по желудочно-кишечным язвам/кровотечениям, терапия антикоагулянтами, хронический прием НПВС/кортикостероидов, или наличие 2 и более следующих критериев: возраст  $\geq$  65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя).

## Рекомендации по антикоагулянтной терапии при ОКСбпST

- парентеральная антикоагуляция рекомендована во время постановки диагноза при наличии как ишемического риска, так и риска кровотечения [IB];
- фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки) рекомендован как наиболее предпочтительный по профилю безопасности и эффективности независимо от выбранной тактики лечения [IB];
- бивалирудин (0,75 мг/кг в/в болюсно с последующим введением 1,75 мг/кг/ч на протяжении 4 ч после процедуры) рекомендован как альтернатива НФГ плюс ингибиторы Пв/Ша рецепторов тромбоцитов во время ЧКВ [IA];
- НФГ 70-100 МЕ/кг в/в (50-70 МЕ/кг при сочетании с ингибиторами Пв/Ша рецепторов тромбоцитов) рекомендован пациентам, подвергшимся ЧКВ, не получающим другие антикоагулянты [IB];
- пациентам, получающим фондапаринукс (2,5 мг п/к в сутки), подвергшимся ЧКВ, разовый в/в болюс НФГ (70-85 МЕ/кг или 50-60 МЕ/кг при сочетании с ингибиторами Пв/Ша рецепторов тромбоцитов) рекомендован во время вмешательства [IB];
- эноксапарин (1 мг/кг п/к дважды в сутки) или НФГ рекомендованы, если фондапаринукс не доступен [IB];
- Эноксапарин должен быть рассмотрен как антикоагулянт для ЧКВ пациентам с предварительным подкожным применением эноксапарина [IIaB];
- дополнительный болюс НФГ под контролем АЧТВ может быть рассмотрен после начального лечения НФГ [IIbB];
- прекращение приема антикоагулянтов должно быть рассмотрено после проведения ЧКВ, если нет других показаний [IIaC];
- не рекомендуется переход между НФГ и НМГ [IIIb].

## **Предлагаемые стратегии по сокращению риска кровотечения, связанного с ЧКВ**

- доза антикоагулянтов должна корректироваться в зависимости от массы тела и почечной функции, особенно у женщин и пожилых пациентов;
- предпочтителен радиальный доступ;
- рекомендовано применение ингибиторов протонной помпы пациентам с ДАТТ и более, чем средним риском желудочно-кишечных кровотечений (гастроинтестинальные язвы/кровотечения в анамнезе, антикоагулянтная терапия, хронический прием НПВП/кортикостероидов, или наличие 2 и более следующих критериев: возраст  $\geq 65$  лет, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя);
- у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты:
  - ЧКВ проводится без прерывания приема АВК или НОАК;
  - пациентам с АВК не назначать НФГ при МНО  $> 2,5$ ;
  - пациентам, принимающим НОАК, независимо от времени последнего приема дополнительно вводится низкомолекулярный парентеральный антикоагулянт (эноксапарин 0,5 мг/кг в/в или НФГ 60 МЕ/кг);
  - аспирин показан, но следует избегать предварительного назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов;
  - ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов следует использовать только для профилактики перипроцедурных осложнений.

## **Рекомендации по периоперационному применению антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в КШ**

- рекомендованы ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов независимо от стратегии реваскуляризации в дополнение к аспирину с продолжительностью применения 12 месяцев в отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечения [IA];

- группе кардиологов (heart team) рекомендовано оценивать индивидуальные риски ишемии и кровотечения, а также определять сроки проведения КШ так же, как и ДАТТ [IC];
- рекомендовано осуществление КШ без задержки пациентам с гемодинамической нестабильностью, продолжающейся ишемией миокарда или очень высоким риском анатомии коронарных артерий, независимо от антиагрегантной терапии [IC];
- аспирин рекомендован через 6-24 ч после КШ в отсутствие продолжающегося кровотечения [IA];
- рекомендовано продолжение приема низких доз аспирина несмотря на КШ [IB];
- стабилизированным пациентам, требующим проведение КШ и находящимся на ДАТ, должно быть рассмотрено прекращение приема тикагрелора и клопидогреля за 5 дней, прасугрела за 7 дней до операции [IIaB];
- следует рассмотреть возобновление приема ингибиторов P2Y<sub>12</sub> после КШ, как только это станет безопасным [IIaC].

## Глава 4. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

### Общие принципы антитромботической терапии в зависимости от варианта лечения ОКСпST

Обобщенная схема антитромботической терапии в зависимости от варианта лечения ОКСпST может быть представлена в виде следующей таблицы (табл. 15).

Таблица 15

#### Схема антитромботической терапии в зависимости от варианта лечения ОКСпST

Вариант лечения	Антикоагулянты	Тромболитики	Антиагреганты
ТЛТ	НФГ Эноксапарин Фондапаринукс	Стрептокиназа Проурокиназа Алтеплаза Тенектеплаза	АСК Клопидогрел
ЧКВ	Бивалирудин НФГ Эноксапарин		АСК Клопидогрел Тикагрелол Прасугрел
Без реваскуляризации	НФГ Эноксапарин Фондапаринукс		АСК Клопидогрел

Более детально антитромботическая терапия при различных подходах к реперфузионному лечению ИМпST отражена в табл. 16.

Таблица 16

#### Антитромботическая терапия при различных подходах к реперфузионному лечению ИМпST

Способ реперфузионного лечения	Антитромботическое лечение
Тромболитическая терапия стрептокиназой	АСК + клопидогрел + парентеральное введение антикоагулянта:

	<p>- <i>оптимально</i>: подкожные инъекции фондапаринукса натрия или эноксапарина натрия до 8 суток, более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ;</p> <p>- <i>при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения</i>: в/в инфузия НФГ 24-48 час с подбором дозы под контролем АЧТВ или отказ от использования антикоагулянтов</p>
Тромболитическая терапия фибрин-специфичным тромболитиком	<p>АСК + клопидогрел</p> <p>+ парентеральное введение антикоагулянта:</p> <p>- <i>оптимально</i>: подкожные инъекции эноксапарина натрия до 8 суток, более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ;</p> <p>- <i>при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения</i>: в/в инфузия НФГ 24-48 час с подбором дозы под контролем АЧТВ</p>
Тромболитическая терапия проурокиназой рекомбинантной	<p>АСК + клопидогрел + в/в инфузия НФГ 24-48 час с подбором дозы под контролем АЧТВ</p>
ЧКВ вскоре после тромболитической терапии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Продолжить АСК</li> <li>2. Продолжить клопидогрел</li> </ol> <p>- в первые 24 ч от введения тромболитика, не получившим нагрузочной дозы клопидогрела, принять 300 мг</p> <p>- после 24 ч от введения тромболитика, не получившим нагрузочной дозы клопидогрела, принять 600 мг, получившим нагрузочную дозу 300 мг в первые сутки, принять еще 300 мг</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Продолжить начатое парентеральное введение того же антикоагулянта во время ЧКВ (после неосложненного ЧКВ парентеральный антикоагулянт можно отменить):</li> </ol> <p>- если начата в/в инфузия НФГ, во время процедуры использовать обычные в/в болюсы НФГ под контролем активированного времени свертывания крови;</p> <p>- если начато подкожное введение эноксапарина натрия, в пределах 8 ч после подкожной инъекции при ЧКВ дополнительных антикоагулянтов не вводить; в пределах 8-12 ч после подкожной инъекции или если была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина натрия – перед процедурой ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг; после 12 ч от</p>

	<p>последней инъекции во время ЧКВ можно использовать любой антикоагулянт;</p> <p>- если начато подкожное введение фондапаринукса натрия, во время процедуры использовать стандартные в/в болюсы НФГ</p>
Первичное ЧКВ	<p>АСК + тикагрелор или клопидогрел (при невозможности использовать тикагрелор)</p> <p>+ во время процедуры в/в инфузия бивалирудина или в/в болюс(ы) эноксапарина натрия или в/в болюс(ы) НФГ под контролем АВС (при невозможности использовать бивалирудин или эноксапарин натрия)</p> <p>± в отдельных случаях в/в введение блокатора ГП IIb/IIIa тромбоцитов</p>
Отсутствие реперфузионного лечения	<p>АСК + клопидогрел + подкожные инъекции фондапаринукса натрия до 8 суток, более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ, если нет существенно нарушенной функции почек, высокого риска кровотечения. При недоступности фондапаринукса – эноксапарин натрия.</p>

### **Комментарии по тактике применения антитромботических средств у пациентов с ИМпСТ**

#### **1. АСК.**

- Все больные с подозрением на ИМпСТ, не имеющие противопоказаний и в предыдущие несколько суток регулярно не принимавшие АСК, должны как можно быстрее принять таблетку, содержащую 250 мг действующего вещества; препарат быстрее всасывается при разжевывании;
- со следующих суток показан неограниченно долгий (пожизненный) прием АСК внутрь в дозе 75-100 мг 1 раз/сут;
- при невозможности приема АСК внутрь возможно ее в/в введение, при этом с учетом фармакологических особенностей препарата при данном способе введения может быть достаточно дозы 80-150 мг.

#### **2. Блокаторы P2Y12 рецептора тромбоцитов.**

У всех больных, не имеющих противопоказаний, независимо от проведения реперфузионной терапии (кроме случаев, когда необходима срочная операция КШ) в добавление к АСК должны использоваться блокаторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов.

## 2.1. Клопидогрел.

- Действие клопидогрела развивается медленно; для ускоренного проявления эффекта целесообразно начинать лечение как можно раньше с нагрузочной дозы;
- обычная величина нагрузочной дозы составляет 300 мг; при планирующемся первичном ЧКВ ее следует увеличить до 600 мг;
- оправданность применения нагрузочной дозы у лиц старше 75 лет, которым не предполагается проведение первичного ЧКВ, не установлена (рекомендуемая величина первой дозы клопидогрела в этих случаях – 75 мг);
- очевидно, у больных, не получающих реперфузионного лечения, можно использовать нагрузочную дозу 300 мг, хотя клинических данных для подтверждения этого мнения нет. Поддерживающая доза клопидогрела – 75 мг 1 раз/сут.

## 2.2. Тикагрелор.

- Тикагрелор показан только при планируемом первичном ЧКВ;
- перейти на прием тикагрелора (дать нагрузочную дозу) можно и у больных, получивших клопидогрел; прием тикагрелора не исключает возможность применения блокаторов P<sub>2</sub>/P<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов при выполнении ЧКВ;
- при одновременном применении АСК и тикагрелора перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами тикагрелор следует отменить за 5-7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.

## 1.3. Прасугрел.

- В настоящее время имеются данные о применении прасугрела только после предварительной КАГ, при ЧКВ со стентированием (первичной или выполняемой как минимум через 24 часа после введения фибрин-специфичного тромболитика и 48 часов после введения стрептокиназы);
- применение прасугрела у больных, получивших клопидогрел, а также догоспитальное начало приема препарата не изучены; прием прасугрела не исключает возможность применения блокаторов P<sub>2</sub>/P<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов при выполнении ЧКВ;

- при одновременном применении АСК и прасугрела перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами прасугрел следует отменить за 7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.

### **3. Блокаторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов.**

- Блокаторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов используются у больных с ИМпСТ только при ЧКВ;
- применение блокаторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов сопряжено с увеличением риска крупных кровотечений; возможно также возникновение тромбоцитопении;
- уровень гемоглобина, гематокрит и число тромбоцитов следует определить исходно через 2, 6, 12, 24 ч от начала введения препарата;
- при снижении числа тромбоцитов  $<100000$  в  $\text{мм}^3$  может потребоваться отмена антитромботической терапии,  $<50000$  в  $\text{мм}^3$  – инфузия тромбоцитарной массы.

### **4. НФГ.**

- Во время ЧКВ НФГ вводят в/в болюсом 70-100 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови (АВС) 250-350 сек; в сочетании с блокаторами Пб/Ша рецепторов тромбоцитов первый болюс 50-60 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 200-250 сек; при необходимости дополнительные болюсные введения НФГ 20 МЕ/кг; применение НФГ прекращается после успешного окончания процедуры;
- как сопровождение ТЛТ НФГ используется в течение 24-48 ч; при этом первоначально вводят в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ) и начинают постоянную в/в инфузию с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч);
- в последующем дозу НФГ подбирают, ориентируясь на значения АЧТВ, которое должно находиться в диапазоне 50-70 секунд или превышать ВГН для лаборатории конкретного лечебного учреждения в 1,5-2 раза;

- чтобы уменьшить риск серьезных кровотечений, в начале лечения важно контролировать АЧТВ достаточно часто (через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата);
- подобное краткосрочное применение НФГ уступает в эффективности более длительному подкожному введению эноксапарина и в настоящее время применяется в основном у больных с тяжелой почечной недостаточностью, высоким риском кровотечений;
- для профилактики кардиоэмболических осложнений и лечения артериальных или венозных тромбозов и ТЭ применяются те же дозы (первоначально – в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ), затем постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч);
- необходимость в антикоагулянтной терапии возникает при наличии тромба в полости левого желудочка, при предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, ФП/ТП, механических и в отдельных случаях биологических протезах клапанов сердца (если больной не продолжает принимать АВК);
- если необходимо длительное использование антикоагулянтов, через 1 неделю следует перейти на пероральный прием АВК;
- при необходимости профилактики венозных тромбозов и ТЭ рекомендуется доза 5000 ЕД 2-3 раза/сут, которую вводят во время госпитализации до прекращения постельного режима (если нет необходимости в применении более высоких доз антикоагулянтов по другим показаниям).

## 5. НМГ.

- При лечении ИМпСТ применяется эноксапарин;
- первичное ЧКВ может быть выполнено после в/в введения болюса эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг; по эффективности и безопасности этот подход как минимум не уступает использованию НФГ;
- при ТЛТ наиболее эффективно длительное (вплоть до 8-ми суток или короче при ранней выписке из стационара или успешно выполненном ЧКВ) п/к введение эноксапарина, доза которого подбирается в учетом возраста и функции почек;
- длительное применение эноксапарина при ТЛТ изучено у больных с уровнем креатинина в крови <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) для мужчин и

<2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) для женщин; если во время лечения эноксапарином возникает необходимость в ЧКВ, процедуру можно осуществлять без дополнительного введения других антикоагулянтов: в пределах 8 ч после подкожной инъекции при ЧКВ дополнительных антикоагулянтов вводить не следует; в пределах 8-12 ч после подкожной инъекции или если была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина – перед процедурой необходимо ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг;

- устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 6-8 ч после последней п/к инъекции эноксапарина и через 4 ч после в/в введения препарата;
- те же дозы (0,5 мг/кг) эноксапарина применяются для профилактики кардиоэмболических осложнений и лечения артериальных или венозных тромбозов и ТЭ (показания аналогичны НФГ);
- при необходимости профилактики венозных тромбозов и ТЭ рекомендуется доза эноксапарина 40 мг 1 раз/сут, которую вводят во время госпитализации до прекращения постельного режима (если нет необходимости в применении более высоких доз антикоагулянтов по другим показаниям);
- важным преимуществом НМГ перед НФГ является простота введения и отсутствие необходимости в регулярном коагулологическом контроле при использовании высоких (лечебных) доз.

#### **6. Фондапаринукс натрия.**

- Фондапаринукс не рекомендуется использовать при первичном ЧКВ;
- при ТЛТ наиболее эффективны длительные (вплоть до 8-и суток или короче при ранней выписке из стационара или успешно выполненном ЧКВ) п/к инъекции фондапаринукса, первая доза которого вводится в/в болюсом; доказательства пользы фондапаринукса получены при применении стрептокиназы, а также в случаях, когда реперфузионное лечение не проводится. Данный подход к лечению изучен у больных с уровнем креатинина в крови <3,0 мг/дл (265 мкмоль/л) и характеризуется низкой частотой геморрагических осложнений;
- при лечении фондапаринуксом нет необходимости в регулярном коагулологическом контроле;

- по большинству показаний вводится в дозе 2,5 мг 1 раз/сут п/к вне зависимости от МТ; противопоказан при КК <20 мл/мин;
- для профилактики тромботических осложнений при ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, во время процедуры рекомендуется в/в вводить стандартные дозы НФГ;
- фондапаринукс может применяться для профилактики и лечения венозных тромбозов и ТЭ сосудов малого круга кровообращения (при лечении тромбоза глубоких вен и ТЭЛА следует использовать более высокие дозы препарата, подобранные по МТ).

#### 7. Бивалирудин.

- Применяется при первичном ЧКВ;
- бивалирудин может также применяться у больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином;
- его использование не предполагает коагулологического контроля; при почечной недостаточности дозу следует уменьшить (при тяжелой – бивалирудин противопоказан).

### Тромболитическая терапия

ТЛТ снижает госпитальную летальность при ИМпСТ. ТЛТ следует начать на догоспитальном этапе в машине СМП. Это существенно сокращает время и значительно повышает его эффективность.

#### Схемы лечения

В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплазу) и его модификацию – тенектеплазу, модифицированную (рекомбинантную) проурокиназу (пууролаза).

Стрептокиназа вводится в/в в дозе 1500000 МЕ за 30-60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия.

Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55% случаев.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза) вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болус + инфузия». Доза препарата 1 мг/кг МТ (но не более 100 мг).

Болюс составляет 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин; общая продолжительность инфузии 1,5 часа.

Отличие тенектеплазы от алтеплазы в том, что более длительный период полувыведения из организма позволяет использовать препарат в виде однократного болюса, что особенно удобно при лечении на догоспитальном этапе. Дозировка определяется МТ больного: 30 мг при МТ<60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг; 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при МТ>90 кг.

Проурокиназа вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Болюс составляет 2000000 МЕ; последующая инфузия 6000000 МЕ в течение 30-60 мин.

### **Сопутствующая терапия**

- независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении ИМпСТ, присоединение АСК (нагрузочная доза 250 мг per os с последующим приемом 75-100 мг 1 раз в сутки) и клопидогрела (первая доза внутрь у больных не старше 75 лет – 300 мг, в остальных случаях 75 мг; поддерживающая доза 75 мг 1 раз в сутки) улучшает прогноз;
- тромболитические препараты должны сочетаться с парентеральным введением антикоагулянта;
- при использовании стрептокиназы возможно применение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ, при введении алтеплазы или тенектеплазы – только эноксапарина или НФГ, а при лечении пуrolазой – НФГ. Внутривенная инфузия НФГ осуществляется в течение 24-48 ч (инфузия может быть более длительной у больных с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или ТЭЛА).

### **Современные рекомендации по ДАТТ у больных ИБС (ESC, 2017 г.)**

В практической деятельности целесообразно учитывать данные последних рекомендаций Европейского общества кардиологов и

ассоциации кардиоторакальных хирургов по проведению ДАТТ у пациентов с различными формами ИБС. Концептуальные изменения по сравнению с предыдущими рекомендациями представлены на схеме.



**Рис. 6.** Изменения рекомендаций Европейского общества кардиологов и ассоциации кардиоторакальных хирургов по проведению ДАТТ у пациентов с различными формами ИБС.

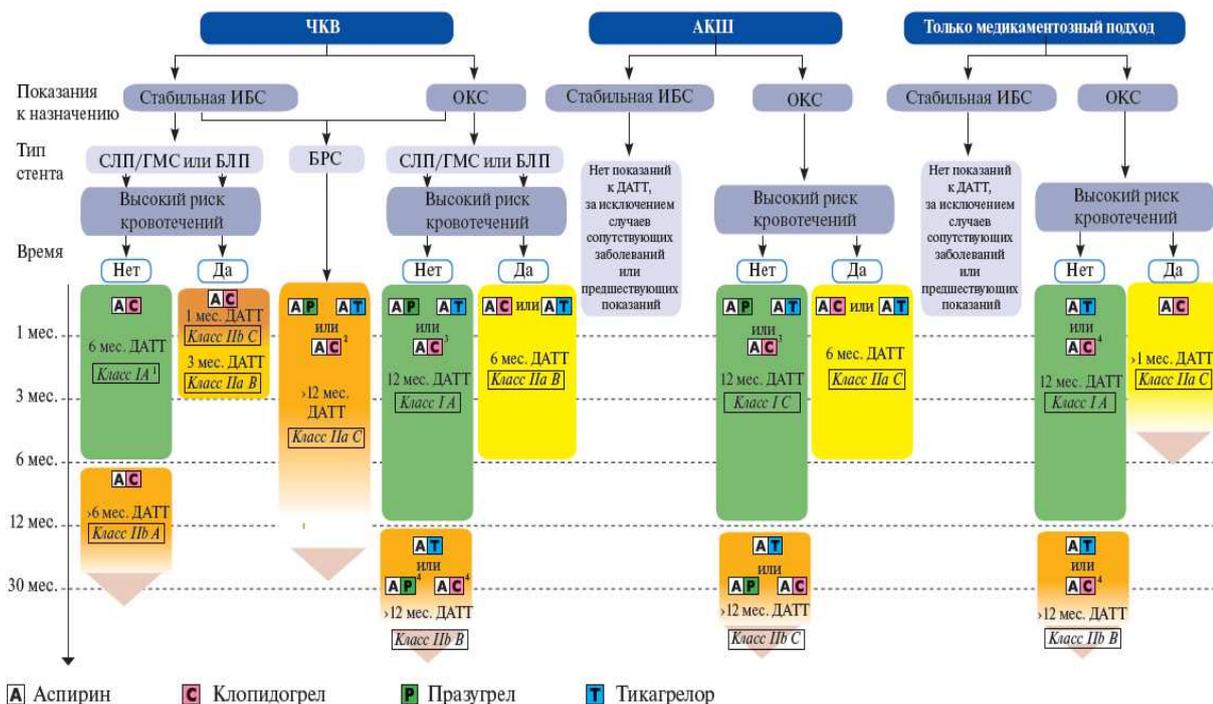
Рекомендации по выбору антиагреганта и времени начала их приема представлены в табл. 17.

Таблица 17

Рекомендации по выбору антиагреганта и времени начала их приема

Рекомендация	Класс	Уровень доказательности
В отсутствие противопоказаний тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сут) в сочетании с АСК рекомендуется назначать пациентам с ОКС независимо от первоначальной стратегии лечения, включая пациентов, ранее получавших клопидогрел (клопидогрел при этом отменяют)	I	B

<p>Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, поддерживающая доза 10 мг/сут) в сочетании с АСК рекомендован:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ранее не получавшим ингибиторы P2Y12-рецепторов пациентам с ОКСбпБТ или</li> <li>- больным с ИМнСТ, первоначально получавшим консервативное лечение, при показаниях к проведению ЧКВ, а также</li> <li>- пациентам с ИМнСТ и показаниями к немедленной катетеризации коронарных артерий, в отсутствие высокого риска опасных для жизни кровотечений или других противопоказаний.</li> </ul>	I	B
<p>Предварительная терапия ингибитором P2Y12-рецептора, как правило, рекомендована пациентам с известной коронарной анатомией при наличии решения провести ЧКВ, а также пациентам с ИМнСТ.</p>	I	A
<p>У пациентов с ОКСбпСТ, подлежащих инвазивному лечению, как можно скорее после постановки диагноза следует рассмотреть возможность назначения тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сут) или, если лечение тикагрелором невозможно, клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг, поддерживающая доза 75 мг/сут).</p>	IIa	C
<p>При высокой вероятности проведения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС можно рассмотреть возможность приема клопидогрела перед ЧКВ.</p>	IIb	C
<p>Клопидогрел (нагрузочная доза 600 мг, поддерживающая доза 75 мг/сут) в сочетании с АСК рекомендуется пациентам со стабильной ИБС, подлежащим имплантации коронарного стента, и пациентам с ОКС, которые не могут принимать прасугрел или тикагрелор, включая пациентов с внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе или показаниями к применению ОАК.</p>	I	A
<p>Клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг у пациентов в возрасте &lt;75 лет, поддерживающая доза 75 мг/сут) в сочетании с АСК рекомендуется пациентам с ИМнСТ, которым проводится тромболизис.</p>	I	A
<p>У пациентов со стабильной ИБС, подлежащих ЧКВ, вместо клопидогрела в комбинации с АСК можно использовать тикагрелор или прасугрел в комбинации с АСК с учетом ишемического и геморрагического рисков.</p>	lib	C
<p>У пациентов с ОКСбпСТ с неизвестной коронарной анатомией применение прасугрела не рекомендуется.</p>	III	B



**Рис. 7.** Алгоритм проведения ДАТТ в зависимости от клинической ситуации.

**Примечание.** ГМС — голометаллический стент, БРС — биорезорбируемый стент, БЛП - баллон с лекарственным покрытием, СЛП - стент с лекарственным покрытием.

При решении вопроса о продлении ДАТТ более 12 месяцев необходимо учитывать следующие данные: у пациентов с ИМ и высоким риском ишемических событий, которые хорошо переносят ДАТТ без развития геморрагических осложнений, продленная терапия с использованием тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК продолжительностью более 12 мес. может иметь преимущество перед лечением клопидогрелем или прасугрелем (IIb, B). Продленная ДАТТ приводила к снижению риска больших неблагоприятных СС событий по сравнению с монотерапией АСК ( $p=0,001$ ), но это преимущество достигалось за счет значительного повышения риска кровотечений ( $p=0,004$ ).

При решении вопроса о длительности ДАТТ в конкретном случае рационально определять тактику на основе ряда оценочных критериев:

1. Соотношение факторов, ассоциирующихся с повышенным риском ишемических и геморрагических осложнений (Рекомендации АНА/АСС 2016 г.)

Таблица 18

## Соотношение факторов, ассоциирующихся с повышенным риском ишемических и геморрагических осложнений

Увеличивают риск ишемических осложнений тромбоза стента (у их носителей может быть полезно продлить ДАТ)	Увеличивают риск кровотечений (их носители могут иметь преимущества более короткого курса ДАТ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пожилой возраст</li> <li>• ОКС</li> <li>• множественные предшествующие ИМ</li> <li>• тяжелая ИБС</li> <li>• СД</li> <li>• ХБП</li> <li>• ФВ ЛЖ менее 40%</li> <li>• недостаточный размер стента</li> <li>• недораскрытие стента</li> <li>• малый диаметр стента</li> <li>• большая длина стента</li> <li>• бифуркационные стенты</li> <li>• рестеноз в стенте</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кровотечение в анамнезе</li> <li>• терапия ОАК</li> <li>• женский пол</li> <li>• пожилой возраст</li> <li>• низкая масса тела</li> <li>• ХБП</li> <li>• анемия</li> <li>• постоянный прием стероидов или НПВС</li> </ul>

### 2. Использование шкал риска ишемических и геморрагических событий.

	PRECISE-DAPT*	Оценка ДАТ	
Время применения	На момент коронарного стентирования	Через 12мес от беспрецедентной ДАТТ	
Оцениваемые стратегии длительности ДАТТ	Краткосрочная ДАТТ (3-6 мес.) против Стандартной/длительной ДАТТ (12-24мес)	Стандартная ДАТТ (12 мес.) против Длительной ДАТТ (30 мес.)	
Подсчет баллов**		Возраст ≥75 -2 б. От 65 до 75 -1 б. <65 0 б. Курение +1 б. Сахарный диабет +1 б. Инфаркт миокарда при представлении +1 б. Предшеств.ЧКВ или ИМ +1 б. Паклитаксел-высвобождающий стент +1 б. Диаметр стента <3мм +1 б. ХСН или ФВ ЛЖ <30% +2 б. Стент из венозного трансплантата +2 б.	
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов	
Предлагаемый вариант решения	Сумма баллов ≥25 – Краткосрочная ДАТТ Сумма баллов <25 – Стандарт/Длит. ДАТТ	Сумма баллов ≥2 – Длительная ДАТТ Сумма баллов <2 – Стандартная ДАТТ	
Калькулятор	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>	

Рис. 8. Шкалы риска ишемических и геморрагических событий.

Актуальным вопросом является смена одного антиагреганта на другой. В РКИ изучен только один вариант замены – переход от клопидогреля к тикагрелору. Результаты исследования показали, что предшествующее лечение клопидогрелем не повлияло на эффективность и безопасность терапии тикагрелором. Другие варианты замены не изучены в исследованиях, направленных на оценку исходов, и использовать эти варианты не рекомендуется. Тем не менее, если необходимость замены одного ингибитора P2Y12-рецепторов на другой клинически обусловлена, следует придерживаться алгоритма, основанного на данных фармакодинамических исследований.

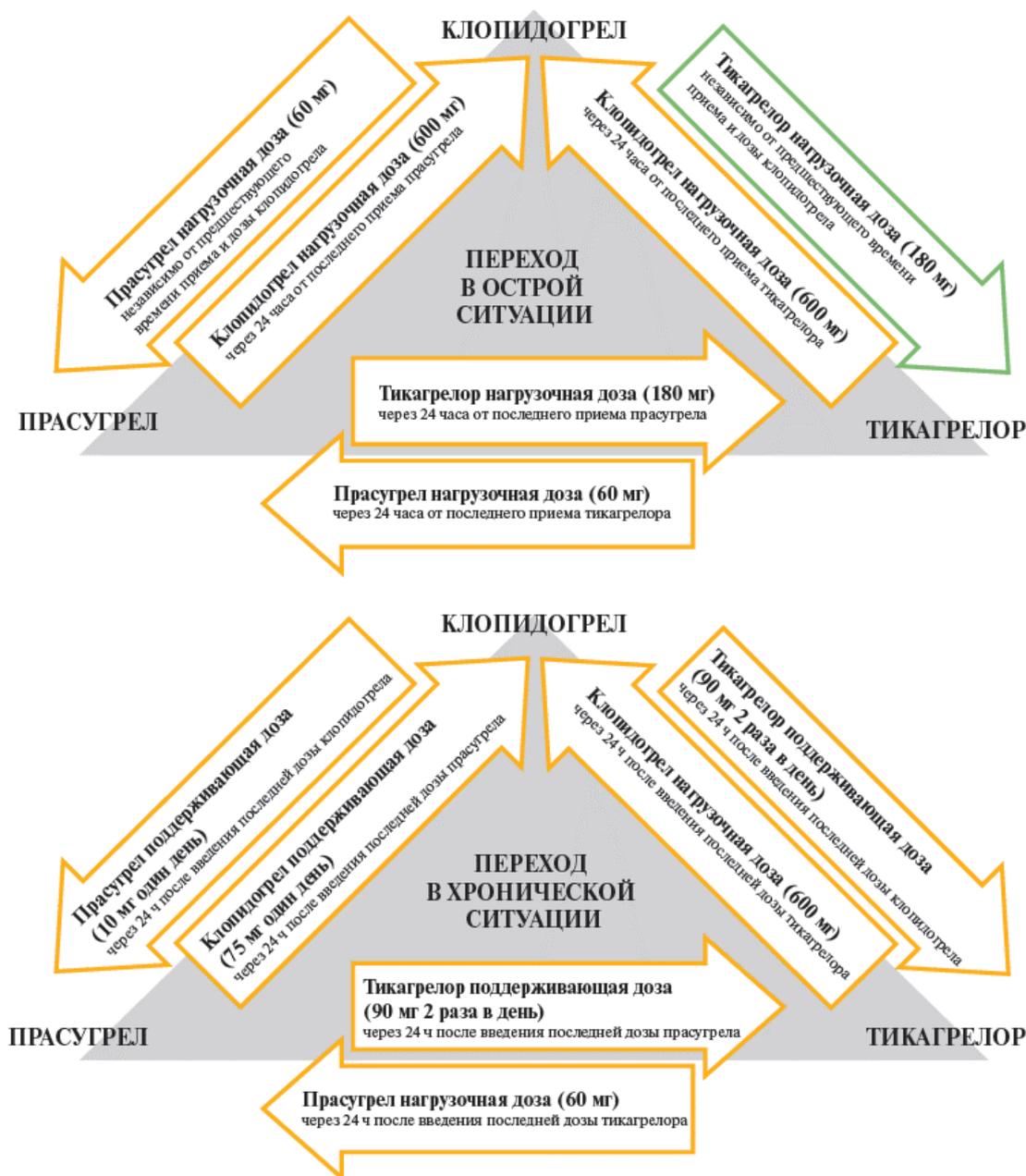


Рис. 9. Алгоритм замены одного ингибитора P2Y12-рецепторов на другой.

## **ДАТТ и пероральные антикоагулянты**

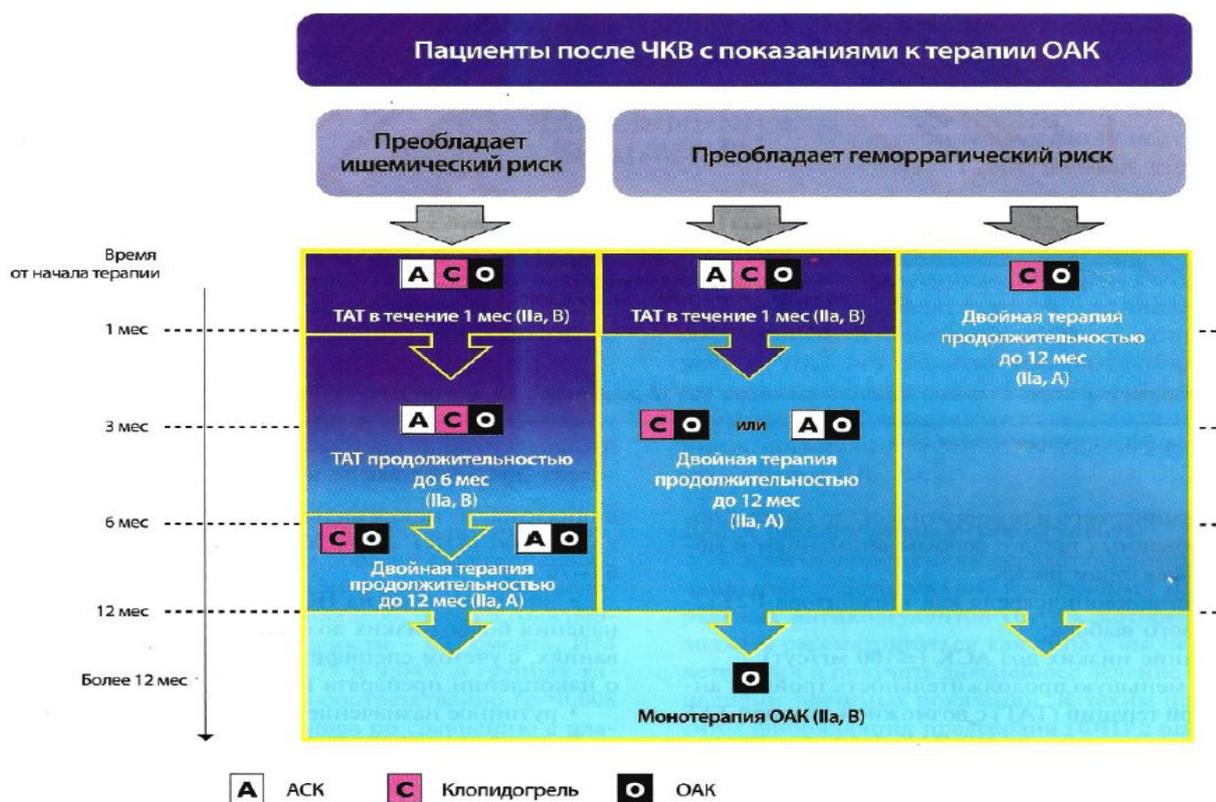
При совмещении ДАТТ с приемом ОАК после ЧКВ врач должен предпринять все возможные меры по минимизации риска осложнений, включая:

- оценку ишемического и геморрагического риска с помощью валидированных шкал с особым вниманием к модифицируемым факторам риска;
- использование низких доз АСК (<100 мг/сут);
- использование клопидогреля как ингибитора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов первого выбора;
- использование прасугреля или тикагрелора в качестве компонента ТАТ не рекомендуется;
- использование наименьшей продолжительности тройной антитромботической терапии (ТАТ) с возможной заменой ТАТ на двойную терапию комбинацией ОАК + клопидогрель;
- оценку возможности использования новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) вместо АВК;
- для пациентов на АВК – оценку возможности удержания международного нормализованного отношения (МНО) ближе к нижней границе рекомендованного диапазона и максимального увеличения времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (более 65-70%);
- для пациентов на НОАК – оценку возможности назначения более низких доз НОАК, изучавшихся в исследованиях;
- рутинное назначение ингибиторов протонной помпы.

## **Оптимизация фармакотерапии больных с ФП, перенесших ЧКВ**

Концепция заключается в повышении безопасности комплексной антитромботической (антикоагулянты + антиагреганты) терапии за счет уменьшения количества принимаемых препаратов, при сохранении эффективности вмешательства, в сравнении со стандартной схемой фармакотерапии. В указанном направлении были выполнены исследования: RE-DUAL PCI, PIONEER AF-PCI, WOEST, которые показали большую безопасность и сопоставимую эффективность терапии ОАК+ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов по сравнению со стандартной тройной терапией (АВК+АСК+ ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов

тромбоцитов). Практическое применение результатов указанных исследований отражено в схеме терапии больных с ФП, перенесших ЧКВ (рис. 10).



**Рис. 10.** Схема терапии больных с ФП, перенесших ЧКВ.

### ДАТТ и ингибиторы протонной помпы

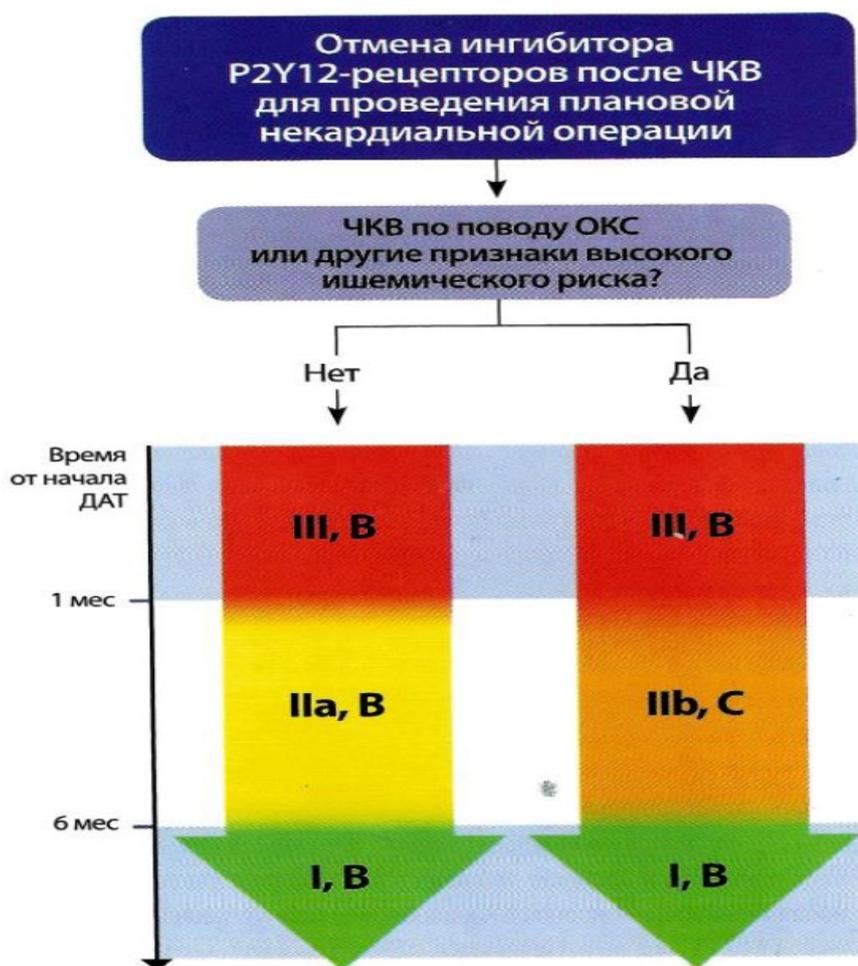
Применение ИПП включает оценку проблемы ингибирования CYP2C19, что может нарушить метаболическую активацию клопидогреля (пролекарство). Наибольшей способностью к лекарственному взаимодействию с клопидогрелем обладают омепразол и эзомепразол, наименьшей – пантопразол и рабепразол, при этом лансопразол демонстрирует промежуточную способность к подавлению активности клопидогреля. Влияние такого взаимодействия на риск ишемических осложнений было обнаружено только в наблюдательных исследованиях и не подтверждено ни в одном РКИ. В отличие от клопидогреля, ни прасугрель, ни тикагрелор не вступают во взаимодействие с ИПП. РКИ по оценке влияния ИПП на эффективность прасугреля и тикагрелора в составе ДАТТ не проводились.

Эксперты ESC рекомендуют назначать ИПП всем пациентам, получающим ДАТТ, с целью минимизации риска кровотечений из ЖКТ (I, B). Эта рекомендация существенно отличается от более ранней стратегии, согласно которой применение ИПП рекомендовалось только пациентам с высоким риском ЖКК. В рекомендациях АНА/АСС 2016 г. сохранен дифференцированный подход к назначению ИПП.

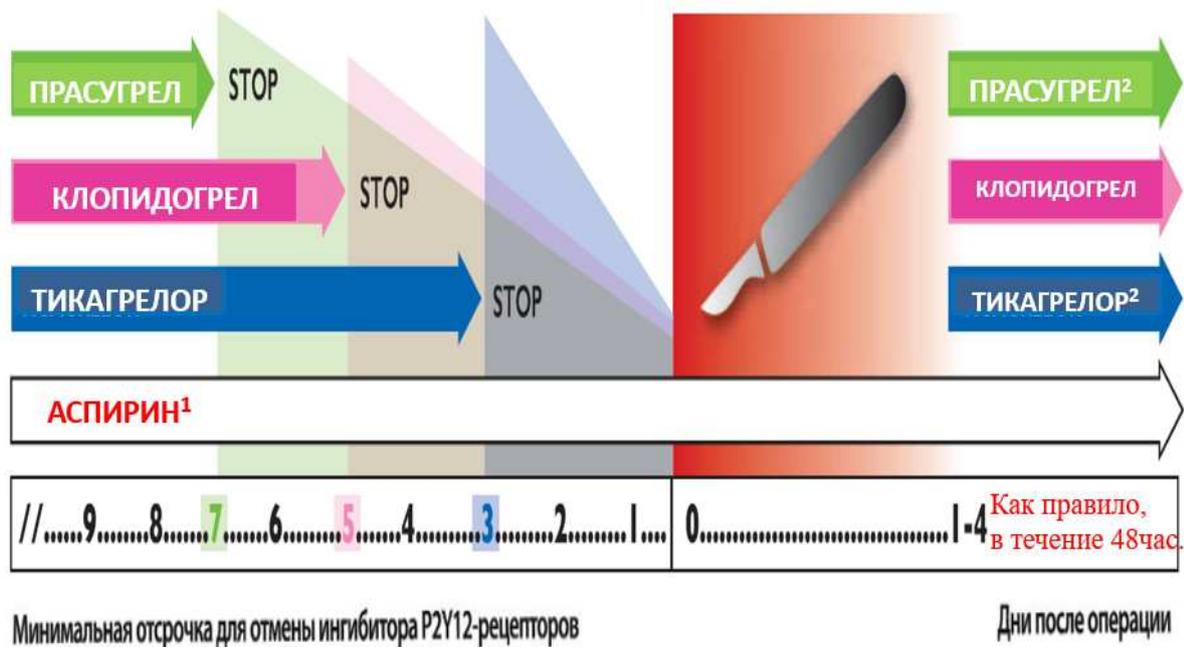
### ДАТТ и плановые некардиохирургические операции

Основываясь на результатах приведенных исследований, пациенты после ЧКВ, если хирургическое вмешательство нельзя отложить на более длительный период, должны получать непрерывную ДАТТ на протяжении как минимум 1 мес.

Оптимальные сроки проведения плановых некардиохирургических операций у больных, получающих ДАТТ после ЧКВ, приведены ниже.



**Рис. 11.** Оптимальные сроки проведения плановых некардиохирургических операций у больных, получающих ДАТ.



<sup>1</sup> Решение об отмене АСК для проведения операции принимается на индивидуальной основе на основании операционного геморрагического риска.  
<sup>2</sup> У пациентов без показаний к ОАК.

**Рис. 12.** Рекомендуемые сроки отмены и возобновления ДАТТ у пациентов с показаниями к плановому некардиохирургическому вмешательству.

Кровотечение во время ДАТТ +/- ОАК	
<p><b>НЕЗНАЧИТЕЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ</b>  Любое кровотечение, не требующее медикаментозного вмешательства или дальнейшей оценки</p>	<p><b>Тактика ДАТТ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжать ДАТТ</li> </ul>
<p>К примеру, синяки или экхимозы, саморазрешающееся носовое кровотечение, минимальные конъюнктивальные кровотечения</p>	<p><b>Тактика ОАК</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть продолжение ОАК или пропустить 1 следующую таблетку</li> </ul>
	<p><b>Общие рекомендации</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Успокоить пациента</li> <li>• Определить и объяснить пациенту возможную профилактическую стратегию</li> <li>• Обсудить значимость приверженности лечению.</li> </ul>

**Рис. 13 (начало).** Рекомендации экспертов по тактике врача в случае развития кровотечения у больного.

<p><b>СЛАБОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ</b> Любое кровотечение, требующее медицинской помощи, но не госпитализации</p>	<p><b>Тактика ДАТТ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить ДАТТ</li> <li>• Рассмотреть сокращенную ДАТТ или переключение на менее мощный ингибитор P2Y12 (т.е. с тикагрелора/прасургреля на клопидогрел, особенно, если возникает повторное кровотечение).</li> </ul>
<p>К примеру, самостоятельно не разрешающееся носовое кровотечение, небольшое конъюнктивальное кровотечение, мочеполовое или верхнее/нижнее желудочко-кишечное кровотечение без существенной потери крови, умеренное кровохарканье</p>	<p><b>Тактика ОАК</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В случае тройной терапии рассмотреть снижение до двойной терапии, преимущественно с клопидогрелем и ОАК</li> </ul>
	<p><b>Общие рекомендации</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Определить и по возможности вылечить сопутствующие состояния, связанные с кровотечением (к примеру, пептическая язва, геморроидальное сплетение, новообразование)</li> <li>• Добавить ИПП, если ранее не было назначено</li> <li>• Объяснить пациенту значимость приверженности лечению</li> </ul>
<p><b>УМЕРЕННОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ</b> Любое кровотечение, ассоциированное с кровопотерей (&gt; 3/дл Нв) и/или требующее госпитализации, гемодинамически стабильное и развивающееся постепенно</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одиночная антитромбоцитарная терапия, преимущественно ингибитором P2Y12, особенно в случае верхнего желудочно-кишечного кровотечения</li> <li>• Возобновить ДАТТ, как только станет безопасно</li> <li>• Рассмотреть сокращенную ДАТТ или переключение на менее мощный ингибитор P2, особенно, если возникает рецидив</li> </ul>
<p>К примеру, мочеполовое, респираторное или верхнее/нижнее желудочно-кишечное кровотечение со значимой кровопотерей или требующее переливания</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть отмену ОАК или изменение до установки контроля над кровотечением, если нет чрезмерно высокого тромботического риска.</li> <li>• Возобновить лечение в течение 1 недели, если клинически показано. Для антагонистов кальция целевое МНО 2-2,5, если нет первостепенных показаний (искусственные сердечные клапан или кардиостимулятор), для ОАК без витамина К рассмотреть наименьшую эффективную дозу.</li> <li>• В случае тройной терапии рассмотреть снижение до двойной терапии, преимущественно с клопидогрелем и ОАК</li> <li>• В случае ДАТТ рассмотреть прекращение антитромб.терапии</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рассмотреть в/в введение ИПП, если развилось желудочно-кишечное кровотечение.</li> <li>• Определить и по возможности вылечить сопутствующие состояния, связанные с кровотечением (к примеру, пептическая язва, геморроидальное сплетение, новообразование)</li> <li>• Объяснить пациенту значимость приверженности лечению</li> </ul>

**Рис. 13 (продолжение).** Рекомендации экспертов по тактике врача в случае развития кровотечения у больного.



**Рис. 13 (окончание).** Рекомендации экспертов по тактике врача в случае развития кровотечения у больного.

## **Глава 5. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

### **Основные положения действующих рекомендаций по антитромботической терапии у больных стабильной ИБС**

- Для профилактики ССО рекомендуется назначать в качестве антитромбоцитарного средства АСК всем пациентам со стабильной ИБС (I, A). Анализ эффективности препарата в диапазоне доз 75-325 мг/сутки показал, что с увеличением дозы эффективность препарата не возрастает, а риск побочных эффектов, в первую очередь со стороны ЖКТ, увеличивается. Показано применение АСК в низких дозах (75-150 мг/сут).
- При непереносимости АСК для профилактики ССО в качестве антитромбоцитарного средства рекомендуется назначать клопидогрел внутрь в дозе 75 мг 1 р/сут (I, A).
- Рекомендациями ESC по кардиоваскулярной профилактике 2016 г. прасугрел не рекомендован для назначения больным стабильной ИБС, тикагрелор не рекомендован больным стабильной ИБС без предшествующего ОКС.
- При стабильной ИБС постоянный прием комбинации АСК с ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (клопидогрелом или тикагрелором) не рекомендуется из-за повышения риска кровотечений без существенного дополнительного снижения риска ССО. Исключение составляют пациенты после ОКС (вне зависимости от стратегии лечения): всем пациентам в течение 12 месяцев рекомендуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии (I, C).
- После плановых ЧКВ всем пациентам со стабильной ИБС рекомендуется временное назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей АСК и клопидогрел (стандарт лечения больных со стабильной ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ). Длительность приема второго антитромбоцитарного препарата после плановых ЧКВ определяется риском ССО, риском кровотечений и типом установленных стентов (I, C).

## **Особенности применения антитромбоцитарных средств у отдельных категорий пациентов со стабильной ИБС:**

- у лиц женского пола, пожилых больных, пациентов моложе 45 лет, пациентов, перенесших АКШ, антитромботическую терапию стабильной ИБС проводят по общим принципам;
- у больных АГ стойкие высокие цифры АД требуют временной отмены антиагрегантов из-за риска геморрагических инсультов; После стабилизации АД (оптимально на уровне  $\leq 140/90$  мм рт. ст.) антиагрегантная терапия вполне безопасна и может быть начата или возобновлена;
- у больных аспириновой бронхиальной астмой показано применение клопидогрела;
- у лиц с наличием ФП/ТП или другими показаниями к пероральным антикоагулянтам следует рассмотреть их назначение как альтернативу применения антиагрегантов (см. соответствующую главу).

## **Особенности антиагрегантной терапии у пациентов перед плановым коронарным шунтированием (КШ)**

Профилактика тромботических осложнений в предоперационный период – важная клиническая проблема. Известно, что провоспалительное, гиперкоагуляционное и гипоксическое состояния, в которых чаще всего пребывают пациенты, ожидающие КШ, ассоциируются с нестабильностью бляшки и высоким риском развития тромбозов. Данный факт является предпосылкой для продолжения в предоперационном периоде антитромбоцитарной терапии. Обратная сторона этой проблемы – более высокий риск развития у этих пациентов геморрагических осложнений, что требует взвешенного и обоснованного подхода к периоперационной антитромбоцитарной терапии.

Вопрос о целесообразности прекращения приема антиагрегантов в предоперационном периоде у пациентов с плановыми хирургическими вмешательствами на коронарных артериях до сих пор дискутируется.

Подтверждено, что применение АСК **в пределах 5-7 дней** до выполнения КШ снижает операционную и 30-дневную смертность, включая церебральные события, поздний ИМ и повторную

реваскуляризацию без достоверного увеличения кровотечения и потребности в трансфузии.

В определенных клинических ситуациях пациентам, получающим АСК с целью профилактики атеротромботических событий, возможно проведение КШ без отмены АСК (не только в условиях экстренной операции, но и плановой).

Прекращение приема АСК за 3 дня до операции КШ может рассматриваться у пациентов с очень высоким риском кровотечения или у пациентов, требующих гемотранфузии.

### **Рекомендации по тактике применения АСК перед КШ:**

1. АСК в дозе 81-325 мг должна быть назначена больным в предоперационном периоде (I, A) [Согласованная позиция экспертов АНА по вторичной профилактике после КШ, 2015].

2. Низкая доза АСК (75-160 мг в сутки) должна продолжаться у пациентов, подвергаемых КШ (I, C) [Консенсус рабочих групп ESC, 2014].

3. У пациентов с повышенным риском кровотечений и требующих гемотранфузии прекращение приема АСК за 3-5 дней до операции КШ основывается на индивидуальном риске ишемических и геморрагических осложнений (I, C) [Консенсус рабочих групп ESC, 2014].

### **Рекомендации по тактике применения блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов перед КШ:**

1. У пациентов, направленных на плановое КШ, клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены, как минимум, за 5 суток до операции (I, B) [Рекомендации ACCF/АНА, 2011; Консенсус рабочих групп ESC, 2014], а прасугрел, как минимум, за 7 суток с целью снижения больших кровотечений (I, C) [Рекомендации ACCF/АНА, 2011; Консенсус рабочих групп ESC, 2014].

2. У пациентов, направляемых на КШ, исходно «кардиокомандой» должен быть оценен риск кровотечений и тромбоза (I, C) [Консенсус рабочих групп ESC, 2014].

Согласно рекомендациям ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 года, пациентам высокого риска с продолжающейся ишемией миокарда и комплексом анатомических изменений (поражением

ствола левой коронарной артерии или при выраженном многососудистом поражении проксимальных отделов) можно рекомендовать не отменять ингибиторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> перед операцией, но только при отсутствии у них высокого риска кровотечений.

Если требуется проведение оптимальной антитромбоцитарной терапии до момента оперативного вмешательства, то при отмене АСК и/или ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в качестве «переходной» терапии (терапии «моста») возможно применение короткодействующих внутривенных ингибиторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов (эптифибатид и тирофибан). Однако данных, подтверждающих эффективность такой стратегии, недостаточно.

### **Рекомендации по применению АСК после КШ:**

1. Прием АСК должен быть возобновлен в дозах от 100 до 325 мг/сутки как в первые 6 часов после КШ, так и в дальнейшем неопределенно долго (I, A);

2. Прием АСК в дозе 75-160 мг/сутки должен быть возобновлен в первые 24 часа, а лучше в первые 6 часов после КШ и приниматься в течение жизни.

3. Если АСК после КШ назначается в качестве моноантиагрегационной терапии, то, в первую очередь, должно быть рассмотрено применение ее высокой дозы (325 мг), чем низкой дозы (около 100 мг), для вероятной профилактики аспиринорезистентности [Согласованная позиция экспертов АНА, 2015].

### **Рекомендации по применению блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> после операции КШ:**

1. У пациентов, подвергающихся КШ, клопидогрел в дозе 75 мг в сутки является альтернативой АСК при ее непереносимости или аллергических реакциях (IIa, C).

2. Двойная антиагрегационная терапия АСК + клопидогрел может быть рассмотрена после КШ у пациентов: со стабильной ИБС, ранее подвергнутых стентированию другой (несвязанной с шунтом) коронарной артерии (IIa, C); после КШ на работающем сердце (IIa, A); подвергнутых КШ в пределах 1 года после ОКС при контролируемом риске кровотечений (IIa, B); со стабильной ИБС при ее безопасности (IIb,

В); после КШ с искусственным кровообращением без недавно перенесенного ОКС [согласованная позиция экспертов АНА по вторичной профилактике после КШ, 2015].

Длительность двойной антиагрегационной терапии после КШ (АСК + клопидогрел) должна быть один год. При этом в рекомендациях обществ АСС/АНА по длительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов ИБС 2016 года обращается внимание, что ежедневная доза АСК в составе двойной антиагрегационной терапии составляет 81 мг (75-100 мг) (IIa, B).

### **Блокаторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> тикагрелор или прасугрел после КШ**

У пациентов, подвергнутых КШ, в пределах 1 года после ОКС может быть рассмотрено возобновление двойной антиагрегационной терапии АСК + тикагрелор или прасугрел при условии контролирования риска кровотечений (IIa, B).

### **Профилактика ЖКТ-осложнений при применении АСК у больных ИБС**

Применение АСК даже в низких дозах повышает риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в 2-4 раза, при этом использование кишечнорастворимых и других специальных форм риск кровотечений не снижает. Замена АСК на клопидогрел не считается оптимальной стратегией профилактики кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечений. С целью профилактики язвенных и геморрагических осложнений со стороны ЖКТ при применении антиагрегантов следует придерживаться следующих принципов:

- назначать минимально эффективные дозы препаратов (АСК не более 75 мг/сутки);
- на фоне приема антитромбоцитарных средств очень взвешенно подходить к назначению препаратов, также повышающих риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) и антикоагулянты (НФГ и НМГ, варфарин). При необходимости одновременного приема АСК, клопидогрела и

варфарина ориентироваться на более низкие целевые уровни МНО (2-2,5);

- пациентам с высоким риском кровотечений назначать препараты, обеспечивающие достаточную защиту в отношении ЖКТ. В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики индуцированных АСК и другими НПВП поражений ЖКТ являются ИПП;
- перед началом длительной антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования на *Helicobacter pylori* и при необходимости его эрадикация.

### **Вторичная профилактика у больных, перенесших ОКС давностью более 12 месяцев**

Подходы к антитромботической терапии у больных, перенесших ОКС, существенно отличаются от подходов, применяемых у больных стабильной ИБС, в течение 12 месяцев после коронарного события. По окончании 12-месячного периода ведение таких больных, вне зависимости от предшествующей тактики лечения и установленных стентов, обычно осуществляется по общим принципам антитромботической терапии у больных стабильной ИБС. Тем не менее следует отметить ряд особенностей такой фармакотерапии, в частности, в выборе между моно- и комбинированной антиагрегантной терапией, потенциальным применением пероральных антикоагулянтов у больных с ФП.

### **Позиции действующих клинических рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших ОКС давностью более 12 месяцев**

- Рекомендуется неопределенно долгое использование АСК в дозе 75-100 мг 1 раз в сутки при отсутствии противопоказаний (I, A).
- Отмена АСК в связи с хирургическими вмешательствами, включая КШ, считается нецелесообразной.
- Опасения, что одновременное применение АСК и ИАПФ нежелательно, не подтвердились.
- К настоящему времени нет никаких оснований для принятия решения о назначении, отмене, изменении дозы АСК или замене

АСК на другой антиагрегант по результатам лабораторной оценки активности тромбоцитов. АСК назначается по диагнозу, а отменяется только в случае непереносимости или побочных действий, требующих отмены.

- Сочетание АСК с НПВП не рекомендуется (III, C).
- В случаях непереносимости АСК в виде аллергии может быть предпринята попытка десенсибилизации с последующим длительным приемом АСК.
- При необходимости хирургических вмешательств, в т.ч. внесердечных, включая полостные, отмена АСК нежелательна. Если принимается решение о ее отмене из-за опасения геморрагических осложнений, терапия АСК должна быть возобновлена как можно скорее и не позднее 24 часов после окончания операции.
- Клопидогрел может использоваться вместо АСК, когда ее применение невозможно из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных расстройств в ответ на прием препарата.
- Рекомендуется продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) – сочетание АСК с тикагрелором 60 мг 2 раза/сут или клопидогрелом 75 мг/сут, использовавшуюся в течение 1 года после ОКС, на срок и более 1 года (до 30 месяцев) у отдельных больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений (IIb, A).
- При одновременном применении АСК и тикагрелора перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами тикагрелор следует отменить за 5-7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного вмешательства превосходит риск повышенной кровопотери.
- Лабораторная оценка активности тромбоцитов для практических целей (подбора дозы или выбора антиагреганта) пока себя не оправдала.
- Рекомендуется назначение ингибиторов протонного насоса у больных, получающих ДАТТ, с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения (кровотечение или язва ЖКТ в анамнезе, прием НПВС, антикоагулянтов, кортикостероидов, а также имеющие как минимум два из нижеперечисленных факторов риска: возраст

≥ 65 лет, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, наличие *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя).

**Особенности применения антиагрегантных средств у отдельных категорий пациентов:**

- половых и возрастных различий в выборе оценки риска и тактике лечения не выявлено;
- у пациентов с СД 2 типа используются общие принципы использования антиагрегантной терапии, но с учетом возможных изменений фармакокинетики у больных со сниженной функцией почек;
- празугрел и тикагрелор не рекомендуются при СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

## **Глава 6. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ**

**Транзиторная ишемическая атака (ТИА)** – синдром, который относится к преходящим нарушениям мозгового кровообращения вследствие кратковременной (менее 24 часов) локальной ишемии мозга в каротидной или вертебрально-базилярной системе. ТИА является неотложным состоянием, требующим экстренной госпитализации пациента и выяснению причин фокальной ишемии головного мозга. Отмечается высокий риск развития инсульта в последующие 48 часов после ТИА.

**Ишемический инсульт (ИИ)** – клинический синдром, обусловленный острой фокальной церебральной ишемией, приводящей к инфаркту (зоны ишемического некроза) головного мозга. Вазотопическая локализация инфаркта мозга связана с определенной сосудистой системой (или определенным бассейном артериального кровоснабжения). «Злокачественный» ишемический инсульт (более 50% бассейна средней мозговой артерии) сопровождается прогрессирующим вазогенным отеком мозга, который приводит к летальному исходу заболевания в 80% случаев. Если неврологическая симптоматика стабилизировалась и не прогрессирует в течение, по крайней мере, семи суток, или постепенно регрессирует, имеет место «завершившийся инсульт».

Клинические варианты ишемического инсульта связаны с патогенетическим механизмом развития инфаркта. С учетом особенностей патогенеза ИИ выделяют несколько подтипов ишемического инсульта (критерии TOAST).

**Атеротромботический инсульт** (вследствие атеросклероза крупных артерий, включая артерио-артериальную эмболию). Для данного типа инсульта характерны клинические признаки поражения корковых функций, ствола головного мозга или мозжечка. Характерно наличие в анамнезе ТИА в том же сосудистом бассейне, перемежающей хромоты, шума при аускультации сонных артерий, снижения их пульсации. При КТ или МРТ исследовании головного мозга выявляются очаги ишемического

поражения корковой или подкорковой локализации более 1,5 см в диаметре.

**Кардиоэмболический инсульт.** Для постановки диагноза «возможный или вероятный кардиоэмболический инсульт» необходима идентификация хотя бы одного сердечного источника эмболии. Клинические проявления и результаты исследований мозга при этом такие же, как и при атеротромботическом инсульте. Клинический диагноз кардиоэмболического инсульта подтверждают наличие в анамнезе ТИА или инсульта в более чем одном сосудистом бассейне.

**Лакунарный инсульт** (вследствие окклюзии артерий малого калибра). Для данного типа инсульта характерны классические клинические проявления лакунарных синдромов и должны отсутствовать признаки поражения коры больших полушарий. Клинический диагноз подтверждает наличие в анамнезе СД или АГ. При КТ или МРТ исследовании головного мозга может быть обнаружен очаг поражения ствола мозга или субкортикальный инфаркт в одном полушарии диаметром менее 1,5 см, в ряде случаев может быть не обнаружено отклонений от нормы.

**Инсульт другой известной этиологии.** К этой категории относятся пациенты, у которых инсульт развился вследствие более редких причин, таких как неатеросклеротические васкулопатии, диссекция артерии, мигрень, тромбофилии и т.д. У пациентов этой группы при проведении КТ или МРТ могут выявляться признаки инфаркта мозга любого размера и в любой области мозга.

**Инсульт неизвестной этиологии.** К данной группе относятся пациенты с неустановленной причиной ишемического инсульта, а также пациенты с двумя или более возможными причинами инсульта, когда врач не может поставить окончательный диагноз.

### **Лечение пациентов с ТИА и ишемическим инсультом**

Лечение включает два основных направления: базисную и дифференцированную терапию.

**Базисная терапия** направлена на нормализацию жизненно важных функций – дыхания, кровообращения, борьбу с отеком мозга, купирование судорожного синдрома и вегетативных нарушений, коррекцию гипергликемии и гипертермии, профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

**Дифференцированная терапия** острого ИИ проводится в соответствии с его патогенетическим вариантом, локализацией и объемом очага поражения головного мозга и включает реперфузию (медикаментозную и/или с помощью интервенционной реваскуляризации), нейропротекцию и вторичную профилактику: контроль АД, глюкозы и липидов крови, а также применение истинных антиагрегантов или антикоагулянтов.

### **Реперфузионная терапия**

К дифференцированной реперфузионной терапии острого ИИ относятся:

1. Медикаментозная тромболитическая терапия (ТЛТ):
  - системный (внутривенный, в/в) тромболизис;
  - внутриартериальный тромболизис.
2. Тромбоэкстракция:
  - механическое удаление тромба;
  - аспирация тромба;
  - ультразвуковая деструкция тромба.
3. Комбинированная ТЛТ (в/а + тромбоэкстракция).
4. Этапный тромболизис (в/в + в/а + тромбоэкстракция или в/в + тромбоэкстракция или в/в + в/а).

### **Внутривенная тромболитическая терапия (ВТТ)**

Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA (алтеплаза) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS), а также регистров SITS-MOST и SITS-ISTR. Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO) (класс доказательности 1, уровень А) и Американской инсультной ассоциации (ASA) (класс доказательности 1, уровень В), **системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием rt-PA в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза 90 мг) является наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта.**

### Показания для системной ТЛТ:

- ОНМК по ишемическому типу;
- время от начала возникновения симптомов ОНМК до проведения тромболизиса менее 4,5 ч;
- возраст от 18 лет и старше (после 80 лет с осторожностью, вопрос о проведении ТЛТ необходимо решать индивидуально, с учетом предполагаемого риска).

Противопоказания к ТЛТ при ИИ аналогичны таковым при других состояниях, предполагающих применение фибринолитиков, но также имеют некоторую специфику, характерную именно для неврологических пациентов.

Таблица 19

### Противопоказания к внутривенной ТЛТ при ИИ (I, A)

Время появления первых симптомов больше 4,5 часов от начала заболевания или время появления первых симптомов инсульта не известно (например, развитие инсульта во время сна — так называемый «ночной инсульт»).
Нейровизуализационные (КТ, МРТ) признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга.
Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе.
Быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов (NIHSS > 4 баллов) к моменту начала ТЛТ (неинвалидирующая симптоматика).
Признаки тяжелого инсульта: клинические (NIH > 25 баллов), нейровизуализационные (по данным КТ головного мозга и/или МРТ головного мозга в режиме ДВИ очаг ишемии распространяется на территорию более 1/3 бассейна СМА).
Судорожные приступы в дебюте заболевания, если нет уверенности, что приступ является клинической манифестацией ишемического инсульта с постиктальным резидуальным дефицитом.
Предшествующий инсульт или тяжелая ЧМТ в течение 3 месяцев.
Систолическое АД выше 185 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст. или необходимость в/в введения препаратов для снижения АД до этих границ.
Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние.
Хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в анамнезе.
Артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен, опухоли с высоким риском кровотечения, геморрагический диатез, острый панкреатит, бактериальный эндокардит, перикардит, недавний инфаркт миокарда.
Тяжелые заболевания печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит.

Повышенная чувствительность к алтеплазе, гентамицину (остаточные следы от процесса производства).
Желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели. Подтвержденные обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев, настоящее кровотечение или обширное кровотечение за последние полгода, данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра.
Обширное хирургическое вмешательство, травма, пункция некомпонируемых сосудов, сердечно-легочная реанимация в течение последних 10 дней.
Беременность, роды, родовспоможение, 10 дней после родов.
Прием непрямых антикоагулянтов (варфарин), если МНО > 1,3, применение гепарина натрия в течение 48 часов с повышенным АЧТВ.
При предшествующем приеме новых оральных антикоагулянтов – дабигатрана этексилата, ривароксабана, апиксабана показатели АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов, тромбиновое время или активность Ха фактора должны быть в пределах нормальных значений. При отсутствии возможности определения данных показателей последний прием препарата из группы НОАК должен быть более 2 дней до развития инсульта (при условии нормальной функции почек).
Гликемия менее 2,8 и более 22,5 ммоль/л, тромбоцитопения менее 100000/мм <sup>3</sup>
Дополнительные противопоказания к ВТТ для временного периода 3-4,5 часов от начала заболевания: 1) применение оральных антикоагулянтов, вне зависимости от значений МНО; 2) предшествующий инсульт в сочетании с СД или без такового.

**Комментарий:** на результат ВТТ влияет калибр пораженного сосуда: вероятность успешной реканализации варьирует от 77% до 35%. Низкая способность к проникновению в тромб ограничивает эффективность ВТТ при протяженных тромбозах. 10% дозы фибринолитика вводится в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 минуты, а оставшаяся часть (90%) – внутривенно капельно в течение 1 часа. При проведении процедуры фибринолиза не следует одновременно вводить другие препараты. Если пациент нуждается в проведении инвазивных манипуляций (установка назогастрального зонда, мочевого катетера), необходимо данные манипуляции провести до начала введения фибринолитика. У пациентов старше 80 лет вопрос о проведении ВТТ необходимо решать индивидуально с учетом предполагаемого риска развития осложнений.

## **Общие рекомендации по проведению ТЛТ у больных острым ИИ:**

- рекомендовано проведение ВТТ при наличии показаний, даже если рассматривается вопрос о возможном эндоваскулярном лечении;
- не рекомендуется отсроченное выполнение эндоваскулярной реканализации в связи с ожиданием эффекта системной ВТТ, если таковая была начата;
- рекомендовано проведение эндоваскулярной реканализации с началом терапии при помощи внутриаартериальной тромболитической терапии в течение первых 6 часов у пациентов с тяжелым инсультом вследствие окклюзии СМА, однако эффективная доза rt-РА не установлена и в инструкции к применению данного препарата отсутствует в/а способ введения;
- перед началом ВТТ рекомендовано обеспечить пациентам уровень систолического АД < 185 мм рт. ст., диастолического АД < 110 мм рт. ст. Следует поддерживать стабильность АД в пределах указанных цифр в течение 24 часов после завершения терапии.

## **Применение ВТТ в особых клинических ситуациях**

Применение ВТТ в каждом таком конкретном случае должно быть основано на оценке соотношения риска процедуры и потенциальной пользы для пациента специалистами с существенным опытом проведения тромболизиса. Решение принимается консилиумом врачей (неврологи, анестезиологи-реаниматологи, рентгенохирурги, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты) и документируется отдельной записью в истории болезни.

**Возраст.** У пациентов старше 80 лет в/в ТЛТ может быть применена с осторожностью, вопрос о проведении ТЛТ необходимо решать индивидуально с учетом предполагаемого риска. По данным наблюдательных исследований, исходы ТЛТ у пациентов старше 80 лет в целом менее благоприятны, чем в других возрастных группах, однако исходы инсульта при использовании ТЛТ лучше, чем при отсутствии лечения.

**Неинвалидизирующий неврологический дефицит.** Быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов (NIH <4 баллов) к моменту начала ТЛТ не являются абсолютным противопоказанием к в/в ТЛТ. При наличии данных за окклюзию или субокклюзию магистральных церебральных артерий целесообразно провести в/в ТЛТ либо тромбэкстракцию при любой выраженности неврологического дефицита. При наличии симптомов, приводящих к выраженной инвалидизации (например, тяжелая афазия), в/в ТЛТ может быть рассмотрена даже в случаях, когда общий балл по NIHSS составляет менее 4.

**Судороги в дебюте заболевания.** Внутривенное введение rt-PA может быть использовано у пациентов с припадками в начале заболевания, если есть основания предполагать, что неврологический дефицит связан с острой церебральной ишемией (например, после проведения МРТ-исследования в режиме ДВИ, перфузионной МРТ или КТ).

**СД и инсульт в анамнезе.** У пациентов с сахарным диабетом и инсультом в анамнезе применение в/в ТЛТ сопровождается более благоприятным прогнозом, чем отсутствие лечения. В настоящее время нет достаточных оснований исключать данных пациентов из группы кандидатов на проведение в/в ТЛТ.

### **Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия**

Действующими российскими клиническими рекомендациями предусмотрены следующие подходы к антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у больных острым ИИ.

#### **Антиагрегантная терапия**

- рекомендуется назначение АСК в дозе 325 мг в течение от 24 до 48 часов острейшего периода ишемического инсульта (I, A);
- не установлена польза назначения клопидогрела в острейшем периоде ишемического инсульта (IIb, C);
- не рекомендуется назначение АСК в качестве заместительной терапии других методов лечения, таких как внутривенный тромболизис (III, B);
- не рекомендуется назначение АСК или других антиагрегантов в качестве сопутствующей терапии в течение 24 часов после проведения внутривенного тромболизиса (IIb, C).

## Антикоагулянтная терапия

- не установлена польза ранней антикоагулянтной терапии у пациентов с выраженным стенозом ипсилатеральной очагу поражения внутренней сонной артерии (Шб, В);
- не рекомендуется назначение антикоагулянтов в качестве сопутствующей терапии в течение 24 часов после проведения внутривенного тромболитика (Ш, В);
- не рекомендуется ранняя антикоагулянтная терапия состояний, не связанных с цереброваскулярной патологией, у пациентов с инсультом средней тяжести вследствие высокого риска развития тяжелых внутричерепных геморрагических осложнений (Ш, А);
- в качестве профилактики осложнений при высоком риске ТГВ (возраст старше 40 лет, ВТЭО в анамнезе, сепсис, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования и др.) целесообразно применение подкожно низких доз гепарина натрия (5000 ЕД дважды в день) или НМГ, начиная со 2-х суток заболевания в сочетании с АСК 325 мг и продолжать в течение всего периода обездвиженности;
- терапия проводится под лабораторным контролем АЧТВ с удлинением в 2-2,5 раза при терапии НФГ для контроля геморрагической безопасности, но не эффективности;
- наличие флотирующего тромба в просвете сосудов системы нижней полой вены является показанием для консультации ангиохирурга и установки кава-фильтра;
- относительными противопоказаниями к назначению гепаринотерапии являются большой объем инфаркта мозга (более  $\frac{1}{3}$  – 1 зоны васкуляризации СМА) и неконтролируемая АГ;
- вопрос о назначении антикоагулянтов при геморрагической трансформации инфаркта мозга должен решаться индивидуально с учетом соотношения риска тромботических и геморрагических осложнений;
- целесообразно назначение АСК и пневматической пневмокомпрессии для профилактики тромбоза глубоких вен голени при противопоказаниях к антикоагулянтам;
- о назначении антикоагулянтов у больных ФП – см. соответствующую главу.

## **Рекомендации по анти тромботической терапии во вторичной профилактике ИИ и ТИА**

У пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, риск развития повторных инсультов повышен почти в 10 раз и составляет около 25-30%. Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель от его развития, повторной ТИА – в течение первых трех дней. В связи с этим вторичная профилактика должна быть начата как можно раньше: **сразу после диагностики ТИА и не позднее 48 часов** после развития ишемического инсульта. Индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 20-30%. Основные направления вторичной профилактики ишемического инсульта включают как нелекарственные методы (коррекция факторов риска, модификацию образа жизни), так и лекарственную терапию, а иногда – и хирургические методы лечения. Важнейшим методом вторичной профилактики является использование анти тромботической терапии.

Согласно действующих рекомендаций, пациентам с подтвержденной ТИА должны быть начаты немедленно **АСК или клопидогрел**, каждый в нагрузочной дозе 300 мг и затем по 75 мг, а также сделаны все остальные назначения для вторичной профилактики инсульта. При некардиоэмболическом инсульте (атеротромботическом, лакунарном и инсульте с неясной причиной) рекомендуются анти тромбоцитарные средства, при кардиоэмболическом инсульте – непрямые анти коагулянты. Если при кардиоэмболическом инсульте невозможен или противопоказан прием непрямых анти коагулянтов, то рекомендуются анти тромбоцитарные средства.

### **Варианты АТТ у больных, перенесших ИИ или ТИА:**

1. **АСК** для вторичной профилактики ИИ в дозе от 75 до 325 мг в сутки.
2. **Клопидогрел** в дозе 75 мг в сутки. Небольшое преимущество клопидогрела над АСК наиболее значительно у больных СД, клиническими проявлениями атеросклероза в разных сосудистых бассейнах.
3. **Тиклопидин** 250 мг 2 раза в сутки. Не имеет достоверных преимуществ перед АСК. При приеме тиклопидина требуется контроль общего анализа крови (каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев лечения) и отмена препарата при развитии нейтропении.

4. **Комбинация дипиридамола замедленного высвобождения 200 мг и 25 мг АСК** назначается 2 раза в сутки, имеет незначительное преимущество над монотерапией АСК в стандартных дозах. Эта комбинация не эффективнее приема одного клопидогрела.
5. **Комбинация клопидогрела и 100 мг АСК** показана пациенту, который перенес не только ТИА или ИИ, но и стентирование коронарных артерий, мелкоочаговый инфаркт миокарда (без зубца Q) или имел нестабильную стенокардию в анамнезе, с продолжительностью до 9 месяцев (III, B).
6. **Комбинация клопидогрела с АСК не рекомендуется** в рутинной практике, так как сопровождается существенным увеличением геморрагических осложнений (III, A).
7. **Дипиридамол 200 мг замедленного высвобождения** два раза в сутки (не имеет достоверных преимуществ над АСК). Назначение дипиридамола целесообразно в случаях непереносимости АСК или клопидогрела или резистентности к этим препаратам.

Преимущества антитромбоцитарной терапии доказаны в различных мультицентровых исследованиях, значительно меньше данных о сравнении одной схемы терапии с другой. Проведенный метаанализ данных рандомизированных исследований по изучению эффективности различных антиагрегантных средств и их комбинаций для предотвращения развития повторных НМК показал, что антиагрегантные препараты обладают примерно одинаковым профилактическим действием. Поскольку эффекты используемых антитромбоцитарных средств значительно не различаются, в основе выбора препарата должны лежать их безопасность, наличие побочных действий, а также особенности гемостаза у конкретного больного.

### **Рекомендации по антикоагулянтной терапии во вторичной профилактике**

Острые НМК по ишемическому типу, возникающие вследствие **тромбоэмболии** из полостей сердца, являются причиной каждого шестого инсульта. Фибрилляция предсердий является главной причиной тромбоэмболических инсультов, риск повторного нарушения мозгового кровообращения при этом составляет 12% в год. Основным подходом ко

вторичной профилактике тромбоэмболических инсультов является назначение **антикоагулянтов**:

- непрямые антикоагулянты рекомендуются больным с фибрилляцией предсердий, искусственным клапаном сердца или другой причиной кардиоэмболического ИИ (I, A);
- пожилой возраст не является противопоказанием для терапии оральными антикоагулянтами;
- рекомендуется назначение варфарина по 2,5-10 мг/сут с достижением и постоянным поддержанием и контролем МНО 2,0-3,0; препарат используется при различной этиологии кардиоэмболического инсульта;
- при неклапанной фибрилляции предсердий рекомендована вторичная профилактика новыми пероральными антикоагулянтами;
- **дабигатрана этексилат** назначается по 150 мг или 110 мг (при КК 30-50 мл/мин) в сутки в два приема; в дозе 150 мг 2 раза в сутки дабигатран этексилат значительно снижает частоту повторного ИИ; кроме того, дабигатран этексилат рекомендуется использовать для профилактики ТГВ и ТЭЛА в дозе 150 мг 2 раза в день;
- **ривароксабан** рекомендуется применять по 20 мг или 15 мг (при КК 30-50 мл/мин) один раз в сутки; кроме того, ривароксабан может быть использован для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА;
- **апиксабан** рекомендуется применять по 5 мг или 2,5 мг (при 2 и более из нижеперечисленных критериев: возраст 80 лет и старше, вес 60 кг и меньше, уровень креатинина 133 ммоль/л и больше) 2 раза в сутки;
- если не показана антикоагулянтная терапия, необходимо проводить **антиагрегантную терапию**; ДАТТ клопидогрелом 75 мг/сут и АСК 75 мг/сут незначительно превосходит по эффективности монотерапию АСК 75-100 мг/сут, но частота геморрагических осложнений при этом сопоставима с применением пероральных антикоагулянтов;
- пациентам, перенесшим инсульт уже на фоне приема **антитромботических лекарственных средств**, рекомендована повторная оценка патофизиологических механизмов ОНМК и факторов риска инсульта;

## **Глава 7. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ**

**Заболевания периферических артерий (ЗПА)** – это синдромы, связанные с поражением экстракраниальных, висцеральных и почечных артерий, брюшной аорты и артерий конечностей.

**Атеросклероз аорты и периферических артерий** – это системное обменное заболевание с преимущественным поражением стенки аорты и артерий крупного и среднего калибра и являющееся наиболее распространенной причиной заболеваний артерий, сопровождающихся постепенной закупоркой артерий и вызывающих синдромы хронической ишемии.

**Асимптомные заболевания артерий нижних конечностей** – доклиническая стадия хронического поражения артерий, не вызывающая отчетливых клинических проявлений хронической артериальной недостаточности.

**Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК)** – это группа нозологий, сопровождающихся постепенной закупоркой артерий сосудов и вызывающих синдром хронической ишемии нижних конечностей.

К основным причинам и факторам риска развития периферического атеросклероза как основной причины заболеваний артерий относят: пол, возраст, курение, СД, дислипидемии, АГ, повышенный уровень гомоцистеина, повышенный уровень СРБ, повышенную вязкость крови и гиперкоагуляционные состояния, ХПН.

Одним из важнейших факторов профилактики осложнений при заболеваниях периферических артерий (ЗПА) является антитромботическая терапия.

### **Антитромботическая терапия у больных ЗПА**

**Ацетилсалициловая кислота.** Влияние антиагрегантной терапии на развитие сердечно-сосудистых событий регулярно оценивается Antithrombotic Trialists Collaboration.

В ходе метаанализа 287 исследований сравнивалась эффективность антиагрегантной терапии в сопоставлении с группой контроля среди 135 000 пациентов с заболеваниями высокого риска, такими как острый

ИМ или ИБС в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, в том числе и ЗПА. Среди пациентов с ЗПА, получавших антиагрегантную терапию, наблюдалось снижение риска развития ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти на 22%. Анализировалось также 42 исследования с участием 9716 пациентов с ЗПА, где наблюдалось пропорциональное снижение риска на 23%. В качестве антиагрегантной терапии в большинстве исследований использовалась АСК.

Сравнивалась эффективность различных дозировок АСК. Пропорциональное снижение риска развития сосудистых событий составило 32% при приеме 75-150 мг в день, 26% – 160-325 мг в день и 19% – 500-1500 мг в день, результаты являются относительно сравнимыми; лишь 13% снижения риска наблюдалось при приеме менее 75 мг АСК в день. Высокие дозы АСК приводили к побочным эффектам со стороны ЖКТ и повышали риск кровотечения.

**Клопидогрел.** В единственном на сегодняшний день сравнительном исследовании, в котором участвовали 6452 пациента с ЗАНК, установлена большая эффективность клопидогрела, чем АСК. Эффективность терапии клопидогрелем в сочетании с АСК в сравнении с монотерапией АСК оценивалась у пациентов с ОКС. Тем не менее на сегодняшний день не получено достоверных доказательств большей эффективности такой комбинированной терапии в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с ЗАНК.

**Варфарин.** В ходе метаанализа 37 исследований антикоагулянтной терапии с участием 20 000 пациентов с ИБС была произведена оценка эффективности и безопасности варфарина в сравнении с группой контроля в зависимости от интенсивности антикоагуляции, а также эффективность варфарина в сравнении с аспирином. Интенсивная антикоагуляция варфарином (МНО – 2,8-4,8) ассоциировалась со снижением смертности на 22%, ИМ – на 43%, однако также повышала риск массивных кровотечений в 4,5 раза. Умеренная антикоагуляция (МНО – 2,0-3,0) ассоциировалась с незначительным снижением риска сердечно-сосудистой смерти и инсульта (26%) и ИМ (52%), однако повышала риск кровотечений в 7,7 раза. Сравнение эффективности умеренной/интенсивной антикоагуляции и аспирина показало снижение риска смерти, ИМ, инсульта на 21% и повышение риска кровотечений в 2,1 раза. В связи с этим рутинное

назначение варфарина у больных с ЗПА при отсутствии дополнительных показаний является нецелесообразным.

### **Рекомендации по антитромботической терапии у больных с заболеваниями аорты и периферических артерий**

- Всем больным с асимптомным течением патологии периферических артерий для снижения риска необратимых сердечно-сосудистых событий **рекомендуется** назначение антитромбоцитарных препаратов (I, C).

- Антиагрегантная терапия **рекомендуется** пациентам с атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей для снижения риска ИМ, инсульта или смерти (I, A).

- Прием АСК в дозировке 75-325 мг **рекомендован** в качестве безопасной и эффективной антиагрегантной терапии пациентов с атеросклеротическими ЗАНК для снижения риска ИМ, инсульта или смерти (I, A).

- Клопидогрел 75 мг в день является эффективной альтернативой АСК и **рекомендуется** к использованию в лечении пациентов с ЗАНК для снижения риска ИМ, инсульта или смерти (I, B).

- **Не рекомендуется** применять пероральную антикоагулянтную терапию варфарином для снижения риска нежелательных сердечно-сосудистых ишемических событий у пациентов с ЗАНК атеросклеротического генеза (III, C).

### **Рекомендации по антитромботической терапии пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий**

1. Антиагрегантная терапия АСК в дозе от 75 до 325 мг ежедневно показана пациентам с атеросклерозом экстракраниальных артерий для профилактики ОИМ или других ишемических сердечно-сосудистых катастроф, хотя не было доказано эффективности такого лечения для профилактики инсульта у асимптомных больных (уровень доказательности A).

2. АСК в дозе от 100 мг до 150 мг в день должна назначаться перед и после каротидной эндартерэктомии. Отмена АСК перед процедурой нецелесообразна и повышает риск неврологических осложнений (уровень доказательности A).

3. Пациентам с атеросклерозом экстракраниальных артерий с ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе рекомендована антиагрегантная монотерапия АСК (75-325 мг ежедневно), либо клопидогрелом (75 мг ежедневно), или комбинированное лечение АСК в сочетании с дипиридамолом пролонгированного действия (25 и 200 мг дважды в день, соответственно) (уровень доказательности В), что является более предпочтительным, чем комбинация АСК с клопидогрелом (уровень доказательности В). Выбор схемы антиагрегантного лечения индивидуален и зависит от факторов риска для каждого пациента, стоимости и приверженности пациента к проводимой терапии.

4. Антиагреганты более предпочтительны, чем оральные антикоагулянты, у пациентов с атеросклерозом экстракраниальных артерий с симптомами ишемии (уровень доказательности В) или без них (уровень доказательности С).

5. Пациентам с атеросклерозом экстракраниальных артерий, которым показана антикоагулянтная терапия, например, при фибрилляции предсердий или с механическим протезом сердечных клапанов, возможно назначение АВК (как например, варфарин, со средним значением МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0)) для профилактики тромбоэмболических ишемических явлений (уровень доказательности С).

6. Клопидогрел или двойная антитромбоцитарная терапия может назначаться больным с мультифокальным атеросклерозом (уровень доказательности В).

7. Интенсивная парентеральная антикоагулянтная терапия НФГ или НМГ не показана пациентам с экстракраниальным атеросклерозом с развившимися ТИА или ОНМК по ишемическому типу (уровень доказательности В).

8. Стентирование каротидных артерий должно выполняться под прикрытием ДАТТ (аспирин и клопидогрел) (уровень доказательности А).

9. ДАТТ должна начинаться перед КАС и продолжаться в течение 3 мес после стентирования (уровень доказательности С).

10. Назначение клопидогрела в комбинации с аспирином не показано в течение 3 месяцев после инсульта или ТИА (уровень доказательности В).

**Примечание.** Вышеназванные рекомендации изложены в соответствии с действующими в РФ клиническими рекомендациями «Заболевания артерий нижних конечностей» (2016 г.), рекомендациями

«Атеросклероз аорты и артерий нижних конечностей» (2016 г.), Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013 г.). В 2017 г. Европейским обществом кардиологов в содружестве с Европейским обществом сосудистых хирургов были обновлены международные рекомендации по лечению ЗПА. Новые рекомендации имеют существенные отличия от предыдущих, в том числе российских, и эти нововведения в РФ еще не приобрели документальную силу.

Таблица 20

**Рекомендации по антитромботической терапии у больных ЗПА  
(в соответствии с 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and  
Treatment of Peripheral Arterial Diseases)**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
<b>Поражение сонных артерий</b>		
У пациентов с симптомным стенозом сонных артерий рекомендована длительная монотерапия антиагрегантом	I	A
ДАТТ с использованием аспирина и клопидогрела рекомендована как минимум на 1 месяц после стентирования сонных артерий	I	B
У пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий >50% рекомендована длительная антиагрегантная монотерапия (в первую очередь, аспирином), при условии низкого риска кровотечений	IIa	C
<b>Поражение артерий нижних конечностей</b>		
У пациентов с симптомным течением ЗАНК рекомендована длительная монотерапия антиагрегантом	I	A
Длительная монотерапия антиагрегантом также рекомендована всем пациентам, подвергшимся реваскуляризации	I	C
Длительная монотерапия антиагрегантом также рекомендована всем пациентам, подвергшимся шунтированию	I	A
Пациентам, требующим антитромбоцитарной терапии, рекомендовано предпочитать клопидогрел, а не аспирин	IIb	B

АВК могут быть рассмотрены у больных после шунтирования аутовеной	Пб	В
ДАТТ с использованием аспирина и клопидогрела рекомендована как минимум на 1 месяц после имплантации стента	Па	С
ДАТТ с использованием аспирина и клопидогрела может быть рассмотрена у больных с шунтом, установленным дистальнее колена	Пб	В
В связи с отсутствием убедительных доказательств, рутинное назначение антитромбоцитарной терапии не показано больным изолированными ЗАНК без симптомов	III	А
<b>Антитромботическая терапия у больных ЗПА, требующих назначения антикоагулянтов</b>		
У пациентов с ЗПА применение ОАК:		
- рекомендовано при риске по шкале CHA2DS2-VASc > 2;	I	А
- может быть рассмотрено у всех остальных пациентов	Па	В
У таких пациентов рекомендована монотерапия ОАК	Па	В
У пациентов после эндоваскулярных вмешательств следует рассмотреть добавление АСК или клопидогрела к ОАК как минимум на 1 месяц, исходя из соотношения риска кровотечения и риска окклюзии стента/шунта	Па	С
У пациентов после эндоваскулярных вмешательств следует рассмотреть монотерапию ОАК, если риск кровотечения превышает риск окклюзии стента/шунта	Па	С

**Примечания.** При наличии перенесенного ОИМ давностью менее 12 месяцев, ДАТТ после стентирования сонных артерий может быть продолжена до 1 года при условии низкого риска кровотечений. Длительная антикоагулянтная терапия назначается только при наличии дополнительных показаний. После процедуры реваскуляризации она может быть комбинирована с монотерапией антиагрегантом.

## **Глава 8. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ТЭЛА, ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН, ТРОМБОЗ ПОДКОЖНЫХ ВЕН)**

**Венозные тромбоэмболические осложнения** – собирательное понятие, объединяющее тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз подкожных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА).

**Тромбоз глубоких вен** – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию.

**Тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит)** – наличие тромба в поверхностной вене, которое обычно сопровождается клинически определяемым воспалением.

**Тромбоэмболия легочных артерий (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия)** – попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов – эмболов, которые мигрировали из вен большого круга.

**Посттромботическая болезнь** – хроническое заболевание, обусловленное органическим поражением глубоких вен вследствие перенесенного тромбоза. Проявляется нарушением венозного оттока из пораженной конечности.

**Хроническая постэмболическая легочная гипертензия** – патологическое состояние, вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после тромбоэмболии легочных артерий, чреватое развитием хронического легочного сердца.

**Основные клинические факторы риска ВТЭО,  
не связанные с травмой и операцией**

<b>Основные клинические факторы риска ВТЭО, не связанные с травмой и операцией</b>
Инсульт и/или паралич/парез нижних конечностей
Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA)
Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких)
Сепсис
Острая инфекция (пневмония и др.)
Злокачественное новообразование (мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, предстательной железы, почек, яичника)
Гормонотерапия, химиотерапия, рентгенотерапия у онкологических пациентов
Сдавление вен (опухолью, гематомой и пр.)
Возраст более 40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации более 40, 60 и 75 лет)
Постельный режим (более 3 сут), длительное положение сидя
Применение эстроген-гестагенных препаратов (контрацепция или гормональная заместительная терапия)
Применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов
Воспалительные заболевания толстого кишечника
Нефротический синдром
Миелопролиферативные заболевания
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Ожирение
Венозный тромбоз и/или легочная тромбоэмболия в анамнезе
Варикозное расширение вен нижних конечностей
Катетер в центральной вене
Беременность и ближайший (до 6 нед.) послеродовой период

**Вероятность ВТЭО при различных предрасполагающих факторах**

<b>Вероятность ВТЭО повышена более чем в 10 раз</b>
Перелом нижней конечности
Госпитализация с сердечной недостаточностью или фибрилляцией/трепетанием предсердий в предшествующие 3 мес
Протезирование тазобедренного или коленного сустава
Крупная травма
Инфаркт миокарда (ИМ) (достаточно обширный) в ближайшие 3 мес
ВТЭО в анамнезе
Повреждение спинного мозга
<b>Вероятность ВТЭО повышена в 2-9 раз</b>
Артроскопическая операция на коленном суставе
Аутоиммунные заболевания
Переливание крови
Катетер в центральной вене
Химиотерапия
Застойная сердечная или дыхательная недостаточность
Использование стимуляторов эритропоэза
Гормональная заместительная терапия (риск зависит от препарата)
Использование пероральных контрацептивов
Искусственное оплодотворение
Инфекция (в частности пневмония, инфекция мочевых путей, СПИД)
Воспалительные заболевания толстого кишечника
Злокачественное новообразование (наибольший риск при наличии метастазов)
Инсульт с параличом
Послеродовый период
Тромбоз поверхностных вен
Тромбофилия
<b>Вероятность ВТЭО повышена менее чем в 2 раза</b>
Постельный режим более 3 сут
СД
Артериальная гипертензия
Длительное положение сидя (например, при вождении автомобиля, авиаперелетах)
Лапароскопические операции (в частности холецистэктомия)
Ожирение
Беременность
Варикозное расширение вен нижних конечностей

## Лечебная тактика при ВТЭО

### Лечение тромбоза поверхностных (подкожных) вен нижних конечностей.

#### Показания к госпитализации при тромбозе подкожных вен:

- локализация острого тромбофлебита на бедре;
- локализация острого тромбофлебита в верхней трети голени при поражении малой подкожной вены.

### Лечебная тактика

При тромбозе поверхностных вен на фоне варикозной болезни представляется целесообразной более активная хирургическая тактика. Варианты оперативного вмешательства: кроссэктомия (операция Троянова-Тренделенбурга); тромбэктомия из магистральных глубоких вен; минифлебэктомия в бассейне v. saphena magna и/или v. saphena parva; пункционная тромбэктомия из тромбированных узлов подкожных вен. Оперативное лечение необходимо сочетать с надлежащим использованием антикоагулянтов.

### Консервативное лечение должно включать следующие основные компоненты:

- 1) активный режим;
- 2) эластичную компрессию нижних конечностей;
- 3) системную фармакотерапию.

При спонтанном тромбозе поверхностных вен нижних конечностей целесообразно подкожное введение фондапаринукса натрия или профилактических (или, возможно, промежуточных) доз НМГ (дозы НМГ составляют 50-75% от лечебной) по крайней мере в течение 1,5 мес.

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан) для лечения тромбоза подкожных вен использовать не следует в связи с отсутствием на сегодняшний день данных, подтверждающих их эффективность и безопасность при данной патологии.

В дополнение к антикоагулянтам при выраженном болевом синдроме возможно использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) внутрь в течение 7-10 дней. Следует учитывать, что их

сочетание с антикоагулянтами повышает вероятность геморрагических осложнений;

4) местное лечебное воздействие на пораженную конечность (холод, препараты, содержащие гепарин и/или НПВС).

Нецелесообразно использование в комплексном лечении тромбофлебита поверхностных вен антибактериальных препаратов при отсутствии признаков системной воспалительной реакции.

### **Лечение постинъекционного тромбоза подкожных вен верхних конечностей.**

**Лечебная тактика** – только консервативное лечение:

– местное лечебное воздействие на пораженную конечность (холод, препараты, содержащие гепарин и/или НПВС);

– при выраженном болевом синдроме возможно использование НПВС внутрь в течение 7-10 дней;

– использование антикоагулянтов целесообразно только при прогрессировании тромботического процесса и угрозе распространения его на подключичную вену.

### **Лечебная тактика при ТГВ**

#### **Общие подходы**

– амбулаторное лечение возможно в случаях неэмболоопасного тромбоза с локализацией не выше паховой складки у пациентов без тяжелой сопутствующей патологии, социально благополучных при условии проведения им адекватной антикоагулянтной терапии и наличии возможностей динамического врачебного, инструментального и лабораторного контроля;

– доказана необходимость адекватной антикоагулянтной терапии как основы лечения больных с ТГВ (в том числе бессимптомного);

– антикоагулянтная терапия при обоснованном подозрении на ТГВ должна быть начата до инструментальной верификации диагноза;

– подходы к использованию антикоагулянтов при ТГВ нижних и верхних конечностей одинаковы;

– всем больным с ТГВ нижних конечностей показана эластичная компрессия;

– эксперты считают неоправданным рутинное использование мер хирургической профилактики ТЭЛА, в том числе имплантации кава-фильтра. Они могут быть рассмотрены при невозможности применения адекватных доз антикоагулянтов из-за высокого риска геморрагических осложнений, возникновении ВТЭО на фоне адекватного лечения антикоагулянтами, распространенном эмболоопасном тромбозе бедренного и/или илеокавального сегментов, рецидивирующей массивной ТЭЛА со значительным остаточным перфузионным дефицитом;

– российские эксперты не рекомендуют широкое использование регионарной тромболитической терапии. Исключением является проведение тромболитической терапии при первичном тромбозе подключичной вены (болезнь Педжета-Шреттера).

### **Общие принципы терапии в амбулаторных условиях.**

#### **Немедикаментозное лечение**

До инструментального обследования больным с ТГВ должен быть предписан строгий постельный режим для снижения риска ТЭЛА. После обследования пациенты с окклюзивными и пристеночными формами венозного тромбоза сразу могут быть активизированы.

Эластичная компрессия. Пациентам с ТГВ показано ношение компрессионного трикотажа 2-3 класса.

#### **Медикаментозное лечение ТГВ**

**Антикоагулянтная терапия** показана всем больным с ТГВ при отсутствии противопоказаний. Лечение должно осуществляться терапевтическими дозами НФГ, НМГ, фондапаринукса натрия, АВК, НОАК (апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана).

#### Тактика лечения:

1. Первоначально возможно парентеральное введение лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия (предпочтительны последние два препарата).
2. Внутривенную инфузию НФГ необходимо применять, когда предполагается проведение тромболитической терапии или хирургического лечения, при тяжелой почечной недостаточности (КК ниже 30 мл/мин) и других свидетельствах высокого риска

серьезных кровотечений, а также у больных с выраженным ожирением.

3. В последующем для длительного лечения следует выбрать один из следующих режимов антикоагуляции:

- переход с парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов на АВК при целевом МНО 2,0-3,0; при этом длительность совместного применения АВК и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 дней; парентеральное введение лечебных доз антикоагулянтов может быть прекращено, когда при двух последовательных определениях с интервалом 1 сутки МНО будет находиться как минимум на нижней границе терапевтического диапазона (не менее 2,0).
- переход на пероральный прием лечебной дозы дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в сутки) как минимум после 5-дневного парентерального введения антикоагулянтов.
- альтернативой парентеральным антикоагулянтам служит пероральный прием лечебных доз апиксабана (10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки) или ривароксабана (15 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель с переходом на однократный прием 20 мг в сутки) с первого дня лечения ТГВ, или переход на эти лекарственные средства в первые 2 суток после начатого введения парентеральных антикоагулянтов.

*Клинические рекомендации АССР (2016) «Антитромботическая терапия ВТЭ»: ...Для лечения венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов без онкологического заболевания дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан предпочтительнее АВК (класс рекомендаций 2В), в то время как АВК предпочтительнее НМГ (класс рекомендаций 2С).*

4. НОАК сопоставимы по эффективности с подходом, когда первоначально парентерально вводятся антикоагулянты и затем переходят на пероральный прием АВК.
5. Применение НОАК сопряжено с меньшим риском клинически значимых кровотечений.
6. НОАК противопоказаны при тяжелой почечной недостаточности и не изучены при использовании тромболитической терапии, хирургическом лечении ВТЭО, установке кава-фильтра.

7. Продленное использование НМГ (подкожное введение лечебной дозы в первый месяц с возможностью последующего снижения до 75% от лечебной) рекомендуется предпочесть у беременных, а также у больных со злокачественными новообразованиями (по крайней мере в ближайшие 3-6 мес после развития тромбоза).
8. Общая продолжительность лечения антикоагулянтами зависит от наличия и характера факторов, предрасполагающих к рецидиву заболевания, наличия ВТЭО в анамнезе, распространенности тромбоза и ряда других обстоятельств. Она должна составлять не менее 3-6 мес.
9. В случае индивидуальной непереносимости всех антикоагулянтов, а также, если больной отказывается продолжать антикоагулянтную терапию, вместо прекращения антитромботической терапии для длительной вторичной профилактики ВТЭО можно рассмотреть прием АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки.
10. Нецелесообразно использование в комплексном лечении ТГВ антибактериальных препаратов при отсутствии признаков системной воспалительной реакции.
11. Тем, кто не может использовать никакие антикоагулянты, рекомендуется установка кава-фильтра для предупреждения ТЭЛА.
12. Показанием для назначения фибринолитической терапии при ТГВ может быть лишь поражение подвздошно-бедренного сегмента конечности у пациентов, у которых польза терапии превышает риск значительных кровотечений.
13. Хирургическое лечение показано лишь при угрозе развития гангрены конечности и массивной ТЭЛА с развитием шока и системной гипоперфузии. Решение о хирургическом решении должно приниматься немедленно.
14. Эффективность лечения ТГВ с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов и антиагрегантов не доказана.
15. Пациентам, получающим АВК перед оперативным вмешательством, прием препарата приостанавливают за 5 дней до операции; после хирургической операции прием АВК возобновляют через 12-24 ч после операции.

Большинство пациентов с ТГВ голени и бедра можно безопасно лечить с применением НМГ в амбулаторных условиях.

### **Показания к госпитализации больного:**

- тяжелая сопутствующая патология;
- диагностирование илеофemorального тромбоза с ТЭЛА или без нее;
- признаки ТЭЛА;
- необходимость хирургического вмешательства для предотвращения ТЭЛА (флотирующие тромбы илеокавального сегмента);
- аллергия на гепарины, гепарин-ассоциированная тромбоцитопения;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- гематурия или недавнее желудочно-кишечное кровотечение;
- уровень гемоглобина менее 80 г/л или тромбоцитопения по данным предыдущих лабораторных исследований;
- травма в предшествующие 2 недели;
- хирургическое вмешательство в предшествующие 2 недели;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД более 180 мм рт. ст. или диастолическое АД более 110 мм рт. ст.);
- серьезная почечная патология с уровнем сывороточного креатинина более 200 мкмоль/л;
- печеночная недостаточность;
- тромбоцитопения, высокий риск кровотечения;
- невозможность проведения в амбулаторных условиях 5-дневного курса подкожных инъекций;
- низкая приверженность больного к лечению (например, вследствие невозможности самообслуживания, психических нарушений, глухоты и др.).

### **Регионарная тромболитическая терапия**

Предпочтительным является регионарное введение непосредственно в тромботические массы с помощью предварительно установленного катетера. В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, урокиназу, альтеплазу. Эффективность катетерного тромболитизиса при ТГВ в настоящее время служит предметом активного изучения, в связи с чем способ может быть рекомендован лишь в тех случаях, когда потенциальная польза тромболитизиса очевидна, а риски минимальны. Ее проведение может рассматриваться лишь у пациентов без тяжелой соматической патологии, с низким риском кровотечений, с

длительностью заболевания не более 14 сут и окклюзией 1-2 анатомических сегментов.

### **Оперативное лечение ТГВ**

Хирургическое лечение проводят в стационаре при восходящих тромбозах с флотирующими тромбами и высокой вероятностью тромбоэмболии легочной артерии.

### **Имплантация кава-фильтра**

Показаниями к имплантации кава-фильтра являются:

- невозможность проведения надлежащей антикоагулянтной терапии;
- неэффективность адекватной антикоагулянтной терапии, на фоне которой происходит нарастание тромбоза с формированием эмболоопасного тромба;
- распространенный эмболоопасный тромбоз;
- рецидивирующая ТЭЛА с высокой (>50 мм рт. ст.) легочной гипертензией.

У пациентов молодого возраста при устранимых факторах риска и причинах ТГВ необходимо имплантировать только съемные модели, которые следует удалять при устранении угрозы ТЭЛА.

### **Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой и подвздошных вен**

Показана при эмболоопасных тромбах интра- и супраренального отделов нижней полой вены.

### **Пликация нижней полой вены**

Показаниями к пликации нижней полой вены могут служить:

- эмболоопасный тромб супраренального отдела нижней полой вены при отсутствии возможности выполнить эндоваскулярную тромбэктомию (пликация выполняется после прямой тромбэктомии);
- неправильная позиция установленного ранее кава-фильтра (например, нахождение его в почечной вене), исключающая возможность повторной имплантации (пликацию производят после удаления кава-фильтра);
- сочетание эмболоопасного тромбоза с операбельной опухолью брюшной полости или забрюшинного пространства.

Паллиативная тромбэктомия показана при эмболоопасном флотирующем тромбозе бедренных или подвздошных вен при нецелесообразности либо невозможности выполнить установку кава-фильтра. Как правило, дополняется перевязкой или пликацией магистральной вены.

### **Радикальная тромбэктомия**

Может быть рассмотрена в случаях рано диагностированных сегментарных венозных тромбозов в течение первых 5 сут заболевания.

### **Лечебная тактика при ТГВ в различных клинических случаях.**

#### **Особенности лечебной тактики у различных категорий больных**

При венозном тромбозе лечебная тактика зависит от локализации, эмболоопасности тромба и того, на каком этапе лечения больных с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОДА) выявлено это осложнение.

#### 1. Венозный тромбоз, выявленный в ходе предоперационного обследования.

*А. Больной не нуждается в экстренном или срочном оперативном вмешательстве:*

– *тромбоз поверхностных вен.* При локализации тромбоза в бассейне большой подкожной вены проксимальнее уровня коленного сустава показано выполнение кроссэктомии, после чего может быть выполнено вмешательство на ОДА. Дальнейшее лечение тромбоза поверхностных вен проводится с помощью антитромботической терапии;

– *тромбоз глубоких вен.* Больным с неэмболоопасными формами тромбоза показано проведение антикоагулянтной терапии (НМГ или НФГ) с динамическим ультразвуковым контролем за состоянием тромба и венозного русла. После стабилизации тромботического процесса, подтвержденного данными ультразвукового ангиосканирования, и стихания клинических проявлений тромбоза (через 3-5 сут) возможно выполнение оперативного вмешательства на ОДА.

За 12 ч до операции лечебную дозировку антикоагулянтов заменяют на профилактическую дозу НМГ. После операции (через 24 ч после предшествующей инъекции) при условии стабильного гемостаза повторно

вводят НМГ в профилактической дозе. Со вторых суток послеоперационного периода используют лечебные дозы антикоагулянтов.

В послеоперационном периоде проводят динамический ультразвуковой контроль за состоянием тромба и венозного русла (каждые 3-5 сут).

Больным с эмболоопасным (флотирующим) тромбом показана имплантация съемной модели кава-фильтра, после чего возможно оперативное вмешательство на ОДА в сроки, определяемые травматологом-ортопедом.

Тактика антикоагулянтной терапии аналогична используемой при неэмболоопасной форме тромбоза.

*Б. Больной нуждается в экстренном или срочном оперативном вмешательстве:*

– *тромбоз поверхностных вен.* При локализация тромбоза в бассейне большой подкожной вены проксимальнее уровня коленного сустава показано выполнение кроссэктомии, после чего может быть выполнено вмешательство на ОДА;

– *тромбоз глубоких вен.*

*А. Илеокавальный сегмент.*

В послеоперационном периоде существует высокая вероятность прогрессирования тромботического процесса, в связи с чем больным с любой формой тромбоза показана имплантация съемной модели кава-фильтра с последующим выполнением предполагаемого оперативного вмешательства на ОДА.

*Б. Бедренно-подколенный сегмент и вены голени.*

При эмболоопасном тромбе показана имплантация съемной модели кава-фильтра. В качестве альтернативы возможна перевязка поверхностной бедренной вены рассасывающейся лигатурой. Больным с флотирующим тромбом общей бедренной вены первым этапом выполняют тромбэктомию из общей бедренной вены. Выполнение вмешательства на глубокой венозной системе показано первым этапом в одну операционную сессию с вмешательством на ОДА.

Тактику при неэмболоопасном тромбе см. выше.

В послеоперационном периоде больным через 6-8 ч после операции при условии стабильного гемостаза вводят профилактическую или промежуточную дозу гепарина. Со вторых суток послеоперационного

периода больным проводят стандартную терапию лечебными дозами антикоагулянтов.

2. Венозный тромбоз, выявленный в послеоперационном периоде и у больного, которому не планируется оперативное лечение:

применяют стандартную тактику лечения тромбоза поверхностных и глубоких вен.

### **Лечебная тактика при ТГВ во время беременности, на этапе родоразрешения и в послеродовом периоде.**

ТГВ в период беременности требует специального мониторинга и особого лечения. Начальное лечение ТГВ у беременных аналогично таковому у других пациентов, однако назначение варфарина противопоказано в связи с тератогенным действием. На протяжении беременности продолжают лечение гепаринами, предпочтительнее НМГ.

1. Во время беременности для лечения ВТЭО рекомендуется использовать НМГ в лечебных дозах.
2. Совместно с сосудистым хирургом решается вопрос о необходимости установки кава-фильтра или другого метода хирургического лечения и профилактики.
3. При ВТЭО, возникающих во время беременности, НМГ или НФГ следует использовать на протяжении всей беременности; средством выбора являются НМГ.
4. Оптимальная доза НМГ при его длительном применении не определена.
5. После первоначального использования стандартных лечебных доз НМГ как минимум на протяжении 1 мес можно уменьшить дозу до 75% от лечебной.
6. После родов гепарин можно заменить на НОАК или АВК.
7. Следует помнить, что во время беременности и при кормлении грудью использование НОАК противопоказано. В таких случаях оправдано применение АВК с целевым МНО 2,0-3,0 при соблюдении условий, обеспечивающих безопасную смену препаратов в процессе лечения.
8. Эксперты полагают, что если ВТЭО возникли во время беременности, антикоагулянты должны использоваться в течение не

менее чем 1,5 мес после родов, причем общая продолжительность лечения должна составлять как минимум 3 мес.

9. Подкожное введение НМГ или НФГ следует прекратить за 24-36 ч до родов или кесарева сечения.
10. У беременных с особенно высоким риском рецидива ВТЭО в этот период желательно перейти на внутривенную инфузию НФГ, которую следует прервать за 4-6 ч до родов или кесарева сечения; в отдельных случаях рассмотреть целесообразность установки временного кава-фильтра.
11. При незапланированном начале родов нейроаксиальная анестезия противопоказана; при возникновении кровотечения, выраженном увеличении АЧТВ (в случаях, когда применяли НФГ) или высоком уровне анти-Ха-активности в крови (в случаях, когда использовали НМГ) для нейтрализации эффекта этих препаратов может потребоваться введение протамина сульфата.

#### **Лечебная тактика на этапе родоразрешения**

1. Способ родоразрешения определяется конкретной акушерской ситуацией.
2. При появлении наружного кровотечения, в том числе вагинального, или при начале родовой деятельности прекратить применение НМГ и НФГ.
3. При появлении признаков угрожающих преждевременных родов в сроках беременности до 35-36 нед у пациенток, ранее применявших НМГ в терапевтических дозах, продолжить их применение или перейти на НФГ как препарат, обладающий более коротким периодом полувыведения.
4. При наличии массивной кровопотери, гемотрансфузии начинать или возобновлять медикаментозную профилактику ВТЭО сразу после снижения риска кровотечения.
5. При наличии высокого риска кровотечения применять НФГ, рекомендовать ношение компрессионного трикотажа и/или проводить пневмокомпрессии.
6. В случае применения НМГ стимуляцию родов, кесарево сечение, регионарные методики анестезии и анальгезии отложить как минимум на 24 ч после введения последней терапевтической дозы НМГ.

7. В случае применения НФГ стимуляцию родов, кесарево сечение, регионарные методики анестезии и анальгезии отложить как минимум на 4-6 ч после введения НФГ.
8. Антикоагулянтную терапию возобновлять через 12-24 ч после родов при отсутствии геморрагических осложнений.
9. Удаление эпидурального катетера проводить не раньше, чем через 12 ч после введения профилактических доз НМГ или через 4 ч после введения профилактических доз НФГ.
10. Введение НМГ и НФГ возобновлять не раньше, чем через 4-6 ч после применения спинномозговой анестезии или после удаления эпидурального катетера.
11. В случае невозможности прекращения введения НМГ или НФГ в родах (например, у женщин с самопроизвольными родами в течение 24 ч после введения последней дозы НМГ) не назначать методики регионарной анальгезии, а использовать альтернативные методы анальгезии, например, управляемую внутривенную анальгезию на основе опиатов, а при кесаревом сечении – общую анестезию.

### **Лечебная тактика в послеродовом периоде**

1. Ранняя активизация (в течение 2-4 ч после родов или кесарева сечения), при невозможности – применение компрессионного трикотажа и/или пневмокомпрессии.
2. Антикоагулянтная терапия после родов продолжается не менее 6 нед (при общей продолжительности лечения антикоагулянтами не менее 3 мес).
3. Возможно применение НМГ, НФГ и варфарина.

### **Лечебная тактика при ТЭЛА**

Для выбора оптимального подхода к лечению необходимо в первую очередь оценить риск и вероятность смерти больного. О крайне высоком риске ранней смерти при ТЭЛА свидетельствует наличие шока или длительной артериальной гипотензии, а также выявление тромбов, особенно подвижных, в правых отделах сердца.

У гемодинамически стабильных больных вероятность смерти при ТЭЛА выше при наличии ряда сопутствующих заболеваний, а также более тяжелых клинических проявлениях. Для оценки этих факторов

рекомендуется использовать индекс PESI (табл. 6). Риск смерти увеличивается также при наличии признаков дисфункции или перегрузки правого желудочка, выявленных при ЭхоКГ или КТ, а также повышенном уровне маркеров повреждения миокарда и/или сердечной недостаточности, связанных с перегрузкой правого желудочка.

Таблица 23

**Вероятность смерти при ТЭЛА в ближайшие 30 сут: индекс PESI**

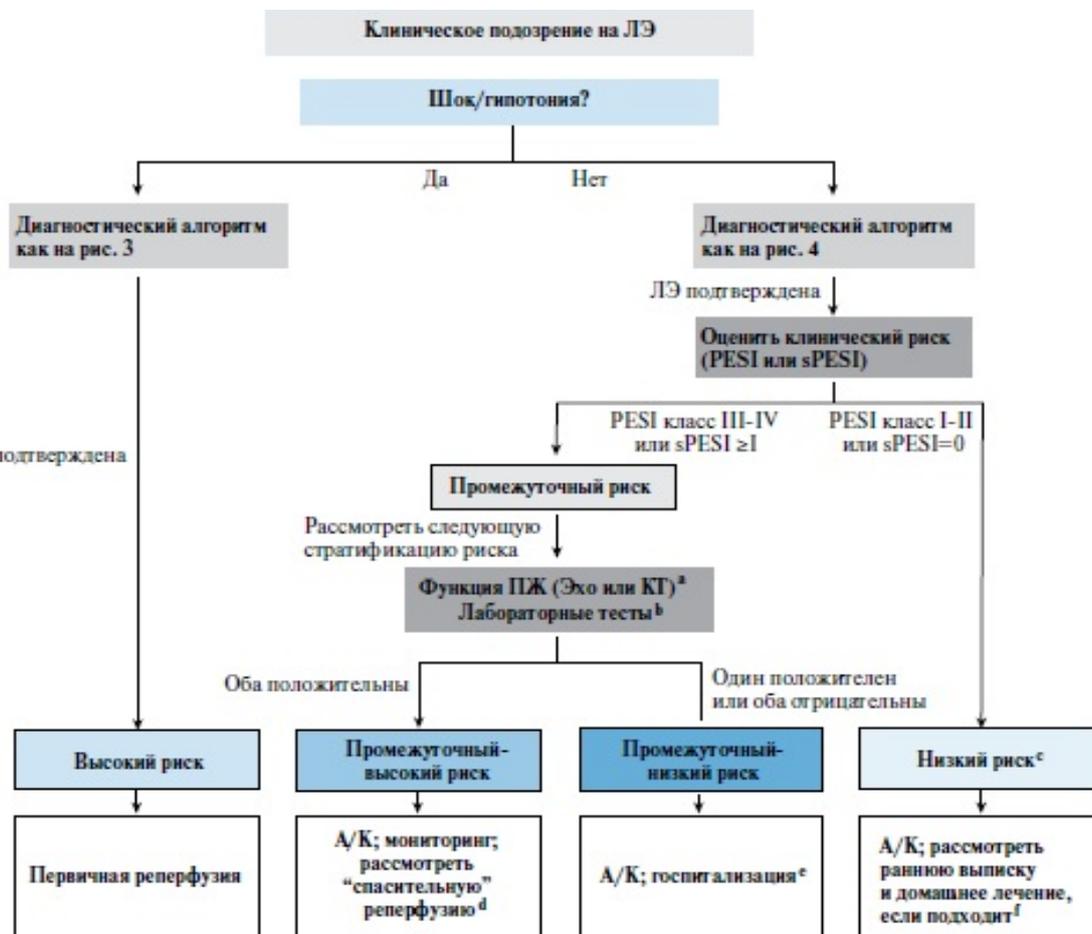
Параметр	Количество баллов	
	первоначальная версия	упрощенная версия
Возраст	10	1, когда >80 лет
Мужской пол	30	Не оценивается
Злокачественное новообразование	10	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
ЧСС $\geq 110$ ударов в 1 мин	20	1
Систолическое АД <100 мм рт. ст.	30	1
ЧДД $\geq 30$ в 1 мин	20	Не оценивается
ЧДД $\geq 30$ в 1 мин	20	Не оценивается
Измененное сознание	60	Не оценивается
Насыщение артериальной крови кислородом менее 90%	20	1
<b>Сумма баллов и смертность в ближайшие 30 сут</b>		
	<b>первоначальная версия</b>	<b>упрощенная версия</b>
	<b>Класс I</b> ( $\leq 65$ баллов) – очень низкая ожидаемая смертность (0-1,6%). <b>Класс II</b> (66-85 баллов) – низкая ожидаемая смертность (1,7-3,5%). <b>Класс III</b> (86-105 баллов) – умеренная ожидаемая смертность (3,2-7,1%). <b>Класс IV</b> (106-125 баллов) – высокая ожидаемая смертность (4,0-11,4%). <b>Класс V</b> (>125 баллов) – очень высокая ожидаемая смертность (10,0-24,5%).	0 баллов – 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0-2,1%).  $\geq 1$ балла(ов) – 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%)

*Примечание:* ДИ – доверительный интервал.

**Классификация ТЭЛА с учетом риска смерти во время  
госпитализации/в ближайшие 30 суток**

<b>Риск смерти при ТЭЛА</b>	<b>Шок или артериальная гипотония</b>	<b>Классы III-IV по индексу PESI или <math>\geq 1</math> балла по упрощенному индексу PESI</b>	<b>Признаки дисфункции правого желудочка при визуализации и ЭхоКГ или КТ</b>	<b>Повышенный уровень сердечных биомаркеров в крови</b>
Высокий	+	(+)*	+	(+)**
Промежуточный высокий	—	+	+	+
Промежуточный низкий	—	+	Только один или оба отсутствуют***	
Низкий	—	—	Оценка не обязательна; если оценены, то оба отсутствуют	

*Примечание:* \* – сердечный тропонин или мозговой натрийуретический пептид/NT-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; \*\* – при шоке/артериальной гипотонии их оценка не нужна; \*\*\* – одного позитивного признака достаточно даже при невысоком индексе PESI.



**Рис. 14.** Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении ТЭЛА в зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания.

*Примечание:* \* – уровень биомаркеров в крови можно не определять, если тромболитическая терапия или эмболэктомия не планируются (например, из-за тяжелой сопутствующей патологии или сильно ограниченной ожидаемой продолжительности жизни); \*\* – больные с классами I-II по индексу PESI или с нулевой суммой баллов по упрощенному индексу PESI, но с повышенным уровнем сердечных биомаркеров или признаками дисфункции правого желудочка при его визуализации должны быть отнесены к группе промежуточного низкого риска; \*\*\* – из-за возможного утяжеления проявлений заболевания необходимо тщательное наблюдение за больными с промежуточно-высоким риском летального исхода для своевременного выявления показаний к тромболитической терапии или эмболэктомии из легочных артерий (аналогичный подход может быть оправдан у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина в крови, но без признаков дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ или КТ).

**Консервативное лечение** является основным методом помощи больным с ТЭЛА, предполагает проведение тромболитической, антикоагулянтной терапии.

### **Тромболитическая терапия ТЭЛА**

Тромболитическое лечение острой легочной эмболии восстанавливает легочную перфузию быстрее, чем только НФГ. Абсолютным показанием является массивная ТЭЛА с выраженными нарушениями гемодинамики (шок, стойкая артериальная гипотензия). Решение о проведении тромболитической терапии может быть также принято у больных с нормальным АД и промежуточным высоким риском смерти: значительная сумма баллов по шкале PESI в сочетании с признаками дисфункции правого желудочка (по данным ЭхоКГ или результатам КТ) и повышенным уровнем хотя бы одного из сердечных биомаркеров в крови. Следует также обращать внимание на наличие высокой легочной гипертензии (систолическое давление в правом желудочке больше 40 мм рт. ст.) и выраженные нарушения дыхания (насыщение артериальной крови кислородом ниже 95% в сочетании с суммой баллов больше 8 – по шкале Борга, сниженным уровнем сознания или страданием). Подобные больные нуждаются как минимум в тщательном наблюдении, поскольку имеется высокий риск декомпенсации гемодинамики с появлением несомненных показаний для тромболитической терапии.

*Клинические рекомендации АССР (2016) «Антитромботическая терапия ВТЭ»: ... «У большинства пациентов с ТЭЛА без гипотонии (систолическое АД < 90 мм рт. ст.) системный тромболитизис не показан (класс 1B)». ... «У отдельных пациентов с острой ТЭЛА, состояние которых ухудшилось на фоне проводимой антикоагулянтной терапии, но без развития гипотонии, в случае низкого риска кровотечения может быть выполнен тромболитизис (класс 2C)».*

Наилучшие результаты достигаются при длительности заболевания до 48 ч от момента эмболизации. Тромболитик целесообразно вводить внутривенно, введение препаратов в легочную артерию не имеет преимуществ. Исключение составляет полная окклюзия крупных легочных артерий, когда возможно селективное введение тромболитика непосредственно в тромботические массы. Установка кава-фильтра путем

пункции бедренной, подключичной или яремной вен перед проведением тромболитической терапии не рекомендуется из-за высокого риска тяжелых геморрагических осложнений.

У больных с ТЭЛА, представляющей непосредственную угрозу жизни, абсолютные противопоказания к тромболитической терапии можно рассматривать как относительные.

### **Тактика применения тромболитиков при ТЭЛА**

**Урокиназа.** Больным с массивной ТЭЛА и выраженными нарушениями гемодинамики показан «ускоренный» режим введения препарата (внутривенная инфузия 3 млн МЕ за 2 ч). В других случаях возможно проведение инфузии 4400 МЕ/кг за 15-20 мин с переходом на введение 4400 МЕ/кг в 1 ч в течение 12-24 ч.

**Стрептокиназа.** Больным с массивной ТЭЛА и выраженными нарушениями гемодинамики показан «ускоренный» режим введения препарата (внутривенная инфузия 1,5 млн МЕ за 2 ч). В других случаях возможно проведение инфузии 250-500 тыс. МЕ за 15-30 мин с переходом на введение 100 тыс. МЕ в 1 ч в течение 12-72 ч.

**Альтеплаза.** Внутривенно 10 мг в течение 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 2 часов. Возможен «ускоренный» режим введения альтеплазы – 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 15 минут, целесообразность которого можно рассматривать при крайне тяжелом состоянии больного.

НФГ в виде инфузии должен быть остановлен во время введения стрептокиназы или урокиназы; его можно не останавливать при введении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA). У пациентов, получающих НМГ или фондапаринукс, к моменту, когда начинается введение тромболитика, инфузия НФГ должна быть отсрочена на 12 часов после последней дозы НМГ (2 раза/сут) или на 24 часа после последней инъекции НМГ или фондапаринукса (1 раз/сут). Учитывая риски кровотечения, связанные с тромболизисом, и возможность необходимости немедленной отмены или блокирования действия гепарина, кажется рациональным продолжать антикоагулянтную терапию НФГ в течение нескольких часов после окончания лечения тромболитиком, перед переходом на НМГ или фондапаринукс.

*Клинические рекомендации АССР (2016) «Антитромботическая терапия ВТЭ»:... «У пациентов с острой ТЭЛА предпочтительно проведение системного, а не местного чрескатетерного тромболизиса (класс 2С)... Если у пациента высокий риск кровотечения, а оператор обладает достаточным опытом проведения соответствующей процедуры и в клинике есть необходимые условия, пациенту может быть выполнен местный чрескатетерный тромболизис»..... «У пациента с острой ТЭЛА и гипотонией, у которого: высокий риск кровотечения; системный тромболизис оказался неэффективен или шок может привести к смерти раньше, чем подействует системно введенный тромболитик (в течение нескольких часов) целесообразно провести катетерное удаление тромботических масс при наличии достаточного опыта и подходящих условий в клинике (класс 2С)».*

### **Парентеральная антикоагулянтная терапия при ТЭЛА**

Пациентам с острой ТЭЛА антикоагулянты рекомендованы в целях как предотвращения ранней смерти, так и повторения эпизода ВТЭ. Стандартная терапия антикоагулянтами продолжается как минимум 3 месяца.

В течение этого периода лечение острой фазы состоит во введении парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) в первые 5-10 дней. Парентеральный гепарин должен применяться и в начале применения АВК. В качестве альтернативы АВК, после гепарина, можно использовать новые антикоагулянты: дабигатран или эдоксабан. Если применяются ривароксабан или апиксабан, пероральное лечение одним из них должно начинаться прямо после или спустя 1-2 дня от назначения НФГ, НМГ или фондапаринукса. В последнем случае, лечение в острую фазу состоит из увеличенной дозы перорального антикоагулянта в первые 3 недели (для ривароксабана) или первые 7 дней (для апиксабана). В некоторых случаях, продленная более 3 месяцев антикоагулянтная терапия, в том числе на неопределенный срок, может быть необходима для вторичной профилактики, после взвешивания индивидуальных рисков рецидива против кровотечения.

У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА парентеральные антикоагулянты следует начинать

пока ожидаются результаты диагностических исследований. Немедленный эффект может быть достигнут парентеральными препаратами, как НФГ, подкожные НМГ или подкожный фондапаринукс. НМГ или фондапаринукс предпочтительны перед НФГ для начальной антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, так как имеют меньший риск вызвать серьезные кровотечения и гепарин-индуцированную тромбоцитопению.

С другой стороны, НФГ рекомендуется пациентам, у которых рассматривается прямая реперфузия, как и для тех, у кого серьезно снижена функция почек (КК <30 мл/мин) или имеющих тяжелое ожирение. Эти рекомендации основаны на коротком времени полувыведения НФГ, простотой наблюдения за его антикоагулянтными эффектами и возможностью быстрого блокирования протаминам. Дозирование НФГ контролируется АЧТВ.

НМГ не требуют постоянного контроля, но при беременности рекомендуется периодически измерять анти-Ха-факторную активность (уровни анти-Ха). Пиковые уровни анти-Ха фактора следует измерять спустя 4 часа после последней инъекции и титровать значения прямо перед следующей дозой НМГ; целевой уровень – 0,6-1,0 Ед/мл для введения дважды в день и 1,0-2,0 Ед/мл при однократном введении.

Таблица 25

**НМГ и пентасахарид (фондапаринукс), одобренные  
для лечения легочной эмболии**

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг <sup>a</sup>	Каждые 12 часов  1 раз/сут. <sup>a</sup>
Тинзапарин	175 Ед/кг	1 раз/сут.
Далтепарин	100 МЕ/кг <sup>b</sup> или 200 МЕ/кг <sup>b</sup>	Каждые 12 часов <sup>b</sup>  1 раз/сут.
Надропарин <sup>c</sup>	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 часов <sup>b</sup>  1 раз/сут.
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг); 7,5 мг (масса тела 50-100 кг); 10 мг (масса тела >100 кг)	1 раз/сут.

**Примечания:** все режимы подразумевают подкожное введение.

<sup>a</sup> — введение эноксапарина 1 раз/сут. в дозе 1,5 мг/кг одобрено для внутривенного лечения ЛЭ в США и некоторых, но не во всех, европейских странах, <sup>b</sup> — у пациентов с раком далтепарин применяется в дозе 200 МЕ/кг массы тела (максимально 18000 МЕ) один раз в день в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг 1 раз/сут. в течение 5 месяцев [278]. После этого, следует продолжать терапию антагонистами витамина К или НМГ бессрочно или пока не будет излечен рак, <sup>c</sup> — надропарин одобрен для лечения ЛЭ в некоторых, но не во всех европейских странах.

**Сокращения:** МЕ — международные единицы, НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Таблица 26

### Использование антикоагулянтов во время тромболитической терапии у больных с ТЭЛА

Если внутривенная инфузия НФГ начата до проведения тромболитической терапии	При применении стрептокиназы или урокиназы остановить инфузию НФГ и начать вводить фибринолитик, не дожидаясь значений АЧТВ. При применении алтеплазы можно либо продолжить инфузию НФГ, либо остановить ее
Если до проведения тромболитической терапии вводились фондапаринукс натрия или НМГ	НФГ во время тромболитической терапии не вводить
НФГ во время тромболитической терапии	Если инфузия НФГ продолжается, корректировать дозу по АЧТВ
НФГ после тромболиза	Когда инфузия НФГ была прервана или не начиналась: – если АЧТВ после тромболиза увеличено <2,5 раза от верхней границы нормы (ВГН), возобновить инфузию без болюса с той же скоростью, что до тромболиза; – если АЧТВ увеличено $\geq 2,5$ раза от ВГН, определять его повторно каждые 4 ч, пока не уменьшится до <2,5  Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ, которые выполнялись 2 раза в сутки: – начать инфузию НФГ без болюса через 12 ч от последней инъекции НМГ.

	Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ или фондапаринукса натрия, которые выполнялись 1 раз в сутки: – начать инфузию НФГ без болюса через 24 ч от последней инъекции НМГ или фондапаринукса натрия
Переход с внутривенной инфузии НФГ на НМГ или фондапаринукс натрия	Переход на НМГ или фондапаринукс натрия возможен через несколько часов после окончания тромболитика, если нет кровотечений

### **Пероральная антикоагулянтная терапия при ТЭЛА (антагонисты витамина К)**

- пероральные антикоагулянты следует начинать использовать как можно раньше, лучше всего в тот же день, что и парентеральный препарат. АВК считаются «золотым стандартом» пероральной терапии;
- антикоагулянтная терапия НФГ, НМГ и фондапаринуксом должна быть продолжена как минимум 5 дней до уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 в течение двух дней подряд;
- варфарин можно начинать в дозе 10 мг у молодых (моложе 60 лет) в остальном здоровых амбулаторных пациентов, и в дозе 5 мг у старших и тех, кто госпитализирован. Дневная доза изменяется согласно МНО через 5-7 дней, чтобы добиться его уровня 2,0-3,0.

### **Пероральная антикоагулянтная терапия при ТЭЛА (новые пероральные антикоагулянты)**

В целом, результаты исследований новых пероральных антикоагулянтов в лечении ВТЭ показывают, что эти препараты не хуже (в смысле эффективности) и возможно более безопасны (хотя бы в отношении больших кровотечений), чем стандартные гепарин/АВК. К настоящему времени новые пероральные антикоагулянты могут рассматриваться как альтернатива стандартному лечению.

## Рекомендуемые дозы НОАК

Препарат	Рекомендуемая доза	
	профилактическая	лечебная
Аликсабан	После планового протезирования тазобедренного или коленного суставов: внутри 2,5 мг 1 раз в сутки, начиная через 12–24 ч после завершения операции по достижении гемостаза.	С самого начала лечения или при переходе с парентерального введения антикоагулянтов в первые 48 ч от начала лечения: внутри 10 мг 2 раза в сутки первые 7 сут, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес, затем 2,5 2 раза в сутки.
Дибатаграна этексилат	После ортопедических операций: внутри 220 мг 1 раз в сутки (у больных старше 75 лет, при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин, у принимающих амиодарон, верапамил или хинидин 150 мг 1 раз в сутки); первый прием – в половинной суточной дозе через 1–4 ч после завершения операции до достижения гемостаза.	После парентерального введения антикоагулянтов как минимум 5 сут: внутри 150 мг 2 раза в сутки.
Ривароксабан	После крупных ортопедических операций на нижних конечностях: внутри 10 мг 1 раз в сутки, начиная через 6–8 ч после завершения операции по достижении гемостаза.	С самого начала лечения или при переходе с парентерального введения антикоагулянтов в первые 48 ч от начала лечения: внутри 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 суток, затем 20 мг 1 раз в сутки.

## Длительность лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛА

Клинические обстоятельства	Длительность использования антикоагулянтов
Первый эпизод, сопряженный с обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	ТГВ: 3 мес при дистальной локализации тромбоза (голень); при обширном проксимальном тромбозе желательнее продлить до 6 месяцев. ТЭЛА: не менее 3 месяцев
Впервые возникший неспровоцированный эпизод	Не менее 3 мес; продление на неопределенно долгий срок при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА, низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции*
Рецидивирующий ТГВ/ТЭЛА	Неопределенно долго
Имплантация кава-фильтра	Неопределенно долго
Злокачественное новообразование	НМГ на 3–6 мес; в дальнейшем продление использования антикоагулянтов на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкологического заболевания

*Примечание:* \* – основания для продления антикоагулянтной терапии после впервые возникшего неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ/ТЭЛА:

- тромбофилии, сопряженные с наиболее высоким риском рецидива ВТЭО (антифосфолипидный синдром, дефицит антикоагулянтных протеинов С или S, мутации фактора V Лейдена или протромбина G20210A);
- плохая реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла по данным компрессионной ультрасонографии через 3 мес от начала лечения (данный фактор через 6 мес можно не учитывать);
- сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ при выписке из стационара;
- повышенный уровень D-димера на фоне использования антикоагулянтов или его повышение через 1 мес после отмены антикоагулянтов.

***Клинические рекомендации АССР (2016) «Антитромботическая терапия ВТЭ»:***

– *пациентов с первым неспровоцированным эпизодом ВТЭО (проксимальный ТГВ ног или ТЭЛА) и низким или умеренным риском кровотечения показана продленная антикоагулянтная терапия (неопределенно долгая) (класс 2B); у пациентов с высоким риском кровотечений предпочтительно назначать антикоагулянтные препараты на 3 месяца (класс 1B);*

– *у пациентов с проксимальным ТГВ ног и ТЭЛА, которым показана продленная терапия, через первые 3 месяца нет необходимости менять антикоагулянт (класс 2C);*

– *пациентам с проксимальным ТГВ ног или ТЭЛА без онкологических заболеваний в качестве длительной (первые 3 месяца) антикоагулянтной терапии рекомендованы такие препараты как дабигатран, ривароксабан, апиксабан или эдоксабан; они предпочтительнее АВК (класс рекомендаций 2B);*

– *перед назначением апиксабана и ривароксабана начальная парентеральная антикоагулянтная терапия не требуется. В случае дабигатрана и эдоксабана показана начальная парентеральная терапия, в случае АВК – с перекрестом;*

– в случае приема апиксабана первые 3 месяца доза составляет 5 мг 2 раза в день, далее – 2,5 мг 2 раза в день;

– у пациентов с субсегментарной ТЭЛА или дистальным ТГВ ног в случае низкого риска повторного эпизода ВТЭО предпочтительной тактикой является клиническое наблюдение без назначения антикоагулянтов; в случае высокого риска повторного ВТЭО предпочтительно назначение антикоагулянтов (класс 2С);

– по окончании трехмесячного периода начальной терапии следует оценить целесообразность дальнейшего лечения антикоагулянтами. Дополнительными факторами, которые могут повлиять на решение прекратить или продолжить антикоагулянтную терапию, являются пол пациента и уровень Д-димера через месяц после отмены лечения. У женщин риск рецидива ВТЭО ниже в 1,75 раз, у лиц с нормальным Д-димером он ниже вдвое по сравнению с пациентами с повышенным уровнем Д-димера. Суммарно у женщин с нормальным Д-димером риск рецидива ВТЭО после первого неспровоцированного эпизода примерно сопоставим с таковым у лиц с эпизодом ВТЭО, спровоцированным малым преходящим фактором риска (примерно 15% за 5 лет). У мужчин с нормальным Д-димером риск повторного ВТЭО примерно 25% за 5 лет (по сравнению с 30% в общей подгруппе пациентов с неспровоцированным ВТЭО). По этой причине определение Д-димера у женщин для принятия решения о продлении терапии антикоагулянтами, по-видимому, более оправдано;

– пациентам с неспровоцированным эпизодом проксимального ТГВ ног или ТЭЛА в случае прекращения антикоагулянтной терапии предпочтительно назначить аспирин (при отсутствии его непереносимости) для профилактики повторного эпизода ВТЭО (класс 2В);

– если принято решение о проведении продленной антикоагулянтной терапии, его следует периодически переоценивать (например, раз в год) с учетом риска кровотечений».

### **Лечение легочной эмболии при беременности и в послеродовом периоде.**

– Лечение ТЭЛА при беременности основано на применении гепарина, поскольку он не проникает через плаценту и не обнаруживается

в грудном молоке в значимых количествах. Увеличивающаяся доказательная база показывает, что НМГ безопасны при беременности;

- лечение должно состоять из подобранных по весу доз НМГ;

- НФГ не противопоказан при беременности, хотя требует контроля АЧТВ и вероятно более способен вызывать остеопороз, если используется достаточно долго. Фондапаринукс не следует использовать при беременности ввиду нехватки данных по этому поводу;

- АВК проникают через плаценту и ассоциированы хорошо изученной эмбриопатией в первом триместре. Применение АВК в третьем триместре может привести к фетальному или неонатальному кровотечению, как и к отслойке плаценты. Варфарин может быть ассоциирован с аномалиями центральной нервной системы у ребенка;

- АВК можно назначать кормящим матерям;

- новые пероральные антикоагулянты при беременности противопоказаны;

- ведение родов требует особого внимания. Эпидуральная анестезия не может использоваться, если НМГ не были отменены хотя бы за 12 часов до родов. Лечение может быть возобновлено спустя 12-24 часа после удаления эпидурального катетера;

- после родов лечение гепарином можно заменить на АВК;

- лечение антикоагулянтами следует продолжать не менее 6 недель после родов и с минимальным общим периодом в 3 месяца;

- тромболитис нельзя использовать в перипартальный период, за исключением критических ситуаций.

### **Лечение ТЭЛА при злокачественных новообразованиях.**

- При выборе антикоагулянта у пациентов со злокачественным новообразованием и острой ТЭЛА в качестве первой линии назначаются НМГ в острую фазу (исключая ТЭЛА высокого риска) и продолжаются первые 3-6 месяцев;

- доказательства в отношении лечения, связанного со злокачественным новообразованием, ТЭЛА фондапаринуксом и новыми пероральными препаратами ограничены;

- хроническое применение антикоагулянтов может состоять в отмене НМГ, переходе на АВК, либо отмене антикоагулянтов. Решения следует принимать на основе индивидуального случая после принятия во внимание

противоопухолевую терапию, предполагаемый риск рецидива ВТЭ, риск кровотечения и предпочтения пациента. Периодическая переоценка отношения риск - преимущества хронического лечения антикоагулянтами – разумная стратегия;

– при рецидиве ВТЭ у пациентов с раком на АВК или НМГ может применяться максимальная разрешенная доза НМГ или установление кавифильтра;

– венозные фильтры следует рассматривать, когда антикоагулянты применять невозможно ввиду кровотечений; однако в этом случае растет риск тромбоза фильтра.

### ***Клинические рекомендации АССР (2016) «Антитромботическая терапия ВТЭ»:***

– для лечения ВТЭО у пациентов с онкологическим заболеванием НМГ предпочтительнее АВК (класс рекомендаций 2В), а также дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана (класс рекомендаций 2С);

– рекомендации о том, кому следует продолжать терапию в течение 3 месяцев, а кому продлевать, изменены не были;

– пациентам, получающим антикоагулянты, имплантация кавифильтра не показана (класс 1В);

– у пациентов с проксимальным ТГВ ног или ТЭЛА, а также с сопутствующим онкологическим заболеванием («рак-ассоциированный тромбоз») в качестве длительной антикоагулянтной терапии (первые 3 месяца) НМГ предпочтительнее и АВК (класс 2В), и НОАК (класс 2С);

– на сегодняшний день нет результатов прямых сравнительных исследований, которые позволили бы предпочесть тот или иной НОАК у пациентов с ВТЭО, либо выбрать между АВК и НОАК у онкологических пациентов.

Согласно российских клинических рекомендаций «Лечение ВТЭО у онкологических больных, 2016 г.» в острую стадию предпочтение также отдается НМГ, НФГ или фондапаринуксу:

– низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия) вводятся подкожно в дозе, соответствующей весу тела: 200 МЕ/кг 1 раз в сутки (200 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг веса тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг веса 2 раза в сутки). Может использоваться специальная

форма надропарина кальция (172 МЕ/кг 1 раз в сутки или 86 МЕ/кг 2 раза в сутки);

- НФГ вводится внутривенно, капельно;

- НФГ вначале назначается одномоментно как болюс 5000 ЕД, затем в виде инфузии капельно около 30 000 ЕД в течение 24 часов; при этом АЧТВ должно удлиниться в 1,5-2,5 раза от своего исходного уровня;

- следует учитывать наличие противопоказаний. У больных с почечной недостаточностью (КК < 25-30 мл) при назначении НФГ внутривенно или НМГ необходим мониторинг анти-Ха-активности. При сниженном числе тромбоцитов (< 100 × 10<sup>9</sup>/л) дозу НМГ уменьшают; при числе тромбоцитов менее 50 × 10<sup>9</sup>/л возникает необходимость в их отмене;

- длительность первоначального лечения антикоагулянтами (преимущественно НМГ) составляет не менее 3-6 месяцев. Затем больных следует лечить непрямыми антикоагулянтами (варфарин под контролем МНО = 2-3) или продолжать НМГ (75-80% от первоначальной дозы НМГ, то есть 150 МЕ/кг 1 раз в сутки) неопределенно долго до тех пор, пока существует онкологическое заболевание, больные получают противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений;

- доза и эффективность антикоагулянтной терапии определяется уровнем маркеров внутрисосудистого свертывания крови (Д-димера) и результатами дуплексного ангиосканирования. При высоком уровне Д-димера (> 2 мкг/мл) антикоагулянтную терапию необходимо продолжить.

### **Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом ВТЭО**

Больные с рецидивом тромбозов, длительно получающие непрямые антикоагулянты, когда МНО было в пределах субтерапевтических значений (менее 2), должны возвратиться к лечению НФГ или НМГ, затем непрямыми антикоагулянтами с уровнем значения МНО=2-3. Если рецидив тромбозов возник у больных, длительно получающих непрямые антикоагулянты при значении МНО = 2-3, необходимо выбрать другой метод антикоагулянтной терапии, такой как НФГ или НМГ или изменить дозу непрямого антикоагулянта с целью увеличения МНО (до 3,5).

### **Показания для установки каво-филтра у онкологических больных:**

- 1) рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- 2) противопоказания к применению антикоагулянтной терапии (активное кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения).

## **Профилактика ВТЭО**

### **Степени риска ВТЭО**

Отнесение пациента к группе с низким, умеренным или высоким риском проводят с использованием ряда систем оценки статуса пациента и с учетом характера предстоящего лечения. **Одним из наиболее удобных инструментов определения риска ВТЭО в хирургии** служит шкала Caprini (табл. 12). В зависимости от суммы баллов, полученной при сборе анамнеза и обследовании пациента, его относят к той или иной группе риска. Распределение пациентов по группам целесообразно проводить согласно принципу, предложенному АССР в редакции рекомендаций 2012 г., пациентов разделяют на группы очень низкого риска, низкого, умеренного и высокого риска в зависимости от количества баллов, а также от варианта хирургического вмешательства (табл. 13). Вероятность развития ВТЭО при отсутствии профилактики в этих группах составляет соответственно менее 0,5, 1,5, 3 и 6%.

В связи с отсутствием принципиальных различий в частоте ВТЭО и тактике ведения и профилактики пациентов *низкого и очень низкого рисков* в клинической практике **целесообразно объединить в одну группу низкой вероятности ВТЭО.**

Наряду со шкалой Caprini большое практическое значение имеет система оценки риска с использованием в качестве основных факторов объема, продолжительности оперативного лечения и возраста пациента (табл. 29).

**Шкала балльной оценки клинических характеристик (по Caprini)**

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
<p>41-60 баллов</p> <p>Малая операция</p> <p>ИМТ &gt;25 кг/м<sup>2</sup></p> <p>Отек нижних конечностей</p> <p>Варикозное расширение вен</p> <p>Беременность или послеродовой период</p> <p>Невынашивание беременности в анамнезе</p> <p>Прием эстрогенов/гестагенов</p> <p>Сепсис (&lt;1 мес)</p> <p>Тяжелое заболевание легких, в том числе пневмония (&lt;1 мес)</p> <p>Нарушение функции дыхания</p> <p>ОИМ</p> <p>Застойная ХСН (&lt;1 мес)</p> <p>Анамнез воспалительного заболевания кишечника</p> <p>Терапевтический пациент на постельном режиме</p>	<p>61-74 года</p> <p>Артроскопическая операция</p> <p>Большая открытая операция (&gt; 5 мин)</p> <p>Лапароскопическая операция (&gt; 45 мин)</p> <p>Онкология</p> <p>Постельный режим (&gt; 3 суток)</p> <p>Гипсовая повязка</p> <p>Катетер в центральной вене</p>	<p>&gt; 74 лет</p> <p>Анамнез ВТЭО</p> <p>Семейный анамнез ВТЭО</p> <p>Лейденская мутация</p> <p>Мутация в гене протромбина</p> <p>Волчаночный антикоагулянт</p> <p>Антитела к кардиолипину</p> <p>Повышение уровня гомоцистеина в плазме</p> <p>Гепарин-индуцированная тромбофилия</p> <p>Другие тромбофилии</p>	<p>Инсульт &lt;1 месяца назад</p> <p>Замена крупного сустава</p> <p>Перелом бедра, костей таза, голени</p> <p>Травма спинного мозга &lt; 1 мес назад</p>

**Степени риска в зависимости от количества баллов или вида  
хирургического вмешательства (по Carpinі в модификации АССР)**

<b>Риск</b>	<b>Общая хирургия, в том числе ЖКТ, урология, сосудистая, торакальная, эндокринная (щитовидная железа)</b>	<b>Пластическая и реконструк- тивная хирургия</b>	<b>Операция</b>
<b>Очень низкий</b>	<b>0</b>	<b>0-2</b>	Большинство пациентов хирургии одного дня
<b>Низкий</b>	<b>1-2</b>	<b>3-4</b>	Операции на позвоночном столбе (не онкология)
<b>Умеренный</b>	<b>3-4</b>	<b>5-6</b>	Гинекологические операции (не онкология), кардиохирургия, торакальная хирургия (большинство вмешательств), операции на позвоночном столбе (онкология)
<b>Высокий</b>	<b>5 и &gt;</b>	<b>7-8</b>	Бариатрическая хирургия, гинекологические операции (онкология), пневмонэктомия, краниотомия, травма головного мозга, операции на спинном мозге, тяжелая травма

## Степени риска ВТЭО

Степень риска	Характеристика пациентов
<b>Низкая</b>	<p>Малые операции* длительностью не более 60 мин у пациентов до 40 лет без дополнительных факторов риска ВТЭО.</p> <p>Острые нехирургические заболевания, не требующие постельного режима</p>
<b>Умеренная</b>	<p>Большие операции* у пациентов 40-60 лет без дополнительных факторов риска.</p> <p>Большие гинекологические операции* у пациенток моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами.</p> <p>Малые операции* у пациентов старше 60 лет.</p> <p>Изолированные переломы костей голени.</p> <p>Разрыв связок и сухожилий голени.</p> <p>Госпитализация с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA.</p> <p>Острые инфекционные или воспалительные заболевания, требующие постельного режима.</p> <p>Острые заболевания легких с дыхательной недостаточностью, не требующие искусственной вентиляции легких.</p> <p>Ожоги площадью до 20% поверхности тела.</p> <p>Термоингаляционная травма II степени.</p>
<b>Высокая</b>	<p>Сепсис.</p> <p>Наличие верифицированной тромбофилии.</p> <p>Большие операции* у пациентов старше 60 лет.</p> <p>Большие операции* у пациентов 40-60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭО (ВТЭО в анамнезе рак, тромбофилии и пр.).</p> <p>Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах бедра.</p> <p>Тяжелая и сочетанная травма, повреждения спинного мозга.</p> <p>Ожоги площадью более 20% поверхности тела.</p> <p>Термоингаляционная травма III степени.</p> <p>Осложнения ожоговой болезни.</p> <p>Химио-, рентгено- или радиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями.</p> <p>Ишемический инсульт с параличом.</p> <p>Острое заболевание легких с дыхательной недостаточностью, требующее искусственной вентиляции легких.</p>

*Примечание:* во всех случаях опасность ВТЭО увеличивается при наличии дополнительных факторов риска. \*

### Характеристика хирургических вмешательств как дополнительных факторов риска ВТЭО

<p><b>Большие операции</b></p>	<p><b><u>Общая хирургия:</u></b> гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, холецистэктомия по экстренным показаниям, ампутация бедра, бариатрические операции</p> <p><b><u>Гинекология/ акушерство:</u></b> экстирпация матки, кесарево сечение, ампутация матки</p> <p><b><u>Травматология/ортопедия:</u></b> остеосинтез бедра, протезирование суставов, остеосинтез костей голени, плановые операции на позвоночном столбе</p> <p><b><u>Урология:</u></b> чрезпузырная аденомэктомия, экстирпация мочевого пузыря, нефрэктомия с лимфаденэктомией и/или удалением опухолевого тромба из нижней полой вены</p> <p><b><u>Нейрохирургические операции</u></b></p> <p><b><u>Сердечно-сосудистая хирургия:</u></b> артериальная реконструкция, АКШ</p> <p><b><u>Комбустиология:</u></b> некрэктомия ожоговых ран на площади свыше 10% поверхности тела, аутодермопластика свыше 15% поверхности тела</p>
<p><b>Малые операции</b></p>	<p><b><u>Общая хирургия:</u></b> плановая холецистэктомия, аппендэктомия, грыжесечение</p> <p><b><u>Гинекология/акушерство:</u></b> роды, аборты</p> <p><b><u>Травматология/ортопедия:</u></b> вмешательство по поводу деформации стопы, артроскопия коленного сустава</p> <p><b><u>Урология:</u></b> трансуретральная аденомэктомия</p> <p><b><u>Сосудистая хирургия:</u></b> флебэктомия, стволовая лазерная или радиочастотная облитерация, кросэктомия при восходящем тромбофлебите поверхностных вен</p> <p><b><u>Комбустиология:</u></b> некрэктомия ожоговых ран на площади до 10% поверхности тела, аутодермопластика до 15% поверхности тела</p>

## Нехирургические больные

Для оценки риска и определения необходимости профилактики ВТЭО у нехирургических больных следует использовать шкалу, представленную в таблице 33. О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует **сумма баллов от 4 и более**. Для ориентировочной оценки риска совокупности крупных кровотечений и клинически значимых кровотечений в первые 2 недели госпитализации у терапевтических больных можно использовать шкалу, представленную в таблице 34. **О высоком риске свидетельствует сумма баллов от 7 и более**. Высокий риск кровотечений не предполагает автоматического отказа от медикаментозной профилактики ВТЭО, но требует более тщательной оценки соотношения пользы и риска подобных вмешательств.

Таблица 33

### Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических больных

Фактор риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия <6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 сут и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейдена, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция менее или равно 1 мес назад	2
Возраст 70 лет и более	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

**Шкала оценки риска крупных кровотечений и клинически значимых кровотечений в стационаре у нехирургических больных**

<b>Фактор риска</b>	<b>Количество баллов</b>
СКФ 30-59 мл/мин	1
Мужской пол	1
Возраст 40-84 года	1,5
Активный рак	2
Ревматоидное заболевание	2
Катетер в центральной вене	2
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,5
СКФ <30 мл/мин	2,5
Печеночная недостаточность (МНО >1,5)	2,5
Возраст 85 лет и более	3,5
Тромбоциты в крови менее 50	4
Кровотечения за 3 мес до госпитализации	4
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,5

### **Способы профилактики ВТЭО**

Для уменьшения риска рецидива ВТЭО, профилактики и лечения ХПЭЛГ показано длительное использование антикоагулянтов при отсутствии противопоказаний.

### **Профилактика ВТЭО у хирургических больных**

У хирургических больных медикаментозная профилактика может быть начата за некоторое время до операции или вскоре после нее. Начинать использовать НМГ, НФГ или фондапаринукс натрия после операции можно не ранее, чем будет обеспечен стабильный гемостаз.

#### **Общая хирургия, гинекология, урология, грудная хирургия, бариатрическая, пластическая и реконструктивная хирургия**

**Больные с низким риском ВТЭО.** Следует максимально быстро активизировать пациентов. Целесообразно использовать компрессионный (профилактический) трикотаж интраоперационно и в послеоперационном периоде.

**Больные с умеренным риском ВТЭО.** Необходимо использовать НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия в профилактических дозах и в сроки, рекомендуемые производителем для больных с умеренным риском.

Целесообразно дополнительно использовать компрессионный (профилактический) трикотаж интраоперационно и в послеоперационном периоде.

**Больные с высоким риском ВТЭО.** Необходимо использовать НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия в профилактических дозах и в сроки, рекомендуемые производителем для больных с высоким риском, а также одновременно применять компрессию (компрессионный трикотаж и/или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей).

#### **Продолжительность профилактических мероприятий.**

Профилактика ВТЭО должна проводиться у больных с низким риском до полной активизации, у пациентов с умеренным и высоким риском – как минимум до выписки, но не менее 7 дней. У больных, перенесших крупные операции по поводу онкологических заболеваний, а также у пациентов с ВТЭО в анамнезе целесообразно продлить введение НМГ по меньшей мере до 4 нед (наиболее хорошо установлена эффективность эноксапарина и далтепарина).

При выраженном ожирении может быть оправдано использование более высоких, чем обычно, доз НМГ или НФГ.

#### **Онкология**

При крупном хирургическом вмешательстве по поводу онкологического заболевания профилактика ВТЭО с использованием антикоагулянтов должна проводиться у всех больных при отсутствии противопоказаний. Профилактика с использованием профилактической дозы НФГ или НМГ показана при выполнении лапаротомии, лапароскопии или торакоскопии, продолжающихся более 30 мин. Вместе с тем при наличии других предрасполагающих факторов возможно проведение профилактики и при менее длительных процедурах.

Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться до выписки, но не менее 7-10 суток после операции. У больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продление медикаментозной профилактики до 28-35 суток вне зависимости от срока выписки из стационара.

После крупных операций в брюшной полости или малом тазу у больных с сохраняющимися факторами риска возникновения ВТЭО следует проводить профилактику не менее 28 сут.

После крупных онкоортопедических операций оправдано проведение профилактики до 35 сут. Для продленной профилактики следует использовать НМГ.

Рутинная профилактика медикаментозными средствами в процессе противоопухолевой терапии не рекомендуется. Вместе с тем существуют свидетельства высокого риска ВТЭО, при наличии которых профилактика целесообразна:

- активный опухолевый процесс (желудок, поджелудочная железа, лимфома, легкое, матка с придатками, мочевого пузыря, яичко);
- исходный тромбоцитоз ( $>349 \times 10^9/\text{л}$  до начала лечения);
- использование стимуляторов эритропоэза;
- гемоглобин менее 100 г/л;
- лейкоцитоз более  $11 \times 10^9/\text{л}$ ;
- индекс массы тела более  $34 \text{ кг}/\text{м}^2$ ;
- ВТЭО в анамнезе;
- инфекция;
- высокий уровень D-димера.

Если была начата профилактика антикоагулянтами, ее следует продолжать, пока сохраняются факторы риска ВТЭО.

### **Сердечно-сосудистая хирургия**

У пациентов, перенесших операции на сердечно-сосудистой системе, доказана высокая эффективность сочетания компрессионного трикотажа или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей с подкожным введением НФГ или НМГ. У данной категории больных особенно велик риск возникновения иммунной тромбоцитопении, поэтому следует предпочитать НМГ, а также особенно тщательно контролировать содержание тромбоцитов в крови.

### **Травматология и ортопедия**

Принципы профилактики ВТЭО у больных с низким и умеренным риском ВТЭО такие же, как и в общей хирургии. Большие ортопедические операции (протезирование тазобедренного и коленного суставов, остеосинтез бедра) и переломы длинных костей нижних конечностей сопряжены с очень высоким риском развития ВТЭО. Особенности профилактики ВТЭО при указанных вмешательствах:

1. НМГ в профилактической дозе, рекомендуемой для больных высокого риска. Особенности применения каждого конкретного препарата

изложены в рекомендациях производителя. Целесообразно введение препаратов не позже чем за 12 ч до начала вмешательства и не ранее чем через 12 ч после его завершения.

2. Фондапаринукс натрия подкожно по 2,5 мг 1 раз в сутки. Первое введение через 6-24 ч после окончания операции.

3. Апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки. Первый прием через 12-24 ч после окончания операции.

4. Дабигатрана этексилат: перорально 1 раз в сутки по 220 мг или 150 мг (для пациентов старше 75 лет, с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин), принимающих амиодарон, верапамил, хинидин). Первый прием через 1-4 ч после окончания операции и по достижении гемостаза в половинной суточной дозе.

5. Ривароксабан перорально по 10 мг 1 раз в сутки. Первый прием через 6-10 ч после окончания операции.

6. НФГ характеризуется меньшей эффективностью и безопасностью и может применяться только в случаях, когда использование вышеуказанных препаратов невозможно. Обычная суточная доза НФГ составляет 15 000 ЕД за 3 введения, первая инъекция за 4-6 ч до или через 6-8 ч после операции. Имеются данные о большей эффективности индивидуально подобранных доз НФГ.

Профилактика ВТЭО должна продолжаться до полной активизации пациента. Целесообразно применение антикоагулянтов в течение 5 недель после операции.

### **Профилактика ВТЭО в терапии**

Профилактику ВТЭО с использованием НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия следует проводить как минимум у следующих категорий остро заболевших нехирургических больных: госпитализированных с выраженной сердечной недостаточностью или тяжелым заболеванием легких с дыхательной недостаточностью, а также вынужденных соблюдать постельный режим и в дополнение имеющих как минимум один из следующих факторов риска ВТЭО: активное злокачественное новообразование, ВТЭО в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспалительные заболевания кишечника. Дополнительное указание на целесообразность профилактики – возраст старше 40 лет. Можно предполагать, что у больных с острым терапевтическим заболеванием и повышенным риском ВТЭО (например, в

периоды ограничения двигательного режима) оправдано проведение медикаментозной профилактики и при амбулаторном лечении, однако достаточных фактов, позволяющих сформулировать показания для профилактики ТГВ у больных вне стационара, пока не накоплено.

#### Продолжительность профилактических мероприятий.

Медикаментозная профилактика ВТЭО должна продолжаться от 6 до 21 сут (вплоть до восстановления двигательной активности или выписки – в зависимости от того, что наступит раньше).

У отдельных больных с сохраняющимися факторами риска ВТЭО (в частности при длительном ограничении двигательного режима) можно рассмотреть вопрос о продлении использования антикоагулянтов на срок до 6 нед (более длительная медикаментозная профилактика не изучена). Решение о продлении медикаментозной профилактики более 21 сут должно приниматься индивидуально с учетом оценки ожидаемой пользы (которая тем выше, чем больше риск венозного тромбоза), с одной стороны, и опасности кровотечений и их возможных последствий у конкретного больного – с другой.

### **Особенности профилактики ВТЭО в связи с беременностью и родами**

Таблица 35

#### **Оценка риска и профилактика ВТЭО во время беременности**

<b>Фактор риска</b>	<b>Количество баллов</b>
<b>I. Данные анамнеза</b>	
Длительный прием антикоагулянтов, используемый до беременности для постоянных показаний	2
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	2
Предшествующее ВТЭО в сочетании с тромбофилией высокого риска (дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром), без лечения антикоагулянтами до беременности	2
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов или беременностью	1
Предшествующие спровоцированные ВТЭО в сочетании с тромбофилией низкого риска	1
<b>II. Бессимптомные тромбофилии</b>	
Гомозиготы по фактору V Лейдена	1

Гомозиготы по протромбину G20210A	1
Дефицит антитромбина	1
<b>III. Преходящие факторы во время беременности</b>	
Строгий постельный режим 7 и более дней у женщин с ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	1
Неакушерское хирургическое вмешательство во время беременности	1
<b>Способ профилактики ВТЭО</b>	<b>Сумма баллов</b>
Профилактические дозы НМГ в течение всей беременности и 6 нед после родов	1
Терапевтическая доза НМГ в течение всей беременности и 6 нед после родов	≥2

Таблица 36

**Оценка риска и профилактика ВТЭО во время родов  
и в послеродовом периоде**

<b>Фактор риска</b>	<b>Количество баллов</b>
<b>I. Данные анамнеза</b>	
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
<b>II. Соматические факторы</b>	
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, СД 1-го типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия)	2
<b>III. Акушерско-гинекологические факторы</b>	
Три и более родов в анамнезе	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (>24 ч)	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Экстренное кесарево сечение	1
Длительная иммобилизация (>4 сут)	1
Хирургические вмешательства во время беременности или в	2

послеродовом периоде	
Послеродовое кровотечение более 1 л, требующее гемотрансфузии	1
Преэклампсия	1
Тяжелая форма преэклампсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности	2
<b>IV. Тромбофилии</b>	
Гомозиготы по фактору V Лейдена, гомозиготы по протромбину G20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит антитромбина, дефицит протеинов S или C	3
<b>Способ профилактики ВТЭО</b>	<b>Сумма баллов</b>
Эластичная компрессия нижних конечностей	0-1
Пережимающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, НМГ в течение 6-7 дней после родов	2
Пережимающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей, НМГ в течение 6 нед после родов	≥3

Таблица 37

**Профилактика ВТЭО во время беременности и после родов  
при тромбофилии и/или ВТЭО в анамнезе**

Степень риска	Анамнез	Способ профилактики
<b>Очень высокий</b>	Перенесенное ранее ВТЭО на фоне длительного приема АВК	Во время беременности НМГ в терапевтических дозах.
	Дефицит антитромбина	Не менее 6 нед послеродового периода
	Антифосфолипидный синдром с ВТЭО в анамнезе	НМГ или АВК в терапевтических дозах
<b>Высокий</b>	Множественные ВТЭО в анамнезе	Во время беременности и в течение 6 нед после родов НМГ в профилактических дозах
	Однократное ВТЭО в анамнезе без установления фактора риска ВТЭО в анамнезе при наличии тромбофилии	
	ВТЭО в анамнезе + семейный анамнез ВТЭО	
	Бессимптомная тромбофилия высокого риска	

<b>Умеренный</b>	Однократное ВТЭО в анамнезе, связанное с транзиторным фактором риска, который отсутствует в настоящее время, без тромбофилии, семейного анамнеза или других факторов риска	Во время беременности не назначать рутинную профилактику НМГ. В течение 7 дней после родов (или 6 нед при наличии семейного анамнеза или других факторов риска) НМГ в профилактических дозах
	Бессимптомная тромбофилия (за исключением тромбофилии высокого риска)	

Для профилактики ВТЭО во время беременности следует использовать профилактические или более высокие (промежуточные) дозы НМГ или НФГ, средством выбора являются НМГ. Принимать АВК во время беременности не рекомендуется, однако их можно назначить после родов; целевое МНО при этом составляет 2,5 (2,0-3,0).

У беременных без тромбофилии, с единственным эпизодом ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, связанным с обратимым фактором риска, который в настоящее время отсутствует, рекомендуется клиническое наблюдение (с использованием объективных методов диагностики при подозрении на ВТЭО) с началом профилактики антикоагулянтами после родов. Если преходящим фактором риска, связанным с ВТЭО в анамнезе, была беременность или применение эстрогенов, следует рассмотреть целесообразность введения обычной профилактической или более высокой (промежуточной) дозы НМГ или НФГ во время беременности с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

**Дозы НМГ для профилактики ВТЭО во время беременности  
и после родов**

Масса тела, кг	Эноксапарин	Далтепарин	Надропарин
<b>Профилактические дозы**</b>			
<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
91-130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
131-170	80 мг ежедневно*	10000 ЕД ежедневно*	9500 МЕ ежедневно
>170	0,6 мг/кг/сут*	75 ЕД/кг/сут*	86 ЕД/кг/сут
<b>Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг</b>	40 мг каждые 12 ч	5000 ЕД каждые 12 ч	5700 МЕ каждые 12 ч
<b>Терапевтическая доза***</b>	1 мг/кг каждые 12 ч до родов; 1,5 мг/кг ежедневно после родов	100 ЕД/кг каждые 12 ч или 200 ЕД/кг ежедневно после родов	86 ЕД/кг каждые 12 ч

*Примечания:* \* – доза может быть разделена на две; \*\* – если КК менее 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы эноксапарина и далтепарина; \*\*\* – при дефиците антитромбина могут потребоваться более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75 или 100% от терапевтической дозы) исходя из уровней анти-Ха-активности.

У беременных без тромбофилии, с единственным эпизодом идиопатического ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, которые к началу беременности уже перестали получать антикоагулянты, рекомендуется один из следующих подходов.

1. Использовать обычную профилактическую или более высокую (промежуточную) дозу НМГ или НФГ во время беременности с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

2. Осуществлять клиническое наблюдение до родов и использовать антикоагулянты после родов.

У беременных с тромбофилиями, сильно повышающими риск ВТЭО (дефицит антитромбина, постоянное присутствие антифосфолипидных антител, сочетание гетерозиготности по варианту протромбина G20210A и

фактору V Лейдена или гомозиготность по этим нарушениям), и единственным эпизодом ВТЭО в анамнезе, которые к началу беременности уже перестали получать антикоагулянты, рекомендуется использовать обычную профилактическую или более высокую дозу НМГ или НФГ во время беременности с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

У беременных с более чем одним эпизодом ВТЭО в анамнезе, которые к началу беременности уже перестали получать антикоагулянты, целесообразно использовать обычную профилактическую, более высокую или лечебную дозу НМГ или НФГ во время беременности с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

У больных, которые к началу беременности продолжали получать антикоагулянты в связи с перенесенным ТГВ или ТЭЛА, во время беременности рекомендуется один из следующих подходов: использовать лечебную дозу НМГ или НФГ, вводить 75% лечебной дозы НМГ или применять дозу НМГ, большую, чем обычная профилактическая до родов, с возобновлением обычного подхода к применению антикоагулянтов после родов. У всех беременных с ВТЭО в анамнезе желательно использование компрессионного трикотажа как во время беременности до родов, так и после них.

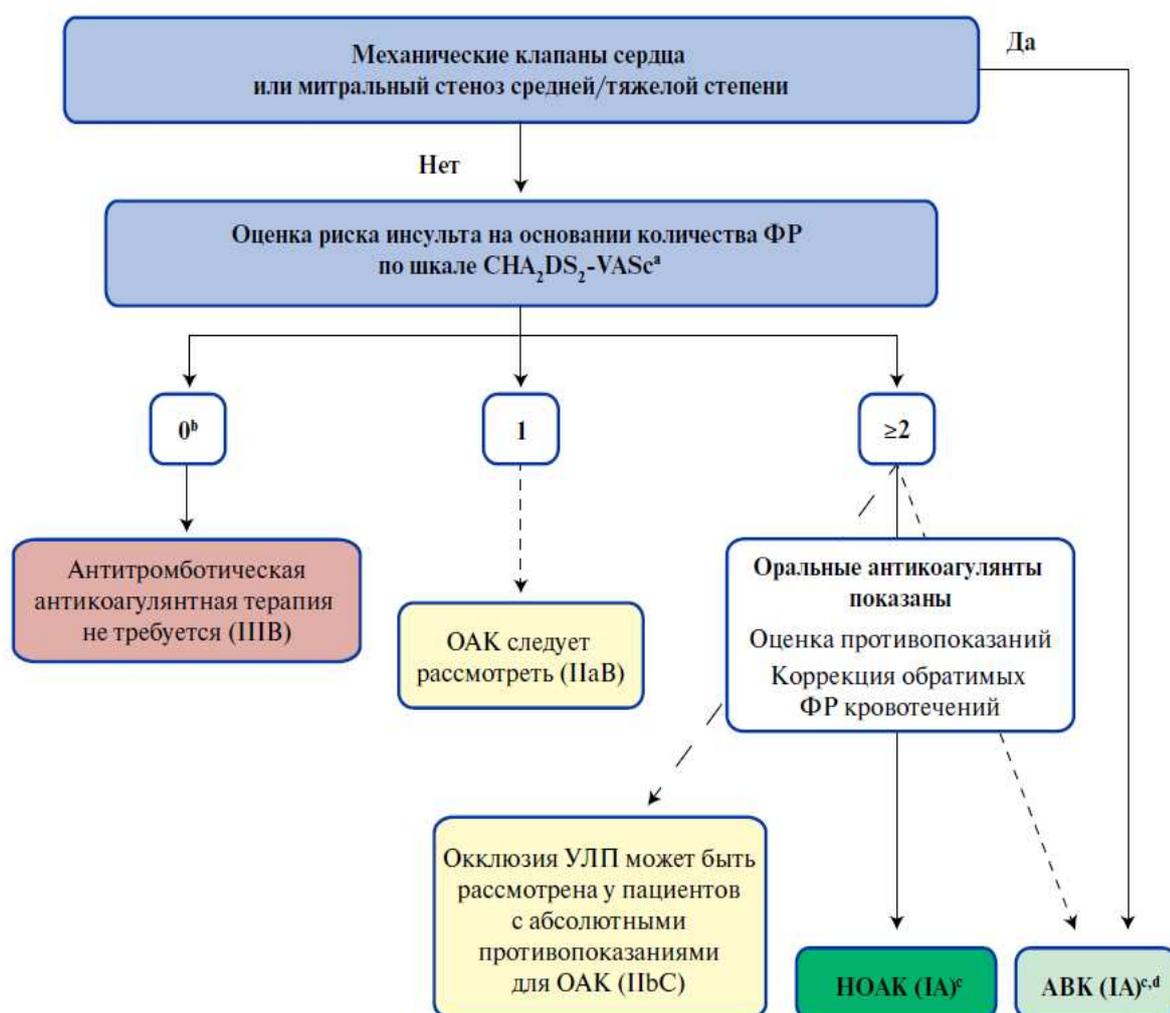
У беременных с тромбофилией без ВТЭО в анамнезе решение о целесообразности применения антикоагулянтов до родов должно приниматься с учетом индивидуальной оценки риска возникновения ТГВ. При тромбофилиях с высоким риском ВТЭО (по крайней мере с дефицитом антитромбина) целесообразна профилактика как до родов, так и после них. В остальных случаях можно ограничиться клиническим наблюдением или введением обычных профилактических доз НМГ или НФГ до родов с продолжением профилактики антикоагулянтами после родов.

При кесаревом сечении у женщин без дополнительных факторов риска ВТЭО медикаментозная профилактика не требуется. Показано раннее восстановление подвижности. В остальных случаях в период госпитализации возможно применение профилактических доз гепарина, механических способов (эластические чулки, перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей) или их сочетания. В ряде случаев при высоком риске ВТЭО целесообразно продлить профилактику вплоть до 4-6 недель после родов.

## Глава 9. АЛГОРИТМЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

В данном разделе представлены существующие (на момент написания монографии) подходы по ведению пациентов с ФП в различных клинических ситуациях, отраженные в национальных и зарубежных клинических рекомендациях, согласительных документах и дополнениях к рекомендациям.

### Общая схема выбора тактики лечения пациентов с ФП



**Рис. 15.** Общая схема выбора тактики лечения пациентов с ФП.

*Примечание:* <sup>a</sup> – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), СД (1 балл), перенесенный инсульт (2 балла),

заболевания периферических артерий (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл), женский пол (1 балл); <sup>b</sup> – включает женщин без других факторов риска инсульта; <sup>c</sup> – терапия оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений **рекомендована** всем мужчинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  и женщинам с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  (**I, A**). Терапию оральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболических осложнений **следует рассмотреть** у мужчин с ФП, имеющим сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =1 и у женщин с ФП, имеющих сумму баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=2, принимая во внимание индивидуальные характеристики и предпочтения пациента (**IIa, B**); <sup>d</sup> – ИВ для пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом.

Таблица 39

**Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений  
(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc)**

<b>ФР по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Баллы</b>
<b>Застойная СН</b> Признаки/симптомы СН или объективные доказательства снижения ФВ ЛЖ	+1
<b>Артериальная гипертензия</b> АД в состоянии покоя >140/90 мм рт.ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
<b>Возраст 75 лет или старше</b>	+2
<b>СД</b> Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
<b>Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия</b>	+2
<b>Сосудистые заболевания</b> Перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
<b>Возраст 65-74 года</b>	+1
<b>Пол (женский)</b>	+1

**Шкала оценки риска кровотечений (HAS-BLED)**

Буква	Клиническая характеристика	Число баллов
<b>H</b>	Артериальная гипертензия	+1
<b>A</b>	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	+1 или 2
<b>S</b>	Инсульт	+1
<b>B</b>	Кровотечение	+1
<b>L</b>	Лабильное МНО	+1
<b>E</b>	Возраст >65 лет	+1
<b>D</b>	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	+1 или 2
<b>Всего 9 баллов</b>		

*Примечание.* Артериальная гипертензия – систолическое АД >160 мм рт. ст.; нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин  $\geq 200$  мкмоль/л; нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина, по крайней мере, в 2 раза выше ВГН в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с ВГН и т.д.); кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.; лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, или злоупотребление алкоголем.

Антитромботическая терапия у больных с пароксизмальной или персистирующей формами ФП выбирается по тем же критериям, что и у больных с постоянной формой ФП (IIa A).

Если пациенты отказываются или не могут по тем или иным причинам принимать любые ОАК (как АВК, так и НОАК), следует рассмотреть использование антиагрегантов: сочетание АСК в дозе 75-100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) (IIa B).

Монотерапия антиагрегантами не рекомендуется ни при каком риске инсульта (III B).

Перед назначением любого антитромботического препарата (ОАК или АСК) необходимо оценить риск кровотечений. Риск кровотечений при применении АСК и АВК следует считать одинаковым, особенно у пожилых пациентов (IIa A).

Выбор антитромботической терапии должен быть основан на абсолютных рисках инсульта/ТЭ (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (I B)) и кровотечения (шкала HAS-BLED (IIa A)), а также совокупного клинического преимущества для данного пациента (I A). Соотношение пользы и риска, а также необходимость продолжения лечения должны регулярно пересматриваться (I C).

Шкалы оценки геморрагического риска должны использоваться у пациентов, получающих антикоагулянты, для выявления модифицируемых факторов риска и их дальнейшей коррекции (IIa B).

#### **Риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0**

Антикоагулянтное и антиагрегантное лечение не требуется (включая женщин моложе 65 лет с изолированной ФП) (I B).

#### **Риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=1**

На основании оценки риска кровотечения и предпочтений пациента следует рассмотреть использование ОАК: АВК (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3), или дабигатран, или ривароксабан, или апиксабан (IIa A). Женщины в возрасте <65 лет с изолированной ФП (но с количеством баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 за счет женского пола) имеют низкий риск инсульта; в этих случаях следует рассмотреть отсутствие антитромботической терапии (IIa B).

#### **Риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥2**

Рекомендуется терапия ОАК при отсутствии противопоказаний: АВК (варфарин) в подобранной дозе (МНО 2-3), или дабигатран, или ривароксабан, или апиксабан (I A).

Если рекомендуется прием ОАК, у большинства пациентов с неклапанной ФП вместо АВК в подобранной дозе (МНО 2-3) следует рассмотреть применение одного из НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), основываясь на их совокупном клиническом преимуществе (IA). При назначении любого НОАК рекомендуется исходная оценка

функции почек (по величине СКФ). В дальнейшем СКФ на фоне терапии НОАК следует определять с частотой, зависящей от степени нарушения функции почек (I B).

Если пациенту с ФП рекомендуется прием ОАК, но АВК в подобранной дозе (МНО=2-3) нельзя использовать из-за трудностей поддержания терапевтического уровня антикоагуляции, побочных эффектов АВК или невозможности контролировать МНО, рекомендуется один из НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) (I B).

При использовании АВК необходимо внимательно следить, чтобы время нахождения МНО в целевом диапазоне было максимально высоким (не менее 70%). МНО определяют, по крайней мере, раз в неделю во время начала терапии и ежемесячно при стабилизации (I A).

Генетическое тестирование до начала терапии АВК не рекомендуется (III B).

В последних российских рекомендациях (2017 г.) указано, что пероральные антикоагулянты следует рассматривать у всех взрослых пациентов с внутрисердечной коррекцией, цианозом, паллиативной операцией Фонтена или системным правым желудочком и наличием в анамнезе ФП, трепетания предсердий или предсердной тахикардией. При всех других врожденных пороках сердца с ФП антикоагулянты следует рассчитывать по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC  $\geq 1$  (IIa C). Антикоагулянтная терапия не должна назначаться только у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми приступами потери сознания (например, эпилепсия), а также некоторым больным с деменцией, за которыми не осуществляется должного ухода.

## Фибрилляция предсердий + острый коронарный синдром



**Рис. 16.** Алгоритм выбора анти тромботического лечения больных с фибрилляцией предсердий после ОКС (Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий», 2017 г.).

*Примечание:* двойная терапия с ОАК и аспирином или клопидогрелом может быть рассмотрена в отдельных случаях, особенно тем пациентам, кому не выполняли стентирование.



**Рис. 17.** Алгоритм выбора анти тромботического лечения больных ИМпСТ в сочетании с фибрилляцией предсердий (Клинические рекомендации МЗ РФ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2016 г.)

Если ФП является осложнением ИМпST, показана антикоагулянтная терапия (в/в инфузия НФГ в дозе, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5-2 раза выше ВГН, или п/к введению НМГ). Недлительные эпизоды аритмии после восстановления синусового ритма не требуют использования антикоагулянтов.

Если у пациента с ФП развился ОКС на фоне подобранной дозы АВК при МНО=2-3, разумно отказаться от перехода на парентеральное введение антикоагулянтов, поддерживая МНО в диапазоне 2-3 + клопидогрел 300 мг, в дальнейшем использовать сочетание АВК и клопидогрела 75 мг/день. Если МНО < 2, принять нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг) и перейти на краткосрочное, вплоть до 1 недели, парентеральное введение антикоагулянтов + клопидогрел 75 мг/день с дальнейшим переходом на АВК + клопидогрел/АСК 75 мг в день до 12 мес. После 12 мес монотерапия АВК (сочетание клопидогрела и АВК с целевым МНО 2-3 или монотерапия АВК при целевом МНО 2,5-3,5 в случаях, когда требуется поддержание более высоких значений МНО (механические протезы митрального клапана)).

Если у пациента с ФП развился ОКС на фоне приема НОАК, необходимо принять нагрузочные дозы АСК и клопидогрела, затем, с учетом периода полувыведения НОАК, через 12/24 часа после их последнего приема разумно перейти на краткосрочное, вплоть до 1 недели, парентеральное введение антикоагулянтов + АСК 75 мг/день + клопидогрел 75 мг/день, в дальнейшем перейти на сочетание сниженных доз НОАК (дабигатран 110 мг 2 р/день, ривароксабан 15 мг/день, апиксабан 2,5 мг 2 р/день) + клопидогрел/АСК 75 мг/день до 12 мес. После 12 мес – монотерапия НОАК.

У больных с ОКСбпST, постоянно принимающих пероральные АКГ, подвергнутых консервативной тактики лечения, в течение года рекомендуется комбинация антикоагулянта с одним антитромбоцитарным препаратом (клопидогрелом или аспирином). Класс IIa, уровень C.

Если у пациента с ФП развился ОКС без приема ОАК, при высоком риске развития инсульта – сроки начала пероральной антикоагулянтной терапии определяются выбранным препаратом. Если выбран варфарин, как правило, его назначают с первых суток госпитализации в сочетании с парентеральными антикоагулянтами (до достижения первого МНО в целевом диапазоне). Если выбран НОАК – после окончания стандартного

курса введения парентеральных антикоагулянтов. Тикагрелор в составе двойной и тройной антитромботической терапии у больных с ФП не используется.

Пациентам с низким/умеренным риском (0-1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин, 1-2 балла у женщин, без клапанной патологии/ГКМП) ОАК может не назначаться (первые 12 месяцев после ОКС), используется только ДААТ (АСК + тикагрелор или АСК + клопидогрел) в течение 12 месяцев. Затем монотерапия ОАК.

Во всех случаях комбинированной антитромботической терапии для снижения риска ЖКК необходимо использование ИПП (Па С).

Инвазивная тактика является предпочтительной у больных умеренного, высокого и очень высокого риска. У больных очень высокого риска (ИМспST, нестабильная гемодинамика/шок/рефрактерная ишемия/жизнеугрожающие желудочковые аритмии/острая левожелудочковая недостаточность), ЧКВ должно быть выполнено в первые 2 часа, несмотря на прием ОАК. В остальных случаях, если пациент до госпитализации принимал антикоагулянты, сроки выполнения ЧКВ можно отложить в рамках первых суток у больных высокого риска или 3-х суток у больных промежуточного/низкого риска. Рекомендуется выполнять ЧКВ не ранее, чем через 12 часов от приема последней дозы НОАК или при нормальных значениях АЧТВ/ТВ (для дабигатрана), ПТВ (для ривароксабана).

При выборе стента учитывать не только диаметр сосуда и сопутствующие заболевания, но и минимально необходимые сроки ДААТ. У пациентов с низким/умеренным риском развития кровотечений (HAS-BLED 0-2) используют стенты с лекарственным покрытием 2 поколения (эверолимус, зотаролимус). У пациентов с высоким риском развития кровотечений (HAS-BLED  $\geq 3$ ), если нет стента с лекарственным покрытием 2 поколения, рассмотреть выбор голометаллического стента. Использование стентов с лекарственным покрытием 1 поколения следует избегать при любом геморрагическом риске.

При выполнении экстренного ЧКВ целесообразно выбирать радиальный доступ.

## **Интраоперационная антитромботическая терапия**

Как можно раньше – АСК (150-300 мг) и клопидогрел (600 мг).

Если до госпитализации пациент принимал АВК и  $MHO \geq 2,5$  (непосредственно перед вмешательством), дополнительного введения антикоагулянтов при неосложненном ЧКВ не требуется. При  $MHO < 2,5$  – обязательно дополнительное введение парентерального антикоагулянта, лучше НФГ (70 Ед/кг) или бивалирудин.

Если до госпитализации пациент принимал НОАК, то они на период проведения стентирования отменяются, используется введение парентерального антикоагулянта (независимо от времени приема последней дозы НОАК): предпочтительно бивалирудин (особенно для дабигатрана), возможно использование НФГ или эноксапарина (ривароксабан или апиксабан). Не рекомендуется использовать фондапаринукс.

Если до экстренного ЧКВ пациент не получал антикоагулянтов (ошибочная тактика ведения), требуется интраоперационное назначение лечебных доз парентеральных антикоагулянтов.

Использование блокаторов  $II_b/III_a$  рецепторов показано только в случае развития тромботических осложнений.

### **Первые часы после экстренного ЧКВ**

Введение парентеральных антикоагулянтов прекращается сразу после окончания ЧКВ. Продленное введение необходимо после осложненного ЧКВ (рецидивы ишемии), если планируется повторное вмешательство или отсроченное удаление интродюсера.

При неосложненном ЧКВ единственным показанием к продлению терапии парентеральными антикоагулянтами является использование варфарина (если  $MHO$  не в целевом диапазоне – продлить парентеральные антикоагулянты в сочетании с варфарином до первого целевого  $MHO$ ).

В случае выбора НОАК – первая доза НОАК должна быть принята сразу после прекращения действия парентеральных антикоагулянтов.

### **Антитромботическая терапия после ЧКВ**

У пациентов с низким/умеренным геморрагическим риском (HAS-BLED 0-2 балла): тройная терапия (антикоагулянт + АСК + клопидогрел) в течение 3-6 месяцев, затем антикоагулянт + клопидогрел или АСК (75 мг/сут) в течение 12 месяцев, через 12 месяцев – монотерапия антикоагулянтом. Выбор тройной терапии (3 или 6 месяцев) может

определяться риском развития кровотечений (учитываются факторы риска, не вошедшие в шкалу HAS-BLED – язвенный анамнез и пр.) и типом стента (голометаллический стент или стент с лекарственным покрытием второго поколения – 3 месяца, при отсутствии факторов высокого атеротромботического риска (например, индекс GRACE менее 118 баллов)).

У пациентов с высоким геморрагическим риском (HAS-BLED  $\geq 3$  балла): тройная терапия (антикоагулянт + АСК 75 мг/сут. + клопидогрел 75 мг/сут) в течение 4 недель, затем антикоагулянт + клопидогрел или АСК 75 мг/сут в течение 12 месяцев, через 12 месяцев – монотерапия антикоагулянтом.

У пациентов с высоким атеротромботическим (индекс GRACE  $\geq 118$ , стенты с лекарственным покрытием первого поколения) и низким геморрагическим риском: возможно, продлить тройную терапию (антикоагулянт + АСК 75 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут) до 12 месяцев.

Если у пациента низкий атеротромботический и очень высокий геморрагический риск: с первых суток после экстренного ЧКВ использовать двойную терапию, в рамках такой стратегии возможно назначение только варфарина в сочетании с клопидогрелом, через 12 месяцев – монотерапия варфарином.

Во всех случаях комбинированной антитромботической терапии для снижения риска ЖКК необходимо использование ИПП (IIa C).

В последних российских рекомендациях (2017 г.) указано, что назначение тройной терапии аспирином, клопидогрелем и ОАК должно рассматриваться на срок 1-6 месяцев (IIa C).

### **Фибрилляция предсердий + острый коронарный синдром + коронарное шунтирование**

При необходимости операции КШ у больных с ОКС без подъема сегмента ST, длительно принимающих ОАК, последние следует отменить из-за высокого риска кровотечения. При необходимости срочного КШ с целью восстановления факторов свертывания крови возможно введение протромбинового комплекса (25 МЕ/кг). Опыт КШ у больных, получающих НОАК, отсутствует. НОАК рекомендуется отменить за 48 часов до вмешательства. Терапию АСК и антикоагулянтами после операции КШ у больных ОКС рекомендуется возобновить, как только

позволит состояние послеоперационной раны. Тройная терапия после операции не рекомендуется.

### **Фибрилляция предсердий + острый коронарный синдром + тромболитическая терапия**

Если пациент постоянно принимает АВК, проведение ТЛТ имеет относительные противопоказания. Начало применения парентеральных антикоагулянтов следует отложить до снижения МНО ниже 1,8.

Если пациент постоянно принимает НОАК, проведение ТЛТ возможно только при условии нормальных значений некоторых лабораторных показателей, отражающих состояние свертывающей системы крови: АЧТВ, тромбиновое время или экариновое время свертывания для дабигатрана; ПТВ или тест анти-Ха активности для ривароксабана и апиксабана. Начало применения парентеральных антикоагулянтов следует отложить до прекращения действия НОАК (не менее 12 часов после последнего приема).

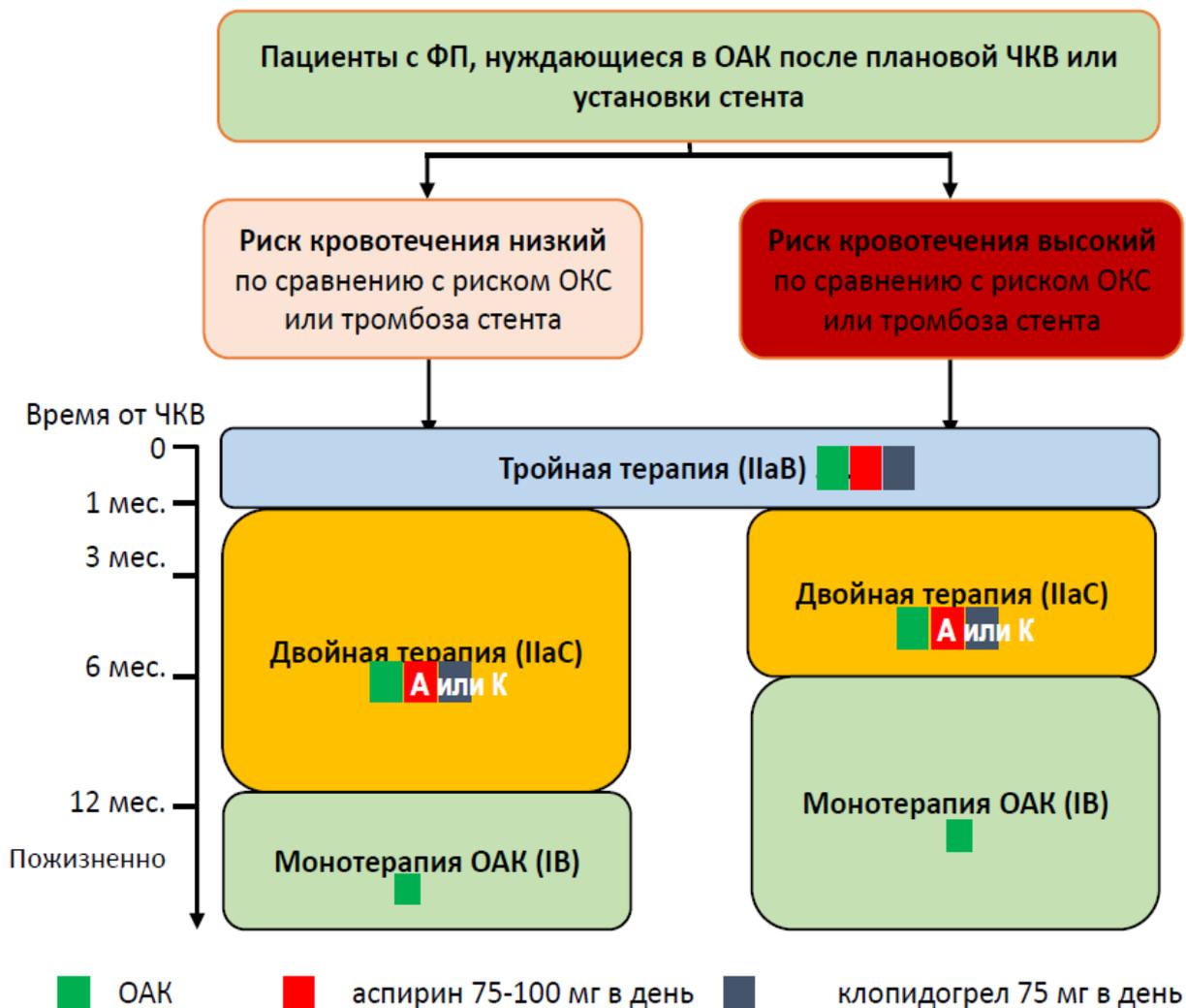
У пациентов с ФП и ИМспST, которым ЧКВ не проводилось, но была выполнена ТЛТ, сроки тройной антитромботической терапии должны быть такими же, как указано при первичной ЧКВ, поскольку длительность терапии клопидогрелом и АСК у пациентов с ИМспST, которым не требуются варфарин, одинаковая как при ЧКВ, так и при ТЛТ.

### **Фибрилляция предсердий + хроническая ишемическая болезнь сердца**

При наличии ХИБС (отсутствие острых осложнений или реваскуляризации коронарных, или периферических артерий более 12 месяцев), клинических проявлений атеросклероза сонных или периферических артерий сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет  $\geq 1$ . Поэтому у больных с ФП следует использовать ОАК.

Пациенты с ФП и ХИБС могут лечиться только ОАК (АВК в подобранной дозе или НОАК) (Па С). У этих стабильных больных нет необходимости дополнительно назначать АСК, которая может увеличивать риск серьезных кровотечений, включая внутричерепные.

## Фибрилляция предсердий + хроническая ишемическая болезнь сердца + чрескожное коронарное вмешательство (плановое)



**Рис. 18.** Алгоритм ведения пациентов с ФП, проходящих плановое ЧКВ или установку стента.

Во всех случаях комбинированной антитромботической терапии для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений необходимо использование ингибиторов протонного насоса (IIa B).

## Фибрилляция предсердий + кардиоверсия



Рис. 19. Алгоритм ведения пациентов при наличии показаний к кардиоверсии.

Пациентам с продолжительностью ФП > 48 часов или неизвестной давностью ФП рекомендуется назначить ОАК как можно скорее (например, АВК с достижением МНО 2-3 или дабигатран, ривароксабан, апиксабан (IIa C)) в течение  $\geq 3$  недель до и  $\geq 4$  недель после КВ вне зависимости от способа восстановления синусового ритма (электрическая или пероральная/ в/в лекарственная КВ) и от количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (I B).

У пациентов с длительностью ФП > 48 часов в сочетании острой ишемией миокарда или нестабильной гемодинамикой (стенокардия, инфаркт миокарда, отек легких или шок) следует провести неотложную КВ. Перед восстановлением ритма начинают вводить гепарин (НФГ в/в болюсом + инфузия или НМГ в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов – эноксапарин под кожу живота в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки) (I C). После КВ назначают АВК, а лечение гепарином продолжают как минимум 5 суток от начала подбора дозы АВК и получения близких значений МНО, находящихся в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0) при

двух последовательных определениях с интервалом примерно в сутки (I B).

Если длительность эпизода ФП  $\leq 48$  часов, КВ можно выполнить в неотложном порядке под прикрытием внутривенного введения НФГ с последующей инфузией НФГ или подкожным введением НМГ в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов (для больных с высоким риском ТЭО – I B, отсутствие риска ТЭО – IIb C).

У пациентов с факторами риска инсульта или рецидива ФП терапию ОАК (АВК (варфарин с МНО 2-3) или НОАК) следует продолжать пожизненно вне зависимости от очевидного удержания синусового ритма после КВ (IIa B).

У больных, получающих дабигатран для профилактики кардиоэмболических осложнений, в случае возникновения пароксизма ФП, требующего восстановления синусового ритма, проведение КВ возможно на фоне продолжающейся терапии дабигатраном, без дополнительного использования других антикоагулянтов. Накопившаяся к настоящему времени информация позволяет считать проведение кардиоверсии на фоне НОАК у пациентов с неклапанной ФП допустимым.

### **Кардиоверсия под контролем ЧПЭхоКГ**

Альтернативой длительной антикоагуляции перед КВ служит исключение наличия тромба в левом предсердии и его ушке с помощью ЧПЭхоКГ на фоне предварительно созданного терапевтического уровня антикоагуляции (например, с помощью гепарина в дозах, применяемых для лечения венозных тромбозов) (I B).

При отсутствии тромба в левом предсердии и его ушке необходимо немедленно провести КВ на фоне продолжающегося использования гепарина. Одновременно необходимо назначить АВК (варфарин) и отменить гепарин при достижении целевых значений МНО. ОАК следует продолжать, по меньшей мере, в течение 4 недель после кардиоверсии (I B).

Если выявлен тромб, в течение по меньшей мере 3 недель рекомендуется проводить лечение АВК (варфарином) с целевым МНО 2,0-3,0 и затем повторить ЧПЭхоКГ, чтобы убедиться в растворении тромба. По мнению российских экспертов, у больных с низким риском кровотечений, при отсутствии почечной недостаточности в качестве

антикоагулянта может быть также использован НМГ в дозе для лечения венозных тромбозов (I C).

Если при повторной ЧПЭхоКГ выявлено растворение тромба, следует провести КВ и продолжить прием ОАК в течение 4 недель или пожизненно (при наличии факторов риска) (IIa C).

Если по данным повторной ЧПЭхоКГ сохраняется тромб, можно рассмотреть вопрос об альтернативной стратегии лечения (контроль ЧСС) (IIb C).

В последних российских рекомендациях (2017 г.) указано, что проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии НОАК, если пациент получает ее в постоянном режиме. У пациентов с ФП <48 часов перед электрической КВ рекомендуется в/в болюсно ввести 4000 Ед гепарина. При отсутствии тромбов в полости и ушке ЛП на ЧПЭхоКГ для обеспечения адекватной антикоагуляции во время КВ может быть назначен варфарин (минимум за 5 суток до планируемой КВ; процедура должна проводиться на фоне МНО в диапазоне 2,0-3,0), НОАК (хотя бы одна доза не менее чем за 4 часа до КВ), а также НФГ в виде в\в инфузии под контролем АЧТВ или НМГ в виде подкожных инъекций в дозах, применяемых для лечения венозного тромбоза. Новые факты демонстрируют, что начинать прием антикоагулянтов перед кардиоверсией пациентов с ФП следует в период до 24 ч или 12 ч, что обеспечивает еще лучшую профилактику инсультов.

### **Фибрилляция предсердий + окклюзия ушка левого предсердия**

Интервенционную чрескожную окклюзию ушка ЛП можно рассматривать у пациентов с высоким риском инсульта и наличием противопоказаний к длительной терапии ОАК (IIb B).

После хирургической окклюзии или исключения ушка ЛП рекомендуется продолжать антикоагуляцию у пациентов группы риска с ФП для профилактики инсульта (I B).

Хирургическая окклюзия или удаление ушка ЛП может рассматриваться для профилактики инсульта у больных с ФП, подвергающихся оперативному вмешательству на сердце или перенесших торакоскопическое оперативное вмешательство (IIb B).

В последних российских рекомендациях (2017 г.) указано, что пациентам после окклюзии ушка ЛП показан прием варфарина с МНО 2,0-3,0 и аспирин 75 мг/сут в течение по крайней мере 45 сут после процедуры (такая длительность определяется сроками эндотелизации поверхности устройства). Введение гепарина после имплантации не показано. Через 45 дней после установки устройства с помощью ЧПЭХО-КГ проверяют позиционирование окклюдера. В случае оптимальной установки устройства (полная окклюзия устья ушка ЛП и отсутствие тромботических масс на поверхности окклюдера) по усмотрению лечащего врача варфарин может быть отменен; до 6 мес. после процедуры следует назначать клопидогрел 75 мг в сочетании с аспирином, далее – аспирин неопределенно долго.

### **Фибрилляция предсердий + артериальная гипертензия**

Больных АГ с ФП нужно обследовать на предмет уточнения риска развития тромбоэмболий с расчетом балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В отсутствие противопоказаний большинство таких больных должны получать ОАК для профилактики инсульта и других эмболий. Адекватный контроль АД у пациентов, получающих антикоагулянты, обладает дополнительным преимуществом в виде снижения частоты кровотечений.

### **Фибрилляция предсердий + хроническая сердечная недостаточность**

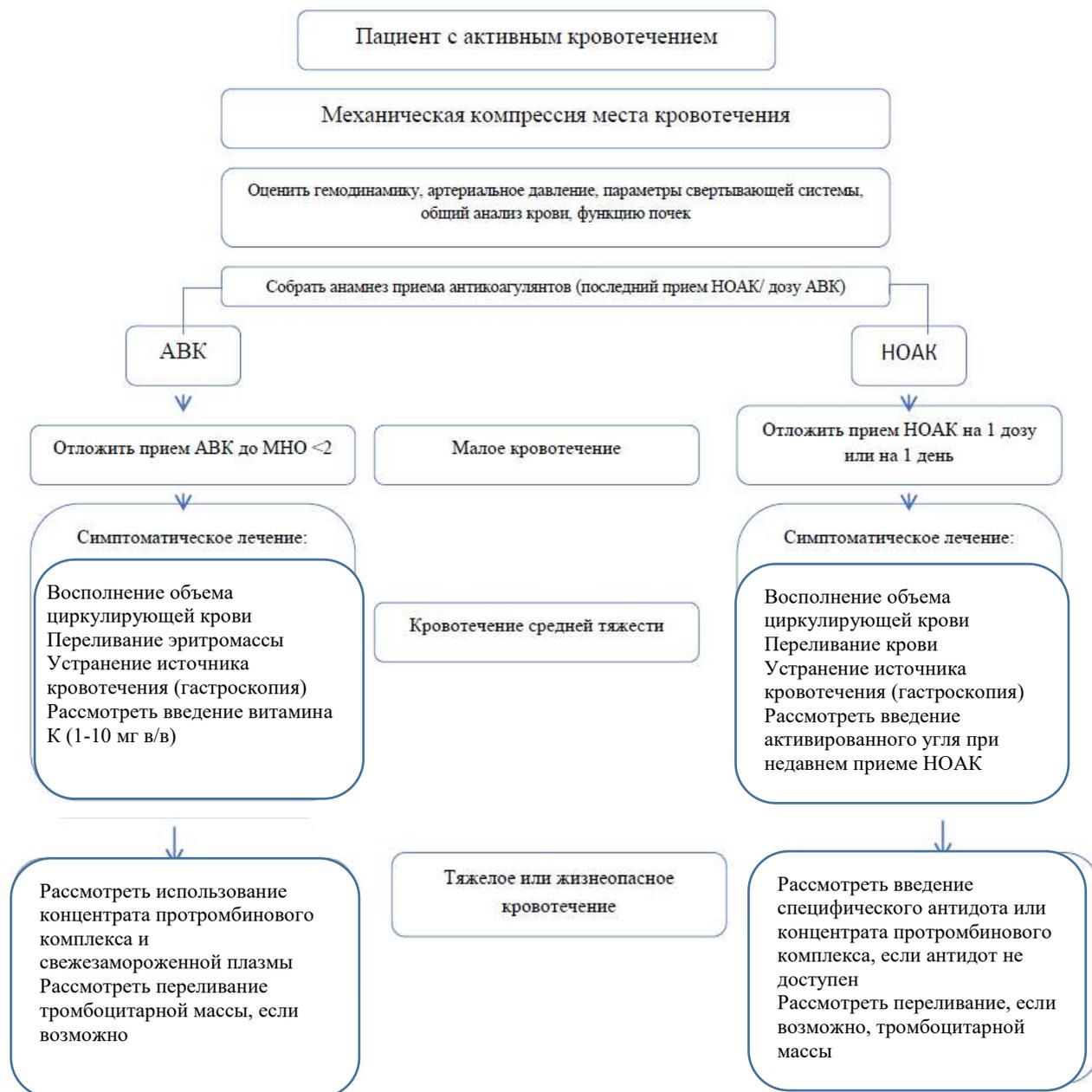
ОАК должны быть назначены у больных ХСН II-IV ФК, с ФВ ЛЖ <35% при ФП или внутрисердечном тромбозе (IIa A).

Варфарин при МНО 2-3, апиксабан, дабигатран, ривароксабан – применяются у всех больных ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при ФП и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 (I A) / применение должно быть рассмотрено при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 (IIa A).

Варфарин при МНО 2,5-3,5 – у всех больных ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при наличии искусственных клапанов вне зависимости от ритма (I B).

При невозможности или отказе от ОАК – у больных с ХСН I-IV ФК с ФВ ЛЖ <40% при ФП и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 должно быть рассмотрено назначение комбинации АСК 75-100 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут (IIa B).

## Фибрилляция предсердий + активное кровотечение



**Рис. 20.** Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ФП и активным кровотечением.

У пациентов с ФП с тяжелыми формами активного кровотечения рекомендуется прервать терапию ОАК, пока причина кровотечения не устранена (I C).

Оценка состояния гемодинамики, АД, параметров коагулограммы для определения антикоагуляционного эффекта (МНО для варфарина, АЧТВ для дабигатрана, протромбиновое время или анти-Ха активность

для ривароксабана), анализа крови (Hb, лейкоциты, креатинин) и функции почек. Получить данные о времени последнего приема НОАК/АВК.

*Малое кровотечение:*

– в случае приема АВК: отмена препарата до достижения МНО <2, рассмотреть сопутствующие ЛС;

– в случае приема НОАК: задержка приема (1 доза или 1 день), рассмотреть сопутствующие ЛС.

*Умеренно-серьезное кровотечение:*

– в случае приема АВК: симптоматическое лечение: инфузионная терапия (коллоиды по показаниям); переливание крови (эритроцитарная, тромбоцитарная масса, СЗП по показаниям); лечить причины кровотечения (например, гастроскопия – эндоскопический гемостаз) или хирургический гемостаз; рассмотреть добавление витамина К (1-10 мг) в\в;

– в случае приема НОАК: симптоматическое лечение: инфузионная терапия (коллоиды по показаниям); переливание крови (эритроцитарная, тромбоцитарная масса, СЗП по показаниям); лечение причины кровотечения (например, гастроскопия – эндоскопический гемостаз) или хирургический гемостаз; активированный уголь, если препарат был принят недавно; для дабигатрана – поддержка диуреза, рассмотреть гемодиализ, антидот – идаруцизумаб 5 г в/в.

*Серьезное жизнеугрожающее кровотечение:*

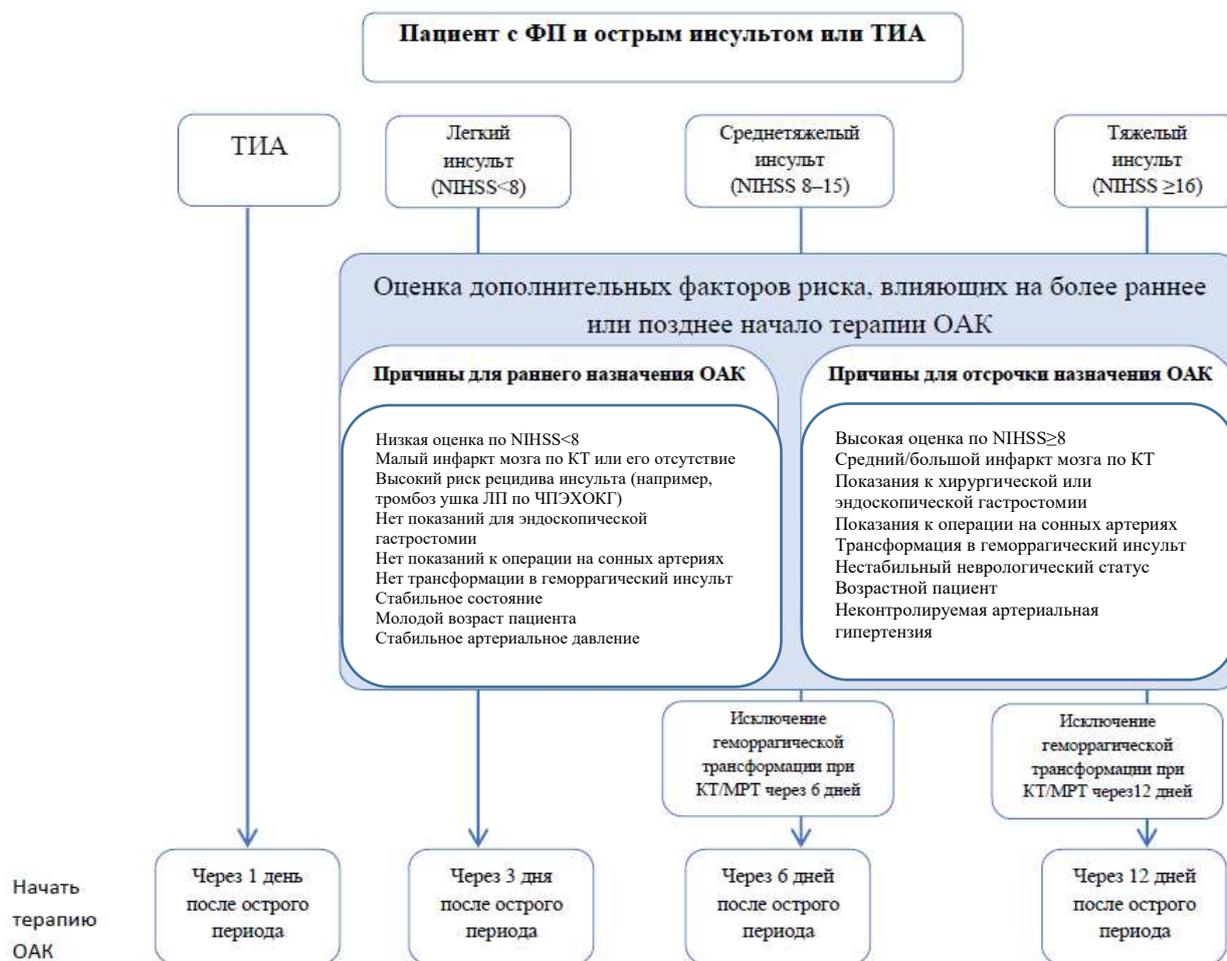
– в случае приема АВК: рассмотреть применение КПК (КПК (КоФакт) 50 Ед/кг + 25 Ед/кг; аКПК (Фейба) 50 Ед/кг, max 200 Ед/кг/сут.; РчФСВ (НовоСевен) 90 мг/кг) и СЗП/гFVIIa/угольной фильтрации, гемофильтрации/тромбоцитарной массы в случае необходимости;

– в случае приема НОАК: рассмотреть применение специального антидота (для дабигатрана – идаруцизумаб 5 г в/в). Если его нет – КПК (КПК (КоФакт) 50 Ед/кг + 25 Ед/кг; аКПК (Фейба) 50 Ед/кг, max 200 Ед/кг/сут.; РчФСВ (НовоСевен) 90 мг/кг)/ СЗП/тромбоцитарная масса в случае необходимости.

Следует контролировать АД у больных с АГ, принимающих ОАК, чтобы уменьшить риск кровотечения (IIa B).

Возобновление ОАК после кровотечения следует рассматривать у всех пациентов с ФП, рассмотреть различные антикоагулянты, корректировать факторы риска, которые способствовали кровотечению (IIa B).

## Фибрилляция предсердий + транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт



**Рис. 21.** Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ФП и ТИА/ИИ.

Если у больного с ФП возникла ТИА, исключен инсульт и нет риска кровотечения, следует рассмотреть целесообразность как можно более раннего начала лечения антикоагулянтами (через один день после ТИА при условии исключения внутримозгового кровотечения с помощью КТ или МРТ). Следует оценить и оптимизировать приверженность больных к терапии (IIa C).

У пациентов с перенесенной ТИА рекомендуется использование ОАК. Варианты включают в себя: варфарин с целевым МНО 2-3 (I A); дабигатран, ривароксабан, апиксабан (I B).

После ТИА комбинированная терапия ОАК и антитромбоцитарными препаратами не рекомендуется (III B).

Пациентам, которые не могут принимать ОАК, рекомендуется назначить только АСК (I A). Комбинированная терапия клопидогрелем и АСК связана с таким же риском кровотечения, как и при использовании варфарина, в связи с чем ее не рекомендуется назначать пациентам с противопоказаниями (геморрагического типа) к приему варфарина (III B).

У пациентов с ФП и высоким риском инсульта (ТИА давностью менее 3 месяцев, 5-6 баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, механическое или ревматическое поражение клапанов), при необходимости временной отмены ОАК, целесообразно на этот период назначить терапию НМГ подкожно (IIa C).

У пациентов с перенесенным ишемическим инсультом рекомендуется использование ОАК. Варианты включают в себя: варфарин с целевым МНО 2-3 (I A) дабигатран, ривароксабан, апиксабан (I B). Следует оценить и оптимизировать приверженность больных к терапии (IIa C). Если пациент ранее не получал антикоагулянтную терапию и нет ограничений для назначения НОАК – предпочтительным является выбор одного из НОАК перед АВК (I B). После инсульта комбинированная терапия ОАК и антитромбоцитарными препаратами не рекомендуется (III B).

Общепринятых рекомендаций возобновления антикоагулянтной терапии после ИИ не существует, однако в зависимости от размеров перенесенного ишемического инсульта нередко используется следующий подход к возобновлению приема АВК (варфарин) либо НОАК: при небольшом, клинически нетяжелом ишемическом инсульте (NIHSS<8) антикоагулянтная терапия может быть возобновлена через 3 дня; при ишемическом инсульте средней тяжести (NIHSS 8-16) – через 6 дней, при больших инсультах (NIHSS>16) – не ранее, чем через 2-3 недели. Перед возобновлением приема ОАК необходимо исключить кровоизлияние в головной мозг с помощью КТ или МРТ, а также добиться адекватного контроля АГ (IIa C).

При возникновении ИИ на фоне приема НОАК выявление удлиненного АЧТВ у получающих дабигатран или ПТВ у получающих ривароксабан позволяет предположить наличие антикоагулянтного эффекта. В этих случаях тромболитическая терапия проводится не должна. Системный тромболитический с РТАП не рекомендуется, если МНО

выше 1,7 при приеме варфарина (или для больных на дабигатране, если АЧТВ находится вне нормального диапазона) (III C).

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки приводит к достоверному снижению частоты ИИ, поэтому при развитии ИИ на фоне приема ривароксабана или апиксабана врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

Антикоагуляция с гепарином или НМГ сразу после ишемического инсульта не рекомендуется у пациентов с ФП (III A).

АСК следует рассматривать для предотвращения повторного инсульта до начала или возобновления ОАК (IIa B).

В последних российских рекомендациях (2017 г.) указано, что РТАП может назначаться пациентам на терапии дабигатраном с нормальным АЧТВ и последним приемом препарата не ранее 48 часов до поступления.

## Фибрилляция предсердий + геморрагический инсульт

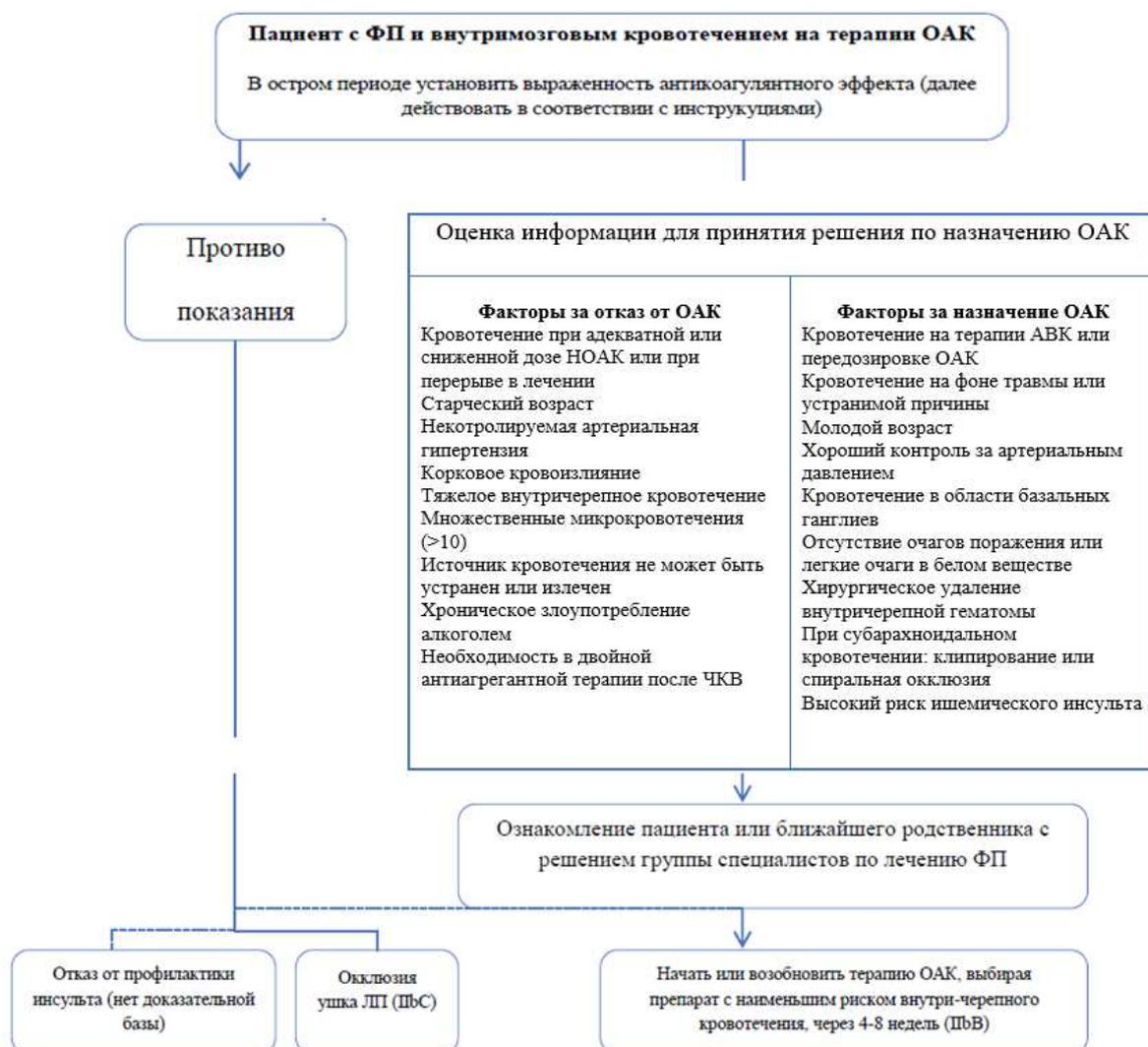


Рис. 22. Алгоритм антитромботической терапии у пациентов с ФП и ГИ.

У пациентов с ФП и острым геморрагическим инсультом необходимо добиться адекватного контроля корригируемых факторов кровотечения.

Больным, у которых развивается ВМК, САК или СДГ, целесообразно отменить все антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты в остром периоде сроком как минимум на 1-2 недели и немедленно нейтрализовать все эффекты варфарина путем введения свежезамороженной плазмы или концентрата комплекса протромбина в комбинации с витамином К (IIa B). Для нейтрализации действия гепарина в случае развития ВМК следует использовать протамина сульфат, при этом доза препарата зависит от времени с момента прекращения введения гепарина (I B). Если прием ОАК был менее 2 часов назад – активированный уголь, при тяжелых кровотечениях необходимо использование прокоагулянтов. Если пациент находится на терапии НОАК, необходимо использование СЗП, КПК, РчФСК.

Прием ОАК может быть возобновлен через 10-14 дней после внутричерепного кровотечения, имеющего обратимую причину (травма черепа), если риск кардиоэмболических осложнений высокий, а риск повторных внутричерепных кровотечений низкий. Если ГИ произошел на фоне декомпенсации корригируемых факторов кровотечения – неконтролируемая АГ, МНО=4-5 на фоне приема АВК, тройная антитромботическая терапия – использование ОАК возможно через 4-8 недель после инсульта.

При спонтанных внутричерепных кровотечениях применение ОАК противопоказано.

При наличии противопоказаний для использования ОАК рекомендована окклюзия ушка ЛП (IIb C).

### **Фибрилляция предсердий + СД**

У больных СД рекомендуется антитромботическая терапия по правилам ее назначения у пациентов с ФП.

У больных с ФП и СД рекомендуется контролировать все сердечно-сосудистые факторы риска, включая АД, уровень липидов в крови и др. (I C).

## **Фибрилляция предсердий + гипертрофическая кардиомиопатия**

При отсутствии противопоказаний больным с гипертрофической кардиомиопатией и ФП рекомендуется пожизненная терапия ОАК независимо от риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (I B).

## **Фибрилляция предсердий + гипертиреоз**

Больным с активным заболеванием щитовидной железы рекомендуется антитромботическая терапия с учетом наличия других факторов риска инсульта. После нормализации функции щитовидной железы рекомендации по антитромботической профилактике соответствуют таковым у больных без гипертиреоза (I C).

## **Фибрилляция предсердий + ХБП**

### Не использовать:

- дабигатран при СКФ <30 мл/мин;
- ривароксабан и апиксабан при СКФ <15 мл/мин (III A).

### Коррекция дозы препаратов:

– дабигатран (110 мг х 2 р в день) при СКФ = 30-49 мл/мин, возраст ≥80 лет, лекарственное взаимодействие (верапамил, амиодарон), высокий риск кровотечений (HAS-BLED >3);

– ривароксабан (15 мг х 1 р в день) при СКФ = 15-49 мл/мин, высокий риск кровотечений (HAS-BLED >3);

– апиксабан (2,5 мг х 2 р в день) при СКФ = 15-49 мл/мин, при наличии двух из трех факторов: возраст >80 лет, вес <60 кг, уровень креатинина >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), высокий риск кровотечений (HAS-BLED >3) (IIa B).

В связи с отсутствием клинических данных НОАК не рекомендуется использовать у больных с ФП, находящихся на гемодиализе (III C). В этой ситуации предпочтительнее использование АВК (варфарин).

При назначении любого НОАК рекомендуется исходная оценка функции почек (по величине КК). В дальнейшем СКФ на фоне терапии НОАК следует определять со следующей частотой (I A):

I-II стадия ХБП – каждые 12 месяцев.

III стадия ХБП – каждые 6 месяцев.

IV стадия ХБП – каждые 3 месяца.

ХБП является фактором риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений у больных с ФП, при этом риск кровотечений возрастает при назначении ОАК (как АВК, так и НОАК) (I C).

НОАК могут рассматриваться как приемлемая альтернатива АВК для проведения антикоагулянтной терапии у больных с ФП при наличии легкой или умеренно выраженной ХБП (IIa C).

### **Фибрилляция предсердий + беременность**

Больным с ФП и высоким риском ТЭО рекомендуется антитромботическая профилактика на протяжении всей беременности (исключение – идиопатическая ФП). Препарат (гепарин или АВК) выбирают с учетом триместра беременности (I C).

1-12-я неделя беременности – НМГ п/к в терапевтических дозах, подобранных с учетом массы тела или НФГ (при увеличении АЧТВ в 1,5 раза) (I B).

13-34-я неделя беременности – АВК. Варфарин следует отменить за 1 мес до предполагаемых родов (I B).

С 34-й недели беременности и до родов – НМГ п/к в терапевтических дозах, подобранных с учетом массы тела или НФГ (при увеличении АЧТВ в 1,5 раза) (I B).

Чтобы поддерживать адекватную антикоагуляцию, в третьем триместре советуют регулярно проводить лабораторные тесты (например, каждые 10-14 дней), при необходимости корректируя дозу препаратов, поскольку у некоторых женщин для сохранения адекватного антикоагулянтного эффекта могут потребоваться высокие дозы АВК и гепарина.

Варианты ведения беременных с ФП при наличии протезов клапанов сердца:

1. Отмена варфарина сразу после определения беременности и перевод пациентки на НФГ или НМГ до 13-й недели беременности с последующим переводом ее на варфарин до 34-й недели беременности. С 34-й недели и до родов – вновь НМГ или НФГ (I C).

2. НФГ (поддерживая АЧТВ в пределах  $1,5 < \text{АЧТВ} < 2$ ) или лечебная доза НМГ весь период беременности (I C).

НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не должны назначаться у беременных и у женщин, планирующих беременность, вследствие их фетотоксичности (III C).

### **Фибрилляция предсердий у спортсменов**

Целесообразность антикоагулянтной терапии определяют с учетом наличия факторов риска ТЭО. Если спортсмен принимает антикоагулянты – он должен избегать занятий спортом с повышенным риском получения травмы и последующего кровотечения.

### **Фибрилляция предсердий + оперативное вмешательство**

При экстренных хирургических вмешательствах ОАК должны быть отменены, и следует по возможности отложить выполнение самого вмешательства на максимально возможный период времени (для НОАК – на 12-24 часа). Если отложить вмешательство невозможно, риск кровотечений значительно возрастает, и он должен быть сопоставлен со степенью экстренности самого вмешательства. При наличии сомнений в прекращении антикоагулянтного эффекта НОАК, могут быть использованы некоторые лабораторные тесты (АЧТВ или тромбиновое время для дабигатрана, или ПТВ и тест анти-Ха активности с хромогенными субстратами для ривароксабана и апиксабана). Если операцию или вмешательство приходится проводить на фоне повышенного МНО (>1,5), возможно назначение небольших доз витамина К1 (1-2 мг) внутрь, чтобы нормализовать МНО. Инвазивное вмешательство безопасно проводить при значениях МНО <1,5. В случае экстренного хирургического или инвазивного вмешательства у больного, принимающего адекватную дозу АВК, показано введение СЗП или КПК.

Вмешательства, не требующие обязательной отмены антикоагулянтов (при условии снижения МНО до нижней границы терапевтического диапазона и применения местных гемостатических средств): стоматологические (удаление 1-3 зубов, парадонтологические, удаление абсцесса, имплантация), офтальмологические (операция при глаукоме/катаракте), эндоскопия без хирургии, поверхностные операции на коже (например, удаление абсцесса и т.д.). Более безопасной является отмена варфарина на 2-3 дня с возобновлением терапии сразу же после процедуры.

Вмешательства с низким риском кровотечения: эндоскопия с биопсией, биопсия простаты и мочевого пузыря, ЭФИ или катетерная абляция в правом предсердии по поводу ФП, некоронарная ангиография, установка искусственного водителя ритма или имплантация кардиовертера/дефибриллятора.

Вмешательства с высоким риском кровотечения: катетерная абляция в ЛП по поводу НЖТ (например, WPW), спинальная или эпидуральная анестезия, люмбальная диагностическая пункция, торакальная хирургия, абдоминальная хирургия, большие ортопедические хирургические вмешательства, биопсия печени и почек, трансуретральная резекция простаты, дистанционная литотрипсия.

Вмешательства с высоким риском кровотечения и тромбоза: комплексная левосторонняя абляция (изоляция легочных вен; некоторые абляции по поводу ЖТ).

Если больной находится на терапии АВК, то хирургические и диагностические процедуры с риском кровотечения разумно выполнять на фоне субтерапевтической антикоагуляции продолжительностью до 48 часов, без перехода на гепарин (IIa C). Затем, вечером в день операции или на следующее утро, при условии адекватного гемостаза, лечение АВК следует возобновить в «обычной» для больного поддерживающей дозе, без использования нагрузочной дозы (IIa B). Если больной получает варфарин, период полувыведения которого составляет 36-42 часа, то его следует отменить не менее чем за 5 суток до операции (за 5 периодов полувыведения), чтобы обеспечить адекватное снижение МНО.

Осуществление «терапии моста» показано прежде всего больным с протезами клапанов сердца, с ревматическим поражением клапанов сердца, перенесшим инсульт или ТИА в ближайшие 3 мес (при протезах клапанов – в ближайшие 6 мес), тромбозом глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе, имеющим высокий риск ТЭО (I C). При этом, когда после отмены АВК МНО станет ниже границы терапевтического диапазона (для большинства больных – ниже 2), – примерно через 2 дня после последнего приема варфарина – следует начать внутривенную инфузию НФГ или подкожные инъекции НМГ 2 раза/сут. Внутривенную инфузию НФГ надо прекратить за 4-6 часов до операции, последнюю инъекцию НМГ в дозе, составляющей половину суточной лечебной дозы, сделать за 24 ч до операции.

После операции парентеральное введение антикоагулянтов в той же дозе можно возобновить, как только будет обеспечен стабильный гемостаз (оптимально в первые 12-24 ч после операции, но после крупных вмешательств и высоком риске кровотечений этот срок можно увеличить до 48-72 ч). При отсутствии кровотечения в те же сроки следует возобновить и прием АВК в подобранной ранее дозе. Прекратить парентеральное введение антикоагулянтов можно не ранее чем через 5 суток от возобновления приема АВК, и не ранее чем два последовательных дня МНО будет находиться хотя бы на нижней границе терапевтического диапазона (по большинству показаний – 2 и выше).

При плановом оперативном вмешательстве у больных, имеющих высокий риск развития ТЭО, принимающих НОАК «терапия моста» не требуется, поскольку они имеют четко предсказуемый временной интервал прекращения и возобновления антикоагуляционного эффекта. У таких пациентов время отмены ОАК зависит от риска кровотечения во время операции и от функционального состояния почек (СКФ): при нормальной функции почек и низком риске кровотечения НОАК могут быть отменены за 24 часа до вмешательства, при высоком риске кровотечений – за 48 часов. У больных с ХБП период отмены НОАК возрастает до 36-48 часов, что особенно важно для дабигатрана.

### **Фибрилляция предсердий после оперативного вмешательства на сердце**

Если послеоперационная ФП сохраняется  $\geq 48$  ч, то при отсутствии противопоказаний следует рассмотреть возможность антикоагулянтной терапии гепарином или АВК (IIa A).

Если восстановлен синусовый ритм, продолжительность применения антикоагулянтов должна составлять как минимум 4 недели или дольше при наличии факторов риска инсульта с учетом риска кровотечения (IIa B).

### **Фибрилляция предсердий + радиочастотная абляция**

Обязательно начать антикоагулянтную терапию (АВК с МНО=2-3 или НОАК) до РЧА (IIa B). В случае низкого риска ТЭО (0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), необходимости в обязательной антикоагулянтной терапии до проведения катетерного лечения нет. Для исключения тромбоза полости ЛП рекомендовано проведение ЧПЭхоКГ накануне процедуры.

Согласно имеющимся рекомендациям допустимо проведение аблации как на непрерывной терапии АВК на фоне целевых значений МНО (2-2,5), так и на терапии НМГ при МНО<1,8.

При проведении аблации на фоне «мост-терапии» гепарином, независимо от выбранной антикоагулянтной стратегии, катетерное лечение ФП должно сопровождаться внутривенным введением гепарина с достижением и поддержанием активированного времени свертывания на уровне 300-350 сек. Перед возобновлением терапии ОАК следует рассмотреть целесообразность использования лечебных доз гепарина (НМГ подкожно или НФГ в/в).

При плановой катетерной аблации у пациентов, которые принимают варфарин, предпочтительна непрерывная терапия во время процедуры (с МНО=2-2,5) (IIa B).

При плановой катетерной аблации у пациентов, которые принимают ривароксабан, может быть рассмотрена непрерывная терапия во время процедуры (IIa C).

Прием ОАК может быть продолжен через 3-4 часа после удаления повязки, если достигнут адекватный гемостаз и при отсутствии данных о развитии геморрагических осложнений.

При оценке целесообразности последующего использования антикоагулянтов следует учитывать наличие факторов риска инсульта у конкретного больного (IIa C):

– CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0 баллов – в течение не менее 2 месяцев после вмешательства (IIa B);

– CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥1 балла – несмотря на проведенное вмешательство, нуждаются в неограниченно долгой терапии ОАК (IIa C).

В последних российских рекомендациях (2017 г.) раздел, касающийся радиочастотной аблации, по основным положениям практически аналогичен данным указанным в Европейском согласительном документе, информация из которого приведена ниже в таблице 41.

**Антикоагулянтная терапия до, во время и после катетерной аблации фибрилляции предсердий (HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation, Hugh Calkins et al., 2017)**

	<b>Рекомендации</b>	<b>Класс</b>
<b>До аблации</b>	У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию варфарином или дабигатраном в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены варфарина или дабигатрана.	IIa
	У пациентов, получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном в целевых дозах, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены ривароксабана.	IIa
	У пациентов, получающих терапию НОАК (кроме дабигатрана или ривароксабана) в целевых дозах, выполнение процедуры аблации без отмены антикоагулянтного препарата является обоснованным.	IIa
	Рекомендации по антикоагулянтной терапии, применяемые перед кардиоверсией фибрилляции предсердий, должны использоваться и у пациентов, которым планируется выполнение катетерной аблации.	I
	У пациентов, получающих перед катетерной аблацией терапию НОАК, отмена одной или двух доз препарата перед аблацией ФП с возобновлением приема после аблации является обоснованной.	IIa
	Выполнение катетерной аблации у пациентов на фибрилляции предсердий, получавших антикоагулянтную терапию в течение 3 недель или более, является обоснованным после проведения чреспищеводной эхокардиографии.	IIa
	Выполнение катетерной аблации у пациентов на синусовом ритме, не получавших антикоагулянтной терапии, является обоснованным после проведения чреспищеводной эхокардиографии.	IIa
	У пациентов, которым невозможно выполнение чреспищеводной эхокардиографии, для выявления тромбоза предсердий может рассматриваться использование внутрисердечной эхокардиографии и/или КТ ангиографии левого предсердия.	IIb
<b>Во время аблации</b>	Во время процедуры катетерной аблации фибрилляции предсердий гепарин должен вводиться до или непосредственно после транссептальной пункции. Длительность АВС должна поддерживаться на уровне не менее 300 секунд.	I

	Для инактивации гепарина после катетерной аблации фибрилляции предсердий обоснованным является введение протамина.	IIa
<b>После аблации</b>	У пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию перед катетерной аблацией ФП, и у которых после аблации планируется назначение варфарина, в качестве «моста» должны использоваться НМГ или внутривенное введение гепарина после аблации фибрилляции предсердий.	I
	После катетерной аблации фибрилляции предсердий проведение системной антикоагулянтной терапии варфарином или новыми антикоагулянтами рекомендуется не менее 2 месяцев.	I
	У пациентов, которым была выполнена аблация фибрилляции предсердий, назначение антикоагулянтной терапии рекомендуется в соответствии с рекомендациями по антикоагулянтной терапии для пациентов с ФП, вне зависимости от эффективности проведенной процедуры.	I
	Решения о продолжении системной антикоагулянтной терапии более 2 месяцев после аблации должны базироваться на стратификации риска инсульта, а не на эффективности проведенной процедуры.	I
	У пациентов без предшествующей антикоагулянтной терапии перед аблацией ФП или у пациентов, у которых перед аблацией был пропущен прием варфарина или НОАК, возобновление приема варфарина или НОАК через 3-5 часов после аблации является обоснованным.	IIa
	Пациентам, для которых на основании их убеждений и предпочтений принято решение о прекращении антикоагулянтной терапии, должно рассматриваться длительное или частое мониторирование ЭКГ для выявления возможных рецидивов ФП.	IIb

### **Клапанная фибрилляция предсердий**

У больных с ФП и механическими протезами клапанов сердца или умеренным\тяжелым митральным стенозом следует использовать только АВК (варфарин) пожизненно (I B):

- при митральном стенозе с целевым МНО 2,0-3,0 (I B);
- при наличии протеза митрального клапана целевое МНО должно быть не менее 2,5, аортального – не менее 2,0 (I B);
- с клинически значимой митральной регургитацией целевое МНО=2,0-3,0 (I C).

НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабана) не рекомендуется у пациентов с механическими клапанами сердца (III B) или умеренным/тяжелым митральным стенозом (III C). «Мост-терапия» с НФГ или НМГ рекомендуется пациентам с механическим клапаном сердца, если терапия варфарином прерывается (I C).

«Мост-терапия» должна сбалансировать риск инсульта и кровотечения.

### **Трепетание предсердий**

Антитромботическая терапия у больных с ТП проводится по тем же принципам, что и у больных с ФП (I B).

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Абциксимаб [Электронный ресурс]// Vidal.ru – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1>, свободный (20.12.2017).
- 2 Антитромботические препараты [Электронный ресурс] // vmede.org – Режим доступа: [http://vmede.org/sait/?page=17&id=Gospitalnaya\\_ter\\_card\\_storojakova\\_2009\\_t3&menu=Gospitalnaya\\_ter\\_card\\_storojakova\\_2009\\_t3](http://vmede.org/sait/?page=17&id=Gospitalnaya_ter_card_storojakova_2009_t3&menu=Gospitalnaya_ter_card_storojakova_2009_t3), свободный (20.12.2017).
- 3 Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Кардиосоматика. 2014; 1: 5-42.
- 4 Аспирин-кардио [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/aspirin-kardio\\_3646/](https://medi.ru/instrukciya/aspirin-kardio_3646/), свободный (20.12.2017).
- 5 Атеросклероз аорты и артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации. Разработаны Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России. – М., 2016. – 23 с.
- 6 Бивалирудин [Электронный ресурс]//– lsgeotar.ru – Режим доступа: <http://www.lsgeotar.ru/bivalirudin.html>, свободный (20.12.2017).
- 7 Брилинта [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/brilinta\\_13363/](https://medi.ru/instrukciya/brilinta_13363/), свободный (20.12.2017).
- 8 Варфарин [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/varfarin-nikommed\\_9702/](https://medi.ru/instrukciya/varfarin-nikommed_9702/), свободный (20.12.2017).
- 9 Викимед [Электронный ресурс]// wikimed.pro – Режим доступа: <http://wikimed.pro/index.php?title>, свободный (20.12.2017).
- 10 Геморрагический инсульт у взрослых. Клинические рекомендации / Под ред. Ассоциации нейрохирургов России. – М., 2016. – 21 с.
- 11 Гепарин [Электронный ресурс] //– medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/geparin\\_13215/](https://medi.ru/instrukciya/geparin_13215/), свободный (20.12.2017).
- 12 Денисов И.Н. Инфаркт миокарда. Клинические рекомендации.– М., СПб., Ростов н/Д., 2014. – 24 с.
- 13 Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. – М., 2017. – 44 с.
- 14 Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 63 с.

- 15 Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации / Под ред. общества неотложной кардиологии. – М., 2015. – 95 с.
- 16 Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации / Под ред. общества неотложной кардиологии. – М., 2013. – 151 с.
- 17 Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности / Российские рекомендации ВНОК. – М., 2006. – 28 с.
- 18 Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации РКО. Российский кардиологический журнал. 2013; 4(102): 1-40.
- 19 Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности - 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018, 3 (155): 91-134.
- 20 Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 51 с.
- 21 Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации, 2017 г. [Электронный ресурс]// Vnoa.ru. – Режим доступа: [https://vnoa.ru/upload/edition\\_june2017/4\\_fp.pdf](https://vnoa.ru/upload/edition_june2017/4_fp.pdf), свободный (20.12.2017).
- 22 Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации / Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев В.М. и др. – М., 2013. – 52 с.
- 23 Диагностика и тактика при инсульте в условиях общей врачебной практики, включая первичную и вторичную профилактику. Клинические рекомендации / Под ред. Ассоциации врачей общей практики России // Казань, 2013. – 33 с.
- 24 Заболевания артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации. Разработаны Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России. – М., 2016. – 93 с.
- 25 Зотова И.В., Затейщиков Д.А. Внедрение клинических рекомендаций по ведению больных с мерцательной аритмией в практику работы лечебно-профилактического учреждения. – М., 2016. – 136 с.
- 26 И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». – Москва, 2017.

- 27 Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. – М., 2015. – 72 с.
- 28 Ишемический инсульт: злокачественный инфаркт в бассейне средней мозговой артерии. Клинические рекомендации / Под ред. Ассоциации нейрохирургов России. – М., 2016. – 18 с.
- 29 Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / Под ред. Р.Г. Оганова // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2011. – № 10 (6). – 26 с.
- 30 Клексан [Электронный ресурс]//– medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/kleksan\\_8654/](https://medi.ru/instrukciya/kleksan_8654/), свободный (20.12.2017).
- 31 Клинические рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек, стратегии кардио-нефропротекции». Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), 2014. – Клиническая фармакология и терапия. 2014, 23 (3).
- 32 Клинические рекомендации по диагностике и лечению пострадавших с острыми нарушениями мозгового кровообращения в чрезвычайных ситуациях. – М, 2015. – 16 с.
- 33 Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Под ред. Всероссийского общества неврологов. – М., 2015. – 34 с.
- 34 Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Под ред. проф. Л.В. Стаховской. – М., 2017. – 208 с.
- 35 Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. – 2018. – 58(S6). – 3-164.
- 36 Контроль за тромболитической терапией [Электронный ресурс]// [tehnologia-standart.ru](http://tehnologia-standart.ru) – Режим доступа: [https://tehnologia-standart.ru/diagnostics/kontrol\\_za\\_tromboliticheskoy\\_terapiey.html](https://tehnologia-standart.ru/diagnostics/kontrol_za_tromboliticheskoy_terapiey.html), свободный (20.12.2017).
- 37 Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации / Под ред. РосОКР, РКО, АССХР и СРР. – М., 2016. – 187 с.
- 38 Ксарелто [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20\\_12600/](https://medi.ru/instrukciya/ksarelto-20_12600/), свободный (20.12.2017).

- 39 Курантил [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/kurantil-25\\_247/](https://medi.ru/instrukciya/kurantil-25_247/), свободный (20.12.2017).
- 40 Лекарства, медицина [Электронный ресурс]// lekmed.ru – Режим доступа: <http://lekmed.ru/info/arhivy/klinicheskaya-farmakologiya-55.html>, свободный (20.12.2017).
- 41 Монафрам [Электронный ресурс]// www.vidal.ru – Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/monafram\\_\\_21909](https://www.vidal.ru/drugs/monafram__21909), свободный (20.12.2017).
- 42 Национальные рекомендации по допуску спортсменов с нарушениями сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рекомендации ВНОК, РАСМИРБИ, РОХМИНЭ, АДКР. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7(6): 2-60.
- 43 Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ / Под ред. Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – М., 2013. – 74 с.
- 44 Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ / Под ред. Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. – М., 2013. – 72 с.
- 45 Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016: 1-59. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/135>
- 46 Панченко Е.П., Явелов И.С., Грацианский Н.А. и др. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. 8(6): 163-188.
- 47 Панченко, Е.П. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза / Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.athero.ru/Panchenko-ateru.htm>, свободный.
- 48 Плавикс [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/plaviks-75\\_10868/](https://medi.ru/instrukciya/plaviks-75_10868/), свободный (20.12.2017).
- 49 Прадакса [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/pradaksa\\_10471/](https://medi.ru/instrukciya/pradaksa_10471/), свободный (20.12.2017).
- 50 Праксбайнд [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/praxbind\\_15136/](https://medi.ru/instrukciya/praxbind_15136/), свободный (29.12.2018).
- 51 Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений

- внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. 10(6): 1-28.
- 52 Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. Травматология и ортопедия России. 2012; приложение 1 (63):2-24.
- 53 Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2014;10: приложение: 1-18.
- 54 Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации ГНИЦ ПМ. – М., 2013. – 40 с.
- 55 Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Клинические рекомендации / Под ред. РосОКР и РКО. – М., 2014. – 95 с.
- 56 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности - 2016. Рос. кардиол. журн. 2017. 1(141): 7-81.
- 57 Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал 2017, 7 (147): 7-86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>.
- 58 Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 // Российский кардиологический журнал. – М., 2015. – 2 (118). – С. 5-81.
- 59 Рекомендации европейского кардиологического общества/европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS) по реваскуляризации миокарда - 2014. Рос. кардиол. журн. 2015. 2(118): 5-81.
- 60 Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). – Российский кардиологический журнал 2014, 3 (107): 7-61.
- 61 Рекомендации по реваскуляризации миокарда. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) при участии Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам

- (EARSC). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7: 1-61.
- 62 Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)// Флебология. – 2015. – Том 9. – Вып. 2. – 32 с.
- 63 Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010;4:1:2:2-37.
- 64 Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. – М. : Планида. 2012;32.
- 65 Сидоренко, Б.А. Клиническое применение антитромботических препаратов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М., 1998. – 178 с.
- 66 Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Разработаны РКО, НОАТ, НОА. – М., 2016. – 53 с.
- 67 Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102); Прил. 3: 1-100
- 68 Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVIII / Под общ. ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Хохлова. – М. : Видокс, 2017. – 847 с.
- 69 Фрагмин [Электронный ресурс]//– medi.ru - Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/fragmin\\_6109/](https://medi.ru/instrukciya/fragmin_6109/), свободный (20.12.2017).
- 70 Фраксипарин [Электронный ресурс]//– medi.ru - Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/fraksiparin\\_10017/](https://medi.ru/instrukciya/fraksiparin_10017/), свободный (20.12.2017).
- 71 Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015; 1: 3-30.
- 72 Эликвис [Электронный ресурс]// medi.ru – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/elikvis\\_180/](https://medi.ru/instrukciya/elikvis_180/), свободный (20.12.2017).
- 73 Эликвис [Электронный ресурс]// rlsnet.ru – Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_50623.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50623.htm), свободный (20.12.2017).
- 74 Эффиент [Электронный ресурс]// webapteka.ru – Режим доступа: <https://www.webapteka.ru/drugbase/name20506.html>, свободный (20.12.2017).
- 75 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease //

- European Heart Journal (2013). – Vol. 34. – P. 2949-3003.
- 76 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal (2016) – Vol. 37. – P. 2315-2381.
- 77 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS // European Heart Journal (2017) 0. – P. 1-48.
- 78 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // European Heart Journal (2017). – P. 1-66.
- 79 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). // European Heart Journal (2017) 00. – P. 1-60.  
2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.// European Heart Journal (2018) 00, 1-98 doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- 80 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal (2018) 00, 1-98 doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- 81 Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest Am Coll Chest Phys. 2012; 141:2. doi: 10.1378/chest.11-2304.
- 82 Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al.: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373:1849-1860.
- 83 Calkins H., Brugada J., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. J Interv Card Electrophysiol 2012; 33(2): 171-257.
- 84 Camm A.G., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719-47.
- 85 Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010; 12: 1360-1420.
- 86 Clive Kearon, Elie A. Akl, Joseph Ornelas, et al. Antithrombotic Therapy

- for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016; 149(2):315-352.
- 87 CPG for Managing Dyslipidemia and Prevention of CVD // Endocr Pract., 2017. – N 23 (suppl 2). – 87 p.
- 88 Craig T., Wann L. Samuel, Alpert Joseph S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. Circulation. 2014; 64: 2246-2280.
- 89 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal. 2014; August 29, 2014; 48. Advance Access published. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- 90 European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke // European Stroke Journal 2016. – Vol. 1 (1). – P. 6-19.
- 91 Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. Stroke. 2011; 42: 227-276.
- 92 Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M. et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention. A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis JACC 2014; 64: 319-327.
- 93 Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625-651.
- 94 Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17: 1-41.
- 95 Jardine M.J., Ninomiya T., Perkovic V. et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol 2010; 56:956-65.
- 96 Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37(38): 2893-2962.
- 97 Lip G.Y., Huber K., Andreotti F. et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – Consensus Document

- of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311-1318.
- 98 Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 1-25.
- 99 Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123(2): 131-6.
- 100 Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart Journal* (2013) 34, 34033411.
- 101 Sobieraj D. M., Coleman C.I., Pasupuleti V. et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 135 (5). – P. 888-96.
- 102 Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS); Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496.
- 103 Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123 (10): 1144-5.
- 104 Weimar C., Hohnloser S.H., Eikelboom J.W., Diener H.C. Preventing cardioembolic stroke in atrial fibrillation with dabigatran. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 17-23.



Издательство Курского государственного медицинского университета.  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.  
Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 12,0.  
Тираж      экз.

Отпечатано в типографии КГМУ.  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ №