

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

**И.И. ПОТАПОВА, М.Г. РУСАЛЕНКО,  
Е.С. ЕВСЕЙЧИК, О.Н. КОНОНОВА**

***Применение антикоагулянтов  
в клинической практике***

*Практическое пособие для врачей*



Гомель  
ГУ РНПЦ РМиЭЧ  
2018

УДК 615.273.53(075.8)

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей от 5.12.2018г., протокол № 12.

***Составители:***

**Потапова И.И.** врач-терапевт приемного отделения ГУ РНПЦ РМиЭЧ,  
**Русаленко М.Г.** заместитель директора по медицинской части ГУ РНПЦ РМиЭЧ, кандидат медицинских наук,

**Евсейчик Е.С.** врач-терапевт приемного отделения ГУ РНПЦ РМиЭЧ,  
**Кононова О.Н.** доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКиП УО Гомельский государственный медицинский университет, кандидат медицинских наук.

***Рецензенты:***

Заведующий отделением функциональной диагностики, клинический фармаколог ГУ РНПЦ РМиЭЧ, кандидат медицинских наук, **Д.И. Гавриленко.**

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО Гомельский государственный медицинский университет, доктор медицинских наук, доцент **А.Л. Калинин.**

Заведующий хирургическим отделением гепатологического центра УЗ Гомельская областная специализированная клиническая больница, доцент, кандидат медицинских наук, **В.М. Майоров.**

**И.И. Потапова, М.Г. Русаленко, Е.С. Евсейчик, О.Н. Кононова**

**Применение антикоагулянтов в клинической практике:** практическое пособие для врачей. Потапова И.И., М.Г. Русаленко, Е.С. Евсейчик, О.Н. Кононова. – Гомель: 2018. – с.40

В практическом пособии, основанном на современных отечественных и европейских рекомендациях, представлены основные подходы к профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений в реальной клинической практике. Рассмотрена тактика применения антикоагулянтов в периоперационном периоде, особенности наблюдения пациентов, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии,

Предназначено для врачей терапевтического, хирургического профиля, также для врачей анестезиологов-реаниматологов.

УДК 615.273.53(075.8)

© Составители: Потапова И.И., Русаленко М.Г., Евсейчик Е.С., Кононова О.Н.  
© Оформление. ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018

## **Перечень сокращений**

АВК – антагонисты витамина К

АЧТВ – активированного частичного тромбопластинового времени

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГИТ – гепарин-индуцированной тромбоцитопении

ОАК – оральные антикоагулянты

ПЖ – правый желудочек

ЛЭ - легочная эмболия

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НФГ – нефракционированный гепарин

РЧА – радиочастотная абляция

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭИТ – электроимпульсная терапия

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I Введение.....	5
II Парентеральные антикоагулянты.....	6
III Оральные антикоагулянты.....	10
IV Антикоагулянты в лечении и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений.....	12
V Антикоагулянты в профилактике тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий.....	20
VI Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической и терапевтической практике.....	24
VII Переход с варфарина на новые оральные антикоагулянты (не-витамин-К зависимые) и наоборот.....	28
VIII Periоперационное ведение пациентов, получающих антикоагулянты.....	30
IX Приложение.....	34
X Список литературы.....	39

## І ВВЕДЕНИЕ

**Антикоагулянты** – это лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет воздействия на плазменные факторы свертывания крови.

**Антикоагулянты делят на две группы:**

**А) Антикоагулянты прямого действия**

- Нефракционированный гепарин (НФГ)
- Фракционированный (низкомолекулярный) гепарин (НМГ)
- Ингибиторы активированного X (Xa) фактора свертывания крови:

- непрямые: фондапаринукс
- прямые: ривароксабан, апиксабан

-Ингибиторы тромбина прямого действия: дабигатран, бивалирудин.

**Б) антикоагулянты непрямого действия:**

- монокумарины: варфарин, текарфарин и пр.
- дикумарины: бисгидрокумарол и пр.
- индандионы: фениндион (фенилин)

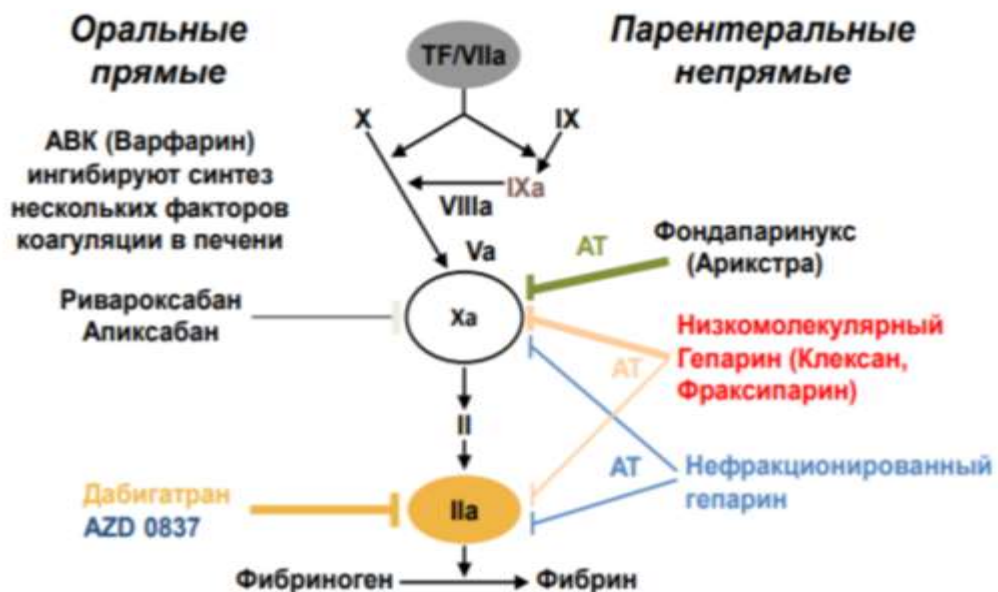


Рисунок 1 – Точки приложения антикоагулянтов

## II ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

### Фармакологические особенности, определяющие особые случаи клиническое применение парентеральных антикоагулянтов

- Ввиду относительно короткого периода действия нефракционированного гепарина (НФГ) (до 4-5 часов) его применение является преимущественным в случае: необходимости антикоагуляции при высоком риске кровотечений, а также высокой вероятности выполнения срочной операции.
- Назначение НФГ преимущественно в ситуации, когда нет уверенности в достаточном уровне антитромбина III (тромбоз на фоне приема НМГ), так как механизм действия НФГ основан на связывании с антитромбином III, а НМГ обладают в большей степени активностью в отношении фактора Ха.
- Ввиду большой молекулярной массы (16000 дальтон) НФГ оказывает меньшее влияние на функцию почек, в отличие от НМГ, чья молекулярная масса составляет 4000 – 8000 дальтон, поэтому применение НФГ может начинаться в стандартном режиме до определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что актуально в случае ургентной ситуации.
- При назначении НФГ пациентам со сниженной СКФ, требуется более частый контроль АЧТВ.

**NB!** В начале антикоагулянтной терапии НМГ, сразу требуется коррекция дозы с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Таблица 1 – Режим применения антикоагулянтов при почечной недостаточности

<b>Далтепарин натрия</b>
<b>Профилактическая доза:</b> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин можно применять в течение 10 суток без опасности кумуляции.
<b>Лечебная доза:</b> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин производитель рекомендует корректировать дозу под контролем анти-Ха-активности в крови.
<b>Надропарин кальция</b>
<b>Профилактическая доза:</b> при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин уменьшить дозу на 25–33%.
<b>Лечебная доза:</b> при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин уменьшить дозу на 25–33%; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин противопоказан.
<b>Эноксапарин натрия</b>
<b>Профилактическая доза:</b> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин уменьшить дозу до 20 мг 1 раз в сутки.
<b>Лечебная доза:</b> при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин уменьшить дозу до 1 мг/кг 1 раз в сутки.
<b>Фондапаринукс натрия</b>
<b>Профилактическая доза:</b> при клиренсе креатинина от 20 до 30 мл/мин необходимо использовать специальную дозировку – 1,5 мг 1 раз в сутки или вводить 2,5 мг через день; при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин противопоказан.
<b>Лечебная доза:</b> коррекции не предусмотрено; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин противопоказан.

Таблица 2 – Средства, используемые для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений, стандартные дозировки

<p>Далтепарин (Фрагмин) Dalteparin sodium(Fragmin)</p> <p><b>Лекарственная форма:</b> раствор для внутривенного и подкожного введения.</p> <p><b>Состав:</b> раствор для инъекций далтепарина натрия в шприце: 2500 МЕ (антиХа)/0,2мл, 5000 МЕ (антиХа)/0,2мл в ампуле: 10000 МЕ (анти-Ха)/1 мл</p>	<p><b><u>Профилактическая доза:</u></b></p> <p>– у <b>нехирургических пациентов:</b> подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки;</p> <p>– в <b>общей хирургии у пациентов с умеренным риском ВТЭО:</b> подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ 1 раз в сутки;</p> <p>– в <b>общей хирургии у пациентов с высоким риском ВТЭО:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер.</li> <li>2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро.</li> </ol> <p>– в <b>ортопедической хирургии с высоким</b></p>
---	--

	<p><b>риском ВТЭО:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер.</li> <li>2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро.</li> <li>3. Подкожно 2500 МЕ через 4–8 ч после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз в сутки.</li> </ol> <p><b><u>Лечебная доза:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подкожно 100 МЕ/кг 2 раза в сутки.</li> <li>2. Подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки.</li> </ol> <p>Дозы для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями после эпизода проксимального ТГВ/ ТЭЛА: подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки в течение первого месяца, затем 150 МЕ/кг вплоть до 6 мес.</p>
<p>Надропарин кальция (Фраксипарин) Nadroparin (Fraxiparin)</p> <p><b>Лекарственная форма:</b> раствор для подкожного введения.</p> <p>Состав: раствор для инъекций надропарина в шприце: 2850 МЕ.0,3мл 3800 МЕ.0,4 мл 5700МЕ.0,6мл 7600МЕ.0,8 мл Фраксипарин форте: 11400 МЕ, 0,6 мл 15200МЕ 0,8 мл 19000 МЕ 1мл</p>	<p><b><u>Профилактическая доза:</u></b></p> <p>– у <b>нехирургических пациентов с высоким риском ВТЭО:</b> подкожно 1 раз в сутки 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг;</p> <p>– <b>в общей хирургии:</b> подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2–4 ч до операции, затем 0,3 мл 1 раз в сутки*.</p> <p>– <b>в ортопедической хирургии с высоким риском ВТЭО:</b> подкожно 38 МЕ/кг за 12 ч до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз в сутки на 2–3-и сутки после операции, с 4-х суток после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз в сутки.</p> <p><b><u>Лечебная доза:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подкожно 86 МЕ/кг 2 раза в сутки.</li> <li>2. Подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) 1 раз в сутки.</li> </ol>
<p>Эноксапарин натрия (Клексан) Enoxaparinum (Clexane)</p>	<p><b><u>Профилактическая доза:</u></b></p> <p>– у <b>нехирургических пациентов:</b> подкожно 40 мг 1 раз в сутки.</p> <p>– <b>в общей хирургии у пациентов с умеренным риском ВТЭО:</b> подкожно 20 мг за 2 ч до</p>



<p><b>Лекарственная форма:</b> раствор для инъекций</p> <p>Состав: раствор для инъекций эноксапарина в шприце: 2000 анти-Ха МЕ/0,2 мл (20 мг) 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл (40 мг) 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл (60 мг) 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл (80 мг)</p>	<p>операции</p> <p>– <b>в общей хирургии и ортопедической хирургии у больных с высоким риском ВТЭО:</b> подкожно 40 мг за 12 ч до операции, затем 40 мг 1 раз в сутки.</p> <p><b>Лечебная доза:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут.</li> <li>2. подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз/сут.</li> </ol>
<p>Фондапаринукс натрия (Арикстра) Fondaparinux natrii (Arixtra)</p> <p><b>Лекарственная форма:</b> раствор для инъекций</p> <p>Состав: раствор для инъекций фраксипарина в шприце: 2,5 мг/0,5мл.</p>	<p><b>Профилактическая доза:</b></p> <p>– <b>у нехирургических пациентов:</b> подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки;</p> <p>– <b>у хирургических пациентов:</b> подкожно 2,5 мг через 6–24 ч после операции, затем 1 раз в сутки.</p> <p><b>Лечебная доза:</b> ТГВ, немассивная ТЭЛА:</p> <p>– подкожно 1 раз в сутки 5 мг при массе тела до 50 кг;</p> <p>– 7,5 мг при массе тела 50–100 кг;</p> <p>– 10 мг при массе тела выше 100 кг.</p>
<p>Нефракционированный гепарин Heparin natrii</p> <p><b>Лекарственная форма:</b> раствор для инъекций</p> <p>Состав: раствор для инъекций гепарина натрия во флаконах: 5000Ед/мл- 5мл</p>	<p><b>Профилактическая доза:</b></p> <p>– <b>у нехирургических пациентов:</b> подкожно 5000 ЕД 2–3 раза в сутки;</p> <p>– <b>в общей хирургии у пациентов с умеренным риском ВТЭО:</b> подкожно 2500 ЕД за 2–4 ч до операции, затем 2500 ЕД через 6–8 ч после операции, далее по 5000 ЕД 2–3 раза в сутки;</p> <p>– <b>в общей хирургии у пациентов с высоким риском ВТЭО:</b> подкожно 5000 ЕД за 2–4 ч до операции, затем 5000 ЕД через 6–8 ч после операции, далее по 5000 ЕД 3 раза в сутки.</p> <p><b>Лечебная доза:</b> Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/ч (или 1250–1300 ЕД/ч), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. Цель – поддерживать АЧТВ в</p>

	1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или значений анти-Ха-активности от 0,6 до 1,0 ЕД/мл)
<b>Бемипарин натрия (Цибор)</b> Bemiparin(Zibor)  <b>Лекарственная форма:</b> раствор для инъекций для подкожного введения в шприце  <b>Состав:</b> раствор для инъекций бемипарина натрия в шприце: 2500 МЕ/0,2мл. 3500МЕ/0,2мл	<b>Профилактическая доза:</b> – у <b>нехирургических пациентов:</b> подкожно 2500 или 3500 МЕ 1 раз в сутки в зависимости от степени риска ВТЭО; – в <b>общей хирургии у пациентов с умеренным риском ВТЭО:</b> подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции или через 6 ч после операции, затем ежедневно по 2500 МЕ 1 раз в сутки; – в <b>ортопедической хирургии с высоким риском ВТЭО:</b> подкожно 3500 МЕ за 2 ч до операции или через 6 ч после операции, затем ежедневно по 3500 МЕ 1 раз в сутки. <b>Для лечебных целей в РФ, РБ не зарегистрирован.</b>

\* Согласно мнению экспертов в общей хирургии у больных с высоким риском ВТЭО доза надропарина 2850 МЕ (0,3 мл) в сутки недостаточна. Целесообразно использовать дозу 5700 МЕ (0,6 мл) в сутки.

### **Фондапаринукс**

Его использование рекомендуется для продолжения антикоагулянтной профилактики или терапии у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ), ввиду отсутствия у него перекрестной реактивности с антителами, образующимися при ГИТ.

## **III ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

### **Варфарин**

Ввиду начала противосвертывающего действия через 36-72 часа от приема препарата с развитием максимального эффекта на 5-7 день, варфарин назначается одновременно с парентеральными антикоагулянтами, до достижения целевого МНО.

Назначение варфарина без дополнительной антикоагуляции в первые дни может увеличивать риск тромбоза (что имеет наибольшее значение у

пациентов с исходным снижением уровня протеина S и C, из-за того что варфарин снижает их уровень быстрее, чем других прокоагулянтов).

**НОАК (новые оральные антикоагулянты), или не-витамин-К зависимые антикоагулянты.**

На сегодня НОАК являются альтернативой антагонистам витамина К.

Таблица 3 – Клиническая фармакология НОАК

<b>Характеристика</b>	<b>Дабигатран</b>	<b>Ривароксабан</b>	<b>Апиксабан</b>
Цель	Фактор IIa	Фактор Ха	Фактор Ха
Пролекарство	Да	Нет	Нет
Биодоступность	6%	До 100%	50%
Лекарственная форма	Капсулы с гранулами, покрытыми оболочкой	Таблетки, покрытые оболочкой. Может быть измельчена и смешана с водой и др.	Таблетки, покрытые оболочкой
T max	Через 2 часа	2-4 часа	1-4 часа
Период полувыведения	12-17 часов	5-9 (молодые) 11-13 (пожилые) часов	~12 часов
Почечный клиренс	80%	35%	27%
Лекарственное взаимодействие	P-gr	СYP3A4	СYP3A4 и P-gr
Прием пищи	Не влияет	Влияет + 39% (принимать после еды)	Не влияет

Таблица 4 – Лекарственные взаимодействия новых пероральными антикоагулянтов с другими лекарственными средствами

<b>Дабигатрана этексилат</b>	<b>Ривароксабан</b>	<b>Апиксабан</b>
<b>Увеличивают концентрацию в крови</b>		
<b>Амиодарон, дронедарон, верапамил, хинидин, кетоконазол для системного применения, кларитромицин, хинидин, ритонавир</b>	<b>Кетоконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, флуконазол, кларитромицин, эритромицин</b>	<b>Кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ, дилтиазем, напроксен</b>

Уменьшают концентрацию в крови		
Рифампицин, зверобой продырявленный, карбамазепин	Рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный	Рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный

Примечание: жирным шрифтом выделены препараты, совместное применение которых с НОАК не рекомендуется.

Таблица 5 – Позиция новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА на современном этапе

Проксимальный ТГВ нижних конечностей	Рекомендуются
Дистальный	Не изучены
ТГВ верхних конечностей	Не изучены
Тромбоз подкожных вен	Недостаточно данных
ТЭЛА (как с наличием ТГВ, так и без него)	Рекомендуются
Пациенты со злокачественными новообразованиями	Недостаточно данных. Нет результатов сравнения с наиболее эффективным подходом к лечению продленными подкожными инъекциями НМГ
Больные с известной тромбофилией	Недостаточно данных
Пациенты с клиренсом креатинина ниже 25 мл/мин (апиксабан) или 30 мл/мин (дабигатран, ривароксабан)	Не изучены
Имплантация кавафилтра	Недостаточно данных
Тромбэктомия	Не изучены
Тромболитическая терапия	Недостаточно данных

#### **IV ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Венозные тромбоэмболические осложнения согласно современной трактовке** – это собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию.

### **Старт антикоагулянтной терапии:**

У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью по шкале Wells и Geneva (приложение 1) - парентеральные антикоагулянты следует назначать до результатов диагностических исследований (IC).

Выбор того или иного способа антикоагуляции основывается на оценке риска смерти, связанной с ТЭЛА согласно прогнозируемого 30-дневного внутригоспитального риска смерти.

**1) Пациенты с нестабильной гемодинамикой и шоком являются пациентами высокого риска смерти уже на стадии клинического подозрения легочной эмболии. Внутривенный НФГ предпочтительный вариант исходной антикоагуляции в данном случае (IC).**

Также НФГ рекомендуется пациентам:

- ❖ у которых рассматривается возможность проведения реперфузия;
- ❖ со значительным снижением функция почек (СКФ менее 30 мл/мин);
- ❖ с выраженным ожирением.

**2) Пациенты без шока и гипотензии не имеют высокого риска раннего неблагоприятного исхода, у них оценка риска должна начинаться со шкалы, предпочтительно PESI или sPESI, чтобы различить умеренный и низкий риск [1].**

Таблица 6 – Оригинальная и упрощённая шкалы PESI (sPESI).

Параметр	Оригинальная версия	Упрощенная версия
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если возраст >80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	
Частота пульса $\geq 110$ в минуту	+20 баллов	1
Систолическое артериальное	+30 баллов	1

давление <100 мм рт.ст.		
Частота дыхания >30 в минуту	+20 баллов	-
Температура <36°C	+20 баллов	-
Нарушенное сознание	+60 баллов	-
Насыщение оксигемоглобином крови <90%	+20 баллов	1
Результат	<p><b>Уровни риска</b></p> <p><b>Класс I:</b> &lt;65 баллов очень низкий риск 30-дневной смерти (0-1,6%)</p> <p><b>Класс II:</b> 66-85 баллов низкий риск смерти (1,7-3,5%)</p> <p><b>Класс III:</b> 86-105 баллов умеренный риск смерти (3,2-7,1%)</p> <p><b>Класс IV:</b> 106-125 баллов высокий риск смерти (4,0-11,4%)</p> <p><b>Класс V:</b> &gt;125 баллов очень высокий риск смерти (10,0-24,5%)</p>	<p><b>0 баллов</b> = 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0,0% – 2,1%)</p> <p><b>≥ 1 балла</b> = 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5% – 13,2%)</p>

Таблица 7– Классификация пациентов с острой легочной эмболии на основании риска ранней смерти

Риск ранней смерти	Параметры риска и очки			
	<u>Шок или гипотония</u>	Класс III-IV по PESI или sPEI ≥1	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации	Сердечные лабораторные биомаркеры
<u>Высокий</u>	+	(+)	+	(+)
<u>Промежуточные:</u> <b>Высокий</b>	-	+	<b>Оба положительные</b>	
	-	+	<b>Один или оба положительные</b>	
<u>Низкий</u>	-	-	<b>Оценка необязательна; если оцениваются, оба отрицательные</b>	

### **Класс I –III по PESI или sPESI 0**

✓ *Промежуточно-высокий риск* – антикоагулянты в терапевтической дозе; рассматривается возможность проведения «спасительной» реперфузии.

✓ *Промежуточно-низкий и низкий риск* – антикоагулянты в терапевтической дозе.

### **Класс IV –V по PESI или sPESI ≥1**

См. тактику ведения пациентов с нестабильной гемодинамикой и шоком.

Алгоритм назначения антикоагулянтов при ТЭЛА см. приложение 2.

Таблица 8 – Низкомолекулярные гепарины и пентасахарид (фондапаринукс), одобренные для лечения лёгочной эмболии

Препарат	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг	Каждые 12 часов 1 раз/сут.
Дальтепарин	100 МЕ/кг или 200 МЕ/кг	Каждые 12 часов 1 раз/сут.
Надропарин	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 часов 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.

### **Варфарин в лечении ТЭЛА**

Антикоагулянтная терапия НФГ, НМГ и фондапаринуксом совместно с варфарином 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 лечится в условиях стационара.

### **НОАК в лечении ТЭЛА**

*Использование новых антикоагулянтов может быть реализовано в виде 2 подходов (1В для каждого из них):*

1) *Дабигатран и эдоксабан (могут использоваться вместо АВК (как продолжение парентерального антикоагулянта)).*

Дабигатрана (150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут. в возрасте 80 лет и старше либо при сопутствующем приёме верапамила) рекомендуется после парентеральной фазы антикоагулянтного лечения.

Эдоксабан на данный момент не зарегистрирован на территории Республики Беларусь.

2) Ривароксабан и апиксабан призваны заменить и парентеральный антикоагулянт, и АВК.

Ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки (21 день) с первого дня с переходом на прием 20 мг 1 раз/сут.

Апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в сутки (7 дней) с переходом на прием 5 мг 2 раза/сут.

Вышеописанные варианты антикоагулянтной терапии можно представить в виде следующей схемы:



НМГ и фондапаринукс вводятся подкожно; НФГ назначается в виде продленной внутривенной инфузии (как альтернатива НМГ).

Рисунок 2 – Схема антикоагулянтной терапии при ТЭЛА

(Eur Heart J 2012, Oxford University Press)



## Длительность антикоагулянтной терапии при ТЭЛА [1]

**Лечение острого эпизода составляет 3 месяца**

После 3 месяцев принимается индивидуальное решение о дальнейшей тактике:

- прекратить лечение антикоагулянтами
- перейти на этап вторичной профилактики

**Для пациентов со спровоцированной\* ЛЭ лечение варфарином в течение 3 месяцев является предпочтительным, нежели на более короткий период (IV).**

**Лечение пациентов с неспровоцированной ЛЭ следует продолжать не менее 3 месяцев, основываясь на равновесии между риском рецидива ВТЭ и кровотечения (IA).**

**Неопределённую продолжительность лечения следует рассмотреть для пациентов с первым неспровоцированным проксимальным ТГВ или ЛЭ низкого риска кровотечения, если это не расходится с желаниями пациента (IIaB).**

**Пожизненное лечение рекомендовано пациентам со вторым неспровоцированным эпизодом ТГВ и ЛЭ.**

\* Наличие временного или обратимого фактора риска: хирургия, травма, иммобилизация, беременность, пероральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, которые действовали в течение последних 6 недель- 3 месяцев [1].

Таблица 10. – Сводная таблица длительности лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛА

<b>Клинические обстоятельства</b>	<b>Длительность использования антикоагулянтов</b>
Первый эпизод, сопряженный с обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	<p><b>ТГВ:</b> 3 месяца при дистальной локализации тромбоза (голень); при обширном проксимальном тромбозе желательно продлить до 6 месяцев</p> <p><b>ТЭЛА:</b> не менее 3 месяцев.</p>

Впервые возникший неспровоцированный эпизод	Не менее 3 месяцев; 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 месяцев; в дальнейшем продление использования антикоагулянтов на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкологического заболевания

**Возможные аргументы в пользу продолжения антикоагулянтной терапии:**

- мужской пол
- тромб в проксимальных венах
- повышенный уровень D-димера после прекращения лечения антикоагулянтами
- выраженная легочная гипертензия
- наличие тромбофилий [8].

**Длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с лёгочной эмболией и злокачественными новообразованиями**

- ✓ Согласно обновленным рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (АССР) по антитромботической терапии ВТЭО (2016): при проксимальном ТГВ ног или ТЭЛА и раком, для длительной антикоагулянтной терапии (в первые 3 месяца) предпочтительны НМГ.
- ✓ *Дальтепарин* является наиболее изученным препаратом у данной группы пациентов.
- ✓ Длительность подкожного введения НМГ в лечебной дозе для пациентов с ВТЭ и раком составляет 3-6 месяцев (ПаВ).

✓ Оптимальный выбор терапии после 6 месяцев менее однозначен, однако лечение НМГ и АВК рекомендуется всё время, пока заболевание признаётся активным.

✓ По данным рекомендации рабочей группы по гемостазу и тромбозу Британского комитета по стандартам в гематологии (2015 г): для пациентов, которые не могут использовать НМГ или не переносят их, варфарин или другие пероральные антикоагулянты являются приемлемой альтернативой (IA).

### **Антикоагулянты при лечении тромбоза поверхностных (подкожных) вен нижних конечностей**

При спонтанном тромбозе поверхностных вен нижних конечностей необходимо подкожное введение фондапаринукса натрия или профилактических (или, возможно, промежуточных) доз НМГ по крайней мере в течение 1,5 мес.

НОАК для лечения тромбоза подкожных вен использовать не следует в связи с отсутствием данных, подтверждающих их эффективность и безопасность.

### **Антикоагулянты при лечении тромбоза глубоких вен**

Лечение осуществляется **терапевтическими дозами НФГ, НМГ, фондапаринукса натрия, АВК, НОАК (апиксабана, дабигатрана этексилата, ривароксабана)** аналогично лечению ТЭЛА.

В большинстве случаев следует предпочесть НМГ или фондапаринукс натрия.

НФГ внутривенно следует применять в ситуациях когда:

1. Предполагается проведение тромболитической терапии или хирургического лечения
2. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) и других свидетельствах высокого риска серьезных кровотечений,
3. У пациентов с выраженным ожирением.

Для длительного лечения следует выбрать один из следующих режимов антикоагуляции аналогично лечению ТЭЛА. Общая продолжительность лечения см. таблицу 10 [2].

## **V ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ФП)**

*Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по приему антикоагулянтной терапии, 2017г.:*

✓ Оральная антикоагулянтная терапия **показана** всем мужчинам с ФП с риском **2 балла и выше по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** для профилактики тромбоэмболий (IA). У мужчин с ФП с риском **1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** антикоагулянтная терапия **должна рассматриваться** для профилактики тромбоэмболий (IIaB).

✓ Оральная антикоагулянтная терапия **показана** всем женщинам с ФП с риском **3 балла и выше по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** для профилактики тромбоэмболий (IA) У женщин с ФП с риском **2 балла по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** оральная антикоагулянтная терапия **должна рассматриваться** для профилактики тромбоэмболий (IIaB).

Таблица 11 – Клинические факторы риска инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале 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	<b>+1</b>
<b>Артериальная гипертензия</b> АД в состоянии покоя >140/90 мм рт.ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	<b>+1</b>
<b>Возраст 75 лет или старше</b>	<b>+2</b>
<b>СД</b> Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение	<b>+1</b>

пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	
<b>Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия</b>	<b>+2</b>
<b>Сосудистые заболевания</b> Перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	<b>+1</b>
<b>Возраст 65-74 года</b>	<b>+1</b>
<b>Пол (женский)</b>	<b>+1</b>

### Оценка риска развития кровотечений

Риск крупных кровотечений оценивается с учетом модифицируемых факторов риска (ФР) (IIaB).

Согласно современным рекомендациям выявленный высокий прогнозируемый риск кровотечений, как правило, не должен способствовать прекращению терапии ОАК или принятию решения о ведении пациента без антикоагулянтной терапии. Скорее, потенциально корригируемые факторы риска кровотечения (табл. 12) должны быть выявлены и модифицированы.

Таблица 12 – Модифицируемые и не модифицируемые факторы риска кровотечения, основанные на шкалах оценки риска у пациентов, принимающих антикоагулянты

<b>Модифицируемые ФР кровотечения</b>
Артериальная гипертензия (особенно, когда САД >160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или ТДВ <60% а у пациентов, принимающих АВК
Прием лекарственных средств, предрасполагающих к развитию кровотечения (антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты)
Чрезмерное употребление алкоголя (≥8 доз/нед.)
<b>Потенциально модифицируемые ФР кровотечения</b>
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции
<b>Немодифицируемые ФР кровотечения</b>
Возрасте (>65 лет)а (≥75 лет)

Большое кровотечение в анамнезе
Перенесенный инсульт
Диализ у пациентов с ХБП или трансплантация почки
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
<b>Биомаркеры риска кровотечений:</b>
Высокочувствительный тропонин
Фактор роста дифференцировки -15e

### **Выбор препарата антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий**

*Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по приему антикоагулянтной терапии, 2017г.:*

1) При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам предпочтение отдавать НОАК, вместо антагонистов витамина К (IA).

2) У пациентов принимающих варфарин может рассматриваться переход на НОАК при недостаточном времени в терапевтическом диапазоне, несмотря на предпочтения пациента к лечению или при желании пациента, если нет противопоказаний для НОАК (IIbA).

**NB! НОАК не рекомендуется у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (уровень доказанности В) и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом (уровень доказанности С), класс рекомендаций III.**

### **Антикоагулянтная терапия при ФП у пациентов с нарушением функции почек**

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации нарушения ритма сердца (2015) выбор антикоагулянта и его дозировки должен быть сделан после определения функции почек (оценки скорости клубочковой фильтрации).

Таблица 13 – Выбор дозы НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при наличии ХБП

	<u>Рибароксабан</u>	<u>Апиксабан</u>	<u>Дабигатран</u>
Возможные дозировки	20 мг-1 раз в день 15 мг- 1 раз в день	5 мг-2 раза в день 2,5 мг- 2 раза в день	150 мг-2 раза в день 110 мг- 2 раза в день
Снижение дозы	15 мг- 1 раз в день, при клиренсе креатинина < 50 мл/мин	2,5 мг- 2 раза в день при наличии 2-х из 3-х критериев возраст > 80 лет, вес < 60 кг, креатинин сыворотки > 133 мкмоль/л.	Доза не менялась в РКИ RE-LY Инструкция 110 мг- 2 раза в день, при КК 30-50 мл/мин и/или другие факторы риска на усмотрения врача.
Противопоказание	Клиренс креатинина < 15 мл/мин	Клиренс креатинина < 15 мл/мин	Клиренс креатинина < 30 мл/мин

*Adapted from Gallagher et al. Thromb Haemost 2011;106;868-77*

**Варфарин** может использоваться у пациентов с ХБП 1–4 стадий, основываясь на соотношении тромбоэмболический риск/риск кровотечения (ПаС). При ХБП 5 стадии варфарин используется с большой осторожностью, в виду отсутствия крупных многоцентровых клинических исследований его эффективности у данной группы пациентов. У пациентов с ФП, получающих лечение гемодиализом варфарин может быть использован в случае явного преобладания риска тромбоэмболий над риском кровотечения (ПвС).

**НОАК.** Отсутствуют контролируемые исследования НОАК у пациентов с тяжелой ХБП (клиренс креатинина < 25-30 мл/мин).

#### **Пациенты с ФП, нуждающиеся в трансплантации почки**

Рандомизированных исследований, изучающих эффективность после трансплантации почки нет. Назначение НОАК должно сопровождаться контролем за клиренсом креатинина пересаженной почки. Кроме того,

должно учитываться потенциальное взаимодействие антикоагулянтов и иммуносупрессивных препаратов.

***Ввиду возможного прогрессирования ХБП, с целью своевременной коррекции антикоагулянтной терапии следует проводить мониторинг функции почек:***

- ежегодно, при ХБП 1-2 стадии (клиренс креатинина > 60 мл/мин);
- каждые 6 месяцев при ХБП 3 стадии, у пожилых людей старше 75 лет или ослабленных пациентов, принимающие дабигатран (клиренс креатинина 30-60 мл/мин);
- каждые три месяца при ХБП 4 стадии (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Также функцию почек следует проверять всякий раз при подозрении на её ухудшение: инфекция, использование нефротоксичных препаратов, признаки гиповолемии и дегидратации [4].

Таблица 14. – Применение НОАК у пациентов с нарушением функции печени

Child-pugh	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
A (5-6 баллов)	Нет снижения дозы	Нет снижения дозы	Нет снижения дозы	Нет снижения дозы
B (7-9 баллов)	Осторожно	Осторожно	Осторожно	Не применять
C(10-15 баллов)	Не применять	Не применять	Не применять	Не применять

*Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. Eur Heart J., Vol 3, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1130-1393*

Алгоритм, дифференцированный подход к назначению пероральных антикоагулянтов см. приложение 3.

## **VII ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВТЭО В ХИРУРГИЧЕСКОЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

### **1) Профилактика ВТЭО в хирургической практике**



*Пациенты с низким риском ВТЭО.* Рекомендации по назначению антикоагулянтов отсутствуют.

*Пациенты с умеренным риском ВТЭО:* НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия в профилактических дозах (см. табл. 2 – Средства, используемые для профилактики и лечения ВТЭО, стандартные дозировки).

*Пациенты с высоким риском ВТЭО:*

НФГ, НМГ либо фондапаринукс натрия в профилактических дозах (см. табл. 2), одновременно с применением компрессии (компрессионный трикотаж и/или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей).

При высоком риске кровотечений (или активном кровотечении) - профилактика ВТЭО только с использованием механических способов, антикоагулянты назначаются после устранения опасности кровотечения.

Шкала оценки риска ВТЭО Caprini у хирургических пациентов см. приложение 4.

### **Продолжительность профилактических мероприятий**

**При низком риске ВТЭО** – до полной активизации

**При умеренном и высоком риске** – как минимум до выписки, но не менее 7 дней.

**NB!** После крупных операций по поводу онкологических заболеваний, а также у пациентов с ВТЭО в анамнезе целесообразно применять НМГ *по меньшей мере до 4 недель* (наиболее хорошо установлена эффективность эноксапарина и далтепарина).

## **2) Профилактика ВТЭО в терапии**

Профилактику ВТЭО с использованием НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия следует проводить у следующих категорий терапевтических пациентов:

- госпитализированных с выраженной сердечной недостаточностью или тяжелым заболеванием легких с дыхательной недостаточностью;

- вынужденных соблюдать постельный режим + 1 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.

Помимо этого для индивидуальной оценки риска и определения показаний к профилактике ВТЭО следует использовать шкалу оценки риска ВТЭО у нехирургических больных [2].

Таблица 16. – **Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических пациентов**

<b>Фактор риска</b>	<b>Баллы</b>
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

О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует сумма баллов от **4 и более.**

## Оценка риска кровотечений

Для ориентировочного суждения о риске возникновения серьезных кровотечений у госпитализированных терапевтических пациентов используется следующая шкала [2].

Таблица 17 – Шкала оценки риска крупных кровотечений и клинически значимых кровотечений в стационаре у нехирургических больных

Фактор риска	Баллы
Скорость клубочковой фильтрации 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
Скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин	2,5
Печеночная недостаточность (МНО >1,5)	2,5
Возраст 85 лет и более	3,5
Тромбоциты в крови менее 50г	4
Кровотечения за 3 мес до госпитализации	4
Активная язва желудка или двенадцатиперстной кишки	4,5

О высоком риске кровотечения свидетельствует сумма баллов от **7 и более**.

**NB!** Решение о возможности медикаментозной профилактики ТГВ должно приниматься на основании оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого конкретного больного.

### Старт антикоагулянтной терапии

Как можно быстрее после поступления в стационар.

## Продолжительность антикоагулянтной терапии [2]



\* более длительная медикаментозная профилактика не изучена

### Профилактика ВТЭО у пациентов с сепсисом

- ✓ Пациенты с тяжелым сепсисом должны ежедневно получать фармакологическую тромбопрофилактику (ІВ), с использованием однократного подкожного введения НМГ.
- ✓ При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин следует использовать далтепарин (ІА) или другой низкомолекулярный гепарин с низким почечным метаболизмом (ІС) или нефракционированный гепарин (ІА).
- ✓ Септическим пациентам, имеющие противопоказания к гепарину (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, продолжающееся кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), не назначают фармакологическую тромбопрофилактику (ІВ), у них следует использовать механические средства профилактики, при снижении риска следует начать фармакологическую тромбопрофилактику (ІС)[10].

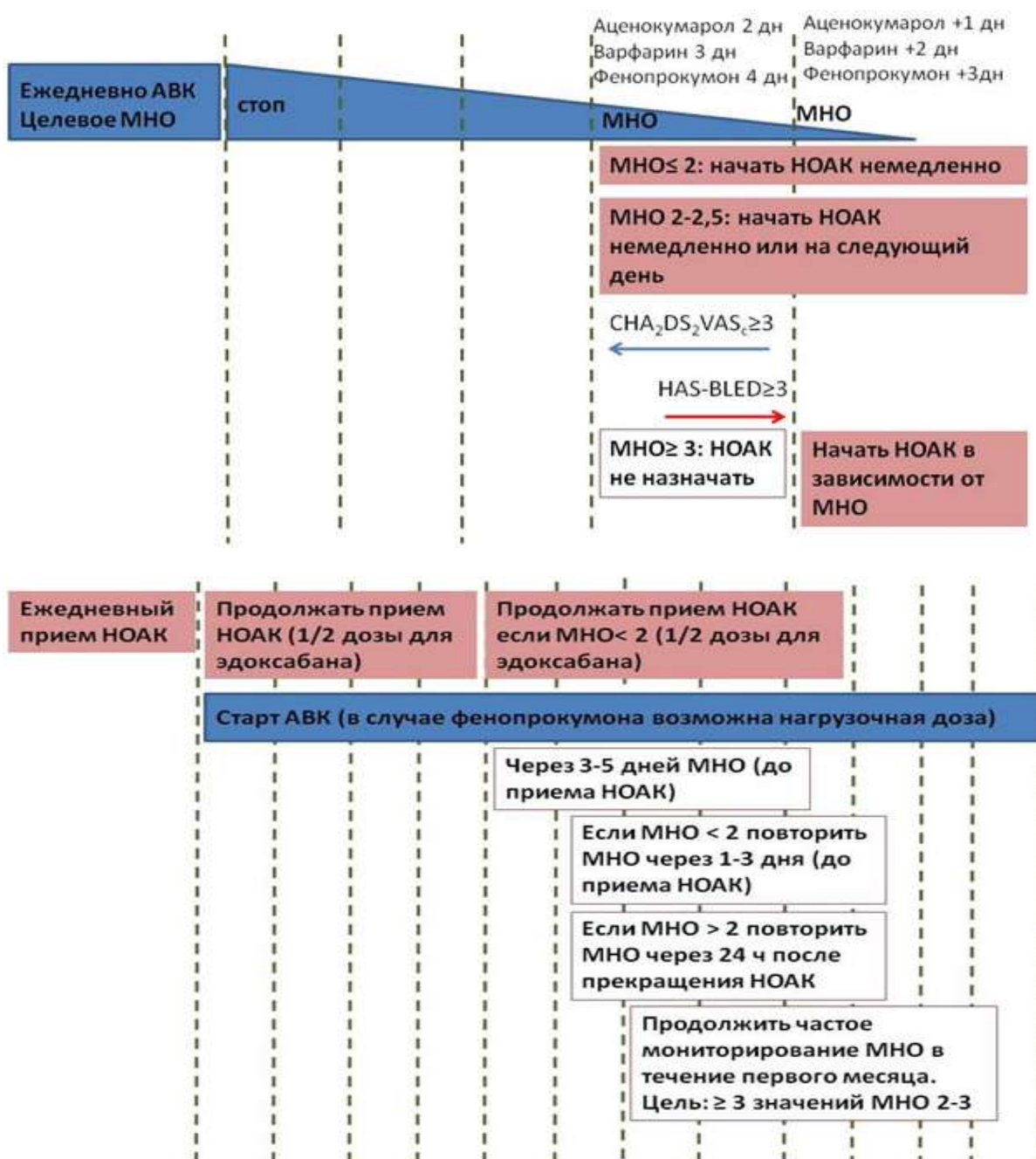
## Х ПЕРЕХОД С ВАРФАРИНА НА НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И НАОБОРОТ

В общем виде рекомендация выглядит так: **НОАК могут быть назначены в этот же или на следующий день при значении МНО 2,0-2,5.**

- ❖ Ривароксабан может быть назначен при МНО  $\leq 3,0$ ;
- ❖ Апиксабан и дабигатран – при МНО  $\leq 2,0$ ;
- ❖ Эдоксабан – при МНО  $\leq 2,5$ .

При обратном переходе – с НОАК на АВК стоит иметь в виду, что НОАК влияют на МНО. Для более адекватного определения степени антикоагуляции при одновременном приеме НОАК и АВК МНО необходимо определять непосредственно перед приемом очередной дозы НОАК и через 24 часа после приема последней дозы НОАК.

### Схема переход с АВК на НОАК и наоборот.



## X ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

### 1. Отмена варфарина перед вмешательством

✓ Варфарин не отменяется перед процедурами, проведение которых ассоциируется с клинически незначимыми кровотечениями, либо риск кровотечений низкий при условии, что у пациента нет каких-либо состояний, повышающих риск кровотечения.

✓ Варфарин отменяется перед вмешательством с умеренным или высоким риском кровотечения, либо перед вмешательством с неясным риском кровотечения, если у пациента имеются факторы риска геморрагических осложнений.

✓ Для промежуточных категорий пациентов вопрос об отмене варфарина следует решать индивидуально совместно с хирургом.

**Всем пациентам за 5-7 дней до вмешательства нужно определить МНО:** для тех, кому не планируется отмена варфарина это нужно для выявления  $MHO > 3,0$ , а для планирующих отмену пациентов – чтобы определить, за сколько дней до вмешательства отменять препарат.

Таблица 18. – Как отменять АВК перед инвазивной процедурой

МНО за 5-7 дней до операции	Алгоритм действий	Примечание
1,5-1,9	Если во время процедуры требуется нормальное МНО, варфарин нужно отменить за 3-4 дня. Если несколько повышенное, но субтерапевтическое значение МНО приемлемо, можно отменять АВК еще позже.	МНО следует измерить в течение 24 часов до процедуры (особенно если во время процедуры требуется нормальное МНО). Если МНО остается высоким процедуру следует отложить.
2,0-3,0	Варфарин следует отменить за 5 дней. Отмену можно провести позже в зависимости от конкретного МНО, желаемого уровня МНО в момент процедуры и времени до ее проведения.	

<b>&gt;3,0</b>	Варфарин следует отменить как минимум за 5 дней. Конкретное время зависит от значения МНО, желаемого уровня МНО в момент процедуры и время до ее проведения.	
У пациентов с высокой поддерживающей дозой (7,5-10 мг/сут. и выше), а также у тех лиц, про которых известно, что МНО у них нормализуется очень быстро, варфарин следует отменить за меньшее время до вмешательства.		

Таблица 19. – Назначения «терапии моста» у пациентов с неклапанной ФП, получающих антагонисты витамина К

<b>Пациенты с низким риском тромбоэмболических осложнений (&lt;5% в год) (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≤ 4, нет анамнеза ишемического инсульта или ТИА)</b>	«Терапия моста» не показана. Варфарин может быть отменены без назначения парентеральных антикоагулянтов.
<b>Пациенты с низким риском тромбоэмболических осложнений (&lt;5% в год) (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≤ 4):</b>	
<i>А. Риск кровотечения повышен</i>	«Терапия моста» не показана.
<i>Б. Отсутствует высокий риск кровотечения:</i>	
- в анамнезе ишемический инсульт/ТИА/ периферическая тромбоэмболия ≥3 месяцев назад	Предпочтительно назначить «терапию моста».
- тромбоэмболические осложнения в анамнезе отсутствуют	Предпочтительно не назначать терапию «моста».
<b>Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений (&gt; 10% в год) (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥4 или ишемический инсульт/ТИА/периферическая тромбоэмболия &lt;3 месяцев назад)</b>	Следует использовать «терапию моста» в виде парентеральных антикоагулянтов.

## **2. Возобновление терапии варфарином после операции**

В большинстве ситуаций при условии полного гемостаза в зоне вмешательства прием **варфарина** может быть возобновлен **через 24 часа после процедуры в поддерживающей дозе**. Нагрузочную дозу варфарина назначать не следует. Если пациент характеризуется высоким риском кровотечений, гепарин параллельно с варфарином в этой ситуации не назначается. Если у пациента **нет высокого риска геморрагических осложнений**, а вероятность ишемических событий, напротив, умеренная или высокая, следует рассмотреть назначение парентеральных антикоагулянтов в послеоперационном периоде параллельно с варфарином до достижения целевого МНО. В случае параллельного назначения варфарина и парентеральных антикоагулянтов необходимо обязательное регулярное определение МНО. При достижении МНО значений  $\geq 2$  НФГ/НМГ должны быть отменены [11].

## **3. Отмена НОАК перед оперативным вмешательством**

1. Операция **без** клинически значимого **риска** развития **кровотечения** и/или с **возможностью** механической его **остановки** (например, большинство стоматологических вмешательств) – отмены НОАК **не требуется**.
2. Операции с **низким риском** развития **кровотечения** – прекратить прием НОАК за 24 ч до планового оперативного вмешательства.
3. Операции с **высоким риском** развития **кровотечения** – время между отменой НОАК и операцией увеличивается ( $>$  чем за 48 часа).

В случае использования НОАК не следует назначать терапию «моста» в виде НФГ или НМГ, поскольку это увеличивает риск кровотечений без преимуществ в отношении профилактики тромботических событий.

**NB!** У пациентов с нарушением функции почек может потребоваться более ранняя отмена препаратов. При сочетанном назначении НОАК и антиагрегантов время подготовки к операции увеличивается на 12 ч.



Таблица 24 – Время последнего приема новых пероральных антикоагулянтов перед плановыми хирургическими вмешательствами в зависимости от функции почек и риска кровотечений во время операции

Клиренс креатинина	Дабигатрана этексилат	Апиксабан		Ривароксабан		
	если нет существенного риска кровотечений и/или возможен адекватный местный гемостаз — выполнять вмешательство в период наиболее низкой концентрации препарата в крови (через 12—24 ч после приема последней дозы)					
	риск кровотечений					
	низкий	высокий	низкий	высокий	низкий	высокий
<b>80 мл/мин и &gt;</b>	≥24ч	≥48 ч	≥24ч	≥48 ч	≥24ч	≥48 ч
<b>50–80 мл/мин</b>	≥36ч	≥72ч	≥24ч	≥48 ч	≥24ч	≥48 ч
<b>30–50 мл/мин</b>	≥48 ч	≥96ч	≥24ч	≥48 ч	≥24ч	≥48 ч
<b>15–30 мл/мин</b>	Противопоказан		≥36ч	≥48 ч	≥36ч	≥48 ч
<b>&lt;15 мл/мин</b>	Противопоказан		Противопоказан		Противопоказан	

При достижении полного гемостаза во время операции НОАК можно возобновить в течение 6–8 ч.

При отсутствии уверенности в эффективном гемостазе прием НОАК возобновляется через 24–48 ч.

В целом при возобновлении антикоагулянтной терапии в течение первых 48 ч после операции необходимо соблюдать осторожность.

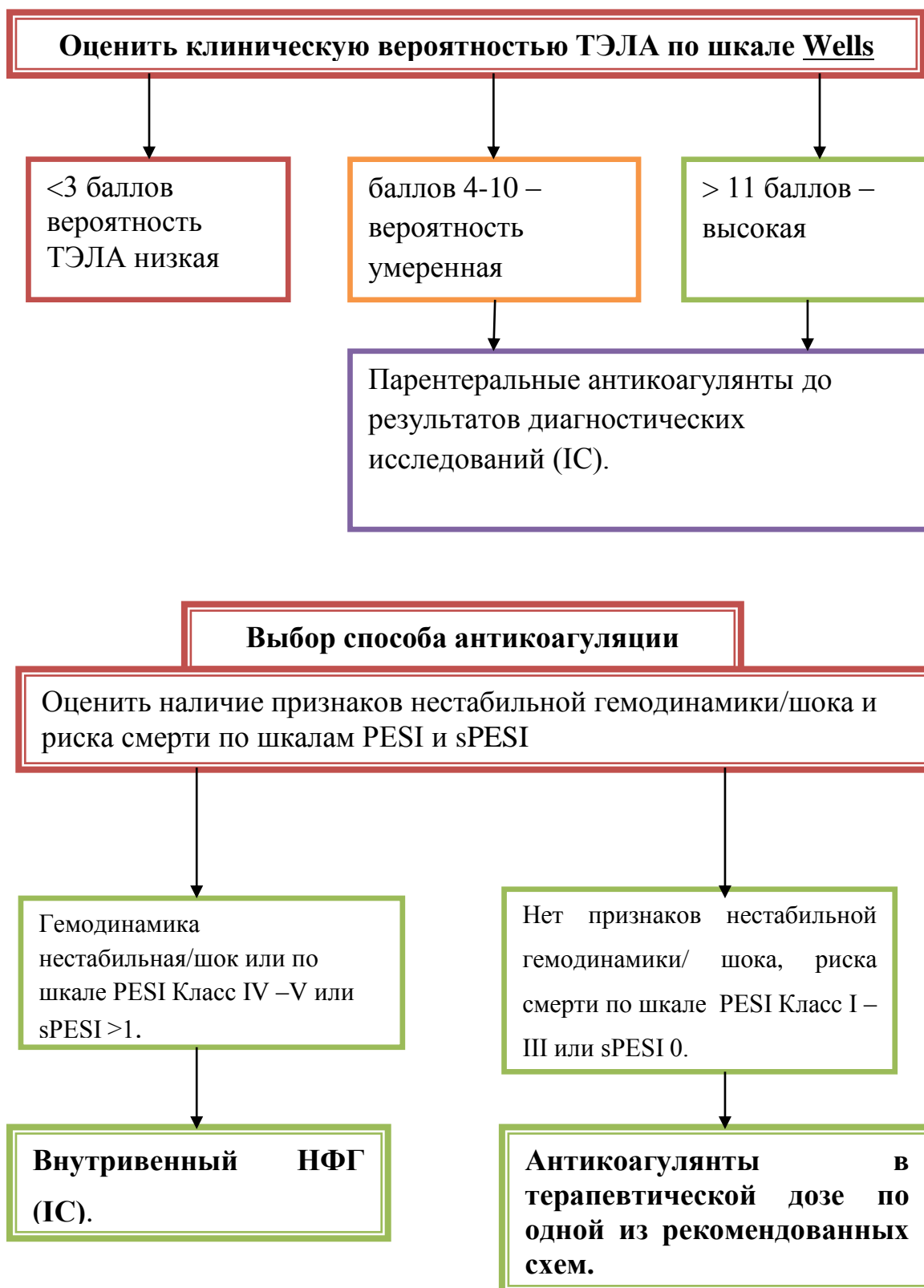
При высоком риске послеоперационных тромботических осложнений и риске кровотечения надо рассмотреть вопрос о применении НОАК в сниженной дозе в ближайшем послеоперационном периоде.

Если после операции пероральный прием препаратов невозможен, то на этот период назначают подкожное введение НМГ [12].

Шкалы Wells и Geneva

Женевская шкала (G. le Gal et al., 2006)		Шкала M.W. Roges и P.S. Wells (2001)	
Симптомы	баллы	симптомы	баллы
тахикардия более 95 уд/мин	5	клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей	3
тахикардия 75-94 уд/мин	3	при проведении дифференциального диагноза ТЭЛА более вероятна, чем другие патологии	3
клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей (боль при пальпации вены + отек одной конечности)	4	тахикардия свыше 100 уд/мин	1,5
подозрение на тромбоз глубоких вен нижних конечностей (боль в одной конечности)	3	иммобилизация или хирургическое вмешательство на протяжении последних 3 дней	1,5
подтвержденный тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе	3	тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе	1,5
хирургическое вмешательство или перелом на протяжении последнего месяца	2	кровохарканье	1
кровохарканье	2	онкологическая патология в настоящее время или давностью до 6 мес	1
онкологическая патология	2		
возраст старше 65 лет	1		
Если сумма $\leq 3$ баллов, вероятность ТЭЛА низкая; при сумме баллов 4-10 – умеренная; $\geq 11$ баллов – высокая.		Если сумма $< 2$ баллов, вероятность ТЭЛА низкая; при сумме баллов 2-6 – умеренная; $> 6$ баллов – высокая	

Алгоритм назначения антикоагулянтов и выбор при тромбоэмболии легочной артерии



Алгоритм инициации антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП



Шкала Carini, оценка риска ВТЭО у хирургических пациентов  
(АССР, 2012)

Фактор риска	Балл
Возраст 41-60	1
Незначительная плановая хирургия	1
Массивная хирургия в анамнезе (менее 1 мес.)	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1
Данные о воспалительном заболевании кишечника	1
Отёки нижних конечностей в настоящий момент	1
Ожирение (более 25 кг/м <sup>2</sup> )	1
Острый инфаркт миокарда (менее 1 мес.)	1
Застойная сердечная недостаточность (менее 1 мес.)	1
Сепсис (менее 1 мес.)	1
Тяжелая пневмопатия, в т.ч. пневмония (давностью до 1 месяца)	1
Хроническое обструктивное заболевание лёгких	1
Иммобилизация по медицинским причинам	1
Переливание крови (менее 1 мес.)	1
Беременность или послеродовой период (менее 1 мес.)	1
Пероральная контрацепция или заместительная терапия	1
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши ( $\geq 3$ ), преждевременные роды с токсокозом или задержка развития у новорожденного	1
Возраст 61-74 года	2
Массивное хирургическое вмешательство (более 45 мин.)	2
Артроскопическое вмешательство	2
Онкология (ранее или в настоящий момент)	2
Центральный венозный катетер	2
Лапароскопическое вмешательство более 45 мин.	2
Иммобилизация более 72 часов	2
Иммобилизационная гипсовая повязка менее 1 месяца	2
Возраст более 75 лет	3
Данные о ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3
Данные о ТГВ/ТЭЛА в семейном анамнезе	3
Положительный результат теста на наличие фактора V Лейдена	3
Положительный результат теста на протромбин 20210A	3
Высокие уровни гомоцистеина сыворотки крови	3
Положительный результат теста на волчаночный антикоагулянт	3
Высокие уровни антикардиолипидных антител	3
Тромбоцитопения на фоне гепарина	3
Другие тромбофилические факторы	3
Плановая артропластика суставов нижних конечностей	5
Перелом шейки бедра, таза или нижних конечностей (менее 1 мес)	5

Инсульт (менее 1 мес.)	5
Политравматизм (менее 1 мес.)	5
Острое повреждение спинного мозга	5

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

<b>Риск</b>	Общая хирургия, в том числе ЖКТ, урология, сосудистая, торакальная, эндокринная (щитовидная железа)	Пластическая и реконструктивная хирургия	Операция
<b>Очень низкий</b>	0	0-2	«Хирургия одного дня»
<b>Низкий</b>	1-2	3-4	Операции на позвоночнике (не онкология)
<b>Умеренный</b>	3-4	5-6	Гинекологические операции, кардиохирургия, торакальная хирургия, операции на позвоночнике (онкология)
<b>Высокий</b>	5 и >	7-8	Бариатрическая хирургия, онкогинекология, пневмонэктомия, краниотомия, травма головного мозга, операции на спинном мозге, тяжелая травма

## **ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:**

1) Esc guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism 2014, The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), адаптированный перевод к. м.н. Таратухин Е. О.

2) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), 2015.

Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ): Клинические рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции».

3) Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS 2017.

4) Wize mann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77:1098–1106.

5) Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2223–2233.

6) Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2662–2668.

7) Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney

disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2471–2482.

8) Арутюнов Г.П. «Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов», ГЭОТАР-Медиа, 2015 г.

9) Учебное пособие Москва 2015, Министерство здравоохранения Московской области Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Факультет усовершенствования врачей: «Тактика ведения пациентов с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре».

10) Консенсус Экспертов Американского Колледжа Кардиологов по периоперационному ведению пациентов, получающих антикоагулянты 2017г., John U. Doherty, Ty J. Gluckman, William J. Hucker, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 69, Issue 7, Pages 871-898.

11) Bever-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:188-1896.).