

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

О.И. СВЕТЛИЦКАЯ

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ В
КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ**

Минск БелМАПО
2012

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

О.И. СВЕТЛИЦКАЯ

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ В
КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ**

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2012

УДК 616-036.17-085.273.53(075.9)

ББК 53.5я73

С 24

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия УМС
Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 5 от 04.07.2012 г.

Автор:

О.И. Светлицкая

Рецензенты:

Отдел анестезиологии и реанимации РНПЦ «Трансплантации органов и тканей».

Заведующий лабораторией патологии гемостаза научного отдела РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии», д.м.н. В.В. Дмитриев.

Светлицкая О.И.

С 24

Использование антикоагулянтов непрямого действия у пациентов в критическом состоянии: учеб.-метод. пособие /О.И. Светлицкая. – Минск: БелМАПО, 2012. – 26 с.

ISBN 978-985-499-608-0

В пособии для врачей изложены подробная характеристика, механизм действия антикоагулянтов непрямого действия, основные показания и противопоказания к их использованию, указаны факторы, влияющие на их антикоагулянтный эффект, представлен перечень лекарственных препаратов, при взаимодействии с которыми усиливается или ослабляется их действие. На примере варфарина подробно рассмотрена методика подбора дозы антикоагулянтов непрямого действия и лабораторного контроля эффективности их применения. Представлена методика ведения пациентов, находящихся на постоянном приеме варфарина, при выполнении экстренных и плановых оперативных вмешательств.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов и хирургов.

УДК 616-036.17-085.273.53(075.9)

ББК 53.5я73

ISBN 978-985-499- 608-0

© Светлицкая О.И., 2012

© Оформление БелМАПО, 2012

ВВЕДЕНИЕ

Проблема профилактики и лечения внутрисосудистого тромбообразования является чрезвычайно актуальной для современной медицины. По данным ВОЗ тромбозы и связанные с ними осложнения являются одной из наиболее частых причин сокращения средней продолжительности жизни населения, инвалидности и смертности. Ежегодно в мире жертвами тромбоза становятся около 25 миллионов человек.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) в общей популяции возникает с частотой около 160 случаев на 100 000 населения в год. В результате тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) - наиболее опасного проявления венозного тромбоэмболизма – ежегодно погибает в среднем 1 из 1000 жителей планеты. При неадекватном лечении почти у трети пациентов с ТГВ развивается посттромботический синдром, протекающий с мучительными хроническими болями, образованием трофических язв, отеками конечностей и утратой трудоспособности. В свою очередь, тромбозы артерий провоцируют до 95% всех крупноочаговых инфарктов и 85% инсультов. Все это предопределяет необходимость широкого применения в медицинской практике препаратов антикоагулянтного действия. С этой целью, как известно, используются ингибиторы свертывания крови прямого действия (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, синтетические пентасахариды, ингибиторы тромбина) и антикоагулянты непрямого действия (АНД), отличающиеся тем, что могут в течение длительного времени (месяцы, годы) применяться не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях.

Таким образом, в повседневной практике врачей анестезиологов-реаниматологов и хирургов все чаще встречаются пациенты, находящи-

еся на постоянном приеме АНД либо нуждающиеся в грамотном подборе дозы соответствующего препарата. Существуют объективные сложности проведения интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения при экстренных и плановых оперативных вмешательствах у пациентов с выраженной гипокоагуляцией, вызванной постоянным приемом АНД. С одной стороны, это проявляется реальной угрозой развития серьезной кровопотери, с другой стороны, прекращение приема АНД или уменьшение его дозы может привести к повышению тромботического потенциала крови и фатальному тромбозу.

Целью настоящего учебно-методического пособия является ознакомление врачей анестезиологов-реаниматологов и хирургов с современной методологией и организацией контролируемого применения АНД, показаниями, противопоказаниями, возможными сферами использования этих препаратов в интенсивной терапии, принципами профилактики и лечения осложнений, особенностями интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения экстренных и плановых хирургических вмешательств у пациентов, постоянно принимающих АНД.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянты непрямого действия (АНД) – ведущая группа препаратов для длительной профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

АНД имеют целый ряд преимуществ по сравнению с антикоагулянтами прямого действия (гепарины, гирудин):

- Будучи таблетированными формами, АНД не требуют инъекционного введения.

- Препараты в терапевтической дозе малотоксичны, поэтому могут применяться для длительной (годы) и даже пожизненной профилактики тромбозов.

- Разработана эффективная технология лабораторного контроля за подбором доз АНД. Использование международного нормализованного отношения (МНО) позволяет однозначно интерпретировать результаты, независимо от места их проведения и используемых реактивов, что значительно снижает риск развития у пациентов геморрагических осложнений/тромбозов.

- При вторичной профилактике тромбозов, в условиях правильного мониторингирования приема АНД, эффективность данных препаратов не уступает по эффективности инъекционным формам прямых антикоагулянтов.

- Стоимость курса терапии непрямыми антикоагулянтами ниже стоимости аналогичного по эффективности курса гепаринотерапии.

- Отмечается прямая зависимость гипокоагуляционного эффекта от дозы препарата. Больший, чем у антикоагулянтов с прямым механизмом действия, диапазон терапевтической широты позволяет подбирать и поддерживать необходимую степень гипокоагуляции.

В развитых странах АНД принимает 1-2% населения. Препараты применяют per os, поэтому в медицинской литературе их часто обозначают как пероральные или «оральные» антикоагулянты.

Существует достаточно большой ряд препаратов, относящихся к антикоагулянтам непрямого действия, которые различаются по периоду полувыведения, времени достижения необходимого уровня гипокоагуляции, дозам (таблица 1). Они подразделяются на две основные группы:

1. Кумарины
2. Индандионы

Таблица 1.

**Фармакокинетика и фармакодинамика антикоагулянтов
непрямого действия**

Препараты	Период полу- выведения (Т 1/2, часы)	Время достиже- ния оптималь- ной гипокоагу- ляции (дни)	Поддерживающая доза (мг)
КУМАРИНЫ			
<i>Монокумарины</i>			
Варфарин (кумадин)	30-80	3-5	2,5-10
Маркумар	72-120	8-15	0,75-6
Синкумар (аценокума- рол)	10	2	1-8
<i>Дикумарины</i>			
Дикумарин	24-100	2-10	25-150
Тромексан	2,5	1-1,5	150-1200
ИНДАНДИОНЫ			
Фенилин (фениндион)	5	1	50-150
Дипаксин	5	2	50-150

В настоящее время в мире наиболее широко используют производные монокумарина – варфарин (Coumadin) и аценокумарол (Sintrom, Nicoumadin, Sincumar), что обусловлено оптимальной продолжительностью их действия, обеспечивающей удобство проведения лабораторного контроля, а также хорошей переносимостью. Однако, на сегодняшний день, в мировой клинической практике «золотым стандартом» все-таки является варфарин.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНД

Действие препаратов в организме пациента начинает проявляться через несколько десятков часов после их перорального приема. В основе механизма действия АНД лежит блокада конечного этапа синтеза (γ -карбоксилирования) в клетках печени витамин-К-зависимых плазменных факторов свертывания крови (поэтому в отдельных медицинских публикациях их называют также антагонистами витамина К – АВК) и физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S.

Скорость снижения концентрации витамин-К-зависимых факторов зависит от периода их циркуляции в организме. Сначала снижается со-

держание фактора VII (период полувыведения – $T_{1/2} = 4-6$ часов), затем фактора IX ($T_{1/2} = 15-30$ часов) и фактора X ($T_{1/2} = 24-40$ часов). В последнюю очередь снижается содержание фактора II - протромбина ($T_{1/2} = 48-96$ часов) (см. таблицу 2). В том же порядке происходит и восстановление уровня факторов после отмены антикоагулянтов: быстро нормализуется фактор VII, несколько позже – факторы IX и X, и через несколько дней – фактор II (протромбин).

Таблица 2.

Периоды полувыведения витамин-К-зависимых факторов свертывания

Фактор	$T_{1/2}$, ч
VII	4-6
IX	15-30
X	24-40
II	48-96

Многочисленными исследованиями было установлено, что для получения наиболее выраженного антитромботического эффекта перво-степенное значение имеет именно снижение содержания протромбина. Поэтому при переводе пациента с введений нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на поддерживающую терапию АНД, последние необходимо назначать за 4-5 дней до отмены гепаринов, так как, если АНД (например, варфарин) назначается вслед за отменой гепаринов, создается промежуток времени, когда пациент остается вне воздействия антикоагулянтов, и в это время может происходить усиление тромботического процесса.

При необходимости перевода пациента с приема варфарина на введение гепаринов, пентасахаридов или других антикоагулянтов прямого действия, напротив, необходимо раньше отменить прием АНД, а затем лишь через 1-3 суток (в зависимости от индивидуальных особенностей восстановления МНО у пациента) начать инъекции антикоагулянтов прямого действия.

Варфарин из желудочно-кишечного тракта всасывается практически полностью. Основная часть препарата (97–99%) связывается с белками плазмы, терапевтическая концентрация в плазме составляет 1–5 мкг/мл. Процесс его метаболизма происходит в печени с образованием неактивных или малоактивных соединений, которые реабсорбируются из желчи. Выводится почками, период полувыведения $T_{1/2}$ — 40 ч. Терапевтическое действие варфарина проявляется на 3–5-й день от начала приема препарата и прекращается через 3–5 дней после его отмены.

Основные показания к использованию АНД: первичная и вторичная профилактика венозного тромбоза (тромбоз глубоких вен и/или ТЭЛА) при любых этиологических факторах их развития, профилактика тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, искусственными клапанами сердца.

Противопоказания к использованию АНД:

1. Аллергия и индивидуальная непереносимость
2. Алкоголизм
3. Невозможность своевременного адекватного лабораторного контроля (МНО) приема препарата и его дозы, отсутствие контакта с врачом
4. Рецидивирующие желудочно-кишечные и легочные кровотечения
5. Геморрагический инсульт в последние 6 месяцев
6. Тяжелая артериальная гипертензия
7. Расслаивающая аневризма аорты
8. Инфекционный эндокардит
9. Почечная недостаточность (креатинин > 140 мкмоль/л)
10. Беременность и др.

У пациентов, получающих АНД рекомендуется поддержание МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0 (целевое значение МНО 2,5)

вместо более низких (МНО < 2,0) либо высоких (МНО 3,0-5,0) значений (уровень 1В).

С осторожностью и в меньших дозах препараты данной группы должны применяться у пациентов старше 70-75 лет. Убедительных данных о том, что в старческом возрасте частота геморрагических осложнений при приеме варфарина выше, чем у людей среднего возраста в литературе нет. Однако следует учитывать, что элиминация кумаринов из крови у лиц старше 75 лет замедлена, поэтому лабораторный контроль за действием препарата у лиц преклонного возраста должен производиться чаще, чем при аналогичных клинических ситуациях у более молодых людей.

МЕТОДИКА ПОДБОРА ДОЗЫ АНД

В терапии АНД можно выделить два периода: период подбора (индукции) и период поддерживающей дозы. Наиболее ответственным и сложным является период индукции.

Терапия АНД начинается со стандартной дозы препарата, указанной производителем. Для варфарина стандартная начальная доза составляет 5 мг. Начальная доза может быть несколько уменьшена, если у пациента есть предпосылки для дефицита витамина К: нарушение желчеотделения (механическая желтуха) и всасывания в кишечнике, пожилой возраст, истощение, тяжелая сердечная недостаточность, заболевания печени, необходимость приема конкурирующих препаратов и др. Кратность приема АНД зависит от периода полувыведения препарата. Варфарин, в частности, принимается 1 раз в сутки в фиксированное время (обычно в 17.00-19.00 часов) в стандартной дозе 5 мг через 2 часа после последнего приема пищи. Первый контроль МНО в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) целесообразно проводить через 12-16 часов, но не позднее 24 часов от начала приема. Алгоритм

подбора терапевтической дозы варфарина в зависимости от уровня МНО приведен в таблицах 3.

Таблица 3.

Алгоритм подбора дозы АНД на примере варфарина		
Дни	МНО (9-11 часов)	Доза варфарина, мг (прием в 17-19 часов)
Первые 2 дня – 2 таблетки (5 мг)		
3-й день	< 1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки
	1,5-1,9	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки
	2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений
	3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки
	> 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки
4-5-й день	Определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО для пациентов ОРИТ – ежедневно с использованием алгоритма 3-го дня.	

АНД назначают, сохраняя введение нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) до тех пор, пока не будет получено подряд 2 значения МНО в терапевтическом диапазоне, то есть $\geq 2,0$. После этого гепарин может быть сразу отменен, без постепенного снижения дозы. Для достижения максимального эффекта варфарина может понадобиться до 4-7 дней.

КОНТРОЛЬ ЗА ТЕРАПИЕЙ АНД

Цель лабораторного контроля за дозированием антикоагулянтов непрямого действия состоит в необходимости достижения и поддержания на нужном уровне гипокоагуляционного эффекта этих препаратов при минимизации риска развития геморрагических осложнений.

Методом контроля является определение продолжительности протромбинового времени (ПВ) по методу Квика (Quick). Данный тест является одним из базовых коагуляционных тестов, используемых в по-

вседневной клинической практике. Основным реагентом в тесте является тромбопластин – солевой экстракт тканей животных и человека (легкие, плацента, мозг), богатый тканевым фактором. Тканевой тромбопластин (тканевой фактор), добавленный в качестве реагента к плазме пациента, запускает *in vitro* процесс свертывания крови по внешнему пути активации. Удлинение ПВ свидетельствует о недостаточном количестве, прежде всего фактора VII (заболевания печени, ДВС-синдром) или его дефекте (прием АНД, дефицит витамина К).

В мире используются около 30 тромбопластинов, которые получают из самых разных источников, а также рекомбинантные реагенты. Тромбопластины варьируют по чувствительности, то есть способности к угнетению плазменных факторов свертывания под действием кумариновых антикоагулянтов. Имеют значение и источник получения, и способ приготовления реактива. Особенно различаются тромбопластины по чувствительности к фактору VII. Тромбопластин, обладающий большей чувствительностью, приводит к значительному увеличению ПВ при инактивации факторов свертывания крови. И наоборот, мало чувствительный реагент «не чувствует», то есть не реагирует на снижение уровня факторов свертывания и поэтому время свертывания (ПВ) почти не изменяется по сравнению с нормой. Это принципиально важный момент, так как у одного и того же пациента на фоне приема одной и той же дозы варфарина, в разных лабораториях могут быть зарегистрированы совершенно различные значения ПВ, что не позволяет однозначно интерпретировать результаты, ведет к путанице в дозировках варфарина и, соответственно, к риску развития кровотечений/тромбозов.

Стандартизированный протромбиновый тест был разработан Международным комитетом по стандартизации в гематологии и Международным комитетом по тромбозу и гемостазу путем сопоставления

разных тромбопластинов с использованием метода определения Международного индекса чувствительности (МИЧ) и принят ВОЗ в 1983 г.

Были введены следующие термины:

- Международный индекс чувствительности – МИЧ (ISI – International Sensitivity Index).

- Международное нормализованное отношение – МНО (INR – International Normalized ratio) – это протромбиновое отношение (ПО), полученное с эталоном тромбопластина, имеющего МИЧ = 1,0.

$$\text{МНО} = \text{ПО}^{\text{МИЧ}}$$

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента} / \text{ПВ контроля})^{\text{МИЧ}}$$

Таким образом, протромбиновый тест является стандартизированным коагуляционным хронометрическим тестом, где учитывается чувствительность тромбопластина (как реагента), что позволяет получать сопоставимые результаты независимо от того, в какой лаборатории и с использованием какого тромбопластина пациенту определяют значение МНО. В норме МНО составляет 0,7-1,1.

В течение всего периода приема препарата основным критерием дозирования является уровень МНО. Другие лабораторные исследования могут давать только дополнительную информацию о состоянии системы свертывания крови. Частота исследования МНО зависит от сроков использования препарата и индивидуальной реакции пациента. Рекомендуемая степень гипокоагуляции зависит от показаний к приему препаратов и обычно соответствует уровню МНО 2,0-3,0. В ряде случаев требуется более выраженная гипокоагуляция – при наличии искусственного клапана сердца (с учетом модели клапанного протеза, его позиции, количества протезированных клапанов и сопутствующих факторов рис-

ка развития тромбоза), антифосфолипидного синдрома. При этом рекомендуемый уровень МНО 2,5-3,5.

Протромбиновый тест определяет активность трех из четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания – факторов VII, X и II, тогда как активность фактора IX, участвующего во внутреннем механизме процесса свертывания крови, этим тестом не регистрируется. Между тем, в отдельных случаях под влиянием АНД депрессия фактора IX становится значительно более глубокой, чем снижение активности других витамин-К-зависимых факторов свертывания. В этих условиях кровоточивость может возникнуть при достаточно благополучных показаниях протромбинового теста. Поэтому в случаях появления выраженных геморагий, в том числе гематом, при невысоком МНО ($< 2,5-3,0$) необходимо сразу же исследовать состояние внутреннего механизма свертывания крови с помощью АЧТВ.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТА К ВАРФАРИНУ

Выраженность клинико-лабораторного эффекта варфарина определяется тремя моментами: первый – способность данного препарата вмешиваться в процесс карбоксилирования синтезируемых *de novo* белков, второй – выведение антикоагулянта из организма пациента; третий – естественный распад факторов свертывания, синтезированных до назначения варфарина. Эти моменты определяются особенностями организма, которые регулируются, в значительной мере, его генетическим аппаратом.

Полиморфизм генов витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса может определять слабый ответ пациента на терапию кумаринами, в том числе и варфарином. За первичную резистентность к действию варфари-

на ответственна мутация гена, кодирующего молекулу витамин-К-эпоксидредуктазного комплекса (VKORC). Резистентность к варфарину можно подразумевать уже в тех случаях, когда увеличение значения МНО не происходит при приеме больших доз препарата, превышающих 12,5 мг.

Также обнаружен полиморфизм гена, ответственного за деятельность цитохрома P450 (CYP2C9), отвечающего за инактивацию антикоагулянтного действия кумаринов. Наличие у пациентов аллельных вариантов гена CYP2C9 - CYP2C9*2 и CYP2C9*3, которые снижают активность цитохрома P450, способствует развитию геморрагических осложнений. Необходимая ежедневная доза варфарина у носителей вышеуказанных аллелей гена CYP2C9 значительно ниже, а терапевтический эффект достигается значительно быстрее по сравнению с пациентами, не имеющими данных аллельных вариантов.

На антикоагулянтный эффект АНД оказывают влияние особенности питания, сопутствующие болезни, медикаментозная терапия, физическая активность и функциональное состояние печени и почек (таблица 4).

Таблица 4

Факторы, влияющие на антикоагулянтный эффект АНД

Ослабляют эффект	Усиливают эффект
Повышенное поступление витамина К с пищей (вегетарианское питание)	Недостаточное поступление витамина К с пищей
Связывание АНД в кишечнике (холестирамин)	Недостаточная абсорбция витамина К в кишечнике (малабсорбция, обструкция желчевыводящих путей)
Стимуляция активности системы цитохрома P450 в печени, повышающей метаболизм АНД (медикаменты, хронический алкоголизм)	Недостаточная продукция витамина К в кишечнике (антибиотики), дисбактериоз

Генетическая резистентность к АНД (полиморфизм VKORC1)	Взаимодействие с витамином К (второе и третье поколение цефалоспоринов)
Замедление катаболизма плазменных факторов II,VII,IX,X, протеинов С, S и витамина К (гипотиреоз)	Снижение синтеза плазменных факторов свертывания крови (болезни печени, острая алкогольная интоксикация)
	Повышение катаболизма плазменных факторов II,VII,IX,X, протеинов С, S и витамина К (гипертиреоз)
	Генетически обусловленная повышенная чувствительность к АНД (полиморфизм CYP2C9)

Наиболее частой причиной неустойчивого антикоагулянтного ответа на прием кумаринов является их взаимодействие с другими лекарственными препаратами, т.к. многие медикаменты также метаболизируются системой цитохрома Р450 (таблица 5). Так, сочетание варфарина с аллопуринолом, амиодароном, метронидазолом приводит к его замедленному метаболизму и появлению высокой концентрации в крови при приеме в обычных дозах. Это повышает риск побочных реакций. И, наоборот, сочетание варфарина с барбитуратами, холестирамином, рифампицином, оральными контрацептивами способствует его слишком быстрому метаболизму и отсутствию эффекта от приема обычных, ранее действенных, доз этого лекарства. При приеме варфарина и амиодарона (кордарона) доза антикоагулянта должна быть снижена.

Таблица 5.

Взаимодействие кумаринов с другими лекарственными препаратами

Усиливают действие кумаринов	Ослабляют действие кумаринов	Не влияют
Амиодарон (кордарон)	Азотиаприн	Антациды
Аллопуринол	Барбитураты	Атенолол
Анаболические стероиды	Витамин К	Буметадин
Антабус	Гризеофульвин	Ванкомицин

Ацетаминофен	Диклоксациллин	Дилтиазем
Аспирин	Карбамазепин	Ибупрофен
Бисептол	Оральные контрацептивы	Кеторолак
Даназол	Рифампицин	Кетоконазол
Диазоксид	Сукралфат	Метопролол
Дисульфирам	Хлордиазепоксид	Напроксен
Изониазид	Холестирамин	Низатидин
Кларитромицин	Циклоспорин	Фамотидин
Клофибрит		Флуоксетин
Левастатин		Эноксацин
Метронидазол		
Миконазол		
Налидиксовая кислота		
Низорал		
Омепразол		
Офлоксацин		
Пароксетин		
Пироксикам		
Пропафенон		
Противогриппозная вакцина		
Ранитидин		
Симвастатин		
Стрептокиназа		
Сульфаниламиды		
Тетрациклин		
Тиклопидин		
Тироксин		
Урокиназа		
Флюконазол (дифлюкан)		
Хинидин		
Хлоралгидрат		
Цефалоспорины		
Циметидин		
Ципрофлоксацин		
Эритромицин		

* Препараты указаны в алфавитном порядке

**Выделены препараты, наиболее часто использующиеся в ОРИТ

Продукты, богатые витамином К, могут вызывать определенную резистентность к проводимой терапии варфарином (таблица 6).

Таблица 6.

Взаимодействие кумаринов с некоторыми пищевыми продуктами

Усиливают действие кумаринов	Ослабляют действие кумаринов	Не влияют
Алкоголь (при поражениях печени)	Зеленый чай	Алкоголь
Клюквенный сок	Шпинат	Никотин (табак)
	Соевое масло	
	Авокадо	
	Брокколи	
	Капуста, салат	
	Говяжья печень	

ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ АНД

Тяжелым осложнением терапии АНД является усиление тромбоза или возникновение тромбоза подкожных сосудов с развитием некроза тканей – «кумудинового некроза». Возникают эти осложнения у лиц с низкой активностью протеинов С и S. Поскольку эти белки являются витамин-К-зависимыми, их активность быстро снижается после начала приема непрямых антикоагулянтов, тогда как их субстрат – факторы V и VIII – не меняют своей активности. Нарушение соотношения фактор-ингибитор может приводить к усилению тромбозов и развитию «кумудинового некроза».

Лечение «кумудинового некроза» заключается в назначении прямых антикоагулянтов и свежзамороженной плазмы как источника протеинов С и S.

Наиболее грозным осложнением терапии непрямыми антикоагулянтами является развитие кровотечений, частота которых, по данным разных авторов, колеблется в пределах 1,3 - 2,7 на 100 пациентов, принимающих АНД. Частота фатальных кровотечений колеблется от 0,07 до 0,7%. Внутречерепные кровотечения составляют около 2% от всех кровотечений, развивающихся на фоне приема АНД.

Все геморрагические осложнения подразделяются на следующие группы:

1. Минимальные: микрогематурия; появление петехий и синячков на участках кожи, травмируемых одеждой, мочалкой или манжетой для измерения АД, а также положительная проба Кончаловского-Румпель-Леёдо.

2. Малые: выраженная склонность к появлению синяков без соответствующих причин; макрогематурия; умеренные носовые кровотечения без анемизации.

3. Большие: обильные кровотечения (профузные желудочно-кишечные, почечные, носовые); ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, вызывающие снижение уровня гемоглобина и требующие срочной госпитализации пациентов и проведения интенсивной терапии.

Среди причин, приводящих к кровотечениям, основное значение имеют: интенсивность и продолжительность лечения АНД, возраст пациента, сопутствующие заболевания и терапия.

Лечение геморрагических осложнений заключается в снижении дозы или временной отмене непрямых антикоагулянтов, применении менадиона (витамина К), свежезамороженной плазмы (СЗП), а также комплексного концентрата витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов РС и PS (уровень 2С).

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Степень выраженности гипокоагуляции определяется по величине международного нормализованного отношения (МНО).

При повышении МНО выше терапевтического уровня, но менее 5,0 и отсутствии значительного кровотечения снижают дозу АНД, контролируют уровень МНО, добиваясь его возврата в терапевтический интервал.

При повышении МНО выше 5,0, но менее 9,0 и отсутствии значительного кровотечения отменяют прием одной-двух доз АНД, контролируют уровень МНО ежедневно, добиваясь его возврата в терапевтический интервал. Затем возобновляют прием препарата в уменьшенной дозе. При отсутствии признаков кровотечения рутинное использование витамина К не рекомендуется (уровень 2В).

При повышении МНО до 9,0 и более и отсутствии значительного кровотечения прекращают прием АНД, назначают витамин К в дозе 2,5-5 мг внутрь или менадион (синтетический аналог витамина К) в дозе 10-15 мг внутримышечно. Ожидаемое время снижения уровня МНО до терапевтического интервала после перорального приема витамина К составляет 24-48 часов. При отсутствии снижения уровня МНО дополнительно увеличивают дозу менадиона до 30 мг в сутки. Затем возобновляют прием антикоагулянтов непрямого действия в сниженной дозе.

При возникновении серьезного кровотечения на фоне повышенного МНО прекращают прием АНД, вводят менадион (витамин К) в дозе 5-10 мг в виде медленной внутривенной инъекции (при необходимости каждые 12 часов). В данной ситуации обязательным является применение компонентов или препаратов крови, содержащих витамин К зависимые факторы свертывания (II, VII, IX, X) и витамин К зависимые естественные антикоагулянты (РС, PS) – СЗП или концентрата факторов протромбинового комплекса в комбинации с протеином С и протеином S. Расчет дозы выполняется исходя из необходимого уровня фактора IX: для остановки кровотечения уровень фактора IX должен составлять не

менее 30-50%, а для гемостатического обеспечения оперативного вмешательства – 50-100%.

У пациентов с массивными кровотечениями вследствие приема АНД рекомендуется быстрая нейтрализация антикоагулянтного эффекта при помощи концентрата протромбинового комплекса, содержащего 4 фактора свертывания, вместо плазмы крови (уровень 2С). А также дополнительное введение витамина К в дозе 5-10 мг путем медленной внутривенной инъекции (уровень 2С).

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПЛАНОВЫХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОСТОЯННО ПРИНИМАЮЩИХ АНД

Проведение любых инвазивных процедур (включая катетеризацию центральных вен, внутримышечные инъекции и т.д.) на фоне продолжающегося приема АНД способствует повышению риска кровотечений. Согласно последним рекомендациям по антитромботической терапии и профилактике тромбоза Американской коллегии торакальных хирургов (9-е издание) при проведении плановых хирургических вмешательств рекомендуется временная отмена АНД примерно за 5 дней до операции вместо прекращения приема в более близкие к операции сроки (уровень С1).

В целом, длительность паузы в приеме варфарина перед оперативным вмешательством зависит от уровня МНО. Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции при МНО > 4,0;
- за 3 дня до операции при МНО 3,0-4,0;
- за 2 дня до операции при МНО 2,0 -3,0

Накануне операции обязательно выполняют определение группы крови и резус-фактора, коагулограммы (в т.ч. МНО!) и общего анализа крови. В случае отсутствия нормализации уровня МНО, если есть воз-

возможность, назначают водорастворимую форму витамина К в дозе 10 мг. Ожидаемое время снижения МНО после приема витамина К составляет 24 часа.

Альтернативой приему АНД в период подготовки и проведения хирургического вмешательства, сопряженного с высоким риском кровотечений, является как нефракционированный гепарин (НФГ), так и низкомолекулярные гепарины (НМГ). У пациентов, которые получают переходную терапию с в/в введением НФГ в терапевтических дозах, рекомендуется прекратить введение НФГ за 4-6 ч до операции вместо более поздних сроков (уровень 2С). Тем пациентам, которые получают переходную терапию с п/к введением НМГ в терапевтических дозах, рекомендуется введение последней дозы НМГ за 24 ч вместо 12 ч перед операцией (уровень 2С).

Возобновление приема АНД в послеоперационном периоде рекомендуется при наличии адекватного гемостаза примерно через 12-24 ч после операции (вечером или на следующее утро) вместо более позднего возобновления приема АНД (уровень 2С).

У пациентов, которые получают переходную антикоагулянтную терапию с п/к введением НМГ в терапевтических дозах и у которых выполнено оперативное вмешательство с высоким риском кровотечения, рекомендуется возобновить введение терапевтических доз НМГ через 48-72 ч вместо 24 ч после оперативного вмешательства (уровень 2С).

Ряд небольших операций (экстракция зубов, процедуры на каналах корня зуба, удаление базально-клеточной или сквамозной карциномы, актинического кератоза, малигнизированных или немалигнизированных невусов, удаление катаракты и др.), когда есть возможность обеспечить местный гемостаз, допустимо выполнять, не прерывая прием АНД.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭКСТРЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОСТОЯННО ПРИНИМАЮЩИХ АНД

Если пациенту показано оперативное вмешательство по жизненным показаниям, то ни прием АНД, ни вызванная им гипокоагуляция, не являются противопоказанием к проведению операции. Такой пациент нуждается в специальной подготовке. Врачу-анестезиологу-реаниматологу необходимо тщательно осмотреть пациента на наличие имеющихся геморрагических осложнений (петехии, синячки, десневые, носовые кровотечения, макрогематурия и т.д.). Перед операцией обязательно определяются группа крови и резус фактор пациента, выполняются исследование коагулограммы (МНО!) и общий анализ крови. При выполнении обширных хирургических вмешательств, после которых требуется проведение интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, целесообразно отменить прием АНД и запланировать в послеоперационном периоде перевод пациента на НМГ (дозы соответствуют высокой группе риска) в общепринятые сроки (в зависимости от степени риска тромботических осложнений через 12-24 часа после операции).

Для реверсии гипокоагуляции, вызванной АНД применяют менадион (витамин К), свежезамороженную плазму (СЗП), комплексный концентрат витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов РС и PS. Тактика реверсии гипокоагуляции зависит от степени ее выраженности и наличия/отсутствия кровоточивости. Степень выраженности гипокоагуляции определяется по величине МНО.

В современных условиях обязательным является использование компонентов или препаратов крови, содержащих витамин-К-зависимые факторы свертывания (II, VII, IX, X) и витамин-К-зависимые естественные антикоагулянты (РС и PS) - СЗП и концентрат факторов протромбинового комплекса в комбинации с протеином С и протеином S.

В зависимости от уровня МНО и объема возможной кровопотери резервируется одногруппная свежезамороженная плазма (СЗП) и эритроцитная масса. При МНО $> 1,5$ и высокой вероятности кровопотери показано переливание одногруппной СЗП в дозе не менее 10 мл/кг в качестве предоперационной подготовки до момента нанесения разреза. При наличии геморрагического синдрома и необходимости выполнения оперативного вмешательства СЗП переливают в дозе 30 мл/кг массы тела пациента внутривенно струйно с последующим лабораторным контролем уровня фактора IX перед операцией. Необходимый уровень фактора IX для малого оперативного вмешательства должен составлять 20-30%, для большого оперативного вмешательства – 80-100%. Достижение необходимого уровня фактора IX с помощью СЗП может оказаться невозможным в связи с опасностью объемной перегрузки кровообращения. Трансфузии больших объемов плазмы сопровождаются также риском развития других побочных эффектов, из которых наиболее опасными являются: вирусная контаминация; связанное с трансфузией острое повреждение легких. Поэтому, при выраженной гипокоагуляции для остановки кровотечения и/или обеспечения оперативного вмешательства показано введение комплексного концентрата витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтов PC и PS (Октаплекс), который вводят в зависимости от уровня МНО в дозе 20-50 МЕ/кг массы тела пациента, но не более 3000 МЕ однократно (вводят в соответствии с инструкцией к лекарственному средству).

Если пациенту требуется немедленное, по жизненным показаниям, оперативное вмешательство (например, тяжелая сочетанная травма, профузное кровотечение из язвы желудка и др.) для восполнения факторов протромбинового комплекса в отсутствие одногруппной СЗП или комплексного концентрата витамин-К-зависимых факторов свертывания

необходимо использовать «универсальный донор»: СЗП АВ (IV) Rh – (отр) в объеме до 1000 мл.

Литература:

1. Дмитриев В.В. Практическая коагулология / Мн.: Бел. Наука, 2004. – 544 с.
2. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – Москва, 2005. – 227 с.
3. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
4. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. - Москва, 2007. – 20 с.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В.С Савельев и др. // Флебология, 2010. - № 1. – Т. 4. - выпуск 2. – С. 2-37.
6. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // European Heart Journal. – 2006. – V.27. – P. 1979-2030.
7. Baglin T.P., Keeling D.M., Watson H.G. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update // British Society for Haematology. – 2005. – V. 132. – P. 277-285.
8. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults / Bishop L. et all // Int.J.Lab.Hem. – 2007. – V.29. – P. 261-278.
9. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. Eighth Edition / BC Decker Inc Hamilton, 2008. – 180 p.
10. Pengo V., Pegoraro C., Cucchini U., Iliceto S. Worldwide Management of Oral Anticoagulant Therapy: the ISAM Study // J. Thromb. Thrombolysis. – 2006. – V.21 (1). – P. 73-77.
11. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012; 141 (2) (suppl): e326S-e350S.
12. Poller L. International Normalized Ratios (INR) – the First 20 years // J. Thromb. Haemost. – 2004. – V.2. – P. 849-860.
13. Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence Based Guidelines // Chest. – 2004. – V.126. – P. 188S-696S.

Учебное издание

Светлицкая Ольга Ивановна

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ
У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О.И. Светлицкая

Подписано в печать 04. 07. 2012. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,69. Уч.- изд. л. 1,29. Тираж 100 экз. Заказ 244.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

