

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.С. Бажан, Н.А. Воробьева

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К
И ОСОБЕННОСТИ ПРОДЛЕННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Учебное пособие

Архангельск
2024

УДК 615.273.5(075)
ББК 52.817.19я73
Б 16

Авторы: *А.С. Бажан*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»;

Н.А. Воробьева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Рецензенты:

О.А. Миролубова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»;

Л.Е. Громова – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

Бажан А.С.

Б 16 Клиническая фармакология антагонистов витамина К и особенности продленной фармакотерапии: учебное пособие / А.С. Бажан, Н.А. Воробьева. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2024. – 99 с.

ISBN 978-5-91702-580-3

Пособие предназначено для обучающихся по образовательным программам 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 33.05.01 «Фармация», 31.05.03 «Стоматология», изучающих дисциплину «Клиническая фармакология».

В учебном пособии представлены базовые принципы клинической фармакологии и методология использования антагонистов витамина К для продленной фармакотерапии применительно к клинической практике. Изложены вопросы междисциплинарной проблемы – реальная практика терапии антагонистами витамина К у лиц старше среднего возраста. Особое внимание уделено социально значимым факторам риска, значению клинико-лабораторных показателей на фоне продленной терапии антагонистами витамина К и их взаимосвязей с фармакогенетическими особенностями. Представлены результаты собственных клинических исследований.

УДК 615.273.5(075)
ББК 52.817.19я73

ISBN 978-5-91702-580-3

© Бажан А.С., Воробьева Н.А., 2024
© Северный государственный медицинский университет, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕХАНИЗМЫ И ДИАГНОСТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	10
1.1. Схемы, теории, факторы риска, диагностика свертывания крови.....	10
1.2. Причины тромбофилических состояний.....	18
1.2. Данные молекулярно-генетического тестирования у пациентов с венозным тромбоемболизмом регионального центра анти тромботической терапии.....	21
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ.....	24
2.1. Тактика применения анти тромботических лекарственных средств	24
2.2. Особенности варфаринотерапии	26
2.3. Характеристика пациентов, принимающих продленную антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К на примере пациентов регионального центра анти тромботической терапии г. Архангельска.....	34
ГЛАВА 3. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ	45
АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К	45
3.1. Особенности геморрагического синдрома и результаты многофакторного анализа риска развития кровотечений у пациентов регионального центра анти тромботической терапии	45
3.2. Тромбоемболические осложнения	49

3.3. Особенности использования персонифицированного подхода к терапии антагонистами витамина К на примере пациентов регионального центра антитромботической терапии г. Архангельска	50
ГЛАВА 4. ТРОМБИНЕМИЯ И ДРУГИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АВК	59
ГЛАВА 5. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К	62
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	64
ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	72
КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ	94
ОТВЕТЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ	96
ПРИЛОЖЕНИЕ	98

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АФЛС – антифосфолипидный синдром

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВТЭ – венозный тромбоэмболизм

ГЦ – гомоцистеин

ГГЦ – гипергомоцистеинемия

ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»

ДИ – доверительный интервал

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИС – информированное согласие

ИФА – иммуноферментный анализ

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

КЭИ – кардиоэмболический инсульт

ЛП – левое предсердие

ЛЖ – левый желудочек

ЛС – лекарственные средства

МИЧ – международный индекс чувствительности

МНО – международное нормализованное отношение

МЗ АО – Министерство Здравоохранения Архангельской области

МО – медицинские организации

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПП – правое предсердие

ПКС – протезированные клапаны сердца

ПЦР – полимеразноцепная реакция

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД – сахарный диабет

СЗП – свежзамороженная плазма

СН – сердечная недостаточность

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФГТ – фармакогенетическое тестирование

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФП – фибрилляция предсердий

ЭД– эндотелиальная дисфункция

CHA₂DS₂-VASc – шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений, Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age \geq 75, Diabetes mellitus, Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category

CYP2C9 – цитохром P450 2C9

CYP4F2 – цитохромP450 4 F2

FV – V фактор свертывания крови (Лейдена)

FI – I фактор свёртывания крови (фибриноген)

F II – II фактор свёртывания крови (протромбин)

HAS-BLED – шкала риска геморрагических событий. Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

SAMeTT₂R₂ – шкала оценки вероятности высокого контроля МНО, Sex, Age, Medical history, Treatment, Tabacco use, Rase

TTR – timeintherapeuticrange, время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона

VKORC1 – витамин К-эпоксидредуктазный комплекс, субъединица

VitaminK – epoxide Reductase Complex subunit 1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой клинической медицины остается профилактика и лечение венозного/артериального тромбоза, а также системных тромбоэмболий [57]. За последнее время в клинике внутренних болезней отмечается повышение случаев тромбоза магистральных сосудов и их осложнений [15]. Убедительным доказательством данного факта является высокая смертность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) – 20. Доказано, что эффективная и безопасная антитромботическая терапия предупреждает развитие системных ТЭО [7].

Несмотря на появление альтернативных прямых пероральных антикоагулянтов (прямых ингибиторов IIa и Xa факторов свёртывания крови (FIIa и FXa), до сих пор наиболее распространенным в мировой клинической практике остаётся пероральный антикоагулянт – варфарин [2, 33, 40, 44, 45-49, 51, 53].

Использование антагонистов витаминов К (АВК) входит в основные профилактические стратегии инсультов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [29].

Несмотря на значительные достижения в области внутренних болезней, проблема контроля эффективности и безопасности антитромботической терапии в клинической практике остается актуальной [34].

Так, в настоящее время в реальной клинической практике одной из самых важных задач является клиничко-лабораторный мониторинг антитромботического действия антикоагулянтных препаратов [9, 28, 29, 32, 36].

ГЛАВА 1. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, МЕХАНИЗМЫ И ДИАГНОСТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

1.1. Схемы, теории, факторы риска, диагностика свертывания крови

В конце XIX века А. Шмидт на основе проведенных исследований впервые предложил рассматривать свертывание крови как сложную трехфазную реакцию [15].

Свертывание крови характеризуется последовательной активацией плазменных факторов гемокоагуляции (3 фазы – стадии):

– 1-я фаза инициации, заключается в образовании активной тромбокиназы из неактивных зимопластических субстанций клеток и тканей;

– 2-я фаза – образование тромбина (названного А. Шмидтом фибринопластической субстанцией) под действием тромбокиназы [6, 14];

– 3-я фаза – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина [23].

Различают два основных механизма свертывания крови (протекающих в организме одновременно): сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный [8].

В 1964 г. R. G. Macfarlane создал современную теорию свертывания крови, основанную на последовательной активации плазменных факторов свертывания так называемой теории ферментативного каскада.

Протромбин отражает состояние 1-ой, 2-ой фаз плазменного гемостаза и белоксинтезирующую функцию печени (рисунок 1).

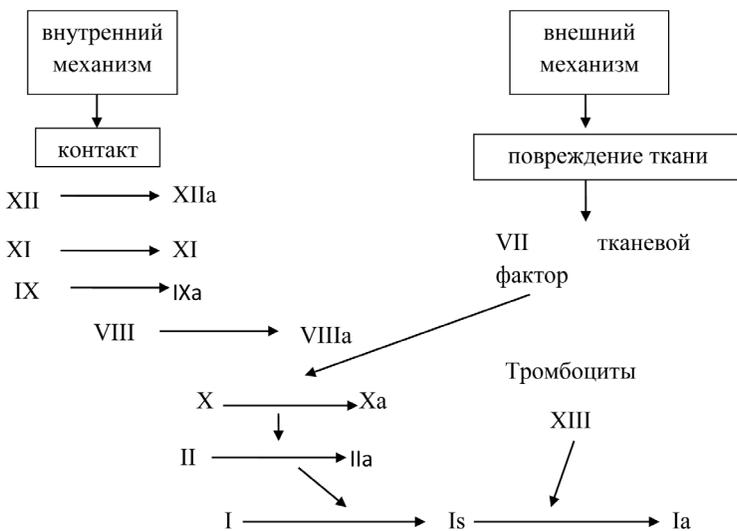


Рисунок 1. Каскадная схема свертывания крови по R.G. Macfarlane [15]

К коагулологическим патогенетическим факторам тромбообразования относят триаду Вирхова:

- а. повреждение эндотелия;
- б. замедление **венозного** кровотока;
- в. повышение коагуляционного потенциала крови [6].

Замедление кровотока приводит к активации тромбоцитов и адгезии их к повреждённому эндотелию [61]. Триггерами в реализации триады Вирхова является ряд заболеваний, сопровождающихся длительной гиподинамией, воспалительной реакцией, нарушением кровотока [19, 53].

При эндотелиальной дисфункции (ЭД) происходит адгезия, дегрануляция тромбоцитов и высвобождение из них тромбопластина [45].

В инициации свертывания первостепенное значение принадлежит эндотелию. Так, эндотелий регулирует действие ключевого фермента системы гемостаза – тромбина, который влияет на рост эндотелиоцитов и тонус сосудов [51]. Сохранение циркулирующей крови

в жидком состоянии и образование тромба в месте повреждения эндотелия обеспечивается прокоагулянтными и антикоагулянтными свойствами эндотелия [11, 70]. Прокоагулянтные свойства эндотелия зависят от состояния фактора Виллебранда (ко-фактор адгезии тромбоцитов), антигемофильного фактора, тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) [11].

ЭД играет важную роль не только в инициации свертывания крови, но и в процессе неоангиогенеза и ремоделировании сосудов [67]. Выделяют несколько механизмов повреждения эндотелия.

В настоящее время широко изучаются следующие причины повреждения эндотелия [35]:

- 1) механическая (травма, катеризация, балонная ангиопластика, острая гипертензия, избыток липидов, окисленных липопротеидов, воздействие метаболитов табака и других свободных радикалов);
- 2) иммунная (комплексы антиген-антитело на поверхности клеток, эндотоксины, вирусы, цитокины);
- 3) функциональная (гиперкатехоламинемия, избыток кортизола оказывают прямое токсическое действие на сосудистую стенку).

В последнее время немало внимания уделяется состоянию гипергомоцистеинемии (ГГЦ) как маркеру ЭД [51]. Тяжелая степень ГГЦ усиливает продукцию активных кислородных радикалов и, вследствие чего происходит снижение экспрессии отдельных антикоагулянтов и ферментов антиоксидантной системы, в итоге способствующее развитию тромбоэмболических состояний [16, 17, 35].

Основной вклад в осуществлении физиологической функции всей системы гемостаза вносит тромбоцитарное звено [39]. Тромбоциты содержат аналогичные плазме прокоагулянты и сократительный белок (тромбостенин). После активации тромбоциты вместе с тканевым фактором прикрепляются в места повреждения эндотелия [13].

В активации тромбоцитов участвует аденозинмонофосфат – зависимый белок (α_1 -киназа). Активированные тромбоциты выделяют биологически активные вещества – прокоагулянты:

1. тромбоцитарные факторы (тромбопластиновый 3-й, антигепариновый 4-й (3-тромбоглобулин);
2. серотонин;
3. адениновые нуклеотиды [45].

Из телец Вейбела–Пэлейда в эндотелии высвобождаются субстанции: Р-селектин и фактор Виллебранда, благодаря которым тромбоцитарный рецептор (гликопротеин Ib) связывается с коллагеном субэндотелия. Активация других поверхностных тромбоцитарных рецепторов (гликопротеиды Пб/Ша-рецепторы фибриногена и плазменного фактора Виллебранда) происходит за счёт повышения внутриклеточного кальция и фактора Виллебранда [43]. Тромбоцитарные мембранные фосфолипиды играют роль матрицы, на которой активируются плазменные факторы свертывания. На поверхности цитоплазматической мембраны тромбоцитов присутствует Ca^{2+} -зависимый канал, ингибирование которого приводит к блокированию связывания тромбина с рецепторами тромбоцита P_2X_1 , вследствие чего не происходит вторичная агрегация тромбоцитов [53].

При ЭД за счёт действия фосфолипазы A_2 снижается синтез простагличина I_2 , и увеличивается содержание тромбоксана A_2 , что усиливает вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов с формированием непрочной тромбоцитарной (первичной, гемостатической) пробки [39]. Благодаря данным механизмам, сохраняется целостность и функция эндотелия. Нарушения в тромбоцитарном звене системы гемостаза приводят к тяжелейшим патологиям, проявляющимся геморрагическими диатезами и тромбозами.

В развитии тромбозов играет важную роль нарушение баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови, изменение величины Z потенциала (электростатический потенциал между кровью и эндотелием), изменение белкового, клеточного состава крови, её реологических свойств [3,16, 61].

У пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) наблюдается повышение свертывающего потенциала и стаза крови, тенденция к угнетению процессов фибринолиза и повышение антикоагулянтной активности протеина С на фоне снижения активности антитромбина III [15, 23].

Активация системы гемостаза рассматривается как важнейшее патогенетическое звено коморбидности [18, 19, 51]. Нарушение гемостаза является ведущим пусковым фактором в развитии тромбоза при злокачественных образованиях в условиях персистирующей гипертромбинемии и гиперфибриногемии. У пациентов с онкологическими заболеваниями катетеризация периферических вен большего калибра способствует развитию катетер-ассоциированного ТГВ [23]. У части пациентов данный сдвиг сочетается с гипертромбоцитозом, повышением уровня VIII фактора свёртывания крови (F VIII), дефицитом плазминогена и нарушением функционирования системы протеина С [95].

Перечисленные изменения возможны при атеросклерозе, аутоиммунных заболеваниях, гемобластозах и других заболеваниях, таких как диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромбоэмболический синдром [23, 26, 30, 43, 53, 59].

Механизмы развития артериального и венозного тромбоза, в первую очередь, различаются скоростью кровотока [60]. Так, в венозной системе скорость кровотока снижена, что способствует захвату эритроцитов, тромбоцитов. Охваченные фибриновой сетью они образуют красный тромб [54, 61]. Тромбы преимущественно возникают в участках венозной системы, где медленный кровоток (венозные сплетения таза, вены нижних конечностей), либо в местах патологического расширения сосудов (в аневризмах, варикозно расширенных венах), нередко – при СН, особенно в пожилом возрасте [57].

Другая картина наблюдается в артериальном русле, фиксируется высокая скорость кровотока, поэтому тромбообразование протекает сравнительно медленно. Из тромбоцитов образуется белый тромб, включающий также нити фибрина, лейкоциты и эритроциты. Большую роль в патогенезе артериального тромбоза отводят тромбоцитам и их рецепторному аппарату [2, 56].

Таким образом, тромбообразование в артериях связано с ЭД, с функциональной активностью тромбоцитов, с сосудистым тонусом, в венах – со скоростью кровотока и активацией плазменных факторов свёртывания крови.

Артериальный тромбоз возникает в аорте, сонных, коронарных артериях, мезентериальных сосудах, артериях Виллизиева круга и

конечностей [25]. Одной из причин артериального тромбоза является ЭД в результате атеросклероза, инфекционного поражения, гиперагрегация тромбоцитов [40].

Самой распространенной локализацией считается тромб в левом предсердии (ЛП), в аорте и ее ветвях, который часто приводит к развитию острой ишемии головного мозга и других органов [56], и тромбоз в венах малого таза, конечностей, правого предсердия (ПП), приводящий к развитию ТЭЛА [134].

Факторы риска развития артериального тромбоза:

- повышенные уровни I и VII факторов свёртывания крови (FII и FVII);
- наличие ВА и антифосфолипидных антител;
- отягощенная наследственность по тромбозам;
- мужской пол;
- АГ;
- СД;
- гиперлипидемия;
- курение;
- ожирение;
- заболевания соединительной ткани [22].

Внутрисердечный тромбоз возникает при нарушениях сердечного ритма, часто – при фибрилляции предсердий (ФП) [21].

Неклапанная ФП является причиной внутрисердечного тромбоза, который более чем в 90,0 % случаях локализуется в ушке ЛП, реже в ЛП [14]. До 25,0 % ишемических инсультов при ФП связано с атеросклерозом, АГ.

Образованию внутрипредсердных тромбов способствуют расширение полости ЛП, замедление кровотока в ушке ЛП и снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ), которое может быть независимым предиктором ТЭО при ФП [14].

На фоне ФП происходит повреждение эндотелиальной (эндокардиальной) выстилки. При ФП активируется система свёртывания крови, что проявляется повышением уровня маркёров системы гемостаза: активируются тромбоциты и плазменные факторы, что

проявляется гиперкоагуляцией и угнетением фибринолиза: активация комплекса тромбин-антитромбин III, α 2-тромбоглобулина, Д-димера, повышением маркера ЭД – фактора Виллебранда, фибриногена и PAI-1, перечисленные изменения обуславливают повышенный риск развития ССЗ [41, 39].

Отрыв эмбола происходит от нестабилизированных рыхлых, флотирующих тромбов под воздействием механических, гемодинамических факторов, и фибринолитических процессов [59].

В России ежегодно регистрируется более 400 тысяч случаев инсультов, из них до 85,0 % приходится на ишемический инсульт [4, 12]. По данным отдельных авторов, частота ишемического инсульта в структуре всех ТЭО составляет 75,0 – 91,0 % [26]. Частота кардиоэмболического инсульта (КЭИ) у пациентов с неклапанной ФП составляет 5,0 % в год [43, 50, 57], в возрасте 60 лет варьирует в пределах 1,5 % [9, 56].

Относительный риск (ОР) возникновения ишемического инсульта при клапанной форме ФП в 6 раз выше, чем при ФП без поражения клапанного аппарата сердца [62].

А. J. Samm (2012), показал, что факторами, способствующими развитию КЭИ у пациентов при ФП, явились: возраст > 65 лет, наличие артериальной гипертензии (АГ), ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [20, 21].

Среди пациентов РЦАТТ г. Архангельска, на 2022 год количество пациентов с неклапанной ФП в возрасте 60 лет составило 40,0 %, (n = 890), с венозным тромбозом (ВТЭ) – 20,5 % (n = 457), при этом продленная варфаринотерапия в большинстве случаев назначалась кардиологами (71,0 %, n = 1026).

Факторы, усиливающие риск развития КЭИ такие как возраст старше 65 лет наблюдались у 15,6 % пациентов с ФП, при этом 37,5 % из них имели в анамнезе АГ, ИБС, у 34,4 % было ОНМК и развилась транзиторная ишемическая атака у 15,6 % пациентов.

Различия в патогенезе артериального и венозного тромбоза отображены в таблице 1.

Таблица 1

Патогенез тромбообразования

Артериальный тромбоз	Венозный тромбоз
Эндотелиальная дисфункция	Системная гиперкоагуляция
Гиперагрегация тромбоцитов	Замедление и нарушение кровотока
Вазоконстрикция	

При развитии ТЭО рекомендовано проведение диагностических мероприятий, основные из которых приведены в таблице 2.

Таблица 2

Лабораторные исследования в оценке риска тромбозов

Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы
Первоочередные тесты на предрасположенность к тромбозам	
Клинический анализ крови Функциональная активность тромбоцитов Гомоцистеин Волчаночный антикоагулянт Антифосфолипидные антитела Фибриноген	Клинический анализ крови Антитромбин Протеин С Протеин S (свободный) Резистентность V фактора свертывания (FVG1691A) к активированному протенину С Молекулярно-генетические исследования: • мутация FV G1691A (Лейден) • мутация FII G20210A Волчаночный антикоагулянт Антифосфолипидные антитела Гомоцистеин
Дополнительная оценка функционального состояния	
Д-димер (риск тромбообразования и прогноз течения болезни) Антиген фактора Виллебранда, микроальбуминурия	Д-димер (в процессе диагностики и в оценке риска повторных тромбозов)

1.2. Причины тромбофилических состояний

Нарушения плазменного гемостаза могут носить врожденный и приобретенный характер [15], при этом часто широко обсуждается роль новых возможных факторов риска (ФР) и маркёров развития ТЭО [11].

Наследственная тромбофилия выявляется лишь у 1/3 пациентов с ВТЭ. Частота встречаемости тромбофилий в европейской популяции достигает 10,0 %, что значительно выше, чем частота ВТЭ [10].

Классификация тромбофилий (профессор З.С. Баркаган, 2000): приобретенные, наследственные и гематогенные (истинные) [10, 19, 20]:

- 1) гемореологические формы;
- 2) формы, обусловленные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза;
- 3) формы, связанные с нарушениями плазменного звена гемостаза и фибринолиза;
- 4) формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов;
- 5) повышение активности факторов свертывания;
- 6) аутоиммунные и инфекционные заболевания;
- 7) паранеопластические формы (синдром Труссо);
- 8) метаболические формы с вторичными нарушениями в системе гемостаза.

Наличие экзогенных и эндогенных ФР способствует развитию приобретенных тромбофилий.

Экзогенные ФР: малоподвижный образ жизни, длительная иммобилизация, параличи авиаперелёты, курение, приём лекарственных средств (ЛС), таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК), аспарагиназа, рикошетные тромбозы при лечении тромболитиками и антикоагулянтами, хирургические вмешательства, травма [18, 28, 35].

Эндогенные ФР: ожирением, сахарным диабетом (СД), дислипидемией, ГГЦ, гиперурикемией, патологией сердца и сосудов, сосудистыми дисплазиями, застойной сердечной недостаточностью (СН), атеросклерозом, АГ, веноокклюзионным синдромом, изменением состава и свойств крови, онкологическими заболеваниями [41].

Риск ВТЭ возрастает в 2,2 раза (95 % ДИ: 1,4 – 4,6) при уровне свободного тироксина более 24 пмоль/л и в меньшей степени при низком уровне тиреотропного гормона, которые способствуют увеличению активности прокоагулянтных белков (FVIII, фактора Виллебранда) [46].

Особую актуальность для выяснения причин изменения системы гемостаза при различных заболеваниях имеет изучение семейства белков–аннексинов и витамина К [21]. Аннексин V в большом количестве определяется в эндотелии и ингибирует прокоагулянтную, провоспалительную активность клеток и тромбоцитарную агрегацию [56]. Образование антител к аннексину V способствует патогенетическому нарушению продукции аннексина V, что, соответственно, лежит в патогенезе тромбообразования. В настоящее время продолжается изучение влияния аллельных вариантов гена аннексина V на развитие ВТЭ во время беременности [50].

У пациентов с ТЭО причинами тромбофилий могут быть сниженные уровни протеина С (7,0 %) и протеина S (5,0 %), недостаток антитромбина III (3,0 %). У 50,0 % пациентов с идиопатическим ВТЭ обнаруживается резистентность к активированному протеину С, **снижение выработки антитромбина III, протеина С и S, наличие антител к кардиолипину** [33]. Установлено, что низкий уровень протеина С и высокая активность VIII фактора свёртывания крови увеличивает риск развития ОНМК и ИБС.

С возрастом отмечается усиление гиперкоагуляции в связи с активацией свертывания крови и угнетения фибринолиза. По данным некоторых авторов, у пациентов с ТЭЛА выявляется гиперкоагуляционная активность в виде повышения уровня фибриногена на 16,7 %, снижения активности фибринолиза на 53,8 %, резкого увеличения маркёров тромбинемии: содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (более 4 мг % у половины пациентов), причём уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов

статистически значимо выше у пациентов III функционального класса хронической СН [37].

Некоторые авторы связывают высокий риск ВТЭ с увеличением адипоцитов в жировом депо, в результате чего, повышается уровень С-реактивного белка (СРБ) и VIII фактора свёртывания в плазме крови. Была выявлена связь между повышенным уровнем маркера воспаления (внутриклеточной адгезивной молекулы-1) после перенесённого ТГВ и развитием посттромботического синдрома, а влияние СРБ, интерлейкина-6, интерлейкина-10 было не столь значимо [41].

В нескольких исследованиях показано, что витамин К, содержащийся в сыворотке крови (филохинон), снижает провоспалительную активность некоторых белков. Например, содержание СРБ, растворимой внутриклеточной адгезивной молекулы-1, комплекса плазмин–антиплазмин ниже у пациентов с концентрацией витамина К 1, 8 – 15,8 нмоль/л в сравнении с пациентами, у которых концентрация витамина К составляет менее 0,1 нмоль/л. Также прослеживается взаимосвязь концентрации витамина К в сыворотке крови с уровнем Д-димера, активностью FVIII, с комплексом плазмин-антиплазмин и возрастом [35].

Наследственные факторы формируют своего рода фон для реализации внешних факторов, являющихся провоцирующими [52].

К генетическим ФР относятся мутации, приводящие к нарушению функций тромбоцитов, белков свертывающей и противосвертывающей системы, а также отдельных ферментных систем, в частности, ферментов метаболизма гомоцистеина (ГЦ), где состояние ГЦ часто связано с мутацией в FV G1691A (Лейдена) [].

Отдельными авторами выявлена взаимосвязь между особенностями клинического течения ТГВ и мутацией F V (Лейдена), так при мультигенной форме тромбофилии: мутация F V G1691A (Лейдена) и мутации в генах F II G20210A либо PAI-1 675 5G > 4G – чаще выявлялся проксимальный ТГВ с двух сторон [7]. Так, наличие мутации F V увеличивает риск возникновения ВТЭ в течение жизни в 7 раз у гетерозиготных носителей (10,0 %) и в 80 раз при наличии гомозиготных мутаций (100,0 %) [25].

Особенно возрастает риск ТЭО при наличии мутации Лейдена во время беременности, приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК), эстрогенов, наличии онкологических заболеваний, в периоперационном периоде, положительном ВА [27, 40, 63].

Изученные генетические нарушения объясняют до 50,0 % случаев ВТЭ.

Резистентность FV к активированному протеину С встречается у 20,0 % пациентов с ТГВ. Дефицит антикоагулянтных белков (протеины С и S, антитромбин III) обнаруживается у 5,0 % пациентов в популяции [10].

Молекулярно-генетическое обследование пациентов на наследственную тромбофилию должно проводиться при развитии ТЭО у молодых пациентов при наличии одного из перечисленных ниже признаков [10]:

- 1) наличие выраженного семейного характера заболевания;
- 2) необычная локализация тромботического процесса;
- 3) частые рецидивы тромбозов;
- 4) резистентность к стандартной антикоагулянтной терапии.

Знание генетической предрасположенности к развитию тромбоза позволяет предупредить развитие заболевания в ситуациях повышенного риска, а также в определенной степени повлиять на выбор метода и длительности лечения, профилактики рецидивов тромбоза.

1.2. Данные молекулярно-генетического тестирования у пациентов с венозным тромбозом регионарного центра антитромботической терапии

Доказано, что наличие генетической тромбофилии обуславливает более 1/3 случаев ВТЭ, а распространённость тромбофилий в европейской популяции достигает 10,0 % [16].

Анализируя причины развития ТЭО у пациентов РЦАТТ, было проведено молекулярно-генетическое тестирование 68 пациентам с ТГВ, подписавшим информированное согласие (ИС) на проведение данного исследования, с целью исключения влияния наследственной тромбофилии.

Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что у большинства пациентов отсутствовали протромботические полиморфизмы в исследуемых генах.

У большинства пациентов выявлен нормальный («дикий») генотип, за исключением гомозиготного и гетерозиготного полиморфизма в гене PAI-1 675 5G/4G: 4G/4G (46,4 %) и 4G/5G (36,2 %); гетерозиготного (СТ) и гомозиготного (ТТ) полиморфизма в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) – 40,6 % и 7,2 % пациентов соответственно.

В гене I фактора свертывания крови (фибриногена; FI G455A) гомозиготное носительство полиморфизма встречалось у 6,3 % пациентов, гетерозиготное носительство – у 23,4 % пациентов.

У 13 % пациентов выявлена гетерозиготная мутация в гене F V G1691A (Лейдена). С наименьшей частотой встречался полиморфизм в гене FII G20210A – 1,4 % пациентов.

Результаты генетического тестирования представлены на рисунке 2.

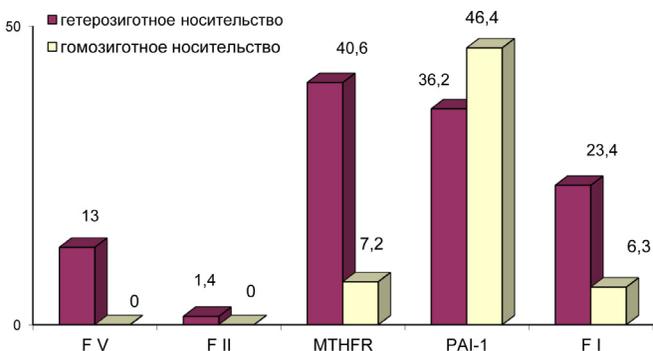


Рисунок 2. Частота встречаемости аллельных вариантов исследуемых генов системы гемостаза (n = 68), %.

Примечание: FV – V фактор свертывания крови (Лейден), FII – II фактор свертывания крови, MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза, PAI-I – ингибитор активатора плазминогена I типа, FI – I фактор свертывания крови (фибриногена).

Статистически значимая корреляция низкого уровня наведенной гипокоагуляции:

- с полиморфизмом в гене PAI-1 675 5G/4G ($r_s = 0,3$; $p = 0,003$), т.е. наличие полиморфизма повышало риск развития низкого уровня гипокоагуляции.

- с полиморфизмом в гене FII G20210A ($r_s = -0,1$; $p = 0,049$), показывающая, что риск развития низкого уровня наведенной гипокоагуляции понижается при наличии полиморфизма в гене FII G2021A, подобных данных в доступной нам литературе не было найдено.

Носительство протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза не было взаимосвязано с развитием ТЭО ($\chi^2(1) = 1,46$; $p = 0,226$), что не соответствовало некоторым результатам исследований, показывающих влияние носительства протромбогенного полиморфизма на формирование тромбофилического фона, способствующего активации других провоцирующих факторов ТЭО.

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ

2.1. Тактика применения антитромботических лекарственных средств

Рекомендации по профилактике и лечению ТЭО обновляются на протяжении многих лет. Врач-клиницист в повседневной практике руководствуется рекомендациями европейского кардиологического общества, американской корпорации торакальных врачей, российского общества по тромбозу и гемостазу.

Среди первостепенных задач профилактики ВТЭ является коррекция имеющихся нарушений гемодинамики и гемокоагуляции, а также ранняя физическая активизация пациентов [11].

Профилактические стратегии ВТЭ –

1. Механические.
2. Медикаментозные
3. Коррекция ФР развития ТЭО, особенно у пациентов в периоперационном периоде.

Гепаринопрофилактика (НФГ) снижает риск развития ВТЭ на 8,0 %, использование надропарина – на 3,0 %, без профилактики риск ТЭО составляет 25,0 % [31, 50]. Использование гепаринов при ортопедических, урологических, общехирургических операциях снижает риск развития ТГВ на 64,0 % [31]. Стандартами профилактики и лечения ВТЭ является использование гепаринов с последующим назначением пероральных антикоагулянтов длительностью от 3 месяцев и более [30].

Эффективность лечения ТЭО поддерживается балансом между предотвращением рецидива ТЭО и кровотечением на фоне проводимой антикоагулянтной терапии [22, 49]. Использование АВК снижает риск ВТЭ до 69,0 % [34, 39].

Лечение ТЭО

Эффективность антитромботических ЛС доказана во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). **А в некоторых ситуациях рекомендовано применять тромбэктомиию, установку кава-фильтра в венозную систему []**.

Применяют следующие антитромботические ЛС:

1) антитромбоцитарные (ингибиторы рецепторов IIb/IIIa, циклооксигеназы 1-го типа, ингибиторы аденозиновых рецепторов тромбоцитов);

2) антикоагулянты: прямого действия (НФГ, НМГ); непрямого действия (АВК); прямые ингибиторы тромбина – FIIa и FXa [69];

3) тромболитики [56].

Антитромбоцитарные ЛС

Блокируют функциональную активность тромбоцитов.

Первым и самым распространённым представителем данной группы является ацетилсалициловая кислота (АСК) [144].

1. ингибиторы циклического аденозинмонофосфата – дипиридамол (курантил, персантин);

2. ингибиторы аденилатциклазного механизма активации тромбоцитов и необратимого связывания с P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов – клопидогрел, эптифибатид, абциксимаб, тиклопидин;

3. обратимые ингибиторы P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов – тикагрелор, прасугрель [134, 188].

Показания для постоянного приёма антитромбоцитарных ЛС:

– профилактика ОНМК у пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе.

Результаты многих исследований продемонстрировали лучшую эффективность низкими дозами АВК в сравнении с АСК и плацебо у пациентов с умеренным и высоким риском развития первичных и повторных ТЭО при хронической неревматической (неклапанной) ФП, высокий риск развития кровотечений при приёме АСК [61].

Несмотря на доступность эффективного профилактического лечения, КЭИ продолжает оставаться существенной, распространенной клинической и социальной проблемой современной медицины.

Прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ))

Предотвращают тромбообразование за счёт снижения количества свободного тромбина и протромбиназы.

Показания к выбору НФГ/НМГ:

- невозможность регулярного контроля МНО;
- отсутствие приверженности к лечению;
- беременность.
- парентеральное введение препаратов [60];
- для профилактики и лечения ТЭО у онкологических пациентов [61].

Показано, что у пациентов с прогрессирующим злокачественными заболеваниями использование НМГ в течение 6 месяцев, способствовало снижению риска клинически выраженных рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) на 52,0 % ($p = 0,002$) без существенных различий в частоте кровотечений с пациентами, получающими АВК [63].

2.2. Особенности варфаринотерапии

АВК – препараты с доказанной эффективностью, многие годы используются для длительной антикоагулянтной терапии и профилактики ТЭО при условии достижения уровня МНО в пределах 2,0–3,0 [40, 43].

Многолетний прием АВК показан при протезированных клапанах сердца (ПКС), при ряде наследственных и приобретенных тромбофилий, например, дефиците антитромбина III, АФЛС [39]. Основным препаратом АВК, зарегистрированным и используемым в России с 2002 г. является производное монокумарина – варфарин [8].

Механизм действия АВК

Биотрансформация варфарина определяются неоднородным химическим строением и связан с нарушением синтеза витамина К, синтезом белков со сниженной прокоагулянтной активностью, угнетение синтеза II, VII, IX, X факторов свёртывания крови (FII, FVII, FIX, FX), протеина С и его ко-фактора протеина S, что приводит к

наведённой гипокоагуляции.

S-изоформа варфарина обуславливает до 60,0–70,0 % всей антикоагулянтной активности препарата, благодаря хорошей абсорбции из желудочно-кишечного тракта с достижением высоких плазменных концентраций [38].

Витамин К в свою очередь влияет на активацию системы гемостаза и угнетает продукцию провосполительных цитокинов [21]. Терапия АВК, в частности варфаринотерапия, проводится строго с оценкой противопоказаний, факторов, влияющих на антикоагулянтный эффект.

Длительность терапии варфарином определяется индивидуальными показаниями и особенностями пациента и варьирует в зависимости от локализации тромбоза, либо уменьшения риска ТЭО с достижением целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) 1,5–2,0.

Варфарин обычно назначают с дозировки не более 5 мг/сут вечером после еды, после чего контролируется уровень гипокоагуляции и титруется доза, которая может быть изменена в силу ряда обстоятельств, например, замены на некумариновое производное АВК под тщательным лабораторным контролем показателя МНО [1, 3]. Отмечается различная чувствительность пациентов к варфарину и широкий диапазон дозирования с целью достижения терапевтического уровня гипокоагуляции.

Для предотвращения осложнений и повышения эффективности терапии АВК всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала постоянный лабораторный контроль показателей МНО и протромбинового времени [34]. В связи с этим доза АВК подбирается индивидуально по уровню МНО и требует регулярного лабораторного контроля в течение всего периода приема препарата.

Время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у конкретного пациента – TTR (time therapeuticai range)

Проведено нескольких исследований, показывающих, что время нахождения показателя МНО в TTR в течение года терапии АВК, должно составлять не менее 70,0 % [36].

При среднем времени нахождения МНО < 30 % риск развития ишемического инсульта у пожилых пациентов с ФП значительно воз-

растает (отношение шансов (ОШ) 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,76 [3,03–4,68]) [35]. Кроме того, нестабильные значения МНО повышают риск смерти на 10,7 %, а ишемического инсульта в 3,4 % [23]. На первом этапе при подборе дозы варфарина МНО рекомендуется определять каждые 3-е суток, затем 1 раз в месяц при стабильных показателях МНО.

Эффективность антикоагулянтов приходится контролировать чаще, например, при изменении сопутствующей терапии, либо появлении или обострении сопутствующих заболеваний. Более длинные интервалы между тестами (как минимум один раз в 12 недель) являются оптимальными лишь для пациентов, принимавших одинаковую терапевтическую дозу варфарина более 6 месяцев [73]. Низкий целевой уровень МНО 1,5–2,0 является более приемлемым, чем отказ от терапии АВК [68].

Причины различий в лабораторных показателях МНО:

- а) использование реактивов разных производителей (тип тромбопластина);
- б) методы определения;
- в) техника выполнения;
- г) оценка результатов.

Активность тромбопластина измеряется путем оценки международного индекса чувствительности (МИЧ), отражающего чувствительность данного тромбопластина к снижению в плазме витамин К-зависимых факторов свертывания по сравнению с референсным значением уровня тромбопластина, определенным ВОЗ и приравненному к 1,1 (МИЧ = 1,1).

Более чувствительным является реагент с более низким значением МИЧ [40]. МНО представляет собой отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени контрольной нормальной плазмы, возведенное в степень МИЧ. Определение показателя МНО проводится из венозной крови на автоматическом или полуавтоматическом коагулометрах и капиллярной крови – на портативном коагулометре «CoaguchekXS/S».

Доказано, что эффективность и безопасность терапии АВК зависит от качества лабораторного мониторинга показателя МНО, и в большинстве случаев данный показатель должен находиться в диа-

пазоне 2,0–3,0 [155].

Дозировка АВК, используемая для достижения целевых уровней МНО, значительно варьирует и зависит от модифицируемых и немодифицируемых факторов, в частности, генетически детерминированных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, определяющих до 90 % вариабельности индивидуального ответа на варфарин [27, 28].

Факторами, влияющими на дозозависимый антикоагулянтный эффект варфарина, являются:

- 1) возраст старше 65 лет;
- 2) этнические особенности (у азиатов и китайцев более выражено антикоагулянтное действие);
- 3) патология почек и печени;
- 4) наличие АГ и застойной СН;
- 5) совместное назначение ЛС, усиливающих действие АВК;
- 6) пол: с ВТЭ риск кровотечения выше у женщин; с ФП одинаковый риск развития кровотечений не зависимо от пола [23];
- 7) варфарина, произведённые различными фармацевтическими компаниями (обладают различной антикоагулянтной активностью и не подлежат бесконтрольной взаимозамене, что ассоциировано с возрастанием риска ТЭО и геморрагических осложнений [38];
- 8) диетические особенности;
- 9) средняя эффективная и безопасная дозировка варфарина тесно коррелирует с возрастом и полом пациентов.

Лекарственные и пищевые взаимодействия с варфарином

В 50 % случаев совместное назначение ингибиторов цитохромов печени приводит к усилению антикоагулянтного действия варфарина, из них 17,0 % заканчивается кровотечениями.

Использование совместно с психотропными ЛС – индукторами цитохромов печени усиливает риск нечувствительности и требует назначения высоких доз варфарина для достижения терапевтической гипокоагуляции [100, 104].

К резкому снижению антикоагулянтного эффекта варфарина приводит систематическое употребление в пищу хлореллы, зеленого салата и зеленого чая.

Противопоказания к терапии АВК:

– активные кровотечения, в анамнезе в предшествующий месяц внутреннее кровотечение, геморрагический инсульт, геморрагические диатезы, опухоль и травму спинного мозга, перенесших операцию, с проведенной биопсией [26, 34, 38, 40].

– цирроз печени с варикозным расширением вен АВК, ввиду исходной гипокоагуляции и тромбоцитопении [34, 52, 159].

– неадекватный лабораторный контроль, а также отсутствие приверженности к лечению со стороны пациента и взаимопонимания между пациентом и врачом снижают эффективность терапии АВК [40, 136].

Тест тромбодинамики

В настоящее время используется новый глобальный метод диагностики нарушений плазменного звена системы гемостаза – пространственная тромбодинамика для контроля эффективности антикоагулянтной терапии и выявления групп риска тромбоза у пациентов при различной патологии.

Учитывая, что при проведении варфаринотерапии невозможно предсказать доза – ответ по МНО в стадии инициации терапии, то оправдано использование основанного на наиболее физиологичной экспериментальной модели глобального теста тромбодинамики, обладающего высокой чувствительностью гипо- и гиперкоагуляционным состояниям различного генеза [2].

Тест в отличие от существующих стандартных тестов гемостаза позволяет количественно оценить все физиологические стадии роста фибринового сгустка.

На сегодняшний день сформированы практические рекомендации применения тромбодинамики при самом широком спектре заболеваний системы гемостаза и оценки антикоагулянтной терапии НМГ и НФГ.

Метод тромбодинамики полезен для исходной оценки системы гемостаза, мониторинга антикоагулянтов, чувствителен к скрытой гиперкоагуляции, он позволяет подобрать оптимальную и безопасную дозу препаратов [2].

Исследование показателей тромбодинамики является высокоинформативным современным методом оценки состояния системы

гемостаза. Тромбодинамика *in vitro* имитирует повреждение сосудистой стенки и регистрирует процесс локализованного формирования фибринового сгустка в реальном времени, что дает врачу итоговую картину состояния гемостаза у пациента. Наличие спонтанных сгустков отражает крайнюю выраженность гиперкоагуляционных сдвигов.

Контроль варфаринотерапии методом пространственной тромбодинамики. Динамика показателей тромбодинамики представлена в таблице 1 на примере пациентов с ТГВ РЦАТТ.

Таблица 3

Показатели теста тромбодинамики у пациентов с тромбозами глубоких вен Регионального центра антитромботической терапии

Оцениваемые параметры (n=68) с референсными значениями	Сутки варфаринотерапии		
	1-е	7-е	15-е
Спонтанное тромбообразование (отсутствие в норме, >30 мин), n	11	5	–
Задержка роста сгустка, Ме [Q1 – Q3]; 0,6 – 1,5 мин (n=3)	2,3 [1,4 – 4,1]	1,5 [1,8 – 3,6]	1,5 [0,1 – 3,3]
Начальная скорость роста сгустка, Ме [Q1 – Q3]; 38,0 – 56,0 мкм/мин	31,0 [17 – 43]	35,5 [30– 45]	28,0 [^] [16 – 33]
Стационарная скорость роста сгустка, Ме [Q1 – Q3]; 20 – 29 мкм/мин	17,0 [18 – 30]	24,0 [15 – 33]	16,0 [7 – 19,8]
МНО, целевой уровень 1,8 – 3,0	1,1 [0,9 – 1,2]	1,7 # [1,4 – 2,1]	1,8* [1,4 – 2,3]
Д-димер, Ме [Q1 – Q3]; < 0,5 мкг/мл	2,0 [0,6 – 3,6]	–	0,4& [0,2 – 1,3]

*Примечание: # – статистическая значимость $p = 0,001$ сравнения показателя МНО в 1-е и 7-е сутки варфаринотерапии, * – статистическая значимость $p = 0,001$ сравнения показателя МНО в 1-е и 15-е сутки, ^ – статистическая значимость $p = 0,049$ сравнения показателя начальной скорости роста сгустка в 1-е и 15-е сутки, & – статистическая значимость $p = 0,048$ сравнения показателя Д-димера в 1-е и 15-е сутки.*

1. Уменьшаются значения начальной скорости роста сгустка в 1-е, 15-е сутки варфаринотерапии, что отражает антикоагулянтное действие гепаринов и варфарина. Это сопоставимо с существующими на сегодняшний день результатами по использованию теста тромбодинамики у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию [2].

2. В 1-е сутки терапии может наблюдаться образование спонтанных сгустков в плазме без активатора на 1-й минуте, что, вероятнее всего, связано с повышенной прокоагулянтной активностью, ввиду отсутствия действия варфарина.

3. На 7-е сутки не должно фиксироваться спонтанного тромбообразования, а наоборот увеличиваться значения начальной и стационарной скорости роста сгустка.

4. Фаза задержки роста сгустка со 2 недели терапии может приходить в референсные значения, что не отражает нормокоагуляцию.

5. Не выявлено значимой корреляции параметров тромбодинамики с показателем МНО и уровнем Д-димера.

6. Несмотря на то, что в 1-е сутки терапии показатели Д-димер, МНО не изменялись, параметры теста тромбодинамики реагировали на гипокоагуляцию.

7. На сегодняшний день имеются практические рекомендации использования теста тромбодинамики при самом широком спектре заболеваний системы гемостаза и оценки антикоагулянтной терапии гепаринов, а также варфарина с 7-х суток [2].

В клинической практике применение варфарина осложняется узким терапевтическим окном и высокой вариабельностью необходимой дозы, что приводит к серьезным осложнениям у 5,0 % пациентов [1].

Риск развития кровотечений на фоне терапии АВК должен определять врач любой специальности.

Рекомендуется перед назначением антикоагулянтов с целью безопасности терапии АВК и с позиции доказательной медицины, оценить риск развития кровотечений с использованием специальных шкал, к примеру по шкале HAS-BLED [Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly]; риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc [Congestive heart

failure or Left ventricular systolic dysfunction, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes mellitus, Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category [16].

Основные оцениваемые факторы риска кровотечений на терапии АВК:

- возраст > 65 лет;
- кровотечения в анамнезе;
- коморбидность пациента (АГ, ОНМК, ИБС, почечная недостаточность, онкологические заболевания);
- сопутствующая терапия;
- лабильное МНО в период лечения [5, 26, 34].

Предикторы кровотечений с высоким летальным риском:

- нарушение функции почек;
- хроническая СН;
- дыхательная недостаточность;
- деменция;
- приём АСК пациентами пожилого возраста;
- наличие анемии;
- пожилые пациенты и пациенты с онкозаболеваниями с рекомендуемым минимальным уровнем гипокоагуляции (значения показателя МНО менее 2,0);
- МНО более 4,0 (возрастает риск внутримозговых кровоизлияний до 1,2–8,0 %, из них 1,0 % случаев летального исхода [30]).

Причины неэффективного использования варфарина

Резистентность к варфаринотерапии

Пациентам, не чувствительным к варфарину, необходимо в несколько раз превышать среднесуточные дозировки для достижения необходимой гипокоагуляции, что связано с нарушенным сродством рецепторов к варфарину [32].

Страх возникновения серьезных кровотечений, необходимость постоянного лабораторного мониторинга, отсутствие знаний врачами особенностей подбора и регулирования дозы препарата, взаимодействие с сопутствующей медикаментозной терапией и пищевыми продуктами .

В связи с этим в клинической практике варфарин ограниченно назначается пожилым пациентам с ФП, а ведь именно у них существует высокий риск развития КЭИ [39, 44].

Практическими врачами нередко переоценивается риск кровотечения варфаринотерапии [40].

Учитывая многообразие внешних причин, индивидуальную чувствительность пациента к АВК, узкий терапевтический диапазон, требующий постоянного лабораторного контроля, дозирование варфарина является общемировой проблемой [29, 38].

Несмотря на современные альтернативные варфарину антикоагулянтные препараты, сохраняется ряд нерешенных вопросов по выбору антикоагулянта для продлённой терапии и лабораторному контролю за антикоагулянтным действием [1, 14, 16, 25].

2.3. Характеристика пациентов, принимающих продленную антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К на примере пациентов регионального центра анти тромботической терапии г. Архангельска

В 2019 году профессором Н.А. Воробьёвой была создана сеть антикоагулянтных кабинетов (АК) с центральным-головным офисом – РЦАТТ в г. Архангельск.

Ввиду имеющихся российских и зарубежных данных, у пациентов, наблюдающихся в специализированных АК, меньше развивается осложнений варфаринотерапии и формируется высокая приверженность к лечению с хорошим качеством жизни [64, 122, 123].

В настоящее время число пациентов РЦАТТ ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич продолжает расти благодаря активной работе школы варфаринотерапии, которую проводят обученные по антикоагулянтной терапии медицинские сестры.

Пациенты, которым назначается варфаринотерапия, направляются из терапевтических, хирургических, неврологического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска (ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич г. Архангельска), других медицинских организаций (МО)

г. Архангельска и АО, а также по собственному желанию с началом терапии.

На период с 2011 г. по 2024 г. было зарегистрировано более 4 тысяч пациентов, принимающих АВК в возрасте 61 [59–69] лет.

Количество пациентов, направленных в школу варфаринотерапии из отделений ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич составило 85,3 % [83,5–86,4] (n = 1896), амбулаторные пациенты составили 14,7 % [13,6–16,5] (n = 334), что свидетельствует о формировании приверженности к терапии АВК уже на госпитальном этапе.

В качестве продлённой антикоагулянтной терапии, по данным регистра РЦАТТ, большинство пациентов принимали препарат варфарин натрия (страна производитель Дания) (98,4 % [97,8–99,0], n=2195), остальные пациенты принимали генерические аналоги варфарина: 1,4 % – варфарин натрия (страна производитель Россия), 0,2 % – варфарекс.

Преобладали мужчины – 52,0 % [50,0–54,0], n = 1161, женщин было 48,0 % [46,0 – 50,0], n = 1069 и неработающие пациенты оказалось также больше – 64,0 %, n = 1333 (данные представлены в таблице 4).

Таблица 4

Характеристика пациентов регистра АВК

Признак	Характеристика, % [95% ДИ]
Пол	Мужчины – 52,0 [50,3–54, 5], n = 2161
	Женщины – 48,0 [46,0–50,0], n = 2069
Занятость пациентов	Неработающие – 64,0 [62,0–64,0], n = 1333
	Работающие – 36,0 [35,4–37,4], n = 897
Препарат АВК	Варфарин натрия (страна производитель Дания) 98,4 [97,8 – 99,0], n = 2195
	Варфарин натрия (страна производитель Россия) 1,4 [0,9–2,0], n = 30
	Варфарекс (страна производитель Латвия) 0,2 [0,1–0,5], n=5
Направление в АК	Амбулаторные пациенты – 14,7 [13,6–16,5], n = 334
	Стационарные пациенты – 85,3 [83,5–86, 4], n = 1896

Практически все пациенты контролировали медикаментозную гипокоагуляцию в лабораториях МО по месту жительства (97,0 % [96,0 – 97,7]), остальные – осуществляли амбулаторный мониторинг показателя МНО в МО г. Архангельска и АО, перечень МО приведен в таблице 5.

Большинство пациентов, принимающих АВК, контролировали МНО в поликлиниках по месту жительства в период 2009 по 2014 г. – 91,9 %.

В первых рядах по количеству наблюдаемых пациентов оказались следующие МО:

- ✓ № 1 – 31,0 % [28,7–32,3], n = 682;
- ✓ № 2 – 23,0 % [21,2–24,7], n = 511;
- ✓ МО АО – 18,0 % [16, 4–20,0], n = 400;
- ✓ АК – 4,6 % [3,8–5,6], n = 103;
- ✓ не осуществляла контроль – 5,3 % [4,4–6,3], n = 117.

Таблица 5

Перечень медицинских организаций г. Архангельска и Архангельской области, в которых проводился лабораторный контроль показателя международного нормализованного отношения

Перечень МО г. Архангельска	Количество, % [95% ДИ] (n)	
	2009–2014	2021–2022
1	31,0 [28,7–32,5] (682)	0
2	23,0 [21,2–24,7] (511)	160
3	0,7 [0,4–1,2] (16)	0
4	2,2 [1,6–2,8] (48)	45
6	1,9 [1,4–2,6] (43)	121
7	8, 5 [7,4–10,0] (190)	242
14	3, 2 [2,3–4,1] (72)	0
15	1,1[0,8–1,7] (25)	0
АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич	4,6 [3,8–5,6] (103)	883
Другие МО	0,7 [0,4–1,2] (16)	103
МО АО (АК)	18,0 [16,4–20,0] (400)	4212
Отсутствие лабораторного контроля МНО	5,3 [4,4–6,3] (117)	

Примечание: АК ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич – антикоагулянтный кабинет Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»; МО АО (АК) – медицинские организации Архангельской области (антикоагулянтные кабинеты)

Все пациенты, не контролирующее показатель МНО, не достигли целевых значений МНО. Отсутствие лабораторного контроля подчёркивает необходимость длительного и постоянного мониторинга варфаринотерапии с целью достижения терапевтического диапазона МНО.

Целевые значения показателя МНО 2,0–3,0

В соответствии с международными рекомендациями по антикоагулянтной терапии [73, 74, 146] пациентов, имеющих целевые значения МНО 2,4 [2,0–3,0] на момент прохождения школы варфаринотерапии, оказалось 30,2 % [28,3–32,1], $n = 673$, у 69,8 % ($n = 1557$) пациентов -МНО было 1,4 [1,2–1,7].

Средний балл среди всех пациентов по шкале возможности контроля показателя МНО перед началом терапии АВК (SАМе-ТТ2R2) составил 2,0 [1,0–3,0], что позволило сделать выбор в пользу терапии варфарином.

Анамнестические данные и ФР кровотечений пациентов РЦАТТ представлены в таблице 6.

Таблица 6

Анамнестические данные пациентов регионального центра антитромботической терапии, включая факторы риска кровотечений на фоне терапии антагонистами витамина К ($n=2230$)

Факторы риска развития кровотечений	% [95 % ДИ] (n)
Количество пациентов, наблюдающихся в МО по месту жительства	97,0 [96,0–97,7] (2154)
Употребление в пище зелени	8, 2 [0,7–9,4] (183)
Количество пациентов с массой тела, кг:	
< 60	10,6[9,4–12,0] (237)
60–80	54,0 [52,0–56,1] (1204)
> 80	35, 4 [33,4–37,4] (789)
Средний балл по SАМе-ТТ ₂ R ₂ , Ме [Q1-Q3]	2,0 [1,0–3,0]
Женский пол	48,0 [46,0–50,0] (1069)
Возраст старше 65 лет	41,0 [39,0–43,0] (909)
Систематическое употребление алкоголя	7,0 [6,0–8,0], (153)
АГ	32,0 [30,0–34,0] (708)
Табакокурение	14,1[12,7–15,6] (314)
Диета на фоне приёма АВК	11,0 [10,0–12,2] (242)

Основные показания для назначения варфарина:

- неклапанная ФП (40,0 % [38,0–42,0], n = 890);
- ТГВ (23,0 % [21,1–24, 5], n = 507);
- протезированные клапаны сердца (ПКС, 19,5 % [18,0–21,1], n=434);
- ТГВ/ТЭЛА (4,7 % [4,0–5,7], n = 105);
- ТЭЛА (4,1 % [3,3 – 5,0], n = 91);
- ИБС (2,0 % [1,5–2,7], n = 46);
- ОНМК (1,7 % [1,2–2, 3], n = 37);
- сочетание нозологий (3,6 % [3,0–4, 5] (n = 81): ИБС и ФП, ИБС и ТГВ, ФП и ТГВ, ФП и ОНМК);
- другие (1,8 % [1,3–2, 4], n = 39).

На рисунке 3 отображены данные ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) у пациентов с ТГВ (n = 68) РЦАТТ в 1 месяц терапии АВК.

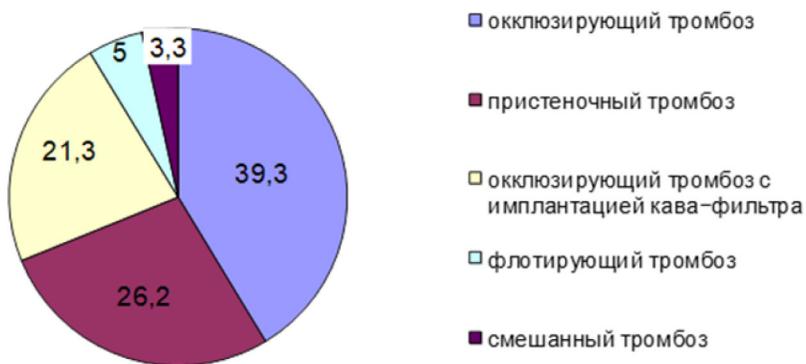


Рисунок 3. Данные ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей у пациентов с тромбозом регионального центра антитромботической терапии (n = 68), %

У пациентов с ТГВ развился:

- окклюзирующий тромбоз – 39,3 % [28,1–52,0], n = 24;
- пристеночный тромбоз – 26,2 % [17,0–38,4], n = 16;
- окклюзирующий илеофemorальный тромбоз с имплантацией кава-фильтра в систему нижней полой вены – 21,3 % [13,0–33,1], n = 13;

- флотирующий тромбоз – 5,0 % [1,7–13,5], n = 3;
- смешанный тип тромбоза (пристеночный и окклюзирующий) – в 3,3 % [0,9–11,2], n = 2.

После 6-месячной терапии варфарином отмечалась следующая динамика УЗДГ:

- частичная реканализация кровотока – 56,0 % [43,3–67, 5], n = 34;
- удаление временного кава-фильтра – 5,0 % [1,6–13,0], n = 3;
- полная реканализация кровотока – 21, 8 % [13,5–33,4], n = 14;
- отсутствие какой-либо динамики на фоне терапии варфарином – 12,5 % [6,5–22,7], n = 8;
- отрицательная динамика (ухудшение кровотока) – 7,8 % [3,4–17,0], n = 5 (рисунок 4).



Рисунок 4. Данные ультразвуковой доплерографии у пациентов с тромбозом после 6-месячной варфаринотерапии (n = 68), %

Специалисты, назначающие АВК (рисунок 5)

1. Кардиологи – 71,0 % [64,1–78,0], n = 1474.
2. Врачи РЦАТТ назначали варфарин 12,7 % [12, 3–15, 1], n = 304 пациентов.
3. Хирурги – 7,0 % [6,8–10,2], n = 199.
4. Сосудистые хирурги – 4,8 % [3,9–6, 8], n = 128 пациентов.

5. Терапевты – 2,1 % [1,6–2,8], n = 47 пациентов.
6. Неврологи – 1,7 % [1,6–2,2], n = 36.
7. Пульмонологи – 0,7 % [0,6–1,7], n = 25.
8. Травматологи – 0,3 % [0,1–0,6], n = 6.
9. Урологи – 0,2 % [0,07–0,5], n = 4.
10. Гинекологи – 0,1 % [0,05–0,4], n = 3.
11. Гематологи – 2 пациентам и эндокринологи – 2 пациентам (0,1 % [0,02–0,3]).

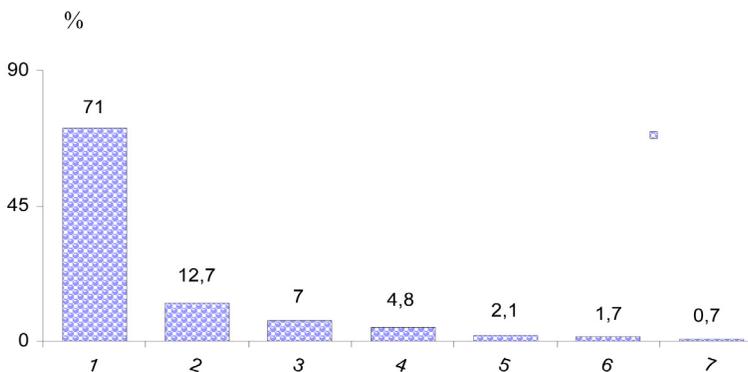


Рисунок 5. Частота назначений АВК различными специалистами.

Примечание. 1 – кардиолог, 2 – врач АК, 3 – хирург, 4 – сосудистый хирург, 5 – терапевт, 6 – невролог, 7 – пульмонолог

Поддерживающие терапевтические дозировки АВК

– 3,7 [2,5–5,0] мг/сут у пациентов с целевыми значениями МНО (n = 673)

– 2,5 [2,5–5,0] мг/сут у пациентов, не достигших целевых значений

МНО (U = 145034, p = 0,003).

– выявлена положительная корреляционная связь (rS = 0,6; p = 0,020)

между среднесуточной дозировкой варфарина и значением показателя МНО.

2.4. Фармакогенетические характеристики варфарина

В метаболизме варфарина участвуют микросомальные цитохромы печени системы Р 450 (СYP), представленные СYP2С9 для S-варфарина и СYP2С19, СYP3А4 и СYP1А2 для правовращающего R-варфарина и витамин К-эпоксидредуктазный комплекс (VKORC1), который является белком, в ретикулуме гепатоцитов [13]. Степень активности и валидности СYP2С9 и VKORC1 является генетически детерминированной [31].

Основной причиной вариабельности дозы варфарина являются особенности строения соответствующих генов СYP2С9 и гена VKORC1, именно наличие нуклеотидных полиморфизмов в генах.

Некоторые авторы утверждают, что кровотечения у пожилых пациентов развиваются с одинаковой частотой вне зависимости от факторов риска, данный факт объясняется генетически обусловленной повышенной чувствительностью к варфарину (90,0 % вариабельность ответа на варфарин) [31].

Ген СYP2С9 кодирует ключевой фермент, определяющий метаболизм варфарина в печени.

В настоящее время активно изучается распространенность аллелей семейства цитохромов Р 450 2С9.

Различные аллельные варианты гена СYP2С9 (детерминируют каталитическую активность данного фермента и, соответственно, концентрацию варфарина в плазме крови, и требуемую пациенту дозировку препарата [23]):

1. Пациенты, нормально усваивающие варфарин

Имеют первый гомозиготный аллель СYP2С9*1 («дикий» тип).

2. Пациенты с повышенной чувствительностью к варфарину

Носители второго и третьего аллельных вариантов СYP2С9 (*2 и *3) имеют сниженную активность цитохрома и замедление метаболизма варфарина.

Гомозиготный генотип *2/*2 приводит к снижению активности СYP2С9 на 12,0 %, а гомозиготный генотип *3/*3 имеет активность СYP2С9 менее 5,0 % по сравнению с «диким» типом [32].

Распространенность аллелей CYP2C9

- Приблизительно 1,0 % популяции гомозиготны по CYP2C9*2, и 22,0 % являются гетерозиготными носителями, соответствующие значения для CYP2C9*3 составляют 0,4 % и 15,0 %.

- Еще 1,4 % людей являются смешанными гетерозиготами CYP2C9*2*3 [6].

- Так, частота «медленных» аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в европейских этнических группах составляет 11,0 и 7,0 %, а в азиатских – 0,1 и 3,0 %, в российской популяции 25,0 и 30,0 % соответственно [32].

- По данным российских исследований, частота встречаемости генотипа CYP2C9 *1/*2 в популяции составляет 18,0 %, CYP2C9 *1/*3 – 11,0 %, CYP2C9 *2/*3 и CYP2C9 *2/*2 – 1,4 % [3].

- В Московской области генотип CYP2C9 *1/*2 был выявлен в 14,0 %, CYP2C9 *1/*3 – в 17,0 %, CYP2C9 *2/*3 – в 2,0 %, CYP2C9 *3/*3 – в 1,5 % и CYP2C9 *2/*2 – в 1,0 % случаев [8].

Клиническую значимость остальных вариантов гена CYP2C9 продолжают изучать.

Аллельные варианты гена VKORC1 – генотипы, влияющие на фармакодинамику варфарина (по полиморфному маркеру G 1639-A в промоторной зоне; обуславливают 50,0 % вариабельности доз варфарина [26]):

- 1) AA ассоциируется с высокой чувствительностью к варфарину и снижением активности VII фактора свёртывания крови более чем на 37,0 %, увеличением значений показателя МНО на 30,0 % при однократном приёме АВК; недельная доза варфарина у пациентов с генотипом AA достоверно ниже в сравнении с носителями генотипов GA и GG, $p < 0,0001$ [31].

- 2) GG – с низкой чувствительностью (кумаринорезистентностью) [26].

Распространенность аллелей VKORC1

- У китайцев патологический аллель А распространен с частотой 2,7 %, в то время как у европеоидов – 39,0 % [32].

- Выявлено 28 единичных мутаций в гене VKORC1, определяющих устойчивость пациентов к терапии АВК. Для достижения терапевтической гипокоагуляции у пациентов с нуклеотидными

заменами в кодоне гена VKORC1: A26P, A41S, V54L, H68Y, I123N и Y139H, требуется назначение сверхвысоких доз [32]. Мутации A41S и H68Y обуславливают частичную устойчивость к АВК, а носительство S52L, S52W, W59L, W59R, V66M, V66G, G71A, N77S, N77T и L128R приводит к неэффективности терапии АВК [27].

Наличие одного и более клинически значимого полиморфизма в генах CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) и VKORC1 (VKORC1*2 GA) определяет потребность пациента в меньшей дозе варфарина и является фактором риска избыточной гипокоагуляции [5, 32, 87, 163].

Другие гены, отвечающие за фармакодинамические эффекты АВК:

- ген, кодирующий белок, участвующий в транспорте витамина К
- аполипопротеин E [126];
- гамма-глутаматкарбоксилаза, участвующая в посттрансляционном процессинге в гепатоцитах;
- микросомальная эпоксидгидроксилазу [84].

Следует подчеркнуть, что генетические полиморфизмы CYP2C9 и VKORC1, являющиеся основными из всех генов биотрансформации варфарина утверждены к определению в 2007 г. FDA [Food drug administration].

О роли фармакогенетического тестирования (ФГТ) для подбора дозы АВК получены противоречивые данные [59, 60, 27, 106, 150]. ФГТ стало доступным в клинической практике и рекомендовано пациентам, нуждающимся в терапии варфарином, для определения индивидуальной чувствительности и оценки риска геморрагических осложнений [38, 152, 188]. Использование в клинической практике ФГТ у определенной категории пациентов, позволяет уменьшить риск геморрагических осложнений, особенно во время подбора дозы варфарином [197].

Алгоритмы дозирования АВК (варфарина): фармакогенетический и стандартный (традиционный) [38]:

1. фармакогенетический

- применение фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина позволяет в кратчайшие сроки достигнуть и удержать терапевтическую гипокоагуляцию, а также статистически значимо

снизить эпизоды избыточной гипокоагуляции у пациентов с ФП и ВТЭ в сравнении с традиционным алгоритмом [150].

- у детей мало изучено, поэтому не существует соответствующих рекомендаций. Наличие у детей второго и третьего аллельных вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 вызывает повышенную чувствительность к АВК и развитие избыточной гипокоагуляции на этапе индукции [42].

- позволяет сэкономить затраты на лечение пациентов, прежде всего за счёт уменьшения риска развития кровотечений, что показано опытом специализированных антикоагулянтных клиник и рядом исследований [2].

- позволяет практикующему врачу в клинических условиях улучшать комплаентность к лечению [48].

2. стандартный (традиционный)

- чаще развиваются кровотечения в 1-й месяц приёма варфарина [49, 51].

Преимущества фармакогенетического титрования:

1. Снижает вероятность госпитализации из-за кровотечения и рецидивов ТЭО почти на 28,0 %.

2. Помогает в определении дозировки варфарина и уменьшении риска избыточной гипокоагуляции на этапе инициации терапии [14].

До сих пор изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к АВК, применение фармакогенетического алгоритма дозирования, а также контроль за антикоагулянтным действием варфарина активно обсуждается [23, 26, 27].

ГЛАВА 3. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К

3.1. Особенности геморрагического синдрома и результаты многофакторного анализа риска развития кровотечений у пациентов регионального центра антитромботической терапии

Во многих клинических ситуациях варфаринотерапия зависит от индивидуального риска кровотечений. МНО 1,5–4, 5 является оптимальным для основной категории пациентов [16, 38].

У пациентов с геморрагическим синдромом значения показателя МНО большую часть времени находятся выше терапевтического значения [100].

Геморрагический синдром на терапии АВК может достигать 30,0%, ежегодная частота всех кровотечений составляет до 3,0 %, из них 0,7 % – фатальных, геморрагических инсультов – 2,0 % [39].

По данным многих РКИ частота всех кровотечений составляет 2,0 %, жизнеугрожающих – 0,1 % даже при адекватном контроле за терапевтической гипокоагуляцией [8].

По данным Американского консенсуса по антитромботической терапии, при тщательном лабораторном контроле частота малых кровотечений не превышает 1,0–2,0 %, а больших – 0,1 % [31].

У пациентов с ФП, получающих варфарин также возникают кровотечения, иногда с летальным исходом [33, 39].

Риск кровотечений возрастает:

– при приёме АСК у пожилых пациентов ассоциирован с достоверным повышением риска кровотечений при приёме малых дозировок АВК [154, 181];

– в 1,4 раза при повышении показателя МНО на 0,5 единиц, бессимптомное повышение МНО может наблюдаться на любом этапе терапии АВК [5].

Классификация кровотечений:

1. минимальные
2. малые
3. большие.

или большие и малые [4, 31].

Минимальные кровотечения: микрогематурией, подкожными гематомами.

Малые кровотечения: спонтанные носовые, гематурия.

Большие кровотечения: желудочно-кишечные (ЖКК), кровоизлияния в плевру, перикард, брюшину, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурию и требуют госпитализации в стационар.

На фоне продлённой варфаринотерапии при терапевтическом уровне гипокоагуляции частота рецидивирующих малых кровотечений возникает у 26,0 % пациентов: и составляет от 30,0 до 37,0 % [34, 26], больших кровотечений – до 5,0 % [1,3].

У пациентов РЦАТТ г. Архангельска:

а) при кровотечениях (n = 94) поддерживающая дозировка варфарина составила 5,0 мг/сут [4,8–5,8] и статистически значимо не отличалась от дозировки пациентов без кровотечения (n = 2136) – 5,0 мг/сут [5,0–5,4] (U = 9369,5; p = 0,06).

б) при кровотечениях уровень гипокоагуляции (Ме МНО) составил 2,7 [2,6–3,2] и значимо не отличался от уровня гипокоагуляции у пациентов без кровотечения – 2,5 [2,4–2,8] (U = 11687; p = 0,20).

в) риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED – составил 2,0 [1,0–3,0] балла, что соответствовало умеренному риску развития кровотечений

г) кровотечения чаще развивались у пациентов с большим количеством баллов по шкале HAS-BLED (rS = 0,2; p = 0,001).

Тактика при возникновении кровотечений и избыточной гипокоагуляции (МНО более 5,0):

1. Отмена варфарина, тщательное наблюдение за показателем МНО и пациентом.

2. У пациентов с низким риском кровотечения (МНО менее 5,0), варфарин отменяется на 1–2 дня с последующим назначением АВК в низкой дозе [38].

3. Случаи избыточной гипокоагуляции у пациентов без признаков геморрагического синдрома регулируются в зависимости от уровня МНО, при бессимптомном повышении показателя МНО не требуется медикаментозной терапии [4, 59].

4. При высоком риске кровотечения (МНО более 10,0) и отсутствии кровотечения рекомендован приём витамина К1 [4].

5. При тяжелых кровотечениях или значительном повышении значений показателя МНО назначается внутривенная инфузия витамина К1 (10 мг/сут) с проведением заместительной терапии свежемороженой плазмой (СЗП) либо концентратом протромбинового комплекса [39, 161].

При высоком риске ТЭО могут быть назначены НФГ или НМГ с отменой перед операцией за несколько часов и назначением в кратчайшие сроки после операции [38,53, 66]. У пациентов с низким риском ТЭО или при малых хирургических вмешательствах прием АВК также приостанавливается до снижения МНО $\leq 1,5$ [6].

Несмотря на риски развития кровотечения, частота назначений АВК не уменьшается [24, 25, 28].

При подготовке к хирургическим или инвазивным диагностическим вмешательствам АВК отменяются за 5–7 суток до вмешательства [39].

Результаты многофакторного анализа модифицируемых /немодифицируемых ФР на развитие кровотечений у пациентов РЦАГТ

Независимые предикторы кровотечений: возраст старше 65 лет (70,1 %), наличие АГ (41,0 %), систематическое употребление алкоголя (8,1 %) – не имели статистической и практической значимости.

У женщин в 53,3 % случаев повышался риск кровотечений до 4,0 раз ($p = 0,006$), подобные данные о влиянии женского пола на развитие кровотечений были получены в исследовании S. Takach (2014) [178].

Результаты однофакторного регрессионного анализа с использованием грубого ОШ:

– систематическое употребление алкоголя не оказывало влияния на риск развития кровотечений (ОШ 95 % ДИ 0,3 [0,2–1,7], $p = 0,66$; отдельные предикторы, такие как возраст, пол, доза АВК оказывали протективный эффект на развитие кровотечений ($p < 0,05$).

Логистический регрессионный анализ представлен в таблице 7.

Таблица 7

Некоторые предикторы и их влияние на развитие кровотечений

Предикторы кровотечений (n=94)	Категории	Анализ ОШ [95% ДИ], p			
		Однофакторный**		Многофакторный***	
Употребление алкоголя	есть	0,3	0,07	0,2	0,08
	нет *	[0,2 – 1,7]		[0,1 – 2,5]	
Место контроля МНО	МО ГБУЗ	0,2	0,001	2,4	0,04
	АО	[0,1 – 0,3]		[1,1 – 5,4]	
	ПГКБ им. Е.Е. Волосевич*				
Генерические аналоги варфарина	да	0,1	0,05	0,1	1,0
	нет*	[0,3– 1,3]		[0,01– 0,7]	
Возраст, лет	>65	0,1	0,001	0,5	0,12
	<65*	[0,1 – 0,2]		[0,2 – 1,2]	
Доза антагонистов витамина К, мг/сут	>7,5	0,2	0,01	0,1	0,001
		[0,1 – 0,6]		[0,01 – 0,3]	
	2,5 – 5,0	0,1	0,001	0,04	0,001
	[<2,5*	[0,1– 0,2]		[0,0 – 0,2]	
АГ	да	0,4	0,30	0,5	0,32
	нет *	[0,3 – 1,5]		[0,2 – 1,7]	
Пол	женский	1,4	0,001	3,9	0,01
	мужской*	[1,2 – 3,1]		[1,5 – 10,3]	

Примечание: * – референс-категория; ** – нескорректированное ОШ по результатам однофакторного регрессионного анализа; *** – скорректированное ОШ многофакторного регрессионного анализа методом форсированного входа; $\chi^2(8) = 49,6, p < 0,001; -2LL = 201,4; R^2(\text{Neigelkerka}) = 0,222$

Употребление в пищу продуктов, богатых витамином К – зелени 1 раз в неделю уменьшало риск развития кровотечений в 2 раза – ОШ 0,5 [0,2–0,6], употребление зелени несколько раз в день не имело статистической значимости – ОШ 0,4 [0,1–1,2].

3.2. Тромбоэмболические осложнения

Известно, что самым грозным ТЭО является тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА – массивное эмболическое поражение в виде окклюзии легочного ствола и его ветвей), которая, к сожалению, не диагностируется у 70,0 % пациентов [36, 62]. По данным Американской коллегии торакальных врачей (2012), в которых госпитальная летальность от ТЭЛА составляет 10,0 % [38]. Самой частой причиной материнской смертности и госпитальной летальности в экономически развитых странах являются случаи ТЭЛА и ВТЭ [23, 36].

Распространенность ТЭЛА сохраняется высокой в послеоперационном периоде – 17,0 % за год до 70 %, из них 1,0–2,0 % летальных случаев. Особенно высокий риск ТЭО отмечается у пациентов с травматическими повреждениями костей, суставов, с онкологическими заболеваниями, при длительном постельном режиме, а также с наследственной тромбофилией [25].

Частота ТГВ нижних конечностей по данным УЗДГ развивается у 29,0 % пациентов [30], а бессимптомного ТГВ – 70,0 %, при наличии тромбопрофилактики развивается в 12,0 % случаев [34, 36, 38]. У пациентов нехирургического профиля клинические признаки тромбоза наблюдаются в 35,0 % случаях, бессимптомное течение ТГВ – у 3,0 % пациентов [42, 53].

Источниками ТЭО у 90,0 % пациентов являются ветви верхней полой вены, у 10,0 % – ветви нижней полой вены и полости сердца [23, 39, 40].

Считается, что у пациентов с ФП риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc $\geq 1,0$ балл у мужчин, и $\geq 2,0$ баллов у женщин, является показанием для назначения антикоагулянтной терапии [39, 55, 59].

В акушерской практике эпизоды ВТЭ по последним российским данным встречаются в 5–6 раз чаще, чем у небеременных фертильных женщин [30, 38, 50]. Проблема артериального тромбоза характерна для молодых женщин, принимающих КОК, особенно у курящих, в возрасте старше 35 лет и с наличием АФЛС [58].

Врожденный дефицит протеина С, которые зачастую носят фатальный характер преимущественно у женщин и на фоне терапии

варфарином вызывает кумариновые некрозы [10, 15]. Поэтому перед назначением АВК необходимо смотреть общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму [12].

3.3. Особенности использования персонифицированного подхода к терапии антагонистами витамина К на примере пациентов регионального центра анти тромботической терапии г. Архангельска

В России адекватную продленную терапию АВК получает 1 на 10 тысяч пациентов [2, 11, 14], ввиду чего некоторые пациенты не получают первичную или вторичную профилактику ТЭО [1].

В г. Архангельске и АО отмечена тенденция к увеличению количества пациентов, которым показана терапия варфарином как для лечения, так и для профилактики ТЭО: с 11,4 % до 15,0 % [5].

В регистре пациентов, принимающих АВК, в условиях клинической практики количество пациентов, достигших целевых значений показателя (МНО 2,0–3,0), было невысокое и составило 30,2 %, и лишь 4,6 % пациентов наблюдались в условиях АК.

Важно отметить, что 5,3 % пациентов ($n = 117$) вообще не контролировали показатель МНО.

Существуют исследования, в которых сравнивали эффективность генерических аналогов варфарина с оригинальным варфарином [4].

В АК РЦАТТ в качестве продлённой антикоагулянтной терапии большинство пациентов принимали оригинальный препарат варфарин натрия (98,4 %, $n = 2195$).

Но следует обязательно учитывать, что любая замена препарата одного производителя варфарина на другой достоверно повышает риск развития как ТЭО, так и кровотечений [108]. Риск кровотечений увеличивался при массе тела пациента < 60 кг ($r_s = -0,07$; $p = 0,040$), что также подтверждено отдельными авторами [4].

Назначение высоких дозировок варфарина $> 7,5$ мг/сут (более 3 таблеток по 2,5 мг) не способствовало повышению риска развития кровотечений, что говорит об индивидуальной чувствительности к АВК.

Малые кровотечения развивались у пациентов независимо от уровня наведенной гипокоагуляции,

Большинство пациентов с геморрагическим синдромом наблюдались в МО по месту жительства (87,2 %, n = 86), что увеличивало риск возникновения кровотечений (ОШ 95 % ДИ 2,4 [1,1–5,4], p = 0,036).

У пациентов, осуществляющих контроль показателя МНО в МО по месту жительства, частота кровотечений значимо выше и составила, в сравнение с пациентами, контролирующими варфаринотерапию в РЦАТТ – ($\chi^2 = 12,0$; p = 0,04).

Локализация и частота кровотечений на фоне терапии АВК представлена в таблице 8.

Таблица 8

Локализация кровотечений на фоне варфаринотерапии у пациентов регионального центра антитромботической терапии в период 2009-2014 гг. (n=94)

Локализация кровотечений	% [95 % ДИ] (n)
Кожа	36,2 [27,2–46,3] (37)
Почечное	20,2 [13,3–29,4] (19)
Носовое	10,6 [6,0–18,5] (10)
Десневые	10,0 [5,1–17,2] (8)
Маточное	6,4 [3,0–13,2] (6)
Ректальное	3,2 [1,1–9,0] (3)
ЖКК	12,0 [7,0–20,0] (11)
В склереу глаза	1,1 [0,2–0,6] (1)
Внутричерепное	2,1 [0,6–7,4] (2)

Большие кровотечения встречались с частотой 38,0 % [29,1–48,4] (n = 36) случаев и были представлены ЖКК, почечными, маточными, внутричерепными.

Частота кровотечений у пациентов с ФП составляет по международным данным 17 тыс. на 700 тыс. пациентов, из них 4 тыс. – фатальны, в связи с чем, по мнению отдельных авторов, варфарин ограниченно назначается пожилым пациентам, особенно с ФП [23].

Следует отметить, что у пациентов с ФП в РЦАТТ, получающих антитромботическую терапию, кровотечения развились в 22,0 % случаях.

Количество госпитализированных в стационар пациентов с кровотечениями составило 40,4 %, которым в 15,0 % случаях потребовалась заместительная терапия СЗП или концентратом протромбинового комплекса, что соответствует результатам зарубежных исследований [159].

Проведение реверсионной терапии свежезамороженной плазмой (СЗП) в условиях стационара ГБУЗ АО ПГКБ им. Е.Е. Волосевич потребовалось 23,4 % [16,0–33,0] ($n = 22$) пациентов, эритроцитарной массой – 7,5 % [3,7–14,6] ($n = 7$) пациентов, концентрат протромбинового комплекса – 1,1 % [0,2–6,0] ($n = 1$).

Отсутствие лабораторного контроля говорит о необходимости формирования приверженности к лечению пациентов и врачей, а также улучшения значений показателя TTR.

Сопутствующая терапия

- АСК, амиодароном, статинами у пациентов регистра АВК не оказывала значимого влияния на увеличение риска развития кровотечений.

- Ингибиторами протонной помпы – повышало риск развития кровотечений у пациентов в 12 раз ($\chi^2 = 28,0$, $p = 0,0001$; $OШ\ 12,0$ [3,7 – 38,0]).

- Употребление зеленых продуктов один раз в неделю уменьшало риск развития кровотечений в 2,0 раза ($p = 0,001$), что согласуется с данными японских и российских учёных, подтверждающих снижение антикоагулянтного действия АВК у пациентов с систематическим употреблением хлореллы, зеленого салата [21].

Как известно, высокий уровень лекарственной гипокоагуляции ($МНО > 3,0$), является одним из важных факторов риска развития геморрагических осложнений.

В условиях клинической практики РЦАТТ в период с 2011 г. по 2014 г. зарегистрировано 3,7 % ($n = 83$) случаев избыточной гипокоагуляции ($Me\ МНО\ 5,9$), при этом все пациенты контролировали МНО в МО по месту жительства.

Во всех случаях лабораторных передозировок нами фиксировался факт избыточной гипокоагуляции в дневнике контроля показателя МНО у пациентов с последующей коррекцией дозы АВК.

По поводу избыточной гипокоагуляции было госпитализировано 19,3 % [12,2–29,0] (n = 16) пациентов.

Реверсионная терапия СЗП потребовалась у 5,0 % [1,9–12,0] (n = 4) пациентов, эритроцитарной массой – у 3,6 % [1,2–10,1] (n = 3) пациентов.

Другим серьезным осложнением терапии АВК является рецидив тромбоза или ТЭО.

По данным РЦАТТ эпизоды ТЭО были отмечены у пациентов при низком уровне гипокоагуляции (МНО 1,3 [1,0–1,7]).

Риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов с ФП РЦАТТ составил 3,7 балла – 40,0 % (n = 890), что соответствовало очень высокому риску и требовало проведения продленной антикоагулянтной терапии.

Частота рецидивирующего тромбоза на фоне терапии АВК составила 2,2 % [1,7 – 3,0], n = 49, от ТЭЛА погибло 0,2 % [0,07–0,5], n = 4 пациента.

Развитие повторного тромбоза не было взаимосвязано с наличием протромбогенного полиморфизма в генах системы гемостаза ($\chi^2(1) = 1,46$; p = 0,226).

Приверженность к терапии АВК

Существует ряд мнений, что на приверженность пациентов к терапии влияет их социальный статус, вид образования [6]. В мировой практике показано, что качество жизни у пациентов с ФП через 6 месяцев варфаринотерапии, такое же, как и у пациентов без ФП [8].

С 2013 г. сотрудники РЦАТТ проводят бесплатные определения показателя МНО в рамках «Всемирного дня тромбоза», информируют пациентов о важности регулярного мониторинга МНО и самоконтроля МНО в домашних условиях с помощью портативного коагулометра «CoaguChek-XS». Среди пациентов РЦАТТ преобладали неработающие пациенты – 64,0 %.

Итоги «Всемирного дня тромбоза»:

- а) с высшим образованием – 35,3 %, со средним – 56,0 %, неполное среднее – у 8,8 % пациентов;
- б) работающие – 21,0 %, неработающие – 32,0 % пациентов;
- в) пенсионеры – 47,0 % пациентов;
- г) инвалидность по основному заболеванию – 39,0 % пациентов.

Измерение МНО

- 1 раз в месяц выполняли 60,3 % пациентов;
- 1 раз в неделю контролировали 19,9 % пациентов;
- про портативный прибор для измерения МНО (коагулек) знали 83,1 % пациентов;
- впервые узнали о коагулеке в день проведения акции 17,0 % пациентов.
- показатель МНО находился в ТТТ у 34,5 % (n = 47) пациентов.

Известно, что отсутствие знаний или непонимание пациентом особенностей антикоагулянтной терапии, а также недостаточная грамотность приводит к неадекватному лабораторному контролю АВК, потери приверженности к данному виду терапии.

Дополнительное образование для пациентов, принимающих АВК, рассматривается как средство улучшения антикоагулянтной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Роль школы варфаринотерапии

По данным зарубежных авторов, вопросы обучения пациентов по терапии АВК и приверженности к ней, имеет значимую роль в успешности лечения [29, 59].

Все пациенты РЦАТТ, направленные и обратившиеся в АК, обучаются правилам приема АВК. Качество проведенного обучения, формирование приверженности и качество жизни пациентов подтверждены результатами анкетирования до и после 6 месяцев варфаринотерапии.

Опросник А.В. Шапошникова по социальной и медицинской адаптации

После обучения в школе варфаринотерапии увеличилось количество пациентов, которых ожидала частичная социальная и медицин-

ская реадaptация с 12,0 % до 15,5 % и чувствующих себя превосходно, с 1,4 до 20,3 %, ($p = 0,05$).

Индексы сохранности Karnovski

Большой процент индекса говорит о хорошей активности и сохранности пациента.

- с **70 % индексом сохранности**: с 34,5 % до 5,6 % пациентов
- с **90 % индексом сохранности**: с 8,0 до 79,0 % пациентов;

Опросник SF-36 Medicare (4 GH)

Меньшее количество баллов по шкале 4 GH соответствует более низкому уровню общего здоровья.

В начале терапии АВК:

- удовлетворительное и хорошее здоровье у большинства пациентов (34,1 и 33,0 % соответственно);

После 6-месячной терапии АВК:

- увеличилось количество пациентов с превосходным, очень хорошим и хорошим здоровьем – с 1,4 %, 21,4 %, и 33 % до 20,3 %, 40,7 % и 44,7 % соответственно;

- снизилось количество с удовлетворительным здоровьем с 34,1 % до 10,6 % ($p < 0,05$).

Госпитальная шкала, разработанную A.S. Zigmond и R.P. Snaith для оценки психических состояний

Увеличилось количество пациентов после 6-месячной терапии АВК:

- без признаков тревоги с 27,0 до 52,0 %;
- без признаков клинической депрессии – с 15,3 до 44,7 %;
- с субклиническими признаками депрессии – с 10,0 до 36,3 %, что вполне объяснимо ввиду переживаний пациентов за результаты лечения.

- Терапия АВК является сложной проблемой, в решении которой требуется осознанность пациента и грамотность врача.

- Следует отметить, что формирование приверженности пациента к антитромботической терапии следует начинать уже на госпитальном этапе.

- Повышение приверженности врачей рассматривает необходимость проведения курсов повышения квалификации по вопросам терапии АВК.

- Немаловажным является проведение мероприятий и социальных акций для пациентов, направленных на создание и повышение приверженности к данному виду терапии

Результаты ФГТ пациентов РЦАТТ

Основная часть пациентов РЦАТТ имела нормальный генотип в генах CYP2C9, все пациенты были европеоидной расы, что совпадает с результатами российских и зарубежных авторов [59, 61, 84, 95, 177].

Ввиду преобладания в нашем исследовании «дикого» типа по 3 анализируемым генам метаболизма и фармакодинамики варфарина (CYP2C9, VKORC1, CYP4F2), значения начальных и поддерживающих дозировок находились в пределах средних величин (5,0–7,5 мг/сут).

Известно, что при наличии одного и более клинически значимых полиморфизмов в генах CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) и VKORC1 (VKORC1*2 GA) дозировка варфарина у пациента более низкая, при этом существует риск избыточной наведённой гипокоагуляции.

В последнее время большое внимание уделяется персонализированному ведению антикоагулянтной терапии [8]. Считается, что ФГТ является наиболее перспективным с медицинской и экономической точки зрения.

Фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина

1. Выявлена отрицательная корреляция возраста пациента с начальной ($r_s = -0,4$; $p = 0,030$) и поддерживающей ($r_s = -0,3$; $p = 0,057$) дозировками варфарина, что соответствует общеизвестным данным [32].

Стандартный (традиционный) алгоритм дозирования варфарина

1. Пациенты достигали терапевтическую гипокоагуляцию быстрее, чем при фармакогенетическом алгоритме – за $11,3 \pm 3,6$ дней.

2. Быстрое насыщение варфарином возможно связать с отсутствием гомозиготного полиморфизма ТТ в гене CYP4F2, который, как известно способствует медленному нарастанию эффекта АВК, но подобных исследований не проводилось.

3. Существует мнение, что быстрые темпы насыщения варфарином способствуют избыточной гипокоагуляции и развитию кровотечений [5].

- Принципиальных различий в двух алгоритмах дозирования варфарина, по показателю ТТР, времени достижения целевых значений МНО не было выявлено.

- Лабораторные передозировки варфарина были зарегистрированы при применении обоих алгоритмов дозирования без статистически значимых различий: 14,0 %, (n = 8) – традиционном; 18,0 % (n = 9) – фармакогенетическом (p = 0,620).

- Геморрагический синдром развился у 10,3 % (n = 11) пациентов и в большинстве случаев был представлен малыми кровотечениями, большие кровотечения, потребовавшие госпитализации пациентов в стационар, развились у 2-х пациентов.

- Генотип исследуемых генов (CYP2C9, VKORC1, CYP4F2) у пациентов РЦАТТ статистически значимо не влиял на риск развития кровотечений, хотя, имеется ряд исследований, показывающих, что у пациентов с кровотечениями преобладают патологические аллели в генах биотрансформации варфарина [3, 32].

- Выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом пациентов моложе 65 лет и случаями избыточной гипокоагуляции ($\chi^2 = 14,3$; p = 0,050).

- Эпизоды ТЭО развились вне зависимости от алгоритма дозирования при значениях показателя МНО, находящихся ниже целевого уровня 2,0–3,0 (Me МНО 1,4; p = 0,574).

Важное наблюдение после проведенного ФГТ и применения фармакогенетического алгоритма дозирования варфарина – при условии наблюдения пациентов в АК с обучением в школе варфаринотерапии фармакогенетический алгоритм дозирования не показал преимуществ перед стандартным (традиционным, по уровню МНО) и применение фармакогенетического алгоритма не отменяет регулярного контроля МНО.

1. Пациенты, контролировавшие показатель МНО в РЦАТТ, имели меньше случаев кровотечений в сравнении с пациентами, наблюдавшимися в МО по месту жительства

2. Отмечена тенденция к увеличению мониторинга показателя МНО в условиях антикоагулянтного кабинета РЦАТТ.

3. ФГТ является дополнительным методом в терапии АВК. Во многих европейских и американских исследованиях показано, что применение фармакогенетического анализа является дополнительным методом в условиях постоянного наблюдения за пациентами в АК [20].

4. О необходимости ФГТ принимает решение врач и пациент в индивидуальном порядке.

5. Эффективность и безопасность терапии АВК определяют алгоритмы дозирования, комплексная оценка показателей системы гемостаза и приверженность пациентов и врачей к данному виду.

Таким образом, по многочисленным данным эпидемиологических исследований, терапия АВК является персонафицированной.

ГЛАВА 4. ТРОМБИНЕМИЯ И ДРУГИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АВК

Оценивая эффективность терапии АВК, недостаточно руководствоваться лишь лабораторным критерием гипокоагуляции – показателем МНО, поскольку даже при нахождении МНО в терапевтическом диапазоне риск ТЭО остается высоким.

Об этом свидетельствует высокий уровень растворимого фибрин–мономерного комплекса, сниженная активность протеина С у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде к моменту выписки из стационара [5].

Существуют данные, что показатели тромбинемии, ЭД у пациентов, принимающих АВК влияют на формирование медикаментозной гипокоагуляции, осложнения и результаты терапии АВК [3, 15].

У пациентов в течение полугода терапии АВК изменяются показатели системы гемостаза:

1. удлиняются активированное частичное тромбопластиновое время на 56,0 %, тромбиновое время – на 33,5 %;

2. снижаются – уровень фибриногена на 19,0 %, фибринолитическая активность – на 23,0 %, уровень тромбинемии – на 68,0 % [35].

4. не изменяется уровень Д-димера (данные пациентов с ВТЭ РЦАТТ) – 1,2 мкг/мл, либо остается низким – 0,2 мкг/мл (у пациентов с ФП).

Уровень Д-димера

D-димеры были и остаются наиболее специфичным и информативным маркером образования и растворения фибриновых сгустков.

У пациентов старше 70 лет D-димер повышался с увеличением содержания витамина К в сыворотке крови, в отличие от пациентов среднего возраста [19].

Считается, что в норме содержание D-димеров в плазме крови не должно превышать 250–300 нг/мл.

Уровень тромбина

Свободный тромбин, очень мало живет в крови. После образования он быстро нейтрализуется преимущественно антитромбином.

Результаты собственных исследований показали, что уровень тромбина у пациентов, принимающих варфарин, находился в пределах референсных значений с 1 месяца терапии и снижался после 6-месячной варфаринотерапии, что объясняется механизмом действия АВК (ингибирования синтеза ФП)

Уровень комплекса тромбин–антитромбин

Время полужизни достигает двух часов. Французские ученые A. Diquelou et al. в 1994 г. предложили рассматривать этот комплекс в качестве одного из информативных маркеров тромбинемии.

Увеличение комплекса тромбин-антитромбин в системе циркуляции свидетельствует о развитии гиперкоагуляции с увеличением образования тромбина:

- повышается при проведении терапии НМГ и тромболитической терапии у пациентов с ОИМ, что связано с неблагоприятным исходом заболевания [59].

- снижается на терапии НМГ и АВК при лечении ТГВ, у пациентов с ФП отсутствуют данные.

Уровень гомоцистеина

Связан с уровнем тромбин-антитромбин, и при увеличении одного показателя увеличивается другой [36].

Повышенный уровень ГЦ наблюдался у пациентов с ВТЭ (исходная ГЦ – 14,4 мкмоль/л, через 6 месяцев – 13,4 мкмоль/л, $p = 0,4$), статистически значимое повышение гомоцистеина было отмечено через 6 месяцев у пациентов с ФП (с 9,4 до 12,1 мкмоль/л, $p = 0,04$).

ГЦ ассоциирована с содержанием комплекса тромбин-антитромбин, т.е. чем выше уровень гомоцистеина, тем выше уровень тромбин-антитромбина.

Также присутствие ГЦ свидетельствует о наличии ЭД на фоне ИБС [17].

По результатам исследования РЦАТТ, отмечено, что АВК статистически значимо не уменьшали уровень ГЦ у пациентов, что скорей всего могло быть связано с наличием ИБС и ограничением продуктов, необходимых для поддержания эффективности длительной терапии АВК, которые способствовали бы нормализации уровня ГЦ

в сыворотке крови. Подобные результаты освещены в некоторых источниках по ЭД [16].

В таблице 9 отображено как уровень тромбина достоверно снижался, а изменения комплекса тромбин-антитромбина, Д-димера под влиянием варфарина происходили без статистической значимости.

Таблица 9

**Показатели тромбинемии и уровень гомоцистеина (Ме 95 %ДИ)
у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К,
с референсными значениями**

Показатели	1 месяц	6 месяц
Тромбин, 2 – 16 нг/мл	6,6 [5,3–7, 3]	5,0 [2,8–6,4]
Гомоцистеин, < 10,5 мкмоль/л	11,0 [10,0–13,7]	10,2 [9,4–13,2]
Тромбин– антитромбин 0,5–10 нг/мл	3,8 [2,5–14,1]	3,6 [1,3–13,4]
Д–димер, < 0,5 мкг/мл	1,0 [0,2–3,5]	1,2 [0,5–2,4]

ГЛАВА 5. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К

1. Продукты, богатые фолиевой кислотой и витаминами группы В, должны быть ограничены пациентами, принимающими варфарин, поэтому для снижения уровня ГЦ на терапии варфарином необходимо дополнительно принимать витамины группы В и фолиевую кислоту [36, 67].

2. При наличии немодифицируемых ФР развития кровотечений используют щадящие режимы антикоагуляции на терапии АВК с диапазоном показателя МНО в среднем равным 2,0 [53], при этом уровни терапевтической гипокоагуляции для разных категорий пациентов различаются [57].

3. С целью оптимизации продленной терапии антитромботическими препаратами у пациентов с целевыми значениями МНО и с высоким риском системных тромбозов (ОНМК), показано дополнительное проведение лабораторного теста тромбодинамики.

4. Для дополнительного контроля за эффективностью варфаринотерапии можно использовать и другие стандартизованные тесты, характеризующие уровень тромбинемии: тромбин, комплекс тромбин-антитромбин, Д-димер.

5. Эффективность и безопасность терапии варфарином в условиях специализированного АК проявлялась в уменьшении гиперкоагуляционного синдрома, что подтверждено уровнями тромбина у пациентов РЦАТТ.

6. Для формирования приверженности к продленной антитромботической терапии целесообразно создание в медицинских организациях кабинетов контроля – антикоагулянтных кабинетов и школ для пациентов по антикоагулянтной терапии. Данная мера позволит повысить частоту назначений АВК для продлённой терапии.

7. На фоне продлённой терапии АВК у пациентов необходимо дополнительно учитывать факторы риска, связанные с возможной низкой приверженностью пациента к лечению

8. Необходимо дополнительное проведение фармакогенетического тестирования у пациентов: нуждающихся в длительной (пожиз-

ненной) варфаринотерапии (например, протезированные клапаны сердца, фибрилляция предсердий); с наличием в анамнезе геморрагических осложнений; с частыми малыми кровотечениями при целевых значениях МНО; наличии сопутствующей медикаментозной терапии ингибиторами цитохромов Р 450.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аркадьева Г.В. Перспектива лечения тромбозмболии легочной артерии новыми оральными антикоагулянтами / Г.В Аркадьева, Г.Г. Арабидзе, О.В. Полякова, Т.А. Баева, А.В. Марущак // Терапевт. – 2018. – № 1. – С. 5-16.
2. Атауллаханов Ф.И. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учебно-методические рекомендации / Ф.И. Атауллаханов, А.Н. Баландина; под ред. А.М. Шулутко – М., 2015. – 72 с.
3. Белоусов Ю.Б. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий / Ю.Б. Белоусов, В.Ю. Мареев, И.С. Явелов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С.37-44.
4. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина / Е.С. Кропачева, Н.Н. Боровков, Т.В. Вавилова, Н.К. Вереина, Н.А. Воробьева [и др.] // Атеротромбоз. – 2015. – № 1. – С. 75–86.
5. Вавилова Т. В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов / Т. В Вавилова // Медицинский совет.–2015. – Т.12. – С. 44–47.
6. Варданян А.В. Рациональный выбор антикоагулянта при лечении венозных тромбозмоблических осложнений и особенности клинического течения тромбоза глубоких вен у больных с наследственными тромбофилиями / А.В. Варданян, Р.Б. Мумладзе, Д.Д. Долидзе, К.Ю. Токарев, Ю.В. Карабач, А.В. Левин // Сборник тезисов 2-го Международного форума антикоагулянтной терапии. – М., 2017. – С. 33.
7. Горбунова Е.В. Эффективность обучающей программы у пациентов с инфарктом миокарда при анализе медико-социальных факторов приверженности к лечению / Е.В. Горбунова, Д.Ю. Седых, О.С. Крестова, И.А. Брюханова // Сибирский медицинский журнал – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 56-59

8. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – С. 42-55.

9. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: основы, проверенные опытом / Е.П. Панченко // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 6. – С.19–24

10. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / под ред. А.П. Момота – Барнаул: Алтайский университет, 2011. – 138 с.

11. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 2(1). – С. 36-48.

12. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию. Клинические рекомендации // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. VIII., № 4. – С. 50 – 66

13. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования системы гемостаза / А.А. Козлов [и др.] – М.: Русский врач, 2004. – 94 с.

14. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гемостаза / Е. А. Трифонова [и др.] // Молекулярная медицина – 2009. – № 1. – С. 3-9.

15. Сафиуллина З.М. Эра новых антикоагулянтов в терапии неклапанной формы фибрилляции предсердий: перспективы и проблемы / З.М. Сафиуллина, С.В. Шалаев // Рациональная Фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(2). – С. 171-176.

16. Синьков С.В. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиции доказательной медицины / С.В. Синьков, И.Б. Заболотских, С.А. Шапошников // Общая реаниматология.- 2007. – №3 (5-6). – С. 192-198.

17. Суханова Г.А. Профилактика тромбозомболических осложнений у лиц среднего и пожилого возраста / Г.А. Суханова, В.Е. Рудакова, С.А. Васильев // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 10–15.

18. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови / Ф.Д. Шиффман. – СПб.: Бином – Невский диалект, 2007. – 446 с.

19. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия – значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / В.М. Шмелева, С.И. Капустин, М.Н. Блинов, Л.П. Папаян // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т.3, № 4. – С. 28–34.

20. Akaza, I. Endothelial disfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing`s syndrome / I. Akaza, T. Yoshimoto, T. Tsuchia, Y. Hirata // Endocrine Journal. – 2009. – Vol. 57. – P. 245–52.

21. Alessi, M.C. Metabolic syndrome, hemostasis and thrombosis / M.C. Alessi, I. Juhan-Vague // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 99, Is. 6. – P. 995–1000.

22. Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults / M. Kyla Shea, M. Cushman, L. Sarah Booth [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol. 112, Is.3. – P. 438-444

23. Berti D. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice / D. Berti, J. M. Hendriks, A. Brandes [et al.] // European Heart Journal – 2013. – Vol.34. – P. 2725–30.

24. Camm, A.J. Atrial fibrillation and risk / A.J. Camm // Journal of Clinical Cardiology – 2012. – Vol.35, Suppl 1. – P.1–2.

25. Cheng J.W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions / J.W. Cheng, G. Barillari // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics – 2014. -Vol. 39. – P.118–35.

26. Cohen A.T. Venous thromboembolism (VTE) in Europe / A.T. Cohen [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2007. – Vol. 98. – P.756-64.

27. Cooper G.M. Genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose / G.M. Cooper, J.A. Jonson, T.Y. Langae [et al.] // Blood Journal. – 2008. – Vol. 112. – P. 1022–1027.

28. Dahm E.A. Genetic variations in the annexin A5 gene and the risk of pregnancy related venous thrombosis / E.A. Dahm, G. Tiscia, A. Holmgren [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol.13, Is.3, N5. – P.409-413. -doi:10.1111/jth.12817.

29. Debeij J. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study / J. Debeij, B. van Zaane, O.M. Dekkers [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12, Is.6. – P. 839 – 846.

30. Dlott J.S. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation / J.S. Dlott, R.A. George, X. Huang [et al.] // *Circulation Journal*. – 2014. – Vol. 129. – P. 1407 – 14.

31. Douketis J.D. Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medical patients: an evidence-based and practical approach / J.D. Douketis I. Moinuddin // *Journal of Polish Archives of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 118, Is.4. – P. 209 – 15.

32. FDA approves. Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation: FDA, News and Events. – 2010

33. Giacomini K.M. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response / K.M Giacomini, C.M. Brett, R.B Altman [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 81, Is. 3. – P. 328-45.

34. Giugliano R.P. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // R.P. Giugliano, C.T. Ruff, E. Braunwald, S.A. Murphy, S.D. Wiviott, J.L. Halperin [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369. – P. 2093 – 104.

35. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A.1. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides, G. Agnelli, N. Galiè, P. Pruszczyk [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol.29, Is.18. – P. 2276 – 315

36. Higashi Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 3. – P. 411–415.

37. Heit J. A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community / J.A. Heit // *Arteriosclerosis.Thrombosis and Vasculature Biology*. – 2008. – Vol. 28, Is.3. – P. 370–2.

38. Higashi Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi [et al.] // *Circulation Journal*. – 2009. – Vol. 3. – P. 411–415.

39. Kearon C. F. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / C. Kearon, E.A. Akl, A.J. Comerota, P. Prandoni, H. Bounameaux, S.Z. Goldhaber, M.E. Nelson, P.S. Wells, M.K. Gould [et al.] // *Chest Journal*. – 2012. Vol. 141. – P. 419–494.

40. Lip G. Y. H. Stroke prevention in atrial fibrillation / G.Y.H. Lip // *Journal of American Medical Association*. – 2015. – Vol. 313, Is.19. – P. 1952 – 62

41. Ma G. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials / G. Ma, R. Zhang, X. Wu, D. Wang, K. Ying // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, Is.11. – P. 2479–2486.

42. Mail D. Immunology / D. Mail, J. Brostoff, D. B. Rot [et al.]. – M.: Logosphaera, 2007. – 555 p.

43. Male C. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis: discussion / C. Male, S. O. Brien, V. Rodriguez, L. G. Mitchell. -2014.- Vol.13, Is.1. – P.161 – 172.

44. Mean Platelet Volume and Arterial Stiffness – Clinical Relationship and Common Genetic Variability / M. Panova-Noeva, N. Arnold, M. I. Hermanns, J. H. Prochaska, A. Schulz [et al.] // *Journal Scientific Reports*. – 2017.–Vol. 7.–P.40229.

45. Patel M. R. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – P. 883 – 891.

46. Perzborn E. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor / E. Perzborn, S. Roehrig, A. Straub, D. Kubitzka [et al.] // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2011. – Vol.10. – P.61 – 75.

47. P1A2 Polymorphism in Glycoprotein IIb/IIIa Modulates the Morphology and Nanomechanics of Platelets / S. Todinova, R. Komsa-Penkova, S. Krumova, S.G. Taneva [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2017. – Vol.23, Is.8. – P. 951 – 960. – doi:1076029616687847.

48. Raskob G. The Hokusai-VTE Investigators: Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study / G. Raskob, H. Büller, M. Prins [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* -2013. – Vol.11, Is.7. – P.1287 – 1294. – doi:10.1111/jth.12230

49. Sadoul K. New explanations for old observations: Marginal band coiling during platelet activation / K. Sadoul // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. Vol.13, Is.3. – P.344 – 346. – doi: 10.1111/jth.12819

50. Salmela B. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance, and coagulation analysis / B. Salmela, L. Joutsu-Korhonen, E. Armstrong, R. Lassila // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2012. – Vol. 38. – P. 23 – 30.

51. Scarsbrook A.F. Investigating suspected pulmonary embolism in pregnancy/ A.F. Scarsbrook, F.V. Gleeson // *British Medical Journal*. – 2007. – Vol.334, Is.7590. – P. 418-9.

52. Schulman S. For the RE-COVER Study Group: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. K. Kakkar [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 2342 – 2352.

53. Schulman S. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / S. Schulman, C. Kearon, A. K. Kakkar [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol.368. – P.709 – 718.

54. Schulman S. Recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients with cancer: management and short-term prognosis / S. Schulman, M. Zondag, L. Linkins [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13, Is.6. – P.1010 – 1018. – doi: 10.1111/jth.12955.

55. Severe hyperhomocysteinemia due to cystathionine β -synthase deficiency, and Factor V Leiden mutation in a patient with recurrent venous thrombosis / Z. Awan, S. Aljenedil, D. S Rosenblatt [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2014.–Vol.12, Is.1. – P. 30–35

56. Stone N. J. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / N. J. Stone, J. Robinson, A. H. Lichtenstein, C. N. Merz [et al.] // *American Heart Association Task Force on Practice. Circulation Journal*. – 2013. – Vol.63, Is.25. – P. 2890-2932

57. Taylor K. A., Wright J. R., Vial C., Evans R. J. and M. P. Mahaut-Smith Amplification of human platelet activation by surface pannexin-1 channels / K. A. Taylor, J. R. Wright, C. Vial [et al.] // *Journal of Thrombosis Haemostasis*. – 2014. – Vol.12, Is.6. – P. 987–998.
58. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation / K. S. Sakariassen, L. Orning, V. T. Turitto, S. O. A. Future // *eCollection*. Nov. Review. – 2015. – Vol., Is. 11, N 4. – P. FSO30. – doi: 10.4155/fso.15.28.
59. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol.12, Is. 5. – P. 635 – 640.
60. The Task Force for the Management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology Guidelines for the management of atrial fibrillation // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369 – 2429.
61. Thomas, M. Venous thromboembolism – manifestations and diagnosis / M. Thomas // *Hospital Pharmacy Journal*. – 2006. – Vol.13. – P.199 – 204.
62. Thrombotic risk according to SERPINC1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin inherited deficiency / M. Alhenc-Gelas, G. Plu-Bureau, J. Hugon-Rodin [et al.]. GFHT study group on Genetic Thrombophilia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2017.–Vol.117, Is.06.–P. 1040 – 1051. – doi: 10.1160 / TH16-08-0635
63. Van de Werf, F. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, Is.23. – P. 2909–2945.–Mode to access: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/29/23/2909>
64. Vanacker P. Improving prediction of recanalization in acute large-vessel occlusive stroke / P. Vanacker, D. Lambrou, A. Eskandari, P. Maeder [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 06/ 2014. – Vol.12, Is. 6. – P. 814 – 821.
65. Venous and arterial thrombosis – pathogenesis and the rationale for anticoagulation / A. G. G. Turpie, C. Esmon // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 105, N 4. – P. 586 – 596.

66. Zieren J. Repair of inguinal hernia in the elderly. Results of the plug and patch repair with special reference to quality of life / H.U. Zieren, F. Wenger // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 71, № 5. – P. 564 – 567.

67. Zhang S. Long-term treatment with low-molecular-weight heparin prolonged the survival time for acute pulmonary embolism patients concurrent with malignancy: An observational analysis from a long-term follow-up study / S. Zhang, Z. Zhai, Y. Yang, J. Zhu [et al.] // *Thrombosis Research.* – Vol. 135, Is.4. – P. 582 – 587.

68. Zhangsen H. PAR1-stimulated platelet releasate promotes angiogenic activities of endothelial progenitor cells more potently than PAR4-stimulated platelet releasate / H. Zhangsen, M. Xinyan, L. Yun, Z. Linjing, K. Feng [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2015. – Vol.13, Is.3. – P.465 – 476

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выбрать один правильный ответ

1. ПЕРВИЧНЫМ ГЕМОСТАЗОМ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) тромбоцитарно-сосудистый
- 2) коагуляционный
- 3) антикоагуляционный
- 4) фибринолиз
- 5) все перечисленное

2. ПЕРВИЧНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

- 1) антитромбин-III
- 2) протеин С
- 3) протеин S
- 4) гепарин
- 5) все перечисленные

3. СКЛЕИВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ МЕЖДУ СОБОЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- 1) фактор Виллебранда
- 2) VIII фактор
- 3) X фактор
- 4) фибриноген
- 5) все перечисленное

4. КЛЮЧЕВЫМ ФАКТОРОМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В КОАГУЛЯЦИОННОМ ГЕМОСТАЗЕ ПРИ ЛЮБОМ МЕХАНИЗМЕ АКТИВАЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) IIIa
- 2) XIIa
- 3) XIa
- 4) Xa
- 5) плазмин

5. КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗМЕНЕНИЕ КОНФОРМАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ:

- 1) АДФ (P2Y1)
- 2) TxA2-R
- 3) GP Ia/Ib
- 4) GP IIb/IIIa
- 5) всех перечисленных

6. ВНЕШНИЙ МЕХАНИЗМ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТА-ЗА ЗАПУСКАЕТСЯ:

- 1) контактной активацией субэндотелия
- 2) высвобождением тканевых фосфолипаз
- 3) переходом плазминогена в плазмин
- 4) дефицитом кровяных пластинок
- 5) всем перечисленным

7. ПЕРЕХОД ФИБРИН-ПОЛИМЕРА В ФИБРИН-МОНОМЕР ОБЕСПЕЧИВАЕТ БЕЛОК:

- 1) коллаген
- 2) протеин С
- 3) протеин S
- 4) плазмин
- 5) все перечисленные

8. КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ КАСКАДА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КОАГУЛЯЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА:

- 1) I
- 2) XII
- 3) XI
- 4) III
- 5) VII

9. ВНУТРЕННИЙ МЕХАНИЗМ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ЗАПУСКАЕТСЯ:

- 1) контактной активацией субэндотелия
- 2) высвобождением тканевых фосфолипаз
- 3) переходом плазминогена в плазмин
- 4) дефицитом кровяных пластинок
- 5) всем перечисленным

10. КОФАКТОРОМ АНТИТРОМБИНА-III ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) протеин С
- 2) протеин S
- 3) гепарин
- 4) плазмин
- 5) все перечисленное

11. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СО СКЛОННОСТЬЮ К ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ НАЗЫВАЮТСЯ:

- 1) гемофилия
- 2) тромбофилия
- 3) тромбастения
- 4) тромбоцитопатия
- 5) анемия

12. ЯТРОГЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ЛЕКАРСТВА:

- 1) ингибиторы фибринолиза
- 2) препараты эстрогенов
- 3) препараты витамина К
- 4) концентрат факторов протромбинового комплекса
- 5) все перечисленные

13. НАЛИЧИЕ АНОМАЛЬНЫХ ТРОМБОЦИТОВ С НАРУШЕНИЕМ ИХ ФУНКЦИЙ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия
- 2) тромбоцитопения

- 3) тромбофилия
- 4) гемофилия
- 5) анемия

14. ФАЗНОЕ НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопеническая пурпура
- 2) ДВС-синдром
- 3) болезнь Виллебранда
- 4) тромбастения Гланцманна
- 5) гемофилия

15. УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В ЕДИНИЦЕ ОБЪЕМА КРОВИ НИЖЕ НОРМЫ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия
- 2) тромбоцитопения
- 3) тромбофилия
- 4) гемофилия
- 5) анемия

16. ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ СПОСОБСТВЮЮТ:

- 1) повреждение сосуда
- 2) стаз крови
- 3) врожденный дефицит антитромбина-III
- 4) патология форменных элементов крови
- 5) все перечисленное

17. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ СВЯЗАН С:

- 1) блокадой GP IIb/IIIa – рецепторов тромбоцитов
- 2) ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов
- 3) ингибированием АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов
- 4) инактивацией плазменных факторов свертывания крови
- 5) стимуляцией циклооксигеназы тромбоцитов

18. ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА КЛОПИДОГРЕЛ НАПРАВЛЕНО НА:

- 1) адгезию тромбоцитов
- 2) агрегацию тромбоцитов
- 3) коагуляцию
- 4) проницаемость эндотелия
- 5) все перечисленное

19. В КАКОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ПРОЯВЛЯЕТ АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ:

- 1) 3–4 г
- 2) 750–1000 мг
- 3) 500–750 мг
- 4) 50–325 мг/сут
- 5) в любой из указанных

20. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ КАРДИОМАГНИЛ ПРЕДСТАВЛЯЕТ

СОБОЙ КОМБИНАЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:

- 1) ацетисалициловая кислота+магния сульфат
- 2) клопидогрел+ магния сульфат
- 3) ацетисалициловая кислота+магния гидроокись
- 4) клопидогрел+ магния гидроокись
- 5) клопидогрел+ ацетисалициловая кислота

21. ПРИ НАЗНАЧЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛЯ ПАЦИЕНТАМ-НОСИТЕЛЯМ «МЕДЛЕННОГО» АЛЛЕЛЯ CYP2C19 ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА:

- 1) повышается
- 2) снижается
- 3) не изменяется
- 4) повышается риск кровотечений
- 5) возможно все перечисленное

22. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИАГРЕГАНТОВ:

- 1) профилактика инфаркта миокарда
- 2) профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу
- 3) нестабильная стенокардия
- 4) нарушения периферического кровообращения
- 5) все перечисленные

23. АНТИКОАГУЛЯНТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) гепарин
- 2) варфарин
- 3) этамзилат
- 4) фенилин
- 5) все перечисленные

24. АНТИКОАГУЛЯНТ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) гепарин
- 2) стрептокиназа
- 3) дабигатран
- 4) варфарин
- 5) фондапаринукс

25. ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

- 1) варфарин
- 2) апиксабан
- 3) ривароксабан
- 4) дабигатран
- 5) все перечисленные

26. АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К ЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

- 1) коагулянты прямого действия
- 2) коагулянты непрямого действия
- 3) антикоагулянты непрямого действия
- 4) низкомолекулярные гепарины
- 5) ингибиторы фибринолиза

27. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕПАРИНА:

- 1) геморрагический синдром
- 2) аллергические реакции
- 3) рикошетные тромбозы
- 4) остеопороз
- 5) все перечисленные

28. ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕПАРИНОМ:

- 1) МНО
- 2) АЧТВ
- 3) количество эритроцитов в моче
- 4) уровень тромбоцитов крови
- 5) все перечисленные

29. АНТАГОНИСТ ВАРФАРИНА:

- 1) гепарин
- 2) бивалирудин
- 3) протамина сульфат
- 4) викасол
- 5) ривароксабан

30. АНТИДОТ ГЕПАРИНА:

- 1) гепарин
- 2) бивалирудин
- 3) протамина сульфат
- 4) викасол
- 5) фондапаринукс

31. ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ Ха ФАКТОРА:

- 1) апиксабан
- 2) ривароксабан
- 3) фондапаринукс
- 4) все перечисленные
- 5) ни один из перечисленных

32. КАКИЕ УТВЕРЖДЕНИЯ О ГЕПАРИНЕ ЯВЛЯЮТСЯ ПРАВИЛЬНЫМИ:

- 1) гепарин не проходит через плаценту и в молоко матери
- 2) действие гепарина зависит от содержания в крови антитромбина III
- 3) используется для профилактики тромбозов
- 4) при применении гепарина с глюкокортикоидами увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений
- 5) все перечисленные

33. ФИБРИНОЛИТИКИ:

- 1) стрептокиназа
- 2) альтеплаза
- 3) пулолаза
- 4) тенектеплаза
- 5) все перечисленные

34. ПОКАЗАНИЕ К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ:

- 1) ишемический инсульт
- 2) анемия
- 3) острый инфаркт миокарда
- 4) артериальная гипертония
- 5) сахарный диабет

35. ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИКОВ:

- 1) пероральный
- 2) подкожный
- 3) внутримышечный
- 4) внутривенный
- 5) все перечисленные

36. НАИБОЛЬШЕЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ ОБЛАДАЕТ ФИБРИНОЛИТИК:

- 1) стрептокиназа
- 2) проурокиназа
- 3) альтеплаза
- 4) тенектеплаза
- 5) пулолаза

37. ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ФИБРИНОЛИТИКОВ НАИБОЛЕЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА:

- 1) гепарин
- 2) варфарин
- 3) эноксапарин
- 4) ацетилсалициловая кислота
- 5) аминокaproновая кислота

38. ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФП:

- 1) шкала CHA₂DS₂-VASc
- 2) шкала HAS-BLED
- 3) шкала HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc
- 4) правильного ответа нет
- 5) все перечисленные

39. КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ У БОЛЬНОГО С ФП ДЛЯ ОБОСНОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) 1 балл
- 2) 2 балла
- 3) 3 балла
- 4) 4 балла
- 5) все перечисленные

40. ПРЕПАРАТ, СНИЖАЮЩИЙ АКТИВНОСТЬ Ха ФАКТОРА:

- 1) фондапаринукс
- 2) ривароксабан
- 3) апиксабан
- 4) правильного ответа нет
- 5) все ответы правильные

41. ФАКТОРЫ, ВЛИЮЩИЕ НА ВЫБОР НАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ
ВАРФАРИНА:

- 1) возраст
- 2) патология печени
- 3) риск кровотечений
- 4) одновременный прием АСК
- 5) все перечисленные

42. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ВАРФАРИНА:

- 1) АЧТВ
- 2) МНО
- 3) гемоглобин
- 4) АСАТ, АЛАТ
- 5) все перечисленные

43. ЧАСТОТА ПРИЕМА РИВАРОКСАБАНА (КСАРЕЛТО):

- 1) 1 раз в сутки
- 2) 2 раза в сутки
- 3) 3 раза в сутки
- 4) 4 раза в сутки
- 5) правильного ответа нет

44. ЧАСТОТА ПРИЕМА ДАБИГАТРАНА (ПРАДАКСА):

- 1) 1 раз в сутки
- 2) 2 раза в сутки
- 3) 3 раза в сутки
- 4) 4 раза в сутки
- 5) правильного ответа нет

45. АНТИКОАГУЛЯНТ С ДВОЙНЫМ ПУТЕМ ЭЛИМИНАЦИИ:

- 1) ривароксабан
- 2) дабигатрана этексилат
- 3) гепарин
- 4) фраксипарин
- 5) все перечисленные

46. ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) шкала CHA2DS2–VASc
- 2) шкала HAS-BLED
- 3) шкала HAS-BLED и CHA2DS2–VASc
- 4) правильного ответа нет
- 5) все перечисленные

47. ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЕМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ:

- 1) витамин К
- 2) свежезамороженная плазма
- 3) концентрат протромбинового комплекса (КоПК)
- 4) рекомбинантный ФСК VII
- 5) все ответы правильные

ПРАВИЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ

1. ПЕРВИЧНЫМ ГЕМОСТАЗОМ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) тромбоцитарно-сосудистый*
- 2) коагуляционный
- 3) антикоагуляционный
- 4) фибринолиз
- 5) все перечисленное

2. ПЕРВИЧНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

- 1) антитромбин-III
- 2) протеин С
- 3) протеин S
- 4) гепарин
- 5) все перечисленные*

3. СКЛЕИВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ МЕЖДУ СОБОЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- 1) фактор Виллебранда
- 2) VIII фактор
- 3) X фактор
- 4) фибриноген*
- 5) все перечисленное

4. КЛЮЧЕВЫМ ФАКТОРОМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В КОАГУЛЯЦИОННОМ ГЕМОСТАЗЕ ПРИ ЛЮБОМ МЕХАНИЗМЕ АКТИВАЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) IIIa
- 2) XIIa
- 3) XIa
- 4) Xa*
- 5) плазмин

5. КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗМЕНЕНИЕ КОНФОРМАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ:

- 1) АДФ (P2Y1)
- 2) TxA2-R

- 3) GP Ia/IIb
- 4) GP IIb/IIIa*
- 5) всех перечисленных

6. ВНЕШНИЙ МЕХАНИЗМ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТА-
ЗА ЗАПУСКАЕТСЯ:

- 1) контактной активацией субэндотелия
- 2) высвобождением тканевых фосфолипаз*
- 3) переходом плазминогена в плазмин
- 4) дефицитом кровяных пластинок
- 5) всем перечисленным

7. ПЕРЕХОД ФИБРИН-ПОЛИМЕРА В ФИБРИН-МОНОМЕР
ОБЕСПЕЧИВАЕТ БЕЛОК:

- 1) коллаген
- 2) протеин С
- 3) протеин S
- 4) плазмин*
- 5) все перечисленные

8. КОНЕЧНЫМ ЭТАПОМ КАСКАДА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ
РЕАКЦИЙ ПРИ КОАГУЛЯЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ОБРАЗОВАНИЕ АК-
ТИВИРОВАННОГО ФАКТОРА:

- 1) I*
- 2) XII
- 3) XI
- 4) III
- 5) VII

9. ВНУТРЕННИЙ МЕХАНИЗМ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМО-
СТАЗА ЗАПУСКАЕТСЯ:

- 1) контактной активацией субэндотелия*
- 2) высвобождением тканевых фосфолипаз
- 3) переходом плазминогена в плазмин
- 4) дефицитом кровяных пластинок
- 5) всем перечисленным

10. КОФАКТОРОМ АНТИТРОМБИНА-III ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) протеин С
- 2) протеин S
- 3) гепарин*
- 4) плазмин
- 5) все перечисленное

11. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА СО СКЛОННОСТЬЮ К ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ НАЗЫВАЮТСЯ:

- 1) гемофилия
- 2) тромбофилия*
- 3) тромбастения
- 4) тромбоцитопатия
- 5) анемия

12. ЯТРОГЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ МОГУТ ВЫЗЫВАТЬ ЛЕКАРСТВА:

- 1) ингибиторы фибринолиза
- 2) препараты эстрогенов
- 3) препараты витамина К
- 4) концентрат факторов протромбинового комплекса
- 5) все перечисленные*

13. НАЛИЧИЕ АНОМАЛЬНЫХ ТРОМБОЦИТОВ С НАРУШЕНИЕМ ИХ ФУНКЦИЙ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия*
- 2) тромбоцитопения
- 3) тромбофилия
- 4) гемофилия
- 5) анемия

14. ФАЗНОЕ НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопеническая пурпура
- 2) ДВС-синдром*

- 3) болезнь Виллебранда
- 4) тромбастения Гланцманна
- 5) гемофилия

15. УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В ЕДИНИЦЕ ОБЪЕМА КРОВИ НИЖЕ НОРМЫ НАЗЫВАЕТСЯ:

- 1) тромбоцитопатия
- 2) тромбоцитопения*
- 3) тромбофилия
- 4) гемофилия
- 5) анемия

16. ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ СПОСОБСТВУЮТ:

- 1) повреждение сосуда
- 2) стаз крови
- 3) врожденный дефицит антитромбина-III
- 4) патология форменных элементов крови
- 5) все перечисленное*

17. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ СВЯЗАН С:

- 1) блокадой GP IIb/IIIa – рецепторов тромбоцитов
- 2) ингибированием циклооксигеназы тромбоцитов*
- 3) ингибированием АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов
- 4) инактивацией плазменных факторов свертывания крови
- 5) стимуляцией циклооксигеназы тромбоцитов

18. ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА КЛОПИДОГРЕЛ НАПРАВЛЕНО НА:

- 1) адгезию тромбоцитов
- 2) агрегацию тромбоцитов*
- 3) коагуляцию
- 4) проницаемость эндотелия
- 5) все перечисленное

19. В КАКОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ПРОЯВЛЯЕТ АНТИАГРЕГАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ:

- 1) 3–4 г
- 2) 750–1000 мг
- 3) 500–750 мг
- 4) 50–325 мг/сут*
- 5) в любой из указанных

20. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ КАРДИОМАГНИЛ ПРЕДСТАВЛЯЕТ

СОБОЙ КОМБИНАЦИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:

- 1) ацетисалициловая кислота+магния сульфат
- 2) клопидогрел+ магния сульфат
- 3) ацетисалициловая кислота+магния гидроокись*
- 4) клопидогрел+ магния гидроокись
- 5) клопидогрел+ ацетисалициловая кислота

21. ПРИ НАЗНАЧЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛЯ ПАЦИЕНТАМ-НОСИТЕЛЯМ «МЕДЛЕННОГО» АЛЛЕЛЯ CYP2C19 ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА:

- 1) повышается
- 2) снижается*
- 3) не изменяется
- 4) повышается риск кровотечений
- 5) возможно все перечисленное

22. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИАГРЕГАНТОВ:

- 1) профилактика инфаркта миокарда
- 2) профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу
- 3) нестабильная стенокардия
- 4) нарушения периферического кровообращения
- 5) все перечисленные*

23. АНТИКОАГУЛЯНТ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) гепарин*
- 2) варфарин
- 3) этамзилат
- 4) фенилин
- 5) все перечисленные

24. АНТИКОАГУЛЯНТ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ:

- 1) гепарин
- 2) стрептокиназа
- 3) дабигатран
- 4) варфарин*
- 5) фондапаринукс

25. ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ:

- 1) варфарин
- 2) апиксабан
- 3) ривароксабан
- 4) дабигатран
- 5) все перечисленные*

26. АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К ЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

- 1) коагулянты прямого действия
- 2) коагулянты непрямого действия
- 3) антикоагулянты непрямого действия*
- 4) низкомолекулярные гепарины
- 5) ингибиторы фибринолиза

27. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕПАРИНА:

- 1) геморрагический синдром
- 2) аллергические реакции
- 3) рикошетные тромбозы
- 4) остеопороз
- 5) все перечисленные*

28. ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕПАРИНОМ:

- 1) МНО
- 2) АЧТВ*
- 3) количество эритроцитов в моче
- 4) уровень тромбоцитов крови
- 5) все перечисленные

29. АНТАГОНИСТ ВАРФАРИНА:

- 1) гепарин
- 2) бивалирудин
- 3) протамина сульфат
- 4) викасол*
- 5) ривароксабан

30. АНТИДОТ ГЕПАРИНА:

- 1) гепарин
- 2) бивалирудин
- 3) протамина сульфат*
- 4) викасол
- 5) фондапаринукс

31. ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ Ха ФАКТОРА:

- 1) аписабан
- 2) ривароксабан
- 3) фондапаринукс
- 4) все перечисленные*
- 5) ни один из перечисленных

32. КАКИЕ УТВЕРЖДЕНИЯ О ГЕПАРИНЕ ЯВЛЯЮТСЯ ПРАВИЛЬНЫМИ:

- 1) гепарин не проходит через плаценту и в молоко матери
- 2) действие гепарина зависит от содержания в крови антитромбина III
- 3) используется для профилактики тромбозов
- 4) при применении гепарина с глюкокортикоидами увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений
- 5) все перечисленные*

33. ФИБРИНОЛИТИКИ:

- 1) стрептокиназа
- 2) альтеплаза
- 3) пулолаза
- 4) тенектеплаза
- 5) все перечисленные*

34. ПОКАЗАНИЕ К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ:

- 1) ишемический инсульт
- 2) анемия
- 3) острый инфаркт миокарда*
- 4) артериальная гипертония
- 5) сахарный диабет

35. ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИКОВ:

- 1) пероральный
- 2) подкожный
- 3) внутримышечный
- 4) внутривенный*
- 5) все перечисленные

36. НАИБОЛЬШЕЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ ОБЛАДАЕТ ФИ-
БРИНОЛИТИК:

- 1) стрептокиназа*
- 2) проурокиназа
- 3) альтеплаза
- 4) тенектеплаза
- 5) пулолаза

37. ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ФИБРИНОЛИТИКОВ НАИБОЛЕЕ
ЦЕЛЕСООБРАЗНО ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА:

- 1) гепарин
- 2) варфарин
- 3) эноксапарин
- 4) ацетилсалициловая кислота
- 5) аминокaproновая кислота*

Выбрать один правильный ответ

38. ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФП:

- 1) шкала CHA2DS2-VASc*
- 2) шкала HAS-BLED
- 3) шкала HAS-BLED и CHA2DS2-VASc
- 4) правильного ответа нет
- 5) все перечисленные

39. КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ У БОЛЬНОГО С ФП ДЛЯ ОБОСНОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) 1 балл
- 2) 2 балла*
- 3) 3 балла
- 4) 4 балла
- 5) все перечисленные

40. ПРЕПАРАТ, СНИЖАЮЩИЙ АКТИВНОСТЬ Ха ФАКТОРА:

- 1) фондапаринукс
- 2) ривароксабан
- 3) апиксабан
- 4) правильного ответа нет
- 5) все ответы правильные*

41. ФАКТОРЫ, ВЛИЮЩИЕ НА ВЫБОР НАЧАЛЬНОЙ ДОЗЫ ВАРФАРИНА:

- 1) возраст
- 2) патология печени
- 3) риск кровотечений
- 4) одновременный прием АСК
- 5) все перечисленные*

42. ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ВАРФАРИНА:

- 1) АЧТВ
- 2) МНО*

- 3) гемоглобин
- 4) АСАТ, АЛАТ
- 5) все перечисленные

43. ЧАСТОТА ПРИЕМА РИВАРОКСАБАНА (КСАРЕЛТО):

- 1) 1 раз в сутки*
- 2) 2 раза в сутки
- 3) 3 раза в сутки
- 4) 4 раза в сутки
- 5) правильного ответа нет

44. ЧАСТОТА ПРИЕМА ДАБИГАТРАНА (ПРАДАКСА):

- 1) 1 раз в сутки
- 2) 2 раза в сутки*
- 3) 3 раза в сутки
- 4) 4 раза в сутки
- 5) правильного ответа нет

45. АНТИКОАГУЛЯНТ С ДВОЙНЫМ ПУТЕМ ЭЛИМИНАЦИИ:

- 1) ривароксабан*
- 2) дабигатрана этексилат
- 3) гепарин
- 4) фраксипарин
- 5) все перечисленные

46. ШКАЛА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ:

- 1) шкала CHA₂DS₂-VASc
- 2) шкала HAS-BLED*
- 3) шкала HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc
- 4) правильного ответа нет
- 5) все перечисленные

47. ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕНИЕМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ:

- 1) витамин К
- 2) свежемороженая плазма
- 3) концентрат протромбинового комплекса (КоПК)
- 4) рекомбинантный ФСК VII
- 5) все ответы правильные*

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Клиническая задача №1

Женщина 69 лет, длительно страдает ГБ, сахарным диабетом 2 типа и ожирением II ст. На фоне терапии иАПФ + диуретик достигнутые цифры АД

140/90 мм рт.ст. В связи с СД принимает метформин, на фоне чего HbA1c 6,7 %. ИБС, ОНМК, ХСН, ХПН в анамнезе нет. В течение последних 5 лет пароксизмально-персистирующая ФП. Антикоагулянты не принимает, потому что на фоне приема варфарина и присоединения к нему амиодарона был эпизод носового кровотечения. Результаты лабораторного исследования: АСАТ 25 мМоль/мл, АЛАТ 34 мМоль/л, креатинин 80 мкмоль/л.

Вопросы:

- 1 Оцените риск тромбозмболических осложнений (баллы).
- 2 Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
- 3 Предложите рекомендации по фармакотерапии.

Клиническая задача №2

Женщина 74 лет, страдает ревматизмом с поражением митрального и аортального клапанов с 32 лет, с возраста 38 лет – постоянная форма ФП. Около 20 лет назад выполнено протезирование митрального клапана металлическим протезом, с этого времени принимает варфарин в дозе 5 мг 1р/сут. Последние МНО 2,2–2, 4.

Вопросы:

- 1 Оцените риск тромбозмболических осложнений (баллы).
- 2 Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
- 3 Предложите рекомендации по фармакотерапии.

Клиническая задача №3

Мужчина 72 лет, страдает ИБС, 7 лет назад перенес ИМ, в том же году – стентирование ПНА, в последующем приступов стенокардии не было. АД 164/102 мм рт.ст., КК 38 мл/мин. По данным Эхо-КГ ФВ = 39 %. В течение последних 2 лет персистирующая ФП, постоянно принимает кардиомагнил 75 мг.

Вопросы:

- 1 Оцените риск тромбоэмболических осложнений (баллы).
- 2 Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
- 3 Предложите рекомендации по фармакотерапии.

Клиническая задача №4

Мужчина 64 лет, перенес кардиоэмболический инсульт 4 года назад на фоне персистирующей ФП. Атеросклероз артерий нижних конечностей до 40 %. Двигательная активность ограничена из-за правостороннего гемипареза. АД 134/82 мм рт. ст. Возможности контроля МНО нет. Неврологом назначены тромбо АСС 50 мг и курантил 75 мг.

Вопросы:

- 1 Оцените риск тромбоэмболических осложнений (баллы).
- 2 Рассчитайте риск кровотечений (баллы).
- 3 Предложите рекомендации по фармакотерапии.

ОТВЕТЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Клиническая задача №1

1. Риск тромбозмболических осложнений у больной высокий – общая сумма баллов 4 (артериальная гипертензия – 1 балл, сахарный диабет – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл, женский пол – 1 балл).

2. Риск кровотечений умеренный – общая сумма баллов 2 (кровотечение в анамнезе – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл). У больной фармакотерапия артериальной гипертензии на фоне приема иАПФ + диуретик позволила достигнуть цифры АД 140/90 мм.рт.ст., что является результатом модификации факторов риска и не учитывается в расчете по шкале HAS-BLED.

3. По шкале CHA₂DS₂-VASc у больной общее количество баллов = 4, поэтому необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты). Выбор препарата зависит от предпочтений пациента, возможности регулярного лабораторного контроля

(мониторирование МНО) и стоимости терапии.

Клиническая задача №2

1. Риск тромбозмболических осложнений высокий – у больной выполнено протезирование митрального клапана металлическим протезом, постоянная форма ФП.

2. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED низкий – 1 балл (возраст > 65 лет – 1 балл).

3. Антикоагулянтная терапия в данной клинической ситуации необходима, должна проводиться только антагонистами витамина К (варфарин), целевые показатели МНО зависят от тромбогенности протеза и факторов риска тромбозмболических осложнений. Учитывая наличие у больной протеза митрального клапана, постоянной формы ФП, риск тромбогенности высокий, целевые показатели МНО должны быть 3,5–4, однако данные последнего лабораторного контроля МНО 2,2–2, 4. У больной необходима коррекция дозы варфарина с увеличением на ½ табл. и контролем МНО через 2 дня.

Клиническая задача №3

1. Риск тромбоэмболических осложнений у больного высокий – общая сумма баллов 4 (хроническая сердечная недостаточность – 1 балл, артериальная гипертензия – 1 балл, инфаркт миокарда в анамнезе – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл)

2. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED умеренный – общая сумма баллов 4 (артериальная гипертензия – 1 балл, нарушение функции почек – 1 балл, возраст > 65 лет – 1 балл, прием НПВС – 1 балл). По шкале CHA₂DS₂-VASc общее количество баллов = 4, больному необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты). Риск кровотечений также высокий (общее количество баллов = 4), выбор в пользу новых пероральных антикоагулянтов, у которых при учете совокупной частоты крупных кровотечений безопасность дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана сравнима с варфарином, а апиксабана и дабигатрана этексилата (110 мг 2 раза в день) имеет преимущество перед варфарином.

Клиническая задача №4

1. Риск тромбоэмболических осложнений у больного высокий – общая сумма баллов 3 (инсульт в анамнезе – 2 балла, атеросклероз сосудов – 1 балл).

2. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED умеренный – общая сумма баллов 2 (инсульт в анамнезе – 1 балл, прием НПВС – 1 балл).

3. По шкале CHA₂DS₂-VASc у больного общее количество баллов = 3, поэтому необходима антикоагулянтная терапия (антагонисты витамина К или новые пероральные антикоагулянты). Выбор препарата зависит от возможности регулярного лабораторного контроля (мониторирование МНО). В данной клинической ситуации мониторирование показателей МНО затруднено, поэтому рекомендовано назначение пероральных антикоагулянтов (ривароксабан по 20 мг 1 раз в день).

ПРИЛОЖЕНИЕ

Стандартный алгоритм дозирования варфарина

Дозирование варфарина в зависимости от показателя МНО

МНО	Что делать	Следующий анализ на МНО
<1,50	2 дня в неделю увеличить дозу на 1 таблетку (остальные дни принимать прежнюю дозу)	Через неделю
1,50–1,99	Увеличить <i>недельную*</i> дозу на 1 таблетку	Через неделю
2,00–3,00	Доза без изменений	Через 2 недели, затем можно раз в 1–2 месяца
3,01–3,50	Уменьшить <i>недельную*</i> дозу на 1 таблетку	Через неделю
3,51–4,50	Уменьшить суточную дозу на 1 таблетку	Через 3 дня
4,51–6,00	Уменьшить суточную дозу на 1 таблетку	На следующий день
>6,0	Прекратить прием варфарина и срочно связаться с врачом	—

Рисунок 1. Дозирование варфарина по уровню МНО

Госпитальная шкала психического состояния (HADS)

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)		Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)	
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе	0 - все время 1 - часто 2 - время от времени, иногда 3 - совсем не испытываю	1. То, что приносит мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться	0 - определенно это так, и страх очень велик 1 - да, это так, но страх не очень велик 2 - иногда, но это меня не беспокоит 3 - совсем не испытываю	2. Я способен расслабиться и увидеть в том или ином событии смешное	0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	0 - постоянно 1 - большую часть времени 2 - время от времени и не так часто 3 - только иногда	3. Я испытываю бодрость	0 - практически все время 1 - часто 2 - иногда 3 - совсем не испытываю
4. Я легко могу прийти и расслабиться	0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу	4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	0 - практически все время 1 - часто 2 - иногда 3 - совсем нет
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто	5. Я не слежу за своей внешностью	0 - определенно, это так 1 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 2 - момент быть, а стал меньше уделять этому времени 3 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться	0 - определенно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 2 - иногда 3 - совсем не испытываю	6. Я считаю, что мои дела (задания, улучшения) могут принести мне чувство удовлетворения	0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю
7. У меня бывает внезапное чувство паники	0 - довольно часто 1 - не так уж часто 2 - иногда 3 - совсем не бывает	7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко
Количество баллов здесь _____		Количество баллов здесь _____	
0-7 баллов → «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)			
8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»			
11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»			

Например: по шкале тревоги (слева) получилось 11 баллов, по шкале депрессии (справа) – 3 балла

Можно сделать вывод, что имеет место клинически выраженная тревога, а уровень депрессии находится в пределах нормы

Или: по шкале тревоги получилось 15 баллов, по шкале депрессии – 9 баллов

Можно сделать вывод о том, что имеет место клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия

Или: по шкале тревоги получилось 6 баллов, по шкале депрессии – 1 балл

Можно сделать вывод о том, что уровни и тревоги, и депрессии находятся в пределах нормы

Учебное издание

Бажан Анастасия Сергеевна
Воробьева Надежда Александровна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К
И ОСОБЕННОСТИ ПРОДЛЕННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Учебное пособие

Издано в авторской редакции
Компьютерная верстка *О.М. Баженовой*

Подписано в печать 11.12.2024.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 5,6. Уч.-изд. л. 3,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 2743

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@nsmu.ru

