

**ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ В КГБУЗ АККД**

Раздел	Стр.
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС	2
Антитромботическая терапия у пациентов с тромбированной аневризмой ЛЖ в зависимости от метода реперфузионной терапии и риска геморрагических осложнений	2
Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС и искусственными клапанами сердца	3
Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий	4
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧКВ	5
Ведение пациентов на ДАТТ, направляемых на плановое некардиальное хирургическое вмешательство	8
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБХОДИМОСТЬЮ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ СТЕНТИРОВАНИЮ НА ФОНЕ СТАБИЛЬНОЙ ИБС	10
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	12
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЭЛА	19
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ	26
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	30
ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАНОВОЙ КАРДИОВЕРСИИ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В АККД	36
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ	41
Гепарин	41
Варфарин	43
Особенности применения дезагрегантов и витамин К независимых пероральных антикоагулянтов	48
Лечение гипокоагуляции, индуцированной приемом АВК	46
ПОРЯДОК ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПОАК (НОАК)	51

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС

Общие подходы

1. В большинстве случаев при ОКС двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) назначается на срок до 12 месяцев.
 2. В ситуациях связанных с высоким риском тромбоэмболических осложнений* рекомендована тройная антитромботическая терапия (аспирин + клопидогрел + антикоагулянт) длительность которой зависит от риска тромботических и геморрагических осложнений, тактики ведения пациента (консервативная терапия или ЧКВ), но в большинстве случаев должна быть ограничена минимальными сроками (от 1 недели до 1-го месяца) IC или двойная терапия (клопидогрел + антикоагулянт), максимальной длительностью до 12 месяцев.
 3. Целевое МНО при приеме варфарина на период тройной антитромботической терапии - 2-2,5.
 4. Тикагрелор и прасугрел в составе тройной антитромботической терапии не рекомендованы. В отдельных случаях при ОКС с ФП допускается назначение двойной антитромботической терапии с использованием ОАК в сочетании с тикагрелором или празугрелем, как альтернатива тройной антитромботической терапии (АСК+клопи+ОАК) у больных с умеренным или высоким риском тромбоза стента.
 5. При тромбированной аневризме, наличии искусственных клапанов сердца антикоагулянт выбора - варфарин, при фибрилляции предсердий, венозных тромбоэмболических состояниях - ПОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).
 6. Всем пациентам до назначения тройной антитромботической терапии рассчитывается риск тромботических и геморрагических осложнений по шкалам CHADS2 VASC и HAS-BLEED, CRUSADE.
 7. Пациентам, принимающим тройную антитромботическую терапию на весь период ее приема рекомендовано назначение ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол).
 8. Через 1 год у пациентов при необходимости продолжить прием антикоагулянтов рекомендована отмена дезагрегантов и монотерапия антикоагулянтами.
- * Факторы высокого риска:
- Постинфарктные тромбированные аневризмы
 - Фибрилляция (трепетание) предсердий
 - Искусственные клапаны сердца
 - Рецидивирующие венозные тромбоэмболические синдромы.

**Антитромботическая терапия у пациентов с тромбированной аневризмой ЛЖ при ИМ
в зависимости от метода реперфузионной терапии и риска геморрагических осложнений
(из антикоагулянтов рекомендован варфарин)**

ЧКВ	ТЛТ без ЧКВ Консервативная терапия
ЧКВ КА и низкий риск геморрагических осложнений (HAS-BLEED ≤3): Длительность «тройной» АТТ 1 месяц (МНО 2-2,5), затем рекомендована отмена аспирина, продолжить прием клопидогрел 75 мг + варфарин (МНО 2-3) до	Клопидогрел 75 мг + варфарин (МНО 2-3) до 6-ти месяцев, затем тактика определяется по результатам Эхо-КГ, при лизировании тромба - отмена варфарина, продолжить терапию аспирин + клопидогрел 75 мг до 12 месяцев, при высоком

6-ти месяцев, выполнить ЭХО-КГ, при лизировании тромба продолжить двойную АТТ (аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг) до 12 месяцев ЧКВ КА и высокий риск геморрагических осложнений по шкалам HAS-BLEED и CRUSADE: Длительность «тройной» АТТ терапии от 1 недели до 1 месяца (в зависимости от риска тромбоза стента), затем продолжить терапию клопидогрел 75 мг + варфарин (МНО 2-3) до 6-ти месяцев, дальнейшая тактика определяется по результатам ЭХО-КГ, при отсутствии показаний* для продолжения антикоагулянтной терапии отмена варфарина, продолжить терапию клопидогрел 75 мг+ аспирин 75-100 мг	риске геморрагических осложнений по шкалам HAS-BLEED и CRUSADE после отмены варфарина продолжить монотерапию клопидогрелом в дозе 75 мг до 12 месяцев
---	---

*Абсолютным показанием для назначения антикоагулянтов являются:

- мобильный (флотирующий) свободный участок
- большие размеры (2-3 см) тромба
- выраженная протрузия (выпячивание) тромба в полость ЛЖ
- неоднородность структуры, фрагментация.

Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС и искусственными клапанами сердца

Искусственные клапаны сердца и ЧКВ	Независимо от типа стента тройная АТТ (аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг + варфарин (МНО > 2-2,5) рекомендована минимум до 1 месяца, затем рекомендована отмена одного из дезагрегантов (аспирин), продолжение терапии (клопидогрел 75 мг + варфарин) до 12 месяцев с последующим переходом на монотерапию варфарином.	ПОАК не рекомендованы
Искусственные клапаны сердца и консервативная тактика ведения при ОКС	Возможна стартовая терапия аспирин 75 мг + варфарин (МНО 2,5-3*) до 12 месяцев с последующим переходом на монотерапию варфарином. *Целевое МНО определяется типом протеза и его позицией	ПОАК не рекомендованы

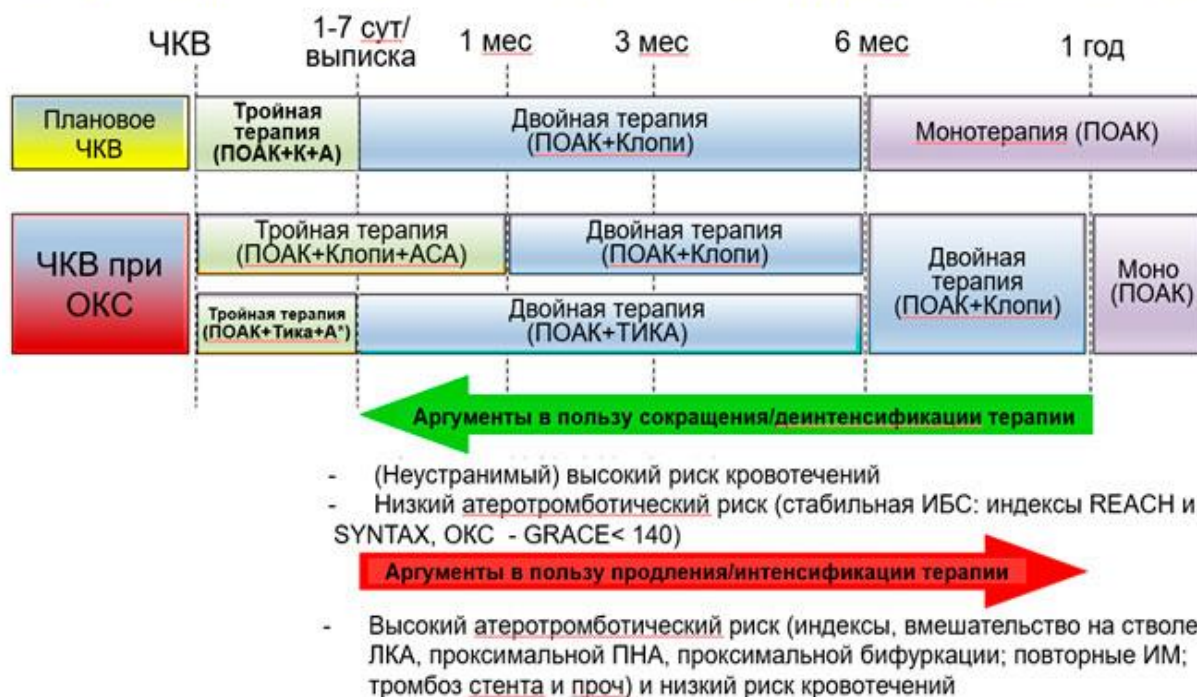
Антитромботическая терапия у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

Нозология	Антитромбоцитарные препараты	НФГ/НМГ	Варфарин (при невозможности назначения ПОАК)	Пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан)
Фибрилляция (трепетание) предсердий (CHADS-VASC ≥ 2 у мужчин, ≥ 3 у женщин, HAS- BLED ≤ 3) и ЧКВ (независимо от типа стента)	Аспирин 75-100 мг + клопидогрел 75 мг	До назначения ПОАК	Целевое МНО (2-2,5) в комбинации с дезагрегантами	Дабигатран: 1) В составе двойной терапии 150 мг 2 раза в день. 2) 110 мг 2 раза в случаях: • «тройной» терапии • возрасте ≥ 80 лет • у пациентов с высоким риском кровотечения в составе двойной терапии NB! Противопоказан при КК ≤30 мл/мин. Ривароксабан: 1) В составе двойной терапии - 20 мг 1 раз в день. 2) В составе двойной терапии 15 мг 1 раз в день у пациентов с высоким риском кровотечения, а также - в составе тройной терапии. 3) В составе двойной и тройной терапии 10 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. Апиксабан: 5 мг 2 раза в день (предпочтительная доза), или 2,5 мг 2 раза в день при наличии 2-х из 3-х факторов: возраст > 80 лет, вес < 60 кг, креатинин > 133 мкмоль/л).
	Тройная АТТ (аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг +антикоагулянт (до 7 дней парентеральный) рекомендована от 7 дней до 1 месяца*, затем - отмена одного из дезагрегантов (аспирин), продолжение ДАТТ (клопидогрел + антикоагулянт) до 12 месяцев *Продление тройной антитромботической терапии наиболее рекомендовано у пациентов с факторами высокого риска тромбоза стента: - тромбоз стента в анамнезе - стентирование единственной оставшейся артерии -диффузное многососудистое поражение КА у пациентов с СД -СКФ ≤ 60мл/ мин -одновременная имплантация ≥ 3 х и более стентов -бифуркационное стентирование с установкой 2-х или более стентов - участок стентирования 60 мм и более - ИМпST в анамнезе			
Фибрилляция (трепетание) предсердий (CHADS-VASC score ≥ 2 у мужчин, ≥ 3 у женщин, HAS- BLED ≥ 3) и ЧКВ (независимо от типа стента)	Тройная АТТ (аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг +антикоагулянт рекомендована на срок до 7 дней (у пациентов с факторами высокого риска тромбоза стента* рассмотреть продление до 1 месяца), затем - отмена одного из дезагрегантов (аспирин), продолжение ДАТТ (клопидогрел + антикоагулянт) до 12 месяцев.			
Фибрилляция (трепетание) предсердий (CHADS-VASC score ≥ 2 у мужчин или ≥ 3-х у женщин - ТЛТ или	Возможна стартовая терапия аспирин 75 мг + антикоагулянт до 12 месяцев			

консервативная тактика ведения ОКС		
---------------------------------------	--	--

Рис.1.

ЧКВ у пациентов с ФП: рекомендации EHRA 2021



АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС, ПОДВЕРГШИХСЯ ЧКВ

Общие рекомендации

1. Длительность ДАТТ индивидуальна и зависит от соотношения риска ишемических и геморрагических осложнений.
2. Выбранный срок приема ДАТТ должен периодически переоцениваться в течение всего времени комбинированной антитромбоцитарной терапии.
3. Тип имплантированного стента сам по себе не должен влиять на длительность ДАТТ.
4. Назначение ингибиторов протонной помпы целесообразно для всех пациентов, принимающих ДАТТ, и не должно ограничиваться только больными с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений.

Предварительная антитромбоцитарная терапия		
Клопидогрел 600мг, как только известна анатомия коронарных артерий и принято решение выполнять ЧКВ, желательно за 2 часа до вмешательства.	I	A
Если высока вероятность выраженного поражения артерий при ИБС, может быть рассмотрено предварительное лечение клопидогрелем	IIb	C

(перед КГ).		
У пациентов с поддерживающей дозой клопидогрела 75мг новая нагрузочная доза 600мг может рассматриваться, как только принято решение выполнять ЧКВ.	IIb	C
У отдельных групп пациентов может быть рассмотрено назначение других антиагрегантов P2Y12 (празугрел, тикагрелор) в ситуации высокого риска (т.н. ЧКВ высокого риска при поражении ствола ЛКА и при хронических окклюзиях) и при тромбозах стентов в анамнезе на фоне приема клопидогрела	IIb	C
АСК показана перед плановым стентированием. Если пациент не получал ранее, то нагрузочная доза 150-300мг.	I	C
АСК показана всем пациентам в дозе 75-100мг ежедневно	I	A
Антитромбоцитарная терапия во время ЧКВ		
Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов должны быть использованы только при «терапии спасения»	IIa	C
Антикоагулянтная терапия во время ЧКВ		
Нефракционированный гепарин 70-100 Ед/кг	I	B
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс с последующим 1,75 мг/кг/час в течение до 4 часов после процедуры) в случае гепарин-индуцированной тромбоцитопении.	I	C
Бивалирудин (0,75 мг/ кг болюс с последующим 1,75 мг/кг/ час в течение процедуры) у пациентов с высоким риском кровотечения.	IIa	B
Эноксапарин в/в 0,5мг/кг	IIa	B
Антитромбоцитарная терапия у пациентов, перенесших стентирование		
Продолжительность двойной АТТ 75мг клопидогрела и 75-100мг АСК в течение 6 месяцев после планового ЧКВ, независимо от типа стента.	I	A
Для пациентов со стабильной ИБС с высоким риском кровотечений (например, сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT≥25 баллов) следует рассмотреть ДАТТ на 3 месяца.	IIa	B
Для пациентов, перенесших баллонную ангиопластику с использованием баллона с лекарственным покрытием, продолжительность ДАТТ 6 месяцев	IIa	B
При имплантации саморассасывающегося внутрисосудистого каркаса период ДАТТ минимум 12 месяцев.	IIa	C
Пациентам со стабильной ИБС, получавшим ДАТТ без геморрагических осложнений, с низким геморрагическим риском и высоким ишемическим риском, может быть рассмотрено продление ДАТТ более 6 месяцев, но на срок не более 30 месяцев.	IIb	A
У пациентов со стабильной ИБС, у которых 3х-месячный курс ДАТТ вызывает опасения с позиции безопасности, рассмотреть возможность проведения ДАТТ в течение 1 месяца	IIb	C
Тикагрелор или празугрел в дополнение к аспирину вместо клопидогрела рекомендован у больных стабильной ИБС и выполненным ЧКВ с учётом риска ишемии* (например, высоким баллом по SYNTAX, предшествующим тромбозом стентов, локализации и числа стентов).	IIb	C
Дополнительное переключение между пероральными ингибиторами P2Y12 может быть рассмотрено в случае развития нежелательных	IIb	C

явлений/непереносимости в соответствии с предложенными алгоритмами Рис. 2.

Рис. 2.



*Факторы риска ишемических осложнений, связанные с особенностями атеросклеротического поражения коронарных артерий и выполненного ЧКВ:

1. В анамнезе - тромбоз стента на фоне адекватной антитромботической терапии.
2. Стентирование единственной проходимой коронарной артерии.
3. Диффузное многососудистое поражение коронарного русла (особенно при сопутствующем сахарном диабете).
4. Хроническая болезнь почек (со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин).
5. Имплантация трех и более стентов.
6. Вмешательство на трех и более стенозах.
7. Бифуркационное стентирование с имплантацией двух стентов.
8. Общая протяженность всех имплантированных стентов > 60 мм.
9. Вмешательство на артерии с хронической окклюзией.

Ведение пациентов на ДАТТ, направляемых на плановое некардиальное хирургическое вмешательство

Ведение пациентов на ДАТТ, которых направляют на хирургическое вмешательство, предполагает рассмотрение:

- 1) риска тромбоза стента (особенно, если ДАТТ необходимо прервать);
- 2) последствий задержки хирургического вмешательства;
- 3) повышенный риск внутри- и перипроцедуральных кровотечений и возможные последствия таких кровотечений при продолжении ДАТТ.

Учитывая сложность этих соображений, для определения риска кровотечения и тромбоза у пациента и выбора наилучшей стратегии лечения необходим междисциплинарный подход, включающий интервенционных кардиологов, кардиологов, анестезиологов, гематологов и хирургов.

Хирургические вмешательства можно разделить на группы низкого, среднего и высокого риска, с ориентировочной частотой кардиальных событий (сердечной смерти или ИМ) в течение 30 дней <1%, 1-5% и > 5% соответственно.

При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения следует прилагать все усилия, чтобы не прерывать ДАТТ периоперационно. При хирургических вмешательствах с умеренным риском кровотечений, должен быть продолжен прием аспирина, в то время как терапию ингибитором P2Y₁₂ следует прекратить, если это возможно. Более сложным является принятие решений среди пациентов на ДАТТ, которые подвергаются высокому риску кровотечений некардиальных операций, включая сосудистые реконструкции, сложные висцеральные процедуры, нейрохирургию и трансбронхиальные операции.

В этих случаях особое внимание следует уделять своевременной отмене терапии ингибитором P2Y₁₂, чтобы свести к минимуму период без терапии до хирургического вмешательства.

Для снижения риска кровотечения и переливания крови рекомендуется отложить плановую некардиальную операцию до завершения полного курса ДАТТ.

В большинстве клинических ситуаций, аспирин обеспечивает преимущество, которое перевешивает риск кровотечения, и его прием должен быть продолжен, возможные исключения из этой рекомендации включают внутричерепные процедуры, трансуретральную простатэктомию, внутриглазные процедуры и операции с чрезвычайно высоким уровнем кровотечения.

Более высокий риск ишемических событий в случае несердечной хирургии имеется после имплантации покрытых стентов (DES) первого поколения и более высокий риск больших кардиальных событий, если некардиальное кардиохирургическое вмешательство происходит в течение первых недель после имплантации стентов. По сравнению с DES первого поколения, в настоящее время используемые DES нового поколения связаны с более низким риском тромбоза стента и, по-видимому, требуют более короткой минимальной продолжительности ДАТТ (по данным регистров риск, связанный с хирургическим вмешательством у пациентов, получающих лечение DES-PCI, достигает стабильного уровня через 3-6 месяцев.).

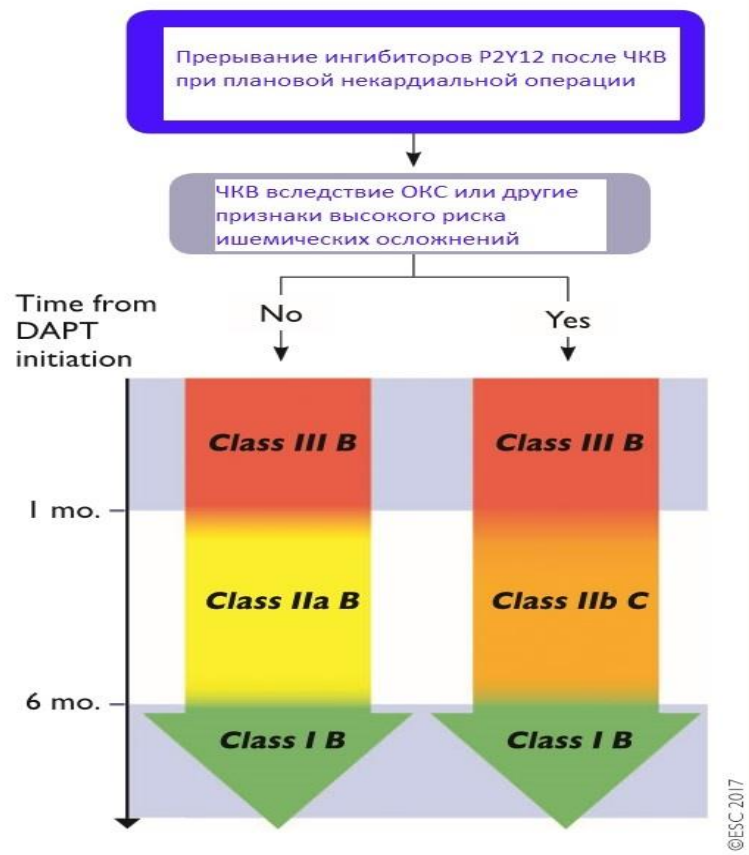
Кроме того, хирургическое вмешательство само по себе, независимо от сроков прекращения ДАТТ, связано с провоспалительным и протромботическим эффектами, что повышает риск коронарного тромбоза как на уровне стентированного сосудистого сегмента, так и по всей коронарной сосудистой сети. Поэтому у пациентов, подвергающихся некардиальной хирургии после недавнего ОКС или имплантации стента, преимущества ранней хирургии для конкретной патологии (например, злокачественные опухоли или восстановление сосудистой аневризмы) должны быть сбалансированы с риском сердечно-сосудистых событий, и стратегия должна обсуждаться междисциплинарной командой.

Таким образом, ДАТТ в течение минимум 1 месяца должна быть рассмотрена, независимо от типа имплантированного стента (например, BMS или DES нового поколения), в случаях, когда операция не может быть отложена на более длительный период; однако, такие хирургические

процедуры должны проводиться в больницах, где лаборатории катетеризации доступны 24/7, чтобы немедленно лечить пациентов в случае периперационных тромботических событий. У пациентов с высоким ишемическим риском вследствие перенесенного ОКС или сложной процедуры коронарной реваскуляризации отсрочка операции до 6 месяцев после индексной ОКС или ЧКВ может быть разумной в качестве дополнительной гарантии для минимизации риска перихирургического инфаркта миокарда, если риски дальнейшей задержки операции приемлемы.

Если терапия ингибитором P2Y12 была прекращена до хирургического вмешательства, терапию следует возобновить как можно скорее (в течение 48 часов), учитывая существенную тромботическую опасность, связанную с отсутствием ингибирования тромбоцитов на ранних стадиях после операции у пациентов с недавней имплантацией стента и/или эпизодом ОКС. Время возобновления ингибиторов P2Y12 после операции должно быть в конечном счете определено в ходе междисциплинарного обсуждения перед операцией и отражено в истории болезни пациента.

Рекомендуется продолжить прием аспирина периперационно, если позволяет геморрагический риск, и возобновить прием ДАТТ после операции как можно раньше.	I	B
Плановая операция, требующая отмены ингибиторов P2Y12, может быть рассмотрена через 1 месяц после имплантации коронарного стента, независимо от типа стента, если прием аспирина может быть продолжен на всем протяжении периперационного периода.	IIA	B
Отмена ингибиторов P2Y12 может быть рассмотрена минимум за 3 дня до операции для Тикагрелора, минимум за 5 дней для Клопидогрела и минимум за 7 дней для Празугрела	IIA	B
Предоперационная оценка пациентов с показаниями для ДАТТ должна быть проведена мультидисциплинарной командой экспертов	IIA	C
У пациентов с недавним инфарктом миокарда или другими признаками высокого ишемического риска, требующих приема ДАТТ, плановое оперативное вмешательство должно быть отложено на срок до 6 месяцев	IIB	C
Если оба антитромбоцитарных препарата должны быть отменены в периперационном периоде, должна быть рассмотрена терапия «моста» с использованием внутривенных антитромбоцитарных средств, особенно если операция должна быть выполнена в течение 1 месяца после имплантации стента	IIB	C
Не рекомендуется отмена ДАТТ у пациентов, нуждающихся в плановом хирургическом вмешательстве, в течение 1 месяца лечения Рис.3.	III	B



АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБХОДИМОСТЬЮ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ (пациенты с ФП и риском CHA2-DS2-VASc ≥ 2 баллов у женщин и ≥ 1 балла у мужчин, лица с механическими клапанами сердца, недавним (до 6 месяцев) или рецидивирующим венозным тромбозом и ТЭЛА), ПОДВЕРГШИХСЯ СТЕНТИРОВАНИЮ НА ФОНЕ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

Общие рекомендации

1. Многие аспекты использования комбинированной антитромботической терапии после ЧКВ остаются невыясненными. Решение должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей конкретного больного, в зависимости от соотношения риска ишемических и геморрагических осложнений.
2. Выбранный срок приема ДАТТ должен периодически переоцениваться в течение всего времени комбинированной антитромботической терапии.
3. Тип имплантированного стента сам по себе не должен влиять на длительность ДАТТ.
4. Предпочтительным антитромбоцитарным препаратом при сочетании с антикоагулянтом является ингибитор P2Y12 рецепторов. Продолжительность терапии им не должна превышать 6 месяцев после ЧКВ при стабильной ИБС.
5. Совместное применение ДАТТ и оральное антикоагулянта повышает риск кровотечений в 2-3 раза. При использовании тройной терапии ее назначение рекомендовано на максимально короткий период времени и только у пациентов с высоким риском атеротромботических событий.
6. Оценивать риск ишемических и геморрагических осложнений с использованием валидизированных шкал с акцентом на модифицируемые факторы риска (например, для оценки риска кровотечений у пациентов с ФП рекомендовано использовать шкалы HAS-BLED, ишемических – CHA2-DS2-VASc).

7. Срок тройной антитромботической терапии, включающей аспирин, клопидогрел и пероральный антикоагулянт после ЧКВ при стабильной ИБС составляет 1-7 суток (т.е. должна быть сокращена до двойной к моменту выписки) в зависимости от риска тромботических осложнений. Одним из факторов, влияющим на принятие решения о продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии, является характеристика выполненного вмешательства. Так, наибольший риск тромботических событий имеют пациенты с бифуркационным поражением, тромбозами стента в анамнезе, вмешательстве на стволе ЛКА.
8. Двойная терапия, включающая ОАК и клопидогрел, продолжается в течение 6 месяцев после ЧКВ, с последующим переходом на монотерапию оральным антикоагулянтом. У пациентов, имеющих высокий риск кровотечений, отмена антитромбоцитарного препарата возможна через 3 месяца при стабильной ишемической болезни сердца с переходом на монотерапию оральным анти-коагулянтом.
9. При назначении антикоагулянтной терапии предпочтение следует отдавать прямым антикоагулянтам – не антагонистам витамина К (ПОАК).
10. В случае наличия показаний к одновременному приему АВК с аспирином и/или клопидогрелом следует тщательно регулировать дозу препарата с тем, чтобы поддерживать МНО в нижней части целевого диапазона 2,0-2,5, а время пребывания МНО в целевом диапазоне составляло более 65-70%. Таким пациентам рекомендован более частый контроль МНО.
11. В случае наличия показаний к одновременному приему ПОАК с аспирином и/или клопидогрелом, следует использовать ПОАК в дозах, одобренных для профилактики инсульта (Дабигатран следует использовать в дозе 150 мг 2 раза в день; ривароксабан в дозе 20 мг, а у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин – 15 мг; апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, а у лиц, имеющих, по крайней мере, 2 из трех нижеперечисленных признаков (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, клиренс креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) – 2,5 мг 2 раза в день). Если используется ривароксабан и обеспокоенность риском кровотечений перевешивает опасения тромбоза стента, то использовать ривароксабан 15мг в составе двойной и тройной АТТ (у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин – 15 мг), дабигатран - в дозе 110мг* 2 раза.
12. При венозных тромбозэмболических событиях, если антикоагулянт рекомендован на ограниченный период времени, длительность и интенсивность антитромбоцитарной терапии должна соответствовать действующим рекомендациям.
13. Использовать АСК необходимо в минимально эффективной дозе (≤ 100 мг).
14. Рутинно использовать ингибиторы протонной помпы. При переходе на терапию только антикоагулянтом и при отсутствии других показаний следует отменить ингибитор протонной помпы.
15. При наличии показаний для плановой ЧКВ (ХИБС) у пациентов, принимающих ПОАК, их прием должен быть прекращен не менее, чем за сутки до вмешательства (последняя доза ≥ 24 часов). Рестарт ПОАК (в комбинации с дезагрегантами) производится после прекращения парентеральной антикоагуляции.

Антитромботическая терапия у пациентов с необходимостью приема оральных антикоагулянтов, подвергшихся стентированию на фоне стабильной ИБС (см.Рис.1.)

Риск	Клиническая ситуация	Рекомендации
Преобладает геморрагический риск (HAS-BLED ≥ 3)	Стабильная ИБС	Терапия ОАК + аспирин 75-100мг + клопидогрел 75мг 1-7 дней. До 3-6 месяцев: ОАК + клопидогрел 75мг. Пожизненно: ОАК

Преобладает ишемический риск	Стабильная ИБС	До 7 дней: тройная терапия ОАК + аспирин 75-100мг + клопидогрел 75мг До 6 месяцев: ОАК + клопидогрел 75мг (как альтернатива АСК 75-100мг/сут) Пожизненно: ОАК
------------------------------	----------------	---

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Принятие решения об анти тромботической терапии и выбор препарата должен осуществляться на основании оценки абсолютного риска инсульта/тромбоэмболии с одной стороны и риска кровотечений с другой (оценка соотношения пользы и риска) у каждого конкретного больного.

Риск развития инсульта:

Шкала риска развития инсульта или системной эмболии CHA₂DS₂-VAS_c.

C	(congestive heart failure) = сердечная недостаточность	1 балл
H	(hypertension) = артериальная гипертензия	1 балл
A	(age) = возраст ≥ 75 лет	2 балла
D	(diabetes mellitus) = сахарный диабет	1 балл
S	(stroke) = перенесенный инсульт или транзиторные ишемические атаки или тромбоэмболии	2 балла
V	(Vascular disease) = сосудистые заболевания, к примеру заболевания периферических артерий (атеросклероз сосудов нижних конечностей), инфаркт миокарда, атеросклеротическая бляшка в аорте	1 балл
A	(Age 65–74 years) = возраст от 65 до 74 лет	1 балл
Sc	(Sex) = пол женский	1 балл

Риск развития кровотечения:

Шкала оценки кровотечений HAS-BLED

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

Артериальная гипертензия (для HAS-BLED) — систолическое АД >160 мм рт. ст.

Нарушение функции почек — диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин > 200 мкмоль/л.

Нарушение функции печени — хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.).

Кровотечение — кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д.

Лабильное МНО — нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени).

Лекарства/алкоголь — сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные.

Рекомендации по оценке риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии у больных ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
При назначении антитромботической терапии (антагонисты витамина К, новые пероральные антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота/ клопидогрел или монотерапия ацетилсалициловой кислотой) рекомендуется оценка риска кровотечений	I	A
Для оценки риска кровотечений следует рассматривать применение шкалы HAS-BLED, где количество баллов ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений, требующий соблюдения осторожности и регулярного врачебного контроля после начала антитромботической терапии, как при использовании пероральных антикоагулянтов, так и антитромбоцитарной терапии (уровень доказательности A). Шкалу HAS-BLED следует использовать для выявления модифицируемых* факторов риска кровотечений, но она не должна рассматриваться как единственное основание для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами (уровень доказательности B). Необходимо воздействие на поддающиеся коррекции факторы риска кровотечений [например, неконтролируемое артериальное давление, лабильное МНО при приеме антагонистов витамина К, сопутствующая терапия (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, и т. д.), алкоголь, и т. д.] (уровень доказательности B).	Ila	B
Риск серьезных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии (сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом и — особенно у пожилых — также монотерапия ацетилсалициловой кислотой) следует считать таким же, как на фоне пероральных антикоагулянтов.	Ila	A
Биомаркеры (высокочувствительный тропонин и натрийуретический пептид) могут быть использованы для уточнения категории риска при ФП	Ilb	B

***Модифицируемые и не модифицируемые ФР кровотечения, основанные на шкалах оценки риска у пациентов, принимающих антикоагулянты**

Модифицируемые ФР кровотечения
Артериальная гипертензия (особенно, когда САД >160 мм рт.ст.)
Лабильное МНО или время пребывания в терапевтическом диапазоне <60% у пациентов, принимающих АВК
Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения, таких как

анти тромботические и нестероидные противовоспалительные препараты
Чрезмерное употребление алкоголя (≥8 доз/нед.)
Потенциально модифицируемые ФР кровотечения
Анемия
Нарушение функции почек
Нарушение функции печени
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции
Немодифицируемые ФР кровотечения
Возраст (>65 лет)(≥75 лет)
Большое кровотечение в анамнезе
Перенесенный инсульт
Цирроз печени
Злокачественное новообразование
Генетические факторы
Хронический диализ у пациентов с ХБП или трансплантация почки
Биомаркеры риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин
Креатинин сыворотки/оценка КлКр

Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс	Уровень
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем мужчинам с ФП с риском 2 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A
Оральная антикоагулянтная терапия показана всем женщинам с ФП с риском 3 балла и выше по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	I	A
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех мужчин с ФП с риском 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	Ila	B
Оральная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться для всех женщин с ФП с риском 2 балла по шкале CHA2DS2-VASc для профилактики тромбоэмболий	Ila	B
Назначение антагонистов витамина К (с МНО 2-3 или выше) для профилактики инсульта рекомендуется пациентам с ФП и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом, или механическими протезами клапанов сердца	I	B

При назначении оральной антикоагулянтной терапии пациентам, пригодным для назначения НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), предпочтение должно отдаваться НОАК, вместо антагонистов витамина К	I	A
При терапии антагонистами витамина К время в терапевтическом диапазоне должно тщательно мониторироваться и поддерживаться максимально долго	I	A
Для пациентов с ФП, принимающих АВК может рассматриваться переход на НОАК при недостаточном времени в терапевтическом диапазоне, несмотря на предпочтения пациента к лечению или при желании пациента, если нет противопоказаний для НОАК (протезированные клапаны)	IIb	A
Комбинация оральных антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов повышает риск кровотечения и ее необходимо избегать у пациентов с ФП в отсутствие других показаний для назначения антитромбоцитарной терапии	III (вред)	B
У мужчин и женщин без дополнительных факторов риска инсульта не рекомендуется назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии для профилактики инсульта	III (вред)	B
Монотерапия антиагрегантами не рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП, не зависимо от риска инсульта	III (вред)	B
Назначение НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) не рекомендуется у пациентов с механическими протезами клапанов сердца (Уровень доказанности B) и среднетяжелым или тяжелым митральным стенозом (Уровень доказанности C)	III (вред)	B, C

Выбор дозы Дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий

СКФ/ возраст	старше 80 лет	75-80 лет	младше 75 лет
более 50 мл/мин	110 мг×2 р/день	150 мг×2 р/день, или 110 мг×2 р/день при наличии факторов риска кровотечений	150 мг×2 р/день
30-50 мл/мин	110 мг×2 р/день	110 мг×2 р/день	150 мг×2 р/день
менее 30 мл/мин	противопоказан	противопоказан	противопоказан

Выбор дозы Ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий

СКФ	Более 50 мл/мин	15-49 мл/мин	Менее 15 мл/мин
Доза	20 мг/сут	15 мг/сут	Противопоказано

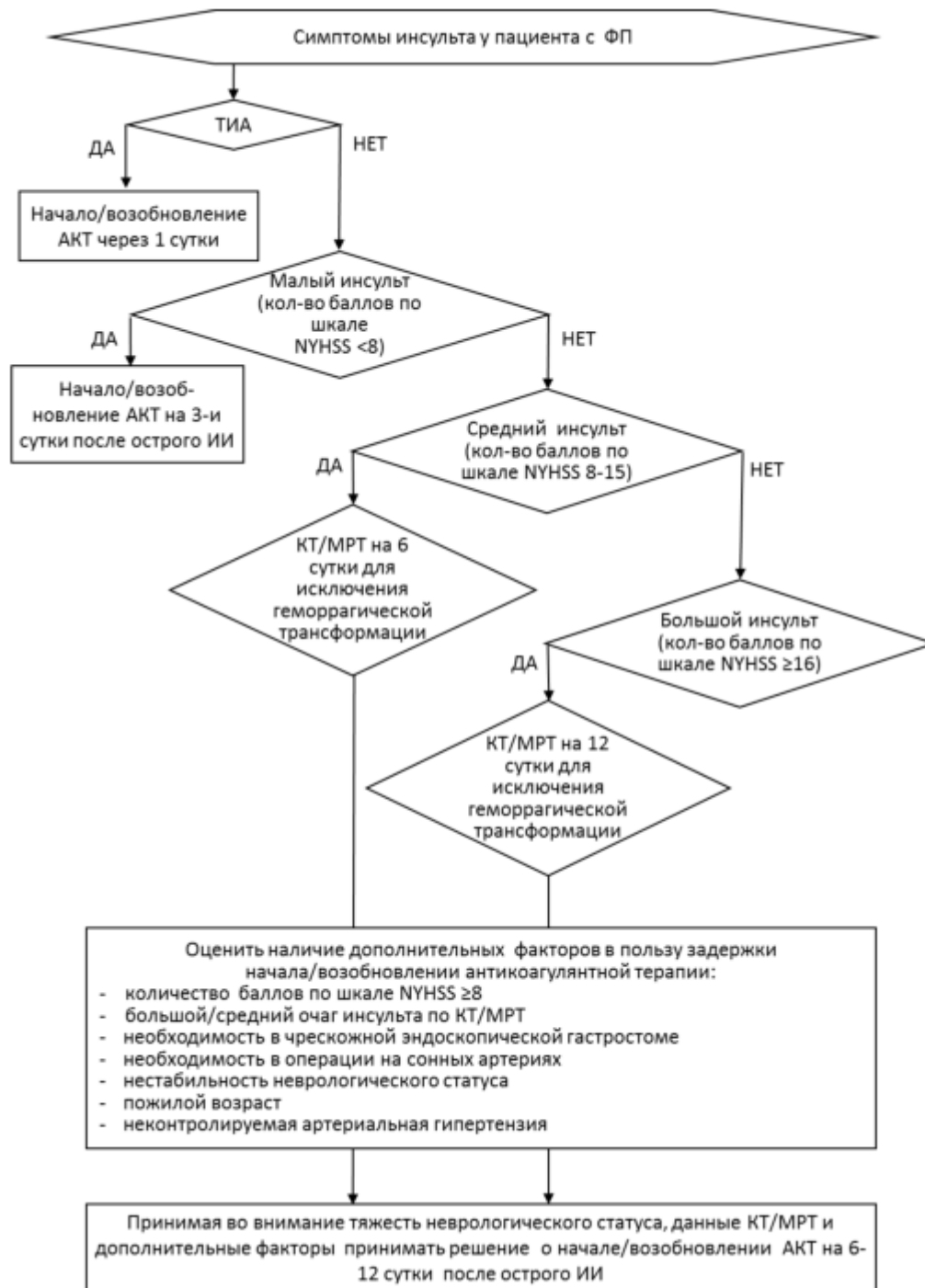
Выбор дозы Апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий

Апиксабан назначается в дозе 5 мг 2 раза в день, а у лиц, имеющих, по крайней мере, 2 из трех ниже перечисленных признаков (возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) – 2,5 мг 2 раза в день

Сроки возобновления терапии антикоагулянтами после нарушения мозгового кровообращения

Вид нарушения мозгового кровообращения	Тактика
Транзиторная ишемическая атака	Рассмотреть возможность назначения ОАК через день от начала ишемического события
Острый ишемический инсульт с легким неврологическим дефицитом	Рассмотреть возможность назначения ОАК через 3 дня от начала ишемического события
Острый ишемический инсульт со средне-тяжелым неврологическим дефицитом	Рассмотреть возможность назначения ОАК через 6-8 дней от начала инсульта, при отсутствии вторичной геморрагической трансформации по КТ или МРТ головного мозга за сутки до возобновления терапии
Острый ишемический инсульт с тяжелым неврологическим дефицитом	Рассмотреть возможность назначения ОАК через 12-14 дней от начала инсульта, при отсутствии вторичной геморрагической трансформации по КТ или МРТ головного мозга за сутки до возобновления терапии

Алгоритм принятия решения о начале или возобновлении терапии антикоагулянтами у пациента с ишемическим инсультом



Вторичная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Основные положения:

1. Пациентам с ФП не рекомендуется назначение гепарина и его производных сразу после ишемического инсульта.
2. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты в случае развития симптомов острого инсульта рекомендовано проведение нейровизуализации (компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии головного мозга).
3. Длительность прерывания антикоагулянтов (от 1–3–12 дней) рекомендуется определить решением мультидисциплинарного консилиума (врач-невролог, врач-кардиолог, специалист по нейровизуализации) на основе оценки риска повторного ишемического инсульта и

кровотечения.

4. Пациентам с тяжелым инсультом или инсультом средней тяжести рекомендовано проведение нейровизуализации в динамике для исключения геморрагической трансформации.
5. Пациентам с ФП, перенесшим ишемический инсульт, до начала или возобновления терапии пероральными антикоагулянтами рекомендовано рассмотреть назначение ацетилсалициловой кислоты (при отсутствии противопоказаний).
6. Пациентам с ФП и острым ишемическим инсультом, возникшим на фоне активной антикоагулянтной терапии, не рекомендовано проведение системного тромболизиса на фоне активной антикоагулянтной терапии. Возможность проведения тромболизиса можно рассмотреть: у принимающих варфарин пациентов, если МНО не превышает 1,7; у принимающих ПОАК — если со времени приема последней дозы ПОАК прошло более 48 часов и функция почек не снижена. При условии, что соответствующие показатели, характеризующие антикоагулянтную активность ПОАК (активность анти-Ха для апиксабана, ривароксабана; экариновое время свертывания, разведенное тромбиновое время, АЧТВ для дабигатрана этексилата; МНО для ривароксабана), находятся в пределах референсных значений.
7. Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендовано назначение ПОАК, а не варфарина.
8. Назначение комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и ингибиторами агрегации тромбоцитов пациентам с ФП после ишемического инсульта или ТИА не рекомендовано.
9. После внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП возобновление терапии пероральными антикоагулянтами может быть рекомендовано через 4–8 недель при условии устранения причины кровотечения и коррекции факторов риска. Принимать решение о возобновлении антикоагулянтной терапии следует мультидисциплинарной командой, состоящей из врача-невролога, врача-кардиолога, врача-нейрохирурга и специалиста по нейровизуализации. Кроме того, необходимо информировать пациента и членов его семьи о риске и пользе от возобновления терапии антикоагулянтами. При выборе антикоагулянта разумно предпочесть препарат, обладающий минимальным риском кровотечений.
10. У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного внутричерепного кровоизлияния ПОАК могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении антикоагулянтной терапии у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с ингибиторами агрегации тромбоцитов. У получающих АВК — поддерживать уровень МНО в пределах 2–2,5. Время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65–70%. ПОАК следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий. Следует контролировать уровень артериального давления и исключить прием алкоголя, который значительно увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЭЛА
Пересмотренная шкала Geneva
клинической оценки вероятности ЛЭ

Параметры	Баллы	
	Оригинальная версия [91]	Упрощенная версия [87]
Анамнез ЛЭ или ТГВ	3	1
Частота сердечных сокращений		
75-94 уд./мин	3	1
≥95 уд./мин	5	2
Хирургия или перелом за последний мес.	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Односторонняя боль в конечности	3	1
Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк	4	1
Возраст >65 лет	1	1
Клиническая вероятность		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-3	0-1
Промежуточный риск	4-10	2-4
Высокий риск	≥11	≥5
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-5	0-2
ЛЭ вероятна	≥6	≥3

Сокращения: ЛЭ — лёгочная эмболия, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

Индекс тяжести ТЭЛА (шкала PESI)

Параметры	Оригинальная версия (PESI)	Упрощенная версия (sPESI)
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если возраст>80 л)
Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	
Пульс ≥ 110 в мин	+20 баллов	1 балл
САД<100 мм.рт.ст.	+30 баллов	1 балл
Частота дыхания > 30/мин	+20 баллов	-
Температура < 36°C	+20 баллов	-
Изменение психического состояния	+60 баллов	-
Насыщение артериальной крови кислородом (сатурация кислорода -SaO2)<90%	+20 баллов	1 балл
Стратификация риска		
	Класс I: ≤ 65 баллов Очень низкий 30-дневный риск смертности (0-1,6%); Класс II: ≤ 66-85 баллов	0 баллов = 30-ти дневный риск смертности 1%

	Низкий риск смертности (1,7- 3,5%) Класс III: 86-105 баллов умеренный риск смертности (3,2-7,1%) Класс IV- 106-125 баллов Высокий риск смертности (4,0-11,4%) Класс – V>125баллов Очень высокий риск смертности (10-24,5%)	≥ 1 балла(ов) = 30-ти дневный риск смертности 10,9%
--	--	--

Классификация тяжести ЛЭ и риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти

Риск ранней смерти		Показатели риска			
		Шок или гипотония ^а	Клинические признаки тяжести ЛЭ и/или сопутствующей патологии: класс III-IV по PESI или sPESI ≥ 1	Признаки дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ или КТ-АПГ ^б	Повышенный уровень сердечного тропонина ^с
Высокий		+	(+) ^д	+	(+)
Промежуточный	Промежуточно-высокий	-	+ ^е	+	+
	Промежуточно-низкий	-	+ ^е	Один (или ни одного) положительный	
Низкий		-	-	-	Оценка опциональна; если оценивался, то отрицательный

Примечание:

а — одно из следующих состояний: остановка кровообращения, обструктивный шок (систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ≥ 90 мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови, в сочетании с гипоперфузией органов), или персистирующая гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение систолического АД ≥ 40 мм рт.ст., длительностью >15 мин и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис),

д — нестабильность гемодинамики в сочетании с подтверждением ЛЭ при выполнении КТ-АПГ и/или признаками дисфункции ПЖ при ЭхоКГ достаточны для отнесения больного к категории высокого риска. В этом случае не требуется расчет индекса PESI, а также оценка уровня сердечного тропонина или других биомаркеров.

Алгоритм принятия решения о патогенетическом лечении ТЭЛА в зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания Рис.5



Примечание:

* — уровень биомаркеров в крови можно не определять, если тромболитическая терапия или эмболектomia не планируются (например, из-за тяжелой сопутствующей патологии или сильно ограниченной ожидаемой продолжительности жизни).

** — больные с классами I—II по индексу PESI или с нулевой суммой баллов по упрощенному индексу PESI, но с повышенным уровнем сердечных биомаркеров или признаками дисфункции правого желудочка при его визуализации должны быть отнесены к группе промежуточного низкого риска.

*** — из-за возможного утяжеления проявлений заболевания необходимо тщательное наблюдение за больными с промежуточно высоким риском летального исхода для своевременного выявления показаний к тромболитической терапии или эмболектomии из легочных артерий (аналогичный подход может быть оправдан у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина в крови, но без признаков дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ или КТ).

Стратегия стартовой терапии при ТЭЛА в зависимости от риска

Антикоагулянтная терапия	Низкий риск ТЭЛА	Промежуточный риск ТЭЛА	Высокий риск ТЭЛА
НФГ незамедлительно тромболитическая терапия	-	-	+
Эноксапарин	+	+	-
Фондапаринукс	+	+	-
Ривароксабан	+	+	-
Апиксабан	+	+	-

Режимы назначения тромболитической терапии, дозировка и противопоказания

Молекула	Режим назначения	Противопоказания к фибринолизу
рТАП	100 мг за 2 ч	Абсолютные - Геморрагический инсульт или инсульт неясной этиологии в анамнезе - Ишемический инсульт за последние 6 мес. - Новообразование центральной нервной системы - Политравма, оперативное вмешательство, травма головы за последние 3 нед. - Геморрагический диатез - Кровотечение Относительные - Транзиторная ишемическая атака за последние 6 мес. - Пероральные антикоагулянты - Беременность или первая неделя после родоразрешения - Места пункции не поддающиеся компрессии - Травматическая реанимация - Рефрактерная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт.ст.) - Тяжелая патология печени - Инфекционный эндокардит - Активная пептическая язва
Стрептокиназа	0,6 мг/кг за 15 мин (максимальная дозировка 50 мг) ^а	
	250000 Ед. нагрузочная дозировка в течение 30 мин, в последующем 100000 Ед./ч в течение 12-24 ч	
	Ускоренный режим введения: 1,5 млн Ед. в течение 2 ч	
Урокиназа	4400 Ед./кг нагрузочная дозировка за 10 мин, в последующем 4400 Ед./кг/ч в течение 12-24 ч	
	Ускоренный режим введения: 3 млн Ед. за 2 ч	

Примечание: ^а — ускоренный режим введения для рТАП при ТЭЛА официально не одобрен, но иногда применяется в случаях тяжелой нестабильности гемодинамики, таких как остановка сердечной деятельности.

Сокращения: АД — артериальное давление, Ед. — единицы, рТАП, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Использование антикоагулянтов во время тромболитической терапии

Если внутривенная инфузия НФГ начата до проведения тромболитической терапии	При применении стрептокиназы или урокиназы остановить инфузию НФГ и начать вводить фибринолитик, не дожидаясь значений АЧТВ. При применении алтеплазы можно либо
---	---

	продолжить инфузию НФГ, либо остановить ее.
Если до проведения тромболитической терапии вводились фондапаринукс натрия или НМГ	НФГ во время тромболитической терапии не вводить
НФГ во время тромболитической терапии	Если инфузия НФГ продолжается, корректировать дозу по АЧТВ.
НФГ после тромболиза	Когда инфузия НФГ была прервана или не начиналась: - если АЧТВ после тромболиза увеличено $<2,5$ раза от верхней границы нормы, возобновить инфузию без болюса с той же скоростью, что до тромболиза; - если АЧТВ увеличено $\geq 2,5$ раза от верхней границы нормы, определять его повторно каждые 4 ч, пока не уменьшится до $<2,5$. Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ, которые выполнялись 2 раза в сутки: - начать инфузию НФГ без болюса через 12 ч от последней инъекции НМГ. Если тромболитическая терапия проводится между инъекциями НМГ или фондапаринукса натрия, которые выполнялись 1 раз в сутки: — начать инфузию НФГ без болюса через 24 ч от последней инъекции НМГ или фондапаринукса натрия.
Переход с внутривенной инфузии НФГ на НМГ или фондапаринукс натрия	Переход на НМГ или фондапаринукс натрия возможен через несколько часов после окончания тромболиза, если нет кровотечений.

У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ЛЭ парентеральные антикоагулянты следует начинать, пока ожидаются результаты диагностических исследований.

Немедленный эффект может быть достигнут парентеральными препаратами как НФГ, подкожные НМГ или подкожный фондапаринукс. НМГ или фондапаринукс предпочтительны перед НФГ для начальной антикоагулянтной терапии при ЛЭ, так как имеют меньший риск вызвать серьезные кровотечения и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ). С другой стороны, НФГ рекомендуется пациентам, у которых рассматривается прямая реперфузия, как и для тех, у кого серьезно снижена функция почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или имеющих тяжелое ожирение.

Парентеральные антикоагулянты, рекомендованные для терапии ТЭЛА

Препарат	Дозировка	Кратность введения	Начало лечения	Длительность терапии

НФГ	5000 В/в болюснос последующим в/в введением под контролем АПТВ		С первого дня	5-10 дней с переходом на пероральные антикоагулянты. При подключении варфарина со 2-го дня лечения – до достижения целевого МНО.
ЭНОКСАПАРИН	1,0 МГ/КГ или 1,5 МГ/КГ	Каждые 12 часов 1 раз/сутки		
ДАЛЬТЕПАРИН	100 МЕ/КГ или 200 МЕ/КГ	Каждые 12 часов 1 раз/сутки		
ФОНДАПАРИНУКС	5 МГ (<50КГ) 7,5 МГ (50-100 КГ) 10 МГ (ВЕС БОЛЕЕ 100 КГ)	1 раз/сутки		
НАДРОПАРИН	86 МЕ/КГ или 171 МЕ/КГ	Каждые 12 часов 1 раз/сутки		
ТИНЗАПАРИН	175 ЕД/КГ	1 раз/сутки		

Пероральные антикоагулянты, рекомендованные для терапии ТЭЛА

Препарат	Дозировка	Кратность введения	Начало терапии	Длительность лечения	Продление терапии
Варфарин	Стартовая доза 5 мг, целевое МНО 2,0-3,0	1 раз в день	Со 2 го дня на фоне лечения НМГ/НФГ до достижения целевого МНО	До 3- 6 месяцев	С 6 месяца продолжить у пациентов с невыявленным источником ТЭЛА, высоким риском повторных событий. Повторная оценка риска кровотечений, функции почек. Возможно пролонгирование терапии до неопределенно долгого срока.
Дабигатран	150 мг	2 раза в сутки	С 5- го дня после лечения парентеральными антикоагулянтами	До 3 - 6 месяцев	
Ривароксабан	15 мг	2 раза в сутки	С первого дня в виде монотерапии	21 день	
	20 мг	1 раз в сутки	С 21 дня	До 3 — 6 месяцев	
	10 мг	1 раз в сутки	Более 6 месяцев	Неопределенно долго	
Апиксабан	10 мг	2 раза в сутки	С первого дня по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней	До 7 дня	

	5 мг		С 7 дня по 5 мг 2 раза в сутки	До 3 - 6 месяцев	
	2,5 мг		Через 6 месяцев	Неопределенн о долго	
Эдоксабан	60 мг (30 мг при ККр 30- 50 мл/мин или массой тела менее 50 кг)	1 раз в сутки	С 5- го дня после лечения парентеральными антикоагулянтами	До 3 - 6 месяцев	

Лечение ТЭЛА не предполагает снижение дозы апиксабана до 2,5 мг у пациентов старше 80 лет, с массой тела менее 60 кг или повышением уровня креатинина более 133 ммоль/л, а также снижение дозы ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин.

Новые пероральные антикоагулянты не рекомендованы для пациентов с тяжелой дисфункцией почек: клиренс креатинина <30мл/мин для дабигатрана и эдоксабана, <30мл/мин апиксабан, < 15 мл/мин ривароксабан.

Стратификация факторов риска венозной тромбоэмболии на основе риска рецидива в течение длительного времени.

Риск рецидива	Категория факторов риска по индексу ТЭЛА	Пример
Низкий (<3% в год)	Основные преходящие или обратимые факторы, связанные с > 10-кратным повышением риска развития ВТЭ (в сравнении с пациентами без фактора риска)	- длительность операции более 30 минут под общим наркозом; - больничный постельный режим (только «ванные привилегии») более, чем на 3 дня из-за острого заболевания или обострения хронического заболевания - травма с переломами
Средний (3-8% в год)	преходящие или обратимые факторы, связанные с ≤10-кратным повышением риска развития ВТЭ	- незначительная операция (общая анестезия в течение <30 мин); - поступление в больницу на срок <3 дней с острым заболеванием; - эстрогенная терапия / контрацепция; - беременность или послеродовой период; - постельный режим вне больницы ≥3 дней с острым заболеванием; - травма ноги (без перелома), связанная ограничением подвижности более 3 дней; - длительные полеты
	Стойкие незлокачественные факторы риска	- воспалительное заболевание кишечника; - аутоиммунное заболевание в активной фазе
	Неидентифицированные факторы риска	
Высокий (>8% в год)		- рак в активной фазе; - один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭ на фоне отсутствия основного преходящего или обратимого фактора риска; - антифосфолипидный синдром

Длительность лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛА

Клинические обстоятельства	Длительность использования антикоагулянтов
Первый эпизод, сопряженный с крупным обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	ТГВ: 3 мес при дистальной локализации тромбоза (голень); при обширном проксимальном тромбозе и распространенным поражением легочного русла терапию продлить до 6 мес. ТЭЛА: не менее 3 мес.
- Впервые возникший неспровоцированный эпизод - При первом эпизоде ВТЭО, связанным с сохраняющимся фактором риска, отличным антифосфолипидного синдрома - При первом эпизоде ВТЭО, возникшем на фоне малого преходящего или обратимого фактора риска	Следует рассмотреть продление на неопределенно долгий срок при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА, низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции*
- Рецидивирующий ТГВ/ТЭЛА - При ВТЭО у больных с антифосфолипидным синдромом	Неопределенно долго
Злокачественное новообразование	НМГ на 6 мес; в дальнейшем продление использования антикоагулянтов на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкологического заболевания
<i>Примечание. *</i> — основания для продления антикоагулянтной терапии после впервые возникшего неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ/ТЭЛА: — тромбофилии, сопряженные с наиболее высоким риском рецидива ВТЭО (антифосфолипидный синдром, дефицит антикоагулянтных протеинов С или S, мутации фактора V Лейдена или протромбина G20210A); — плохая реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла по данным компрессионной ультрасонографии через 3 мес от начала лечения (данный фактор через 6 мес можно не учитывать); — сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ при выписке из стационара; — повышенный уровень D-димера на фоне использования антикоагулянтов или его повышение через 1 мес. после отмены антикоагулянтов	

Для больного имеющего абсолютные показания к назначению антикоагулянтной терапии в связи с ВТЭО в анамнезе и перенесшего ОКС, либо имеющего потребность в эндоваскулярном вмешательстве, выбор длительности терапии соответствует тактике ведения пациентов с ОКС и ФП.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Общие рекомендации

Клиническое состояние	Класс	Уровень
Кардиомиопатии и сердечная недостаточность		
Пациенткам с внутрисердечным тромбом, выявленным при эхокардиографии, или системными эмболиями показана антикоагуляция.	I	A
Пациенткам с ФП рекомендуется терапевтическая антикоагуляция НМГ или антагонистами витамина К в соответствии со сроком беременности.	I	C
Митральный стеноз		
Терапевтическая антикоагуляция рекомендуется больным с фибрилляцией предсердий, тромбом в левом предсердии или эмболией в анамнезе.	I	C
Механические протезы клапанов		
Во втором и третьем триместрах беременности (до 36-й нед) рекомендуется лечение пероральными антикоагулянтами.	I	C
Менять схему антикоагуляции во время беременности следует в стационаре.	I	C
Если родовая деятельность начинается на фоне приема пероральных антикоагулянтов, рекомендуется кесарево сечение.	I	C
На 36-й нед беременности рекомендуется отменить пероральные антикоагулянты и назначить НФГ под контролем аЧТВ (≥ 2 раз по сравнению с контролем) или НМГ (целевой уровень анти-Ха 0,8–1,2 Ед/мл через 4–6 ч после введения).	I	C
У беременных женщин, получающих НМГ, уровень анти-Ха следует контролировать еженедельно.	I	C
НМГ следует заменить внутривенным введением НФГ, по крайней мере, за 36 ч до плановых родов. Введение НФГ прекращают за 4–6 ч до родов и возобновляют через 4–6 ч после родов при отсутствии кровотечения.	I	C
Если у женщин с механическим клапаном сердца возникает одышка и/или развиваются эмболии, необходимо немедленно провести эхокардиографию.	I	C
Продолжение приема пероральных антикоагулянтов в первом триместре возможно, если доза варфарина, необходимая для терапевтической антикоагуляции, составляет < 5 мг/сут (фенпрокумона — < 3 мг/сут или аценокумарола — < 2 мг/сут), при наличии информированного согласия пациентки.	IIa	C
Если требуемая доза варфарина превышает 5 мг/сут (фенпрокумона — > 3 мг/сут или аценокумарола — > 2 мг/сут), то на 6–12-й нед беременности пероральные антикоагулянты могут быть заменены на НФГ под контролем аЧТВ (≥ 2 раза по сравнению с контролем; при наличии высокого риска — внутривенно) или НМГ два раза в день (дозу подбирают с учетом массы тела и целевого уровня анти-Ха, который составляет 0,8–1,2 Ед/мл через 4–6 ч после инъекции)	IIa	C
Если необходимая доза варфарина составляет < 5 мг/сут (фенопрокумона — < 3 мг/сут или аценокумарола — < 2 мг/сут),	IIb	C

то решение об отмене пероральных антикоагулянтов на 6–12-й нед. беременности и замене их на НФГ или НМГ в тщательно подобранных дозах (см. выше) принимают индивидуально.		
Продолжение приема пероральных антикоагулянтов на 6–12-й нед. возможно у пациенток, получающих варфарин в дозе >5 мг/сут (фенпрокумон — >3 мг/сут или аценокумарол — >2 мг/сут)	IIb	C
Введения НМГ следует избегать, если невозможно мониторингирование уровней анти-Ха.	III	C

Нозология	Режимы антикоагулянтной терапии у беременных при различных нозологических формах (Российские рекомендации РКО 2013г, Рекомендации ESC 2012 г.)				
Искусственные клапаны сердца и беременность	NB! Антикоагулянтная терапия у беременных назначается при получении информированного согласия пациентки, после четкого объяснения ей и партнеру о рисках, присущих разным режимам лечения				
Режимы антикоагулянтной терапии	Кратность приема	Целевые значения	Оценка эффективности антикоагуляции	Отмена препарата	Послеродовый период
1 Режим НМГ(1мг/кг) или НФГ до 12 недели и с 34 недели до родов варфарин с 13 недели до 34 недели	2 раза в день, лечебная доза Под контролем АЧТВ 1 раз в 17.00	Контроль анти Ха-активности в диапазоне от 1,0 до 1,2 Ед/мл через 4-6 часов после введения 1,5<АЧТВ< 2 раза МК- МНО до 3,5 Аок-МНО до 3	Еженедельно	За 24 часа За 4-6 часов до операции кесарева сечения или с началом родовой деятельности	Варфарин в сочетании с НМГ или НФГ, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$ при 2-х кратном определении
2 Режим НФГ весь период беременности	Доза препарата , под контролем АЧТВ	1,5<АЧТВ< 2 раз	еженедельно	за 24 часа до операции кесарева сечения или с началом родовой деятельности	Через 4-6 часов после операции, возобновить инъекции препарата, при отсутствии геморрагических осложнений
3 Режим варфарин весь период беременности, при наличии протезов старых конструкций в митральной позиции, наличия ТЭО в анамнезе	1 раз в 17.00	МК- МНО до 3,5	еженедельно	с переходом на НФГ или НМГ перед родами	Варфарин в сочетании с НМГ или НФГ, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$ при 2-х кратном определении
При высоком риске тромбоза клапана и/или ТЭО	добавить препараты ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг/сут.				
Биологические протезы, при наличии фибрилляции предсердий и	Варфарин в 17.00	МНО 2,0-3.0	еженедельно	с переходом на НГ или НМГ перед родами	Варфарин в сочетании с НМГ или НФГ, пока МНО не достигнет $\geq 2,0$ при 2-х кратном определении

внутрисердечных тромбов					
-------------------------	--	--	--	--	--

Нозология и беременность	Препараты в 1 триместре		Препарат во 2-3 триместре	36 недель	Послеродовый период
ДКМП с предсердными аритмиями, внутрисердечным тромбом, системными эмболиями	НМГ п/к	Альтернатива НМГ – НФГ, вводимый в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5 раза	Варфарин, с отменой за 1 месяц до родов МНО 2-3	НМГ п/к или НФГ	Перевод на варфарин
ГКМП с пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий	НМГ п/к	Альтернатива НМГ – НФГ, вводимый в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5 раза	Варфарин, с отменой за 1 месяц до родов МНО 2-2,5	НМГ п/к или НФГ	Перевод на варфарин
Фибрилляция предсердий с высоким риском ТЭО	НГ в/в, затем НМГ п/к 2 раза в день, с учетом увеличения массы тела	Альтернатива НМГ – НФГ, вводимый в дозе, достаточной для удлинения АЧТВ в 1,5 раза	Варфарин, с отменой за 1 месяц до родов МНО 2-2,5	НМГ п/к или НФГ	Перевод на варфарин, пожизненный прием, независимо от сохранения синусового ритма
Фибрилляция и трепетание предсердий≥48 часов или неизвестной давности	НМГ п/к 2 раза в день, с учетом увеличения массы тела	Антикоагуляция в зависимости от срока гестации 3 недели до плановой кардиоверсии и 4 недели после кардиоверсии			
Фибрилляция и трепетание предсердий<48 часов, при отсутствии факторов риска ТЭО, оценивается по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Перед кардиоверсией в/в гепарин или НМГ в терапевтической дозе. После кардиоверсии антикоагуляцию можно не проводить.				
ПКМП (перипартальная КМП)	Учитывая низкую ФВ, показано лечение НМГ или антагонистом вит. К, в зависимости от срока диагностики: до родов или в послеродовом периоде.				

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

1. Предоперационная антиагрегационная терапия

Рекомендовано обсуждение «кардиокомандой» сроков прекращения предоперационной антитромботической терапии в зависимости от тромботического риска и риска кровотечений IC.

АСК перед операцией КШ – рекомендации:

1. Пациентам, принимающим аспирин, рекомендовано продолжить прием до момента операции IB.
2. У пациентов, с повышенным риском кровотечений и требующих гемотранфузии, прекращение приема АСК за 3-5 дней до операции КШ основывается на индивидуальном риске ишемических и геморрагических осложнений. Класс IIA (уровень доказательности C).

Блокаторы рецепторов P2Y12 перед КШ – рекомендации:

1. У пациентов, направленных на плановое КШ, prasugrel должен быть отменен за 7 дней, clopidogrel – за 5 и ticagrelor - за 3 дня до предстоящей операции (IIA,B).
2. У пациентов, направленных на экстренное КШ, clopidogrel и ticagrelor должны быть отменены, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства с целью предупреждения серьезных геморрагических осложнений (I,B).
3. Если требуется проведение оптимальной антитромбоцитарной терапии до момента оперативного вмешательства, то при отмене АСК и/или ингибиторов рецепторов P2Y12 в качестве «переходной» терапии (терапии «моста») возможно применение короткодействующих внутривенных ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (эптифибатид и тирофибан).
4. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa короткого действия (эптифибатида и тирофибана) в течение 4 часов и абциксимаба за 12 часов до операции, чтобы снизить риск кровотечения и переливания крови
5. Замена антитромбоцитарной терапии на НФГ или НМГ в качестве «терапии моста» не рекомендована.

2. Послеоперационная антиагрегационная терапия

АСК после операции КШ – рекомендации:

1. Прием АСК в дозе 100-325 мг/сутки должен быть возобновлен в первые 24 часа, а лучше в первые 6 часов после КШ и приниматься в течение жизни Класс I (уровень доказательности A).

Блокаторы рецепторов P2Y12 после операции КШ – рекомендации:

1. В случаях нечувствительности к аспирину или противопоказаниях к АСК - нагрузочная доза клопидогрела 300мг должна быть дана как только установлен контроль над кровотечением с последующим приемом 75 мг /день, пожизненно Класс II а. (уровень доказательности C).
2. Пациентам, подвергшимся КШ и перенесшим ОКС менее 1 года назад, требуется возобновление приема P2Y12 ингибитора как только установлен контроль над кровотечением Класс II а (уровень доказательности B). Назначение возобновляется через нагрузочную дозу на срок до 12 месяцев от ОКС.
3. Пациентам со стабильной ИБС и стентами в не шунтированных артериях, показан прием клопидогрела (300 мг нагрузочная доза с последующим приемом 75мг ежедневно на срок,

показанный при стентировании), как только установлен контроль над кровотечением Класс I (уровень доказательности C).

Двойная антиагрегационная терапия АСК+ клопидогрел может быть рассмотрена у пациентов после КШ:

Класс I

1. Со стабильной ИБС, ранее подвергнутых стентированию другой (несвязанной с шунтом) коронарной артерии (уровень доказательности C).
2. После КШ на работающем сердце (уровень доказательности A) на срок до 1 года от шунтирования.

Класс II а.

1. Подвергнутых КШ в пределах 1 года после ОКС при контролируемом риске кровотечений (уровень доказательности B) на срок 12 месяцев после ОКС.

Блокаторы рецепторов P2Y12 тикагрелор или прасугрел после КШ – рекомендации:

Для пациентов, подвергнутых КШ, в пределах 1 года после ОКС, может быть рассмотрено возобновление двойной антиагрегационной терапии АСК + тикагрелор или прасугрел при условии контролирования риска кровотечений Класс II а (уровень доказательности B) [Консенсус рабочих групп ESC по управлению антиагрегантной терапией у пациентов, подвергнутых КШ, 2014; Согласованная позиция экспертов АНА по вторичной профилактике после КШ, 2015].

3. Предоперационная антикоагулянтная терапия и терапия моста

1. Пациенты, получающие антагонисты витамина К (АВК), должны прекратить прием АВК за 5 дней до плановой операции, чтобы достичь МНО менее 1,5 ко дню операции (IC).
2. Пациенты, получающие ПОАК должны прекратить прием по крайней мере за 48-96 часов до операции в зависимости от функции почек и препарата (IC). Сроки отмены ПОАК перед оперативным вмешательством см. «Порядок оказания экстренной и неотложной помощи пациентам, получающим ПОАК».
3. Терапия моста рекомендована по любому из следующих показаний (IC):
 - Механические клапаны сердца.
 - Фибрилляция предсердий с умеренным или тяжелым митральным стенозом.
 - Фибрилляция предсердий с CHA2DS2Vasc более 3 для женщин и более 2 баллов для мужчин.
 - Острое тромботическое событие в течение 4х недель (ишемический инсульт, ОКС, ТЭЛА).
 - Пациенты с высоким тромбоэмболическим риском (тромб левого желудочка, дефицит антитромбина III, дефицит протеина C и/или S (2A).

Схемы терапии моста:

- НФГ (инфузия под контролем АПТВ, превышение нормальных показателей в 1,5-2 раза) IV.
- НМГ в терапевтической дозе.

Использование фондапаринукса в качестве терапии моста не рекомендовано IIIC. (Фондапаринукс может рассматриваться у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией.)

Пациенты получающие НФГ должны прекратить его прием за 6 часов до операции (1B).

Пациенты получающие НМГ должны прекратить его прием за 24 часа до операции (1B).

4. Послеоперационная переходная антикоагулянтная терапия и возобновление/начало приема оральных антикоагулянтов.

1. Пациентам с показаниями к терапии моста (см. выше) рекомендовано начать НФГ через 12-24 часа после операции 1C.

2. НМГ в профилактической дозе могут назначаться через 12-24 часов после операции. С 4-5-х суток возможен переход на лечебную дозу НМГ.
3. Возобновление терапии АВК со 2-х суток после операции (1С).
4. Отложить возобновление НОАК на 72 часа после операции (2А,С).

5. Антитромботическая терапия после хирургических вмешательств на клапанах сердца

Механические протезы клапанов сердца.

1. Рекомендована пожизненная антикоагуляция АВК (1В).
2. ПОАК противопоказаны (III В).
3. Добавление АСК 75-100мг в день в дополнение к АВК должно быть рассмотрено у избранных пациентов с сопутствующим атеросклеротическим заболеванием и низким риском кровотечения (2В-С).
4. Добавление АСК 75-100мг в день в дополнение к АВК должно быть рассмотрено у пациентов с тромбозом, случившейся на фоне адекватного контроля МНО (2А,С).
5. У пациентов, которым требуется комбинированная терапия АВК + АСК и/или клопидогрел, дозирование АВК должно тщательно регулироваться так, чтобы МНО находилось в нижней части рекомендованного диапазона.

Целевое МНО для механических протезов

Тромбогенность протеза	Риск факторы пациента: протезирование митрального или трикуспидального клапанов, предшествующие тромбозам, фибрилляция предсердий, митральный стеноз любой степени, ФВ менее 35%(по Симпсону).	
	нет	1 и более риск фактор
Низкая (Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon, Мединж (по данным инструкции))	2,5 (2,0-3,0)	3,0 (2,5-3,5)
Средняя (другие двустворчатые протезы, недостаточно изученные)	3,0	3,5
Высокая (старые поколения дисковых протезов и шаровые протезы.)	3,5	4,0

Биопротезы клапанов сердца

1. Пациентам с биопротезами клапанов сердца (имплантированными хирургически или транскатетерно), имеющими другие показания к приему оральных антикоагулянтов, ОАК рекомендованы пожизненно.
2. Через 3 месяца от операции, новые оральные антикоагулянты более предпочтительны чем антагонисты витамина К у пациентов с биопротезированным клапаном сердца и фибрилляцией предсердий (IIA-B).
3. АСК 75-100мг или антагонисты витамина К должны быть назначены на первые 3 месяца после хирургической имплантации биопротеза аортального клапана, цель МНО 2,5(2,0-3,0) (IIA,B).
4. Оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К, должны быть назначены на первые 3 месяца после имплантации биопротеза митрального или трикуспидального клапанов, цель МНО 2,5(2,0-3,0) (IIa,B).

5. Добавление АСК 75-100мг к антагонисту витамина К должно быть рассмотрено в случае тромбоза митрального клапана, произошедшей, несмотря на достижение адекватного МНО (IIA-C).
6. ПОАК могут быть рассмотрены вместо антагониста витамина К в первые 3 месяца после биопротезирования митрального клапана у пациентов с ФП (IIB-C)
7. Нет данных в пользу необходимости использования АСК через 3 месяца после имплантации биопротезов сердца у пациентов, не имеющих других показаний к приему АСК.

Хирургическая пластика клапанов сердца

1. Оральные антикоагулянты с антагонистом витамина К, должны быть назначены на первые 3 месяца после пластики митрального или трикуспидального клапанов, цель МНО 2,5(2,0-3,0), (II A-C)
2. Терапия АСК 75-100мг должна быть назначена на первые 3 месяца после хирургической реимплантации аортального клапана в протез Дэвида (у пациентов не имеющих других показаний к приему антикоагулянтов)(IIa,C).

Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI).

1. Пациентам, имеющим другие показания к приему оральных антикоагулянтов, оральные антикоагулянты рекомендованы пожизненно (IB).
2. Пожизненная антитромбоцитарная монотерапия рекомендована после TAVI у пациентов, не имеющих других показаний к приему антикоагулянтов. IA.
3. Рутинное назначение оральных антикоагулянтов у пациентов, не имеющих других показаний к приему ОАК не рекомендовано (IIIB).

Другие показания.

Кардиохирургическим пациентам имеющим предоперационные показания к приему ОАК рекомендовано возобновление АВК или НОАК после операции (IC).

Послеоперационная фибрилляция предсердий.

1. Антикоагуляция терапевтическими дозами НФГ или НМГ должна быть рассмотрена после 12-48 часов от операции, при ФП сохраняющейся 12-48 часов, с учетом риска инсульта и хирургического кровотечения IIa,C.
2. Пациентам с сохраняющейся ФП на момент выписки рекомендована терапия ОАК по меньшей мере на 4 недели (или дольше), в зависимости от риска CHA2DS2Vasc (I,B).

6. Периоперационная антикоагулянтная терапия у пациентов, требующих (ре-) имплантации внутрисердечных устройств

Предлагаемый порядок определяет специфику оказания помощи пациентам, получающим длительную терапию оральными антикоагулянтами – антагонистами витамина К, прямыми ингибиторами тромбина и ингибиторами Ха фактора.

1) Оценка риска кровотечений, согласно существующей классификации вмешательств

Классификация инвазивных процедур в зависимости от ассоциированного с ними риска кровотечения:

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Малые стоматологические вмешательства, малые дерматологические вмешательства,	РЧА зон аритмии, <u>имплантация внутрисердечных устройств</u> ; эндоскопия с	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства, абдоминальная хирургия и хирургия полости таза,

офтальмологические вмешательства, вскрытие абсцессов мягких тканей, эндоскопия без биопсии.	биопсией, биопсия простаты или мочевого пузыря, КАГ лучевым доступом.	нейрохирургия, спинальная\эпидуральная анестезия, люмбальная пункция, биопсия печени, урологические вмешательства, в том числе дистанционная литотрипсия, большая хирургия с обширным повреждением ткани, реконструктивная пластическая хирургия, онкология, большие ортопедические вмешательства, сложные левосторонние аблации (изоляция легочных вен и др), КАГ бедренным доступом.
---	---	--

Согласно приведенной таблице, имплантация внутрисердечных устройств относится к медицинским вмешательствам, ассоциированным с умеренным риском кровотечений. Выбор вида периоперационной антикоагулянтной терапии зависит от риска тромбоэмболических осложнений у разных категорий пациентов.

2) Оценка риска тромбоэмболических осложнений у разных категорий пациентов

Периоперационный ТЭ риск у пациентов с ФП

Высокий риск (больше 10% в год)	Средний риск (3-7% в год)	Низкий риск (менее 1% в год)
-CHA2DS2-VASc 5-6 б, -ревматическое поражение; клапанов сердца; -инсульт или ТИА в последние 3 мес.	CHA2DS2-VASc 3-4б;	CHA2DS2-VASc 0-2 б, без предшествующего инсульта или ТИА.

Периоперационный ТЭ риск у больных с искусственными клапанами сердца

Высокий риск (больше 10% в год)	Средний риск (4-10% в год)	Низкий риск
-Любые протезы митрального клапана; -Искусственные АоК старого образца (баллонного типа или по типу заслонки); -Инсульт или ТИА в течение последних 6 мес.	Искусственный АоК и наличие одного из следующих состояний: -ФП, -первичный инсульт или ТИА, -АГ, -диабет, -ВПС, -возраст старше 75 лет.	Наличие искусственного АоК без ФП и других факторов риск развития инсульта.

Периоперационный ТЭ риск у пациентов после ОИМ и коронарного стентирования, шунтирования

Низкий	Умеренный	Высокий
Больше 6 мес после - ОИМ, КШ, чрескожные ангиографии, установки ЦМС, вмешательств на коронарных артериях.	6-24 нед после ОИМ, КШ, установки ЦМС; больше 12 мес после ЛПС	Меньше 6 нед после ОИМ, КШ, установки ЦМС; меньше 12 мес после установки ЛПС.

3) Предоперационная переходная антикоагулянтная терапия

Дооперационный этап мост-терапии после отмены Варфарина, НОАК:

Риск ТЭ	После отмены НОАК	После отмены Варфарина	Препарат	Доза	Последне е введение перед операцие й
Высокий	Назначение НФГ или НМГ в момент приема очередной дозы НОАК	Через 2 дня	Гепарин натрия, в\в	Под контролем АЧТВ	За 4-5 часов
			Эноксапарин натрия, п\к, лечебная доза	1,0 мг\кг x 2 раза в сутки или 1,5 мг\кг x 1 раз в сутки	За 12 часов
			Надропарин натрия, п\к	86 анти-Ха МЕ\кг x 2 раза в сутки	
Умеренный	До операции терапия моста не требуется!	Через 2 дня	Эноксапарин натрия, п\к, профилактическая доза	40 мг x 1 раз в сутки или 0,5 мг\кг x 1 раз в сутки	За 12 часов
			Надропарин натрия, п\к профилактическая доза	0,3 мл x 1 раз в сутки	
Низкий	До операции антикоагулянтная терапия моста не требуется!				

Обязательной составляющей является оценка функции почек с помощью клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Данное требование обусловлено тем, что каждый из ПОАК в той или иной степени имеет почечный путь выведения.

Необходимо выполнить скрининговые лабораторные тесты для ориентировочной оценки остаточного антикоагулянтного эффекта ПОАК.

У пациентов, получающих дабигатрана этексилат, качественная оценка антикоагулянтного эффекта дабигатрана может быть выполнена на основании оценки АЧТВ и ТВ.

У пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан, рекомендуется определение протромбинового времени и % протромбина по Квику.

Периоды полувыведения ПОАК и сроки приема последней дозы, рекомендуемые для выполнения оперативных вмешательств с умеренным и высоким риском кровотечений

Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта	Период полувыведения, час.	Сроки отмены перед операцией, час.	
		Умеренный риск	Высокий риск
Дабигатран			
>80	12-17	≥24	≥48
50-79	17	≥36	≥72
30-49	19	≥48	≥96
15-29	28	Противопоказан	Противопоказан
Ривароксабан			
>80	5-9 (молодые), 11-13 (пожилые)	≥24	≥48
50-79		≥24	≥48
30-49		≥24	≥48
15-29		≥36	≥48
Апиксабан			
>80	12	≥24	≥48
50-79	14.6	≥24	≥48
30-49	17.6	≥24	≥48
15-29	17.3	≥36	≥48

4) Послеоперационная терапия антикоагулянтами

У пациентов после небольших хирургических вмешательств и с умеренным риском послеоперационного кровотечения профилактическая доза НМГ может быть возобновлена через 12 часов после операции, а терапевтическая — через 24-48 часов.

Послеоперационная терапия варфарином, НОАК может быть возобновлена у большинства пациентов после получения результатов ХМЭКГ (с оценкой работы ЭКС) при условии, что нет никаких признаков продолжающегося кровотечения, и достигнут адекватный гемостаз.

Контроль МНО должен быть начат после двух – трех суток приема варфарина. Применение НМГ и НФГ должно быть продолжено после операции до тех пор, пока МНО на фоне приема варфарина не будет зафиксировано в терапевтическом диапазоне в течение, по крайней мере, двух дней подряд.

ТЕХНОЛОГИЯ

проведения кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий в АККД

Классификация ФП

По характеру течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая и постоянная или хроническая.

- **Впервые выявленная ФП** — любой впервые диагностированный эпизод ФП вне зависимости от длительности и выраженности симптомов.
- **Пароксизмальной ФП** именуют повторно возникающую (2 и более эпизодов) ФП, способную самостоятельно прекращаться до истечения 7 суток от момента начала приступа. К пароксизмальной ФП также относят ФП, купированную с применением медикаментозной или электрической кардиоверсии в сроки до 48 часов от момента начала аритмии.

- **Персистирующей** является первично или повторно возникшая ФП длительностью более 7 суток, не способная к спонтанному прерыванию и требующая для своего устранения проведения специальных мероприятий (обычно, электрической кардиоверсии).
- **Длительно персистирующей** именуют ФП, продолжительностью более года, если принимается решение о восстановлении синусового ритма с помощью кардиоверсии или радикального интервенционного (катетерная абляция) и/или хирургического лечения.
- **Постоянной или хронической** именуется ФП продолжительностью более 7 суток, если попытки ее устранения неэффективны или не предпринимаются по тем или иным причинам. Последнее подразумевает отказ от проведения кардиоверсии, а также любых попыток радикального интервенционного и/или хирургического лечения аритмии. Обычно установлению постоянной формы предшествует период рецидивирования пароксизмов.

У одного и того же больного с длительным анамнезом ФП на различных этапах заболевания могут наблюдаться различные типы течения аритмии, а также иметь место их сочетания. В таких случаях в диагнозе указывается только та форма ФП, которая послужила поводом для данной госпитализации или вмешательства.

Показания к проведению кардиоверсии

- приступ фибрилляции предсердий с высокой вероятностью сохранения синусового ритма (в том числе - впервые выявленный);
- Персистирующая или пароксизмальная мерцательная аритмия, сопровождающаяся нарушениями гемодинамики, либо выраженной клинической симптоматикой.

Противопоказания к проведению плановой кардиоверсии

- эндокардиальный тромбоз,
- гипертиреоз,
- дигиталисная интоксикация,
- гипокалиемия,
- острые воспалительные процессы,
- хроническая недостаточность кровообращения IIб – III ст.,
- противопоказания к применению антикоагулянтов (невозможность подготовки к кардиоверсии),
- наличие сопутствующих заболеваний, мало совместимых с жизнью.

Кардиоверсия может быть медикаментозной (фармакологической) или электрической (ЭИТ).

1. При поступлении больному выполняется необходимый минимум обследования: общий анализ крови, биохимические анализы (сахар крови, K^+ , Na^+ , креатинин, показатели свертывания крови: тромбоциты, фибриноген, МНО), уровень гормонов щитовидной железы, ЭКГ, ЧПЭхоКГ.
2. По результатам проведенных обследований, при отсутствии противопоказаний, принимается решение о целесообразности восстановления синусового ритма. Решение оформляется в истории болезни совместным осмотром лечащего врача и заведующего отделением.
3. Согласие больного на проведение плановой кардиоверсии, подтверждается подписанием установленной в АККД формы информированного согласия.
4. Определение безопасности длительной терапии пероральными антикоагулянтами (необходимость дообследования: ФГДС, консультации узких специалистов).

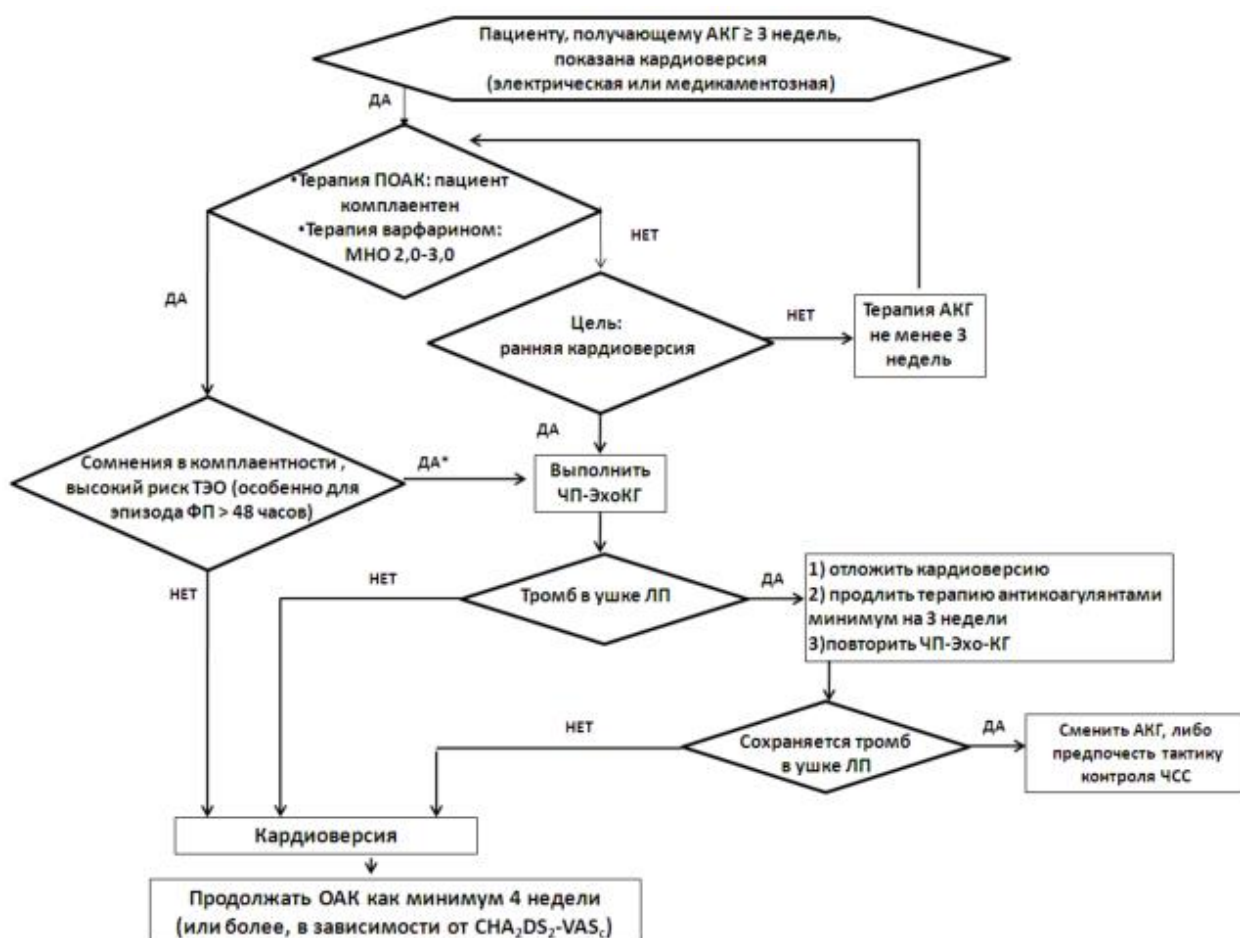
Терапия антикоагулянтами

1. Если пароксизм фибрилляции предсердий длится более 48 часов, больным перед кардиоверсией назначается антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений.
2. При отсутствии внутрисердечных тромбов и спонтанного эхоконтрастирования III-IV степени возможно проведение кардиоверсии (медикаментозной или ЭИТ) без трехнедельной подготовки пероральными антикоагулянтами. В данной ситуации назначается НФГ в лечебных дозировках, или эноксапарин в дозе 1 мг/кг х 2 раза в сутки, или ПОАК за 2-4 часа до ранней кардиоверсии на фоне лечения которыми проводится кардиоверсия. Параллельно назначается терапия пероральными

- антикоагулянтами по принятой в АККД методике. После получения двух МНО более 2,0, НФГ/эноксапарин отменяется и больной принимает пероральные антикоагулянты не менее 4 недель.
- Если показания для ЭИТ определены на амбулаторном этапе либо обнаружен тромб или спонтанное эхоконтрастирования в полости ЛП сердца III-IV ст., то необходимо проведение антикоагулянтной терапии в течении 3-х недель с контролем МНО для варфарина (целевое значение 2,0-3,0 для больных с клапанными пороками 2,5-3,5). При отсутствии противопоказаний (механический протез клапана, тяжелый/умеренный митральный стеноз). Возможно ведение пациентов на ПОАК.
 - Спустя три недели больной госпитализируется в профильное кардиологическое отделение, где ему проводится повторная ЧПЭхоКГ. При отсутствии тромбоза и спонтанного эхоконтрастирования III-IV ст. определяется дата проведения кардиоверсии. При выявлении тромбоза в ЛП или его ушке рассматривается альтернативная стратегия лечения (контроль ЧСС).

Рис.6

Алгоритм принятия решения о кардиоверсии для пациентов, получающих АКГ в течение ≥ 3 недель



Алгоритм принятия решения о кардиоверсии для пациентов, не получающих АКГ
в течение ≥ 3 недель

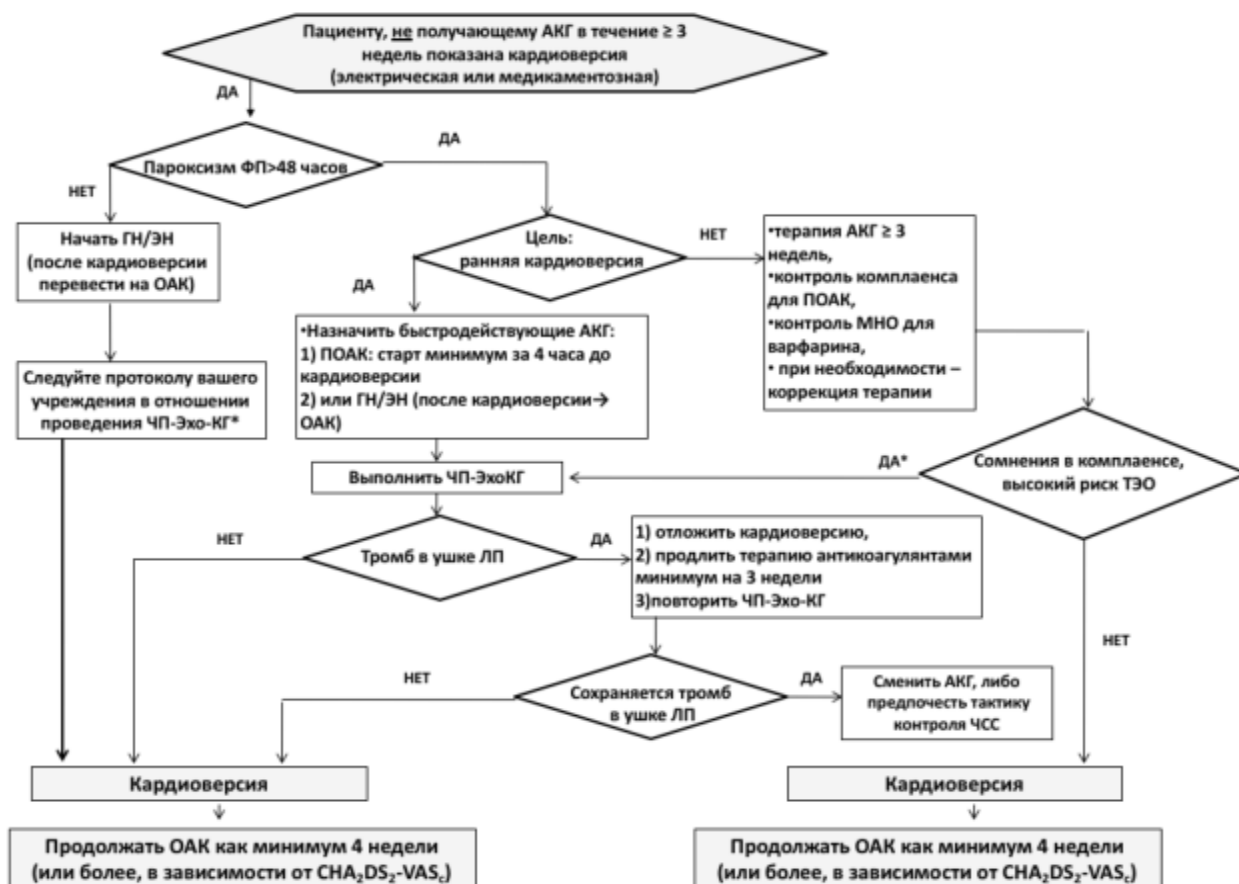
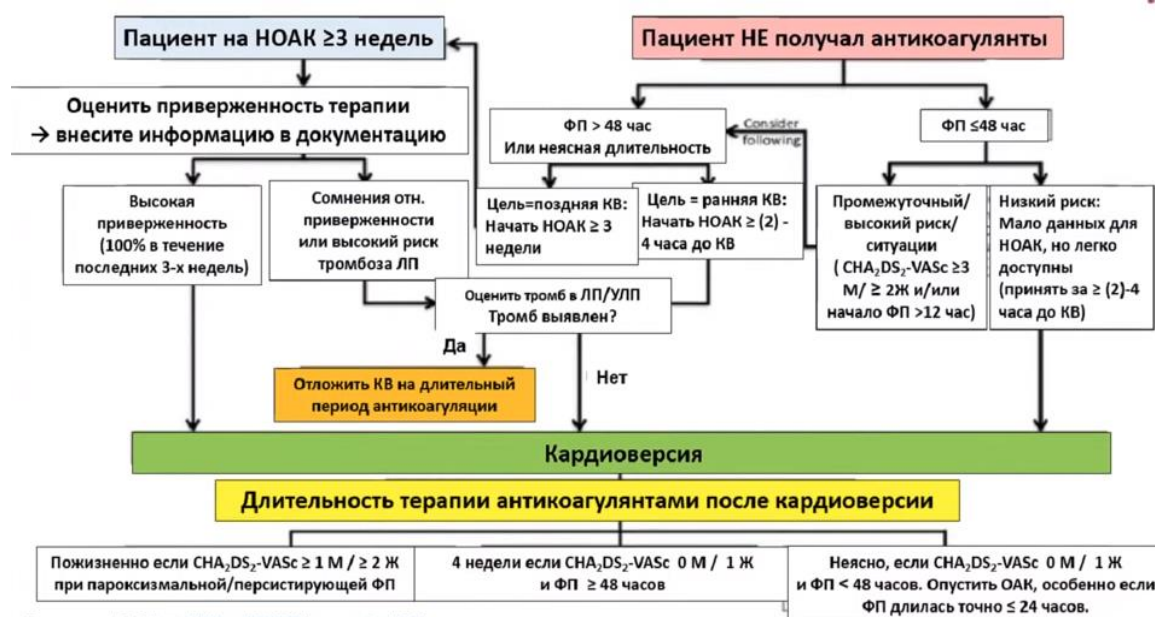


Рис.8

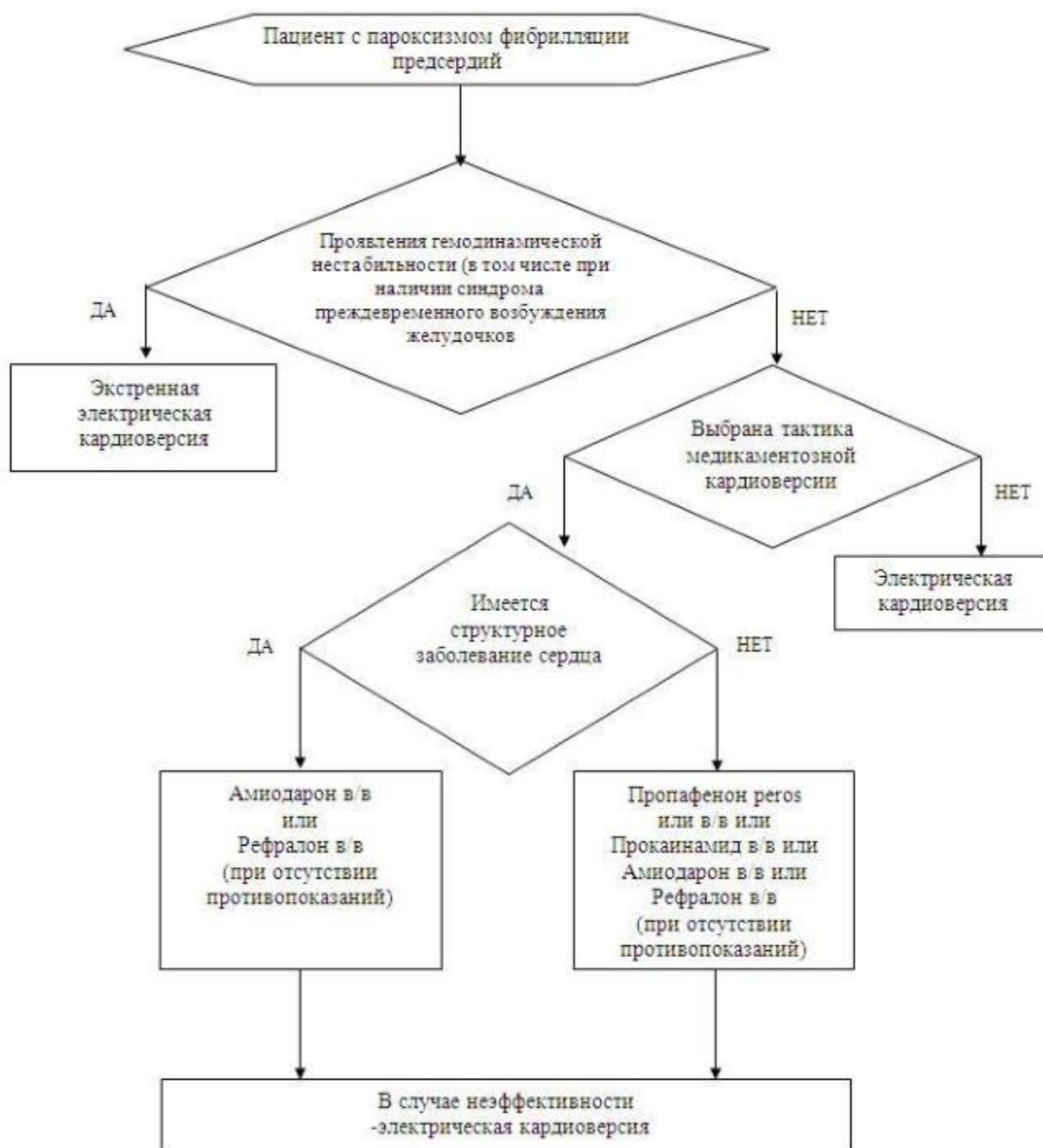
Кардиоверсия у пациентов с ФП, получающих ПОАК, в зависимости от длительности аритмии и предшествующей терапии антикоагулянтами



Europace, euab065, <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>

(2) При ранней кардиоверсии НОАК назначаются, как минимум, за 4 ч часа. Возможно укорочение срока до 2 часов при стартовой дозе Апиксабана 10 мг.

Алгоритм выбора вида кардиоверсии



Фармакологическая кардиоверсия

У пациентов с органическими заболеваниями сердца проводится антиаритмиками 3 класса:

Амиодарон - 5-7мг/кг в/в в течение 1-2 часов, с последующим введением 50 мг/ч до общей дозы 1,2 гр в сутки;

Рефралон (при отсутствии противопоказаний) -10 мкг/кг массы тела в течение 3х мин. При отсутствии эффекта повторные инфузии в той же дозе с интервалом 15 мин еще дважды. Максимальная суммарная доза 30 мкг/кг.

У пациентов без органических заболеваний сердца проводится антиаритмиками 1 класса:

Пропафенон 2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 450-600 мг внутрь; Прокаинамид 500-1000мг. однократно в/в медленно.

Антиаритмиками 3 класса:

Амиодарон -5мг/кг в/в в течении 1 часа, с последующим введением 50 мг/ч до общей дозы 1,2 гр в сутки;

Рефралон (при отсутствии противопоказаний) -10 мкг/кг массы тела в течении 3х мин. При отсутствии эффекта повторные инфузии в той же дозе с интервалом 15 мин еже дважды. Максимальная суммарная доза 30 мкг/кг.

Протокол проведения электрической кардиоверсии в АРО

1. Предварительное назначение амиодарона, соталола или пропафенона рекомендовано рассматривать для повышения эффективности электрической кардиоверсии и профилактики рецидивов ФП.
2. Накануне проведения ЭИТ больной осматривается дежурным анестезиологом по предварительной заявке лечащего врача. В истории болезни должны быть в наличии 2 анализа должного МНО, если антикоагулянтная терапия проводилась варфарином.
3. Голод накануне в течении 6-8 часов.
4. Мониторирование АД, ЧСС, SpO2 в АРО.
5. Установка периферического катетера и инфузия 0,9% физиологического раствора 200-400 мл.
6. В/в анестезия: р-р Фентанила 0,005%-2,0 мл, р-р Пропофола (диприван) в дозе 0,5-1,0 мг/кг.
7. После достижения необходимой глубины наркоза проводится синхронизированная электрическая дефибрилляция разрядами 200-300-360Дж. Начальная сила тока при трепетании предсердий 50-100Дж. При использовании бифазных дефибрилляторов сила тока может быть уменьшена вдвое. Положение электродов передне-верхушечное (правая парастернальная область-верхушка сердца).
8. После полного пробуждения врачом реаниматологом оценивается соматический статус, анализируется ЭКГ и больной переводится в профильное отделение.
9. При успешном восстановлении синусового ритма больной принимает антиаритмические препараты для удержания ритма и антикоагулянты согласно имеющимся факторам риска.
10. Если восстановления ритма достичь не удалось, то больной принимает антикоагулянты, согласно имеющимся факторам риска и назначаются препараты для контроля ЧСС.
11. При наличии показаний к восстановлению синусового ритма и неэффективности кардиоверсии, возможно решение вопроса об определении показаний к хирургическому лечению (проведения аблации дополнительных путей).

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

ГЕПАРИН

Противопоказания к применению гепарина и его производных

- Гемофилия и другие геморрагические диатезы
- Тромбоцитопения (менее 100 тыс/мм или снижение более 50% от исходного количества)
- Гепарин индуцированная тромбоцитопения в анамнезе давность менее 100 сут (НФГ и НМГ)
- Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (болезнь Крона, НЯК), варикозное расширение вен пищевода
- Полипы, злокачественные новообразования
- Острый и подострый эндокардит, перикардит, активный туберкулез
- Активное клинически значимое кровотечение, недавнее внутримозговое кровотечение, геморрагический инсульт, аневризма сосудов головного мозга, расслаивающая аневризма аорты, легочное кровотечение в анамнезе
- Диабетическая или геморрагическая ретинопатия
- Тяжелая травма, роды или недавно перенесенное хирургическое вмешательство на глазах, головном и спинном мозге (эпидуральная анестезия и спинномозговая пункция), позвоночнике, предстательной железы, печени

- Злокачественная артериальная гипертензия (неконтролируемая, тяжелая)
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин для бивалирудина и дабигатрана; менее 20 мл/мин для фондапаринукса; менее 15 мл/мин для ривароксабана и апиксабана)
- Тяжелая печеночная недостаточность (приводящая к коагулопатии, класс В и С по шкале Чайлд-Пью)
- Повышенный риск кровотечения у лиц с массой тела менее 57 кг для мужчин и 45 кг для женщин.

*Степень тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью

Баллы	Билирубин, мкмоль/л	Альбумин %	ПТИ % (протромбиновое время, сек)	Печеночная энцефалопатия	Асцит
1	Менее 35	Более 35	60-80 (1-4)	нет	нет
2	35-50	28-35	40-60 (4-6)	I-II	эпизодический
3	Более 50	Менее 28	Менее 40 (более 6)	III-IV	рефрактерный

Класс А – 5-6 баллов, Класс В – 7-9 баллов, класс С – более 9 баллов.

Особые категории пациентов

- Пациенты до 18 лет — противопоказаны эноксапарин натрия и новые пероральные антикоагулянты, с осторожностью — варфарин, фондапаринукс натрия, гепарин (польза>риск)
- Пациенты старше 75 лет — для эноксапарина натрия — при ОКС отсутствие в/в болюса, снижение дозы до 0,75 мг/кг п/к каждые 12 часов
- Беременные — противопоказаны апиксабан, ривароксабан, варфарин в I триместре и последние 4 недели до родов, остальные антикоагулянты применяются с осторожностью, если польза превышает риск
- Лактирующие — противопоказаны эноксапарин натрия, фондапаринукс натрия, новые пероральные антикоагулянты, с осторожностью — варфарин, гепарин
- Пациенты с почечной недостаточностью — для эноксапарина натрия при СКФ менее 30 мл/мин — суточную (лечебную и профилактическую) дозу следует снизить на 50%, для фондапаринукса натрия при СКФ 20-30 мл/мин — режим дозирования 2,5 мг каждые 48 часов

Побочные эффекты гепарина и его производных

- Тромбоцитопения
- Некроз кожи
- Гиперкалиемия при применении более 7 сут (у пациентов СД, ХПН, ацидозом)
- Транзиторное повышение трансаминаз
- Остеопороз
- Аллопеция
- Гипоальдостеронизм
- Периферическая нейропатия
- Гипертермия

**Сравнительная характеристика гепарин-индуцированной тромбоцитопении
1-го и 2-го типа**

	ГИТ 1 тип	ГИТ 2 тип
Механизм возникновения	неиммунный	иммунный
Количество тромбоцитов	Более или равно 100 тыс/мм, снижение на 50%	Менее и равно 100 тыс/мм, снижение более 50%
Манифестация	Первые 4 дня	С 5-14 день
Тромбозы	редко	часто
Лечение	Отмена НФГ, НМГ	Альтернативные антикоагулянты

ВАРФАРИН

Противопоказания к применению варфарина

- Острые кровотечения
- Тромбоцитопения
- Дефицит протеинов С и S
- Острый ДВС-синдром
- Тяжелые заболевания почек и/или печени
- Беременность I триместр и последние 4 недели
- Пациенты с высоким риском кровотечения:
 - Геморрагическими расстройствами
 - Варикозное расширение вен пищевода, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит
 - Аневризма артерий
 - Тяжелые раны (послеоперационные)
 - Бактериальный эндокардит
 - Злокачественная артериальная гипертензия
 - Геморрагический инсульт (6 мес), внутричерепные кровоизлияния
 - Злокачественные образования
 - Хронический алкоголизм, деменция

Факторы, усиливающие эффект действия варфарина

Эндогенные	Экзогенные
Гипертермия	Аллопуринол, Метотрексат, Фторурацил
Гипертиреоз	Амитриптилин, Флуоксетин, Сертралин
Дефицит витамина К	Амиодарон, Дигоксин, Хинидин, Пропафенон
Диарея/стеаторея/мальабсорбция	Андрогены и эстрогены
Коллагенозы	Антимикробные препараты
Заболевания печени (гепатит, цирроз)	АСК, дезагреганты, НПВС, антикоагулянты
Нефротический синдром	Гепарин и гепариноиды, стрептокиназа
Злокачественные опухоли	Гиполипидемические препараты
ХСН	Гипогликемические препараты
	Сульфаниламиды
	Тиреоидные гормоны
	Омепразол

	Гинко билобо, Дягель, Шалфей, чеснок, папайя
Факторы, ослабляющие эффект действия варфарина	
Эндогенные	Экзогенные
Наследственная резистентность	Азатиоприн, Циклоспорин, Меркаптопурин
Гиперлипидемия	Антациды
Гипотиреоз	Антигистаминные препараты
Отечный синдром	Барбитураты, Галоперидол, Хлордиазепоксид
Синдром нарушенного всасывания	Вальпроевая кислота, Карбамазепин, Примидон
	Ритонавир
	Рифампицин
	Спиринолактон, Хлорталидон
	Гризеофульвин
	Месалазин
	Тразодон, Миансерин
	Холестирамин
	Витамины С, К1 и К2
	Женьшень, Зверобой

Побочные эффекты варфарина

Варфариновый некроз кожи — редкое осложнение, которое чаще возникает у женщин через 3-10 сут после начала приема. Обычно страдает кожа молочных желез, бедер, ягодиц. Сначала появляется красная плотная бляшка с четкими границами, которая быстро превращается в четко очерченный участок некроза фиолетового или черного цвета. На пораженной коже возникают пузыри с геморрагическим содержимым, глубокая язва и струп.

Это осложнение чаще всего обусловлено дефицитом протеина С — витамин К зависимого противосвертывающего белка. Т S протеина С значительно короче по сравнению с Т S факторов свертывания

Ладонно-подошвенный синдром — редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями.

Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями.

Предположительно варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям.

Алгоритм насыщения варфарином (таблетки 2.5 мг)

1 день	2 таблетки (5мг) однократно вечером после ужина*	
2 день	2 таблетки (5мг) однократно вечером после ужина	
3 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО<1.5	Увеличить суточную дозу на ½ таб. МНО через 2 дня
	МНО 1.5-2.0	Увеличить суточную дозу на ½ таб. МНО через 2 дня
	МНО 2.0-3.0**	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	МНО 3.0-4.0	Уменьшить суточную дозу на ½ таб. МНО через 2 дня
	МНО > 4	Пропустить 1 прием далее уменьшить суточную дозу на ½ таб. МНО через 2 дня

5 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО - 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.
* - насыщающая доза может быть уменьшена в следующих случаях: 1) возраст больного старше 70 лет, 2) содержание белка в сыворотке крови менее 60 г/л, 3) масса тела больного менее 60 кг. ** - при наличии двух последних значений МНО в диапазоне от 2.0 до 3.0, следующее измерение следует провести через 1 неделю, после чего при значении МНО 2.0-3.0 доза считается подобранной и в дальнейшем МНО измеряется 1 раз в месяц. Для больных после протезирования клапанов сердца целевой диапазон МНО 2.5-3.5, при этом алгоритм насыщения такой же.	

При наличии 2-х и более факторов риска кровотечения:

- возраст более 65 лет
- масса тела менее 60 кг
- лабильное МНО в анамнезе
- кровотечение или спонтанные гематомы в анамнезе
- совместный прием с дезагрегантами или НПВС
- тромбоцитопения менее 100 тыс
- анемия менее 100 г/л

желательно следовать 2-му алгоритму:

Алгоритм насыщения варфарином у пациентов с высоким риском кровотечения или с подозрением на наличие генетически обусловленных нарушений метаболизма варфарина (таблетки 2.5 мг)

Первые 2-3 дня - по 2 таблетки (5мг) однократно вечером после ужина*		
3-4 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко	
	МНО <1.5	Увеличить суточную дозу на ¼ таб. МНО через 2 дня
	МНО 1.5-2.0	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	МНО 2.0-3.0	Пропустить 1 прием варфарина. Возобновить прием при МНО 2.0-2.5 в дозе 1 табл. Контроль МНО через 1-2 дня.
	МНО > 3.0	Пропустить 2 приема варфарина. Возобновление приема при МНО 2.0-2.5 в дозе ½ таб. Контроль МНО через 1-2 дня
5-6 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко.	
	МНО<1.5	Увеличить суточную дозу на ½ таб. МНО через 2 дня
	МНО 1.5-2.0	Увеличить суточную дозу на ¼ таб. МНО через 2 дня
	МНО 2.0-2.5	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	МНО 2.5-3.0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таб. МНО через 2 дня
	МНО > 3.0	Пропустить 1 прием варфарина. Возобновить прием при МНО 2.0-2.5 в дозе 1 таб. Контроль МНО через 1-2 дня
7-8 день	Утром определить МНО. Взять анализ мочи по Нечипоренко.	
	МНО <1.5	Увеличить суточную дозу на ½ таб. МНО через 2 дня
	МНО 1.5-2.0	Увеличить суточную дозу на ¼ таб. МНО через 2 дня
	МНО 2.0-3.0**	Оставить суточную дозу без изменений. МНО через 2 дня
	МНО > 3.0	Пропустить 1 прием варфарина. Возобновить прием при МНО 2.0-2.5 уменьшить дозу на ½ табл. Контроль МНО через 1-2 дня
Дальнейшее МНО 1 раз в 2-3 дня с использованием алгоритма 7-8 дня		

* - насыщающая доза может быть уменьшена в следующих случаях (2,5-3,75 мг): 1) возраст больного старше 70 лет, 2) содержание белка в сыворотке крови менее 60 г/л, 3) масса тела больного менее 60 кг 4) в раннем послеоперационном периоде, 5) при ХСН, ХПочН, ХПечН, 6) при совместном приеме амиодарона.

** - при наличии двух последних значений МНО в диапазоне от 2.0 до 3.0, следующее измерение следует провести через 1 неделю, после чего при значении МНО 2.0-3.0 доза считается подобранной и в дальнейшем МНО измеряется 1 раз в месяц. Для больных после протезирования клапанов сердца целевой диапазон МНО 2.5-3.5, при этом алгоритм насыщения такой же.

Необходимо стремиться к поддержанию МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0 у всех (в том числе у пожилых) пациентов. Оптимальным считается время пребывания значений МНО в терапевтическом диапазоне $\geq 65\%$. Принятые ранее значения МНО 1,6–2,2 для пожилых пациентов в настоящее время считаются неоправданно низкими в связи с двукратным увеличением риска инсульта при значениях МНО $< 2,0$. К более низким значениям МНО в пределах целевого диапазона (2,0–2,5) следует стремиться при приеме варфарина в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом) или при возобновлении терапии после кровотечения.

Лечение гипокоагуляции, индуцированной приемом АВК

1. МНО меньше 6, кровотечения нет:
 - Отмена препарата до достижения терапевтического МНО.
 - Возобновить терапию АВК с низшей дозы.
2. МНО 6-10, кровотечения нет:
 - Отмена препарата до должного терапевтического МНО.
 - Применение витамина K1 (Канавит, Канакион) 1-2 мл подкожно.
 - Контроль МНО через 12-24 часа.
 - В случае неэффективности - раствор витамина K1 в/в 3мг.
 - Возобновить терапию АВК с низшей дозы.
3. МНО выше 10, кровотечения нет:
 - Отмена препарата до должного терапевтического МНО.
 - Применение витамина K1 3 мг в/в.
 - В случае неэффективности повторить через 8 часов.
 - Возобновить терапию АВК с низшей дозы.
4. Небольшое кровотечение (гематурия, носовое кровотечение)
 - Отмена препарата до достижения терапевтического МНО.
 - Применение витамина K1 3 мг в/в, или 5-10 мг per os.
 - Возобновить терапию АВК с низшей дозы.
5. Жизнеугрожающее кровотечение (внутричерепное или желудочно-кишечное кровотечение)
 - Отмена препарата.
 - Немедленная госпитализация в отделение реанимации.
 - Применение витамина K1 10 мг в/в + свежемороженая плазма 10-15 мл/кг, или концентрат II, IX, X факторов свертывания + одноклеточная эритроцитарная масса (при анемии).
 - Контроль МНО и показателей развернутого гемостаза кратностью исходя из клинической ситуации
 - Применение витамина K1 3 мг в/в при сохраняющихся значимых отклонениях в лабораторных показателях и признаках сохраняющегося кровотечения через каждые 12 часов.
 - Возобновить терапию АВК с низшей дозы после разрешения клинической ситуации.

Рекомендации больным, принимающим варфарин

1. Варфарин принимается однократно в одно и то же время суток (предпочтительно 17-00 или 19-00).

2. Указать целевые значения МНО и продолжительность приема согласно технологии.
3. Контроль МНО проводится один раз в 4 недели.
4. Если пациент принимает препараты, усиливающие или ослабляющие антикоагулянтный эффект, контроль МНО проводится чаще.
5. При выписке обязательно ознакомить пациента с симптомами передозировки препарата, предупредить, что прием алкоголя увеличивает опасность кровотечений.
6. При выписке ознакомить пациента с особенностями питания, влияющими на противотромботический эффект варфарина.

Например: суточная потребность в витамине К составляет 75-100 мкг. Употребление зеленого чая (содержание витамина К 712 мкг на 100 г продукта), зеленой репы (вит. К 650 мкг на 100 г продукта), шпината (вит. К 415 мкг на 100 г продукта), соевого масла (вит. К 193 мкг на 100 г продукта), салата (вит. К 129 мкг на 100 г продукта), капусты (вит. К 125 мкг на 100 г продукта) и т.д. ослабляет действие варфарина. Напротив, исключение из диеты продуктов, богатых витамином К, может способствовать развитию кровотечений.

Особенности применения дезагрегантов и витамин К независимых пероральных антикоагулянтов

Лекарственный препарат	Противопоказания к применению	С осторожностью	Клинически значимое взаимодействие	Беременные	Лактирующие	Почечная недостаточность	Возраст старше 75 лет
Ацетилсалициловая кислота	-Повышенная чувствительность. -Младше 18 лет. -«Аспириновая» бронхиальная астма. -Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения. -ЖКТ кровотечение. -Геморрагический диатез. -Тяжелое нарушение функции печени. ХСН III-IV Ф.Кл. по NYHA.	Наличие в анамнезе язвенных поражений ЖКТ и кровотечений. Подагра, гиперурикемия. Полипоз носа, сенная лихорадка.	Противопоказано совместно с метотрексатом в дозе 15 мг и более в неделю. С осторожностью: - с НПВС - системными ГКС. - другими антитромботическим и средствами -дигоксином -производными сульфонилмочевины, -вальпроевой кислотой - этанолом.	Противопоказано в I и III триместре, во втором триместре с осторожностью.	Противопоказано.	Противопоказано при СКФ менее 30 мл/мин. С осторожностью при СКФ 30-50 мл/мин.	Без коррекции дозы.
Клопидогрел	-Повышенная чувствительность. -Активное кровотечение. -Тяжелая печеночная недостаточность. -Младше 18 лет	Умеренная печеночная недостаточность. Перекрестная аллергия с прасугрелом, тиклопидином. ОНМК	С осторожностью совместно с омепразолом, флуоксетином, флувоксамином, ципрофлоксацином, хлорамфениколом, карбамазепином, репаглинидом.	Не рекомендовано, за исключением случаев, когда это необходимо.	Противопоказано.	С осторожностью.	Без коррекции дозы.

Тикагрелор	-Повышенная чувствительность. -Активное кровотечение. -Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе. -Тяжелая печеночная недостаточность. -Младше 18 лет.	СССУ без ЭКС . Бронхиальная астма. ХОБЛ. Гиперурикемия. Подагрический артрит.	Противопоказано совместно с кетоконазолом, кларитромицином, ритонавиром, атазанавиром. Осторожно совместно с дигоксином, циклоспорином, верапамилом. Не рекомендован совместно с симвастатином, ловастатином, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом.	Данные отсутствуют.	Не рекомендовано.	Без коррекции дозы.	Без коррекции дозы.
Дабигатран этексилат	-Повышенная чувствительность. -Активное кровотечение. -Геморрагический инсульт в течение 6 мес. -Тяжелая печеночная недостаточность. -Наличие протезированного клапана сердца. -Младше 18 лет	Умеренная печеночная недостаточность. Масса тела менее 50 кг. Тромбоцитопения. Тромбоцитопатия. Бактериальный эндокардит. Эзофагит, ГЭРБ.	Противопоказано совместно с кетоконазолом, итраконазолом, циклоспорином, дронедавроном, такролимусом	Не рекомендовано, за исключением случаев, когда польза превышает риск.	Нет клинических данных.	Противопоказано при СКФ менее 30 мл/мин. С осторожностью при СКФ 30-50 мл/мин.	С осторожностью.
Ривароксабан	-Повышенная чувствительность. -Активное кровотечение. -Заболевания печени с коагулопатией. -Младше 18 лет.	Тяжелая АГ. Бронхоэктазы. Сосудистая ретинопатия.	Не рекомендовано совместно с кетоконазолом, ритонавиром, дронедавроном.	Противопоказано.	Противопоказано.	Противопоказано при СКФ менее 15 мл/мин. Осторожно при СКФ 15-49 мл/мин.	Без коррекции дозы.

Аликсабан	-Повышенная чувствительность. -Активное кровотечение. -Тяжелые нарушения функции печени. -Младше 18 лет	Нарушение функции печени средней и легкой степени.	Осторожно совместно с кетоконазолом, ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом.	Противопоказано.	Противопоказано.	Противопоказано при СКФ менее 15 мл/мин.	Без коррекции дозы.
-----------	--	--	---	------------------	------------------	--	---------------------

ПОРЯДОК ОКАЗАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ПОАК (НОАК)

Предлагаемый порядок определяет специфику оказания экстренной и неотложной помощи пациентам, получающим терапию прямыми оральными антикоагулянтами – ПОАК (альтернативное название группы - не являющиеся антагонистами витамина К оральные антикоагулянты- НОАК), а именно, прямым ингибитором тромбина дабигатрана этексилатом и прямыми ингибиторами Ха фактора апиксабаном и ривароксабаном. Данные рекомендации распространяются на следующие клинические ситуации:

А. Необходимость выполнения пациенту, получающему ПОАК, хирургической операции, травматичной процедуры или иного вмешательства, связанного с повышенным риском кровотечения.

Б. Тяжелые жизнеугрожающие наружные или внутренние кровотечения (спонтанные или вызванные травмой, ранением или иными известными причинами) у пациентов, получающих ПОАК.

В. Подозрение на передозировку ПОАК.

1. Специфика лабораторного исследования:

1) Обязательной составляющей является оценка функции почек с помощью клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Данное требование обусловлено тем, что каждый из ПОАК в той или иной степени имеет почечный путь выведения.

2) Необходимо выполнить скрининговые лабораторные тесты для ориентировочной оценки остаточного антикоагулянтного эффекта ПОАК. Выполнение данных тестов во-многом определяется возможностями лаборатории конкретного ЛПУ.

Для интерпретации результатов лабораторного исследования системы гемостаза у пациента, получающего ПОАК, необходимо знать время приема последней дозы препарата.

У пациентов, получающих дабигатрана этексилат, качественная оценка антикоагулянтного эффекта дабигатрана может быть выполнена на основании оценки АЧТВ и ТВ.

При интерпретации результатов оценки системы гемостаза следует принимать во внимание следующее:

- Значения АЧТВ в 2 или более раза превышающие верхнюю границу нормы через 12 часов после приема последней дозы, могут быть ассоциированы с повышенным риском кровотечения. Нормальные значения АЧТВ с высокой степенью вероятности свидетельствуют в пользу отсутствия значимого антикоагулянтного эффекта дабигатрана.
- Тромбиновое время является показателем наиболее чувствительным к присутствию дабигатрана в плазме крови; Увеличение показателя не позволяет сделать вывод о повышенном риске кровотечений у данного пациента. Однако нормальные значения ТВ позволяют исключить присутствие дабигатрана в плазме крови.

У пациентов, получающих ривароксабан или апиксабан, рекомендуется определение протромбинового времени и % протромбина по Квику. При интерпретации результатов следует учитывать, что нормальные значения не исключают наличия антикоагулянтного эффекта.

При доступности рекомендуется определение анти-Ха активности плазмы крови с расчетом концентрации препарата в крови.

2. Выполнение хирургических вмешательств или процедур, у пациентов, получающих терапию ПОАК.

В случае необходимости выполнения неотложного хирургического вмешательства, тактика врача зависит от ответа на два вопроса:

- 1) «Находится ли пациент в состоянии гипокоагуляции?»

- 2) «Может ли данная процедура быть отложена во времени без негативного влияния на исход лечения пациента?».

При выполнении оперативных вмешательств у пациентов, находящихся на терапии ПОАК, степень геморрагического риска будет зависеть как от характера выполняемой процедуры, так и от времени приема последней дозы антикоагулянта и состояния фильтрационной функции почек.

При принятии решения о тактике периоперационного ведения пациента, получающего ПОАК, важнейшую роль играет степень геморрагического риска, ассоциированного с конкретным видом вмешательства.

Классификация инвазивных процедур и вмешательств в зависимости от величины ассоциированного с ними риска кровотечений

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Малые стоматологические вмешательства; малые дерматологические вмешательства; офтальмологические вмешательства; вскрытие абсцессов мягких тканей; эндоскопические вмешательства без биопсии.	РЧА при НЖТ; имплантация внутрисердечных устройств; эндоскопические вмешательства с биопсией; биопсия предстательной железы или мочевого пузыря, катетеризация сердца через лучевую артерию.	Сердечно-сосудистые и торакальные вмешательства; абдоминальная хирургия и хирургия полости малого таза; нейрохирургические вмешательства, спинальная/эпидуральная анестезия, люмбальная пункция; биопсия печени/почки; урологические вмешательства, в т.ч. дистанционная литотрипсия; большие хирургические вмешательства с обширным повреждением тканей; сложные левосторонние аблации (изоляция легочных вен и др); катетеризация полостей сердца чрезбедренным доступом.

.Выполнение инвазивных процедур, ассоциированных с низким риском кровотечений, возможно без отмены ПОАК.

У пациентов на терапии ОАК с умеренным или высоким риском развития тромбозмболии (т.е. CHA2DS2-Vasc ≥ 2), стратегия «непрерывания» антикоагулянтов без дополнительных болюсов гепарина во время экстренной ЧКВ является предпочтительной стратегией. Радиальный доступ используется в качестве первого выбора при терапевтической антикоагуляции посредством АВК (МНО 2-3). Эта стратегия может уменьшить перипроцедурные кровотечения и тромбозмболические события (класс IIa, уровень доказательности C).

У пациентов, находящихся на терапии НОАК с умеренным или высоким риском развития тромбозмболии (т.е. CHA2DS2-Vasc ≥ 2), прекращение препарата за 48 ч и парентеральная антикоагуляция в соответствии со стандартной практикой во время ЧКВ целесообразна в неэкстренной ситуации (Класс IIb, уровень доказательности C).

При выполнении хирургических вмешательств и процедур, связанных с умеренным и высоким геморрагическим риском, рекомендуется отменять ПОАК перед вмешательством. В ситуациях, когда очевидна необходимость отмены ПОАК перед хирургическим вмешательством, сроки отмены зависят от принимаемого препарата и состояния функции почек пациента.

Периоды полувыведения ПОАК и сроки приема последней дозы, рекомендуемые для выполнения оперативных вмешательств с умеренным и высоким риском кровотечений

Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта	Период полувыведения, час.	Сроки отмены перед операцией, час.	
		Умеренный риск	Высокий риск
Дабигатран			
>80	12-17	≥24	≥48
50-79	17	≥36	≥72
30-49	19	≥48	≥96
15-29	28	Противопоказан	Противопоказан
Ривароксабан			

>80	5-9 (молодые), 11-13 (пожилые)	≥24	≥48
50-79		≥24	≥48
30-49		≥24	≥48
15-29		≥36	≥48
Апиксабан			
>80	12	≥24	≥48
50-79	14.6	≥24	≥48
30-49	17.6	≥24	≥48
15-29	17.3	≥36	≥48

Когда процедуры требуют прерывания ОАК дольше 48 ч у пациентов с высоким риском (например TAVI и другие не-ЧКВ процедуры с высоким риском кровотечения), может быть назначен эноксапарин подкожно, хотя эффективность этой стратегии является неопределенной. Фармакодинамические данные предполагают, что эноксапарин может быть лучшим вариантом, чем НФГ, из-за более предсказуемого и стабильного уровня антикоагуляции. Такая терапия фактически ассоциирована с избыточным риском кровотечений, возможно, вследствие двух механизмов антикоагуляции в перекрестном периоде. При использовании НОАК сроки любой переходной терапии должны быть осуществляться с учетом функции почек и фармакокинетики определенного антикоагулянта (класс IIb, уровень доказательности C).

При необходимости выполнения экстренных оперативных вмешательств или процедур у пациентов, получающих ПОАК, возможность отложить операцию может отсутствовать. В такой ситуации важнейшее значение имеет возможность нейтрализации антикоагулянтного эффекта.

Тактика при экстренных и срочных хирургических вмешательствах/процедурах у пациентов, получающих ПОАК

Шаг 1. Сбор анамнеза 1. Уточнение сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, определяющих риски кровотечений. 2. Антикоагулянт, принимаемый пациентом 3. Доза препарата 4. Время приема последней дозы		
Шаг 2. Специфика обследования пациента 1. Клиренс креатинина (расчет по Кокрофту-Голту). 2. Коагулограмма (в зависимости от возможностей лаборатории): для дабигатрана – активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время, тромбиновое время в разведении, для ингибиторов Ха фактора – протромбиновое время, протромбин по Квику (%), анти Ха активность плазмы		
Шаг 3. На основании информации, полученной на этапе 1 и 2, дать ответ на вопрос: «Находится ли пациент в состоянии гипокоагуляции?» Если есть убедительные доказательства, что пациент не находится в состоянии гипокоагуляции – можно выполнять вмешательство. Если пациент находится в состоянии гипокоагуляции или отсутствуют убедительные доказательства обратного – смотри шаг 4		
Шаг 4. Ответить на вопрос: «Можно ли отложить данную процедуру/вмешательство во времени без негативного влияния на исход лечения пациента?» Если ответ «да» – рассмотреть возможность выполнения вмешательства после прекращения антикоагулянтного эффекта ПОАК. Если ответ «нет» - смотри Шаг 5		
Шаг 5. Мероприятия, направленные на профилактику/снижение риска периоперационных кровотечений		
Низкий риск кровотечения	Умеренный риск кровотечения	Высокий риск кровотечения

• Временная отмена антикоагулянта • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята 2-4 часа назад • Общие мероприятия, направленные на минимизацию кровопотери	• Временная отмена антикоагулянта • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Общие мероприятия, направленные на минимизацию кровопотери • Меры направленные на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта – либо перед выполнением процедуры/вмешательства, либо только в случае развития тяжелого кровотечения (<i>необходимость нейтрализации антикоагулянтного эффекта перед вмешательством определяется в индивидуальном порядке</i>) у пациентов, получавших дабигатран - введение идаруцизумаба, - нКПК*, аКПК*, rVIIa* (в случае недоступности идаруцизумаба) у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора - нКПК*, аКПК*, rVIIa*	• Временная отмена антикоагулянта • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Общие мероприятия, направленные на минимизацию кровопотери • Перед выполнением процедуры/вмешательства - меры направленные на нейтрализацию антикоагулянтного эффекта – • у пациентов, получавших дабигатран – - введение идаруцизумаба, • - нКПК*, аКПК*, rVIIa* (в случае недоступности идаруцизумаба) • у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора – нКПК*, аКПК*, rVIIa*
Дозировки препаратов, применяемых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта: • идаруцизумаб (2 флакона по 2,5 г/50 мл) в виде двух внутривенных последовательных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая, • нКПК (неактивированный концентрат протромбинового комплекса) -начальная доза 50 МЕ/кг, возможно последующее введение дозы 25 МЕ/кг, • аКПК (активированный концентрат протромбинового комплекса) - 50 ЕД/кг (максимальная доза – 200 ЕД/кг в сутки), • rVIIa (рекомбинантный фактор VIIa) – 90 мкг/кг *- применять с осторожностью, в особенности у пациентов с высоким риском тромбозов. Данные по эффективности и безопасности применения у пациентов, получавших ПОАК, ограничены		

Возобновление антикоагулянтной терапии после оперативного вмешательства или процедуры.

После выполнения хирургического вмешательства/ процедуры у пациента крайне важно своевременно возобновить антикоагулянтную терапию. В случае отсутствия у пациента противопоказаний и клинических факторов, требующих задержки в возобновлении антикоагулянтной терапии, первая доза ПОАК может быть принята пациентом после достижения адекватного послеоперационного гемостаза. У пациентов, которым перед выполнением процедуры/вмешательства было выполнено введение идаруцизумаба, прием дабигатрана может быть возобновлен через 24 часа после инфузии препарата (при условии достижения адекватного послеоперационного гемостаза). Крайне важно знать, что неоправданная задержка возобновления антикоагулянтной терапии подвергает пациента риску развития тромботических событий, обусловленных основным заболеванием, определяющим показания к тромбопрофилактике. Конкретное время возобновления антикоагулянтной терапии определяется соотношением

тромбоэмболических и геморрагических рисков у конкретного пациента и данное решение должно приниматься мультидисциплинарной бригадой специалистов.

3. Кровотечения у пациентов, получающих терапию ПОАК

Тактика медицинской помощи пациентам с кровотечениями, возникшими на фоне лечения ПОАК, определяется степенью тяжести кровотечения, а также конкретным антикоагулянтом.

К тяжелым (большим) относят кровотечения, которые отвечают хотя бы одному из следующих критериев:

- снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более, или необходимость переливания как минимум 2 единиц эритроцитарной массы.
- является жизнеугрожающим или неконтролируемым
- критическая локализация (к данной категории кровотечений относятся внутричерепные, спинномозговые, внутриглазные кровотечения, тампонада сердца, гемоторакс, кровотечения в брюшную полость и забрюшинное пространство, кровотечение в дыхательные пути (включая задние носовые кровотечения), внутримышечные и внутрисуставные кровотечения).

К малым относят кровотечения, остановка которых не требует госпитализации, выполнения каких-либо хирургических вмешательств, процедур или гемотрансфузии.

Кровотечения, которые для остановки требуют госпитализации, выполнения каких-либо процедур или вмешательств, либо гемотрансфузии, но не отвечают критериям тяжелого (большого кровотечения) относят к категории среднетяжелых или небольших клинически значимых кровотечений.

Тактика при кровотечениях у пациентов, получающих ПОАК

Шаг 1. Сбор анамнеза		
1. Уточнение сопутствующей патологии и принимаемых препаратов, определяющих риски кровотечений. 2. Антикоагулянт, принимаемый пациентом 3. Доза препарата 4. Время приема последней дозы		
Шаг 2. Специфика обследования пациента		
1. Клиренс креатинина (расчет по Кокрофту-Голту). 2. Коагулограмма (в зависимости от возможностей лаборатории): для дабигатрана – активированное частичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания, тромбиновое время, для ингибиторов Ха фактора – протромбиновое время, протромбин по Квику (%), анти Ха активность плазмы 3. Оценка тяжести кровотечения с учетом статуса пациента, лабораторных показателей и локализации кровотечения		
Шаг 3. Мероприятия, направленные на остановку кровотечения		
Легкое кровотечение	Кровотечение среднетяжелое или тяжелое	Неконтролируемое, жизнеугрожающее кровотечение или кровотечение критической локализации
• Механическая компрессия • Задержка приема или пропуск очередной дозы ПОАК или временная отмена • Обеспечение местного гемостаза • Коррекция • модифицируемых	• Временная отмена ПОАК • Решение вопроса о переводе в отделение реанимации • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Обеспечение местного	• Временная отмена ПОАК • Перевод в отделение реанимации • Активированный уголь -30-50 г, если последняя доза препарата принята не более, чем за 2-4 часа до обращения за медицинской помощью • Обеспечение местного гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности) • Коррекция модифицируемых

факторов риска кровотечений	гемостаза, хирургический гемостаз (при необходимости и возможности) • Коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, свежемороженая плазма, эритроцитарная взвесь • Аппаратная реинфузия аутологичных эритроцитов • Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$) • Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений	факторов риска кровотечений • Обеспечение адекватного диуреза • Плазмозаменители, свежемороженая плазма, эритроцитарная взвесь (при необходимости) • Аппаратная реинфузия аутологичных эритроцитов • Концентрат тромбоцитов (при содержании тромбоцитов $\leq 60 \times 10^9/\text{л}$) • Симптоматическая коррекция гемодинамических и иных нарушений • У пациентов, получавших дабигатран – введение идаруцизумаба, • -в случае недоступности идаруцизумаба – нКПК*, аКПК*, rVIIa*, транексамовая кислота*, либо гемодиализ • у пациентов, получавших ингибиторы Ха фактора - нКПК*, аКПК*, rVIIa*, транексамовая кислота*
Дозировки препаратов, применяемых для нейтрализации антикоагулянтного эффекта: • идаруцизумаб (2 флакона по 2,5 г/50 мл) в виде двух последовательных внутривенных болюсных введений или инфузий длительностью не более 5-10 минут каждая, • нКПК (неактивированный концентрат протромбинового комплекса) - начальная доза 50 МЕ/кг, возможно последующее введение дозы 25 МЕ/кг, • аКПК (активированный концентрат протромбинового комплекса) - 50 ЕД/кг (максимальная доза – 200 ЕД/кг в сутки), • rVIIa (рекомбинантный фактор VIIa) – 90 мкг/кг • транексамовая кислота – внутривенно – 15-30 мг/кг *- применять с осторожностью, в особенности у пациентов с высоким риском тромбозов. Данные по эффективности и безопасности применения у пациентов, получавших ПОАК, ограничены		

Возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения.

Своевременное возобновление антикоагулянтной терапии после кровотечения является важнейшим условием предотвращения тромбоэмболических событий. Антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена после остановки кровотечения. Прием дабигатрана после введения идаруцизумаба может быть возобновлен через 24 часа. Крайне важно знать, что неоправданная задержка возобновления антикоагулянтной терапии подвергает пациента риску развития тромботических событий, обусловленных основным заболеванием. Следует принимать во внимание, что после некоторых видов кровотечений (например, после внутричерепных кровотечений) рекомендуется более длительный перерыв в терапии антикоагулянтами. Конкретное время возобновления антикоагулянтной терапии определяется соотношением тромбоэмболических и геморрагических рисков у конкретного пациента и данное решение должно приниматься мультидисциплинарной бригадой специалистов.

4. Передозировка ПОАК

ПОАК назначаются в стандартной дозе, поэтому передозировка возможна только в случае случайного или сознательного приема избыточной дозы препарата.

В том случае, если известно, что пациент принял избыточную дозу ПОАК, рекомендуется временное прекращение терапии ПОАК. В случае, если с момента приема последней дозы ПОАК прошло менее 2-4 часов, пациенту следует дать активированный уголь в стандартной дозе 30-50 г

для того, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание препарата, находящегося в желудочно-кишечном тракте.

Дальнейшая тактика определяется тем, развилось ли у данного пациента кровотечение или нет. В том случае, если у пациента возникло кровотечение, действия врача должны осуществляться в соответствии с пунктом 3 настоящего порядка.

В случае, если известно, что пациент принял избыточную дозу препарата, но у него отсутствуют признаки кровотечения, действия медицинского персонала включают наблюдение с целью ранней диагностики внутреннего или наружного кровотечения и лабораторный мониторинг с целью оценки функции почек (клиренс креатинина) и антикоагулянтного эффекта. Принципы лабораторной оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК представлены в пункте 1.

Принципиально важно, что наличие лабораторных признаков избыточного антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих дабигатран, при отсутствии тяжелого наружного или внутреннего кровотечения НЕ является показанием для использования специфического антагониста дабигатрана – препарата идаруцизумаб. У пациентов с анамнестическими данными о передозировке препарата и наличием лабораторных признаков антикоагулянтного эффекта основным подходом к ведению больного является мониторинг состояния с целью своевременного выявления признаков наружного или внутреннего кровотечения.

Источник: Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // European Heart Journal. – 2020. - №41. – P.543-603.