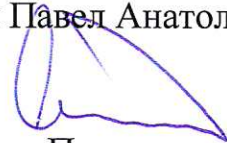


**ФГБОУ ВО КрасГМУ им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО**

Заведующий кафедрой: д.м.н.,
Шестерня Павел Анатольевич



Проверил: к.м.н.,
Пелипецкая Елена Юрьевна



**Реферат на тему: Алгоритмы эффективного и безопасного применения
антикоагулянтов**

Выполнила: врач-ординатор
1 года обучения, специальности общей
врачебной практики (семейной медицины),
Чернова Арина Дмитриевна

Красноярск, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение. Актуальность
 2. Определение антикоагулянтов
 3. Дилемма профилактики тромбоэмболии и геморрагических рисков
 4. Новые данные в лечении коморбидных пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями
 5. Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом
 6. Применение ПОАК в сложных клинических случаях: позиция экспертов
 7. Венозные тромбоэмболии с позиции мультидисциплинарного подхода
 8. Заключение
 9. Список литературы
-

ВВЕДЕНИЕ

Российский национальный конгресс кардиологов состоялся спустя некоторое время после публикации новых рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) 2020 г., положения которого стали центром внимания многих докладчиков. Одна из самых масштабных задач российского здравоохранения к 2024 г. – снижение показателей смертности практически на 25%, в том числе и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Весомый вклад в смертность вносит фибрилляция предсердий (ФП), которая эпидемиологически описывается такими показателями, как распространенность заболевания в популяции, доля пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и ее эффективность. С. А. Бойцов, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии», один из главных внештатных специалистов-кардиологов федерального уровня, в своем докладе указывает, что для повышения эффективности лечения ССЗ необходимо увеличение объемов диспансерного наблюдения на терапевтических участках, расширение льгот, разработка способов дистанционного мониторинга для повышения приверженности к лечению, контроля достижения целевых показателей работы сердечно-сосудистой системы, в особенности артериального давления, а также выполнение требований клинических рекомендаций и контроль качества.

За последние 10 лет кардиология и, в частности, антикоагулянтная терапия прошли через ряд серьезных изменений: эпоха рекомендаций антагонистов витамина К сменилась на более предпочтительные прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Новые рекомендации были хорошо приняты как медицинским сообществом, так и пациентами. Приоритетные позиции ПОАК укрепились окончательно, что зафиксировано в новых рекомендациях ESC 2020 г., и даже высокие показатели риска кровотечений не следует рассматривать в качестве причины отказа от ПОАК.

АКТУАЛЬНОСТЬ

АК входят в пятерку групп лекарственных средств (ЛС), которые чаще других вызывают нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и называются медикаментами высокого риска. На долю АК приходится 29,2% всех потенциально предотвратимых НЛР у пациентов хирургического профиля. АК занимают I место по причинам обращения за неотложной помощью в связи с НЛР и II место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с НЛР. От трети до половины вызванных антикоагулянтами НЛР связаны с медицинскими ошибками и, следовательно, являются предотвратимыми.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

К антикоагулянтам относятся медикаменты, подавляющие свертывание крови, в т. ч.:

АК **прямого** действия на систему свертывания крови за счет образования комплексов с факторами свертывания крови:

- парентеральные ингибиторы тромбина /фактора Ха (гепарин и его производные);
- парентеральные селективные ингибиторы фактора Ха фондапаринукс);
- оральные ингибиторы тромбина (дабигатран);
- оральные селективные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан).

Основным препаратом этой группы является гепарин - естественный антикоагулянт, который вырабатывается в организме тучными клетками и депонируется в печени и легких. Это полисахарид, имеющий отрицательный заряд (за счет значительного количества эфиросульфатных групп), чем и объясняют его способность взаимодействовать с положительно заряженными факторами свертывания крови. Гепарин - универсальный антикоагулянт, действует почти на все фазы свертывания крови: инактивирует тромбопластин, задерживает образование и снижает активность тромбина, активирует антитромбин; все это тормозит переход фибриногена в фибрин. Кроме того, он повышает активность фибринолизина и препятствует агрегации тромбоцитов. Гепарин тормозит образование тромбов в основном в венах. Применяется внутривенно, эффект наступает быстро и длится 2-6 ч. Назначается для быстрого снижения свертывания крови с целью профилактики и лечения тромбозов и эмболий, при операциях на сосудах, в аппаратах гемодиализа и т.д.

Однако иногда он вызывает аллергические реакции (лихорадка, боли в суставах, ангионевротический отек и др.). При передозировке возникает опасность внутренних кровотечений (необходимо ввести антагонисты - протамины).

Наряду с антикоагулянтным эффектом, гепарин обладает и другими видами биологической активности. Он уплотняет сосудистую стенку, уменьшая активность гиалуронидазы, освобождает липопроотеинлипазу, понижает содержание холестерина в крови, умеренно расширяет сосуды, повышает сопротивляемость организма, оказывает иммуносупрессивное действие, подавляя кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов. Поэтому препараты, содержащие гепарин, можно использовать для

профилактики атеросклероза, в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний и т.д. При местном применении гепарин оказывает противовоспалительное, противоотечное действие, улучшает трофику тканей. Так, например, гепариновая мазь успешно используется для лечения поверхностных тромбофлебитов, трофических язв голени, ожогов, отморожений воспалительных процессов на коже и слизистых оболочках.

Антикоагулянтное действие натрия цитрата (натрия гидроцитрата) основано на связывании ионов кальция в крови, в результате чего нарушается переход протромбина в тромбин и полимера фибрина в гель. Используется для предупреждения свертывания крови только вне организма (при консервации крови), поскольку в целостном организме вызываемое им снижение концентрации ионов кальция в крови приводит к возбуждению ЦНС (судороги), нарушению сокращения миокарда (острая сердечная недостаточность) и т.д. При переливании большого количества крови, консервированной натрием гидроцитратом, необходимо вводить внутривенно кальция хлорид.

АК **непрямого** действия, угнетающие процесс образования факторов свертывания крови в печени (антагонисты витамина К):

- производные индан-1-3-диона: фениндион (например, фенилин);
- производные 4-гидрокси-кумарина (варфарин, аценокумарол).

Эффективны после всасывания в кровь и распределения в тканях, поскольку снижают свертывание крови за счет угнетения биосинтеза в печени некоторых факторов свертывания крови. Их эффект развивается после истощения запаса ранее синтезированных факторов (латентный период) и длится 48-96 ч (нормализация уровня факторов свертывания в крови). К этой группе относятся этил бискумацетат (неодикумарин), аценокумарол (синкумар), фениндион (фенилин). Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с витамином К: они вступают в реакцию с белковым носителем последнего в печени и нарушают синтез некоторых факторов свертывания крови (протромбина, проконвертина и др.).

Применяются при тромбозах, тромбофлебитах и т.д. Эти препараты увеличивают проницаемость капилляров. Следует учитывать, что все они кумулируют. При передозировке могут наблюдаться побочные явления: появление эритроцитов в моче, крови, кале, кровохарканье, кровоизлияния. При назначении антикоагулянтов непрямого действия тщательно следят за изменениями свертывающей системы крови, определяют протромбиновый индекс.

Варфарин

Алгоритм назначения варфарина

1. Убедиться в отсутствии абсолютных противопоказаний к применению варфарина:

- Беременность (кроме женщин с механическими клапанами сердца).
- Пациенты с геморрагическими расстройствами со склонностью к развитию кровотечений.
- Недавнее или планируемое оперативное вмешательство на центральной нервной системе (или глазах) или травматичное хирургическое вмешательство с большой открытой раневой поверхностью.
- Склонность к развитию кровотечений, связанная с определенными состояниями.
- Угрожающий аборт, эклампсия и преэклампсия.
- Пациенты с потенциально низкой приверженностью к лечению, за которыми не может быть обеспечен надлежащий надзор.
- Люмбальная пункция или другие диагностические и лечебные процедуры с возможным развитием неконтролируемого кровотечения.
- Гиперчувствительность к варфарину или любым компонентам препарата.
- Большая регионарная или люмбальная анестезия.
- Злокачественная гипертензия.

2. Оценить риск тромботических осложнений и риск кровотечения:

- Для пациентов с фибрилляцией предсердий для оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий использовать шкалу CHA2DS2-VASc. Для оценки риска кровотечений использовать шкалу HAS-BLED.
- Для пациентов с ВТЭО риск кровотечений оценить с помощью шкалы RIETE.

3. Необходимо учесть другие факторы риска, которые могут повлиять на эффективность и безопасность применения варфарина:

- Потенциальные межлекарственные взаимодействия.
- Готовность пациента/семьи соблюдать лабораторный мониторинг и изменять в соответствии с полученным значением МНО дозу варфарина, способность к обучению безопасному применению варфарина.

- Злоупотребление алкоголем, деменция, депрессия, нестабильный рацион, наличие сопутствующих заболеваний.
 - Обсудите лечение с кардиологом, если пациент получает двойную антиагрегантную терапию.
4. Выбрать целевое МНО и терапевтический диапазон МНО.
 5. Выбрать оптимальную длительность терапии варфарином.
 6. Выбрать стартовую дозу. Если известен генотип пациента по генам VKORC1 и CYP2C9 возможно использование алгоритма Gage для расчета поддерживающей дозы варфарина.

ДИЛЕММА ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РИСКОВ

Вечную дилемму антикоагулянтной терапии об уменьшении частоты тромбоэмболии и увеличении риска кровотечений прокомментировал В. Ю. Мареев, д.м.н., главный научный сотрудник МНОЦ, профессор ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, перефразировав знаменитую цитату из пьесы Гоголя «Женитьба»: «Если бы мне лекарство эффективное, как варфарин, да безопасное, как Аспирин, да еще бы не соблюдать ни диет, ни правил приема, да, пожалуй, и не измерять ничего, мы бы тогда тотчас же решились. А теперь – иди подумай!»

Может ли современная фармакология предложить такой препарат? Да, считает Вячеслав Юрьевич. Прямой ингибитор фактора свертывания крови Ха, апиксабан, характеризуется высоким профилем безопасности. В сравнении с Аспирином на каждые 1000 пациентов апиксабан вызывает только 2 дополнительные кровотечения, при этом у пациентов с ФП, получающих лечение в течение 1 года, он предотвратил бы инсульт или системную эмболию у 21, смерть – у 9 и госпитализацию по поводу ССЗ – у 33 пациентов.

При этом, что касается геморрагических рисков, речь идет только о так называемых «досаждающих» кровотечениях (носовых в 68% случаев, десневых в 25% и подкожных в 7%) без увеличения риска больших кровотечений и инсульта. К сожалению, эти события иногда являются необоснованной причиной отказа от терапии апиксабаном. В этом контексте необходимо помнить, что лечение пациентов с ФП без перерыва сопровождается возникновением инсультов и системной эмболии только в 1,7% случаев, при временном перерыве в лечении – уже в 6,2%, а при длительной отмене – в 25,6%.

НОВЫЕ ДАННЫЕ В ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

На другом симпозиуме, посвященном многочисленным аспектам ведения пациентов с ФП, В. Ю. Мареев сосредоточился на самой сложной группе больных пожилого возраста и с большим количеством коморбидных состояний в докладе «Хрупкий пациент: как не разбить?».

Возраст – один из важнейших факторов риска развития ФП. При контроле всех остальных факторов риска у людей 55-95 лет ФП встречается менее чем в четверти (23,4%) случаев, а при отсутствии контроля более 1 фактора риска – уже в 38,4%.

Количество коморбидных состояний напрямую влияет на частоту госпитализаций. По данным крупного исследования из США, включавшего более 120 тыс. пациентов, более 80% госпитализаций приходилось на коморбидную группу с 5 и более несердечными патологиями. Обычно тяжелые коморбидные больные нуждаются в более агрессивной терапии. При этом пожилому пациенту с ФП требуется в равной мере эффективная и безопасная (!) защита от инсульта.

Алгоритм выбора пероральных антикоагулянтов Европейского общества кардиологов у «хрупких» пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК), наличием хронической болезни почек или хронической почечной недостаточности, а также у пожилых и старых пациентов приводит к выбору между несколькими различными ПОАК, но из всех факторов риска только апиксабан можно применять в его максимально эффективной дозе 5 мг. Среди всех ПОАК профиль, характеризующий чистую клиническую выгоду при комбинации тромбоемболических осложнений со всеми большими кровотечениями и смертельными исходами, был положительным только у апиксабана, что дает ему все возможности «не разбить» «хрупкого» пациента.

Об «эффекте ножниц» слушателям симпозиума рассказала Ж. Д. Кобалава, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии РУДН. У пациентов с ФП с возрастом увеличивается риск инсульта, но при этом им реже назначаются эффективные препараты. Однако вопрос о том, сопровождается ли увеличение возраста риском эмболических или геморрагических событий, требует дополнительной оценки.

Для объективизации этой оценки терапии разработан показатель чистой клинической выгоды (net clinical benefit, NCB), который создает общий знаменатель эффективности и безопасности препарата. Его расчет в

основных клинических исследованиях ПОАК позволяет сделать вывод об апиксабанах как о наиболее предпочтительном антикоагулянте у определенных групп пациентов. По двумерной оценке эффективности и безопасности антитромботических лекарственных средств большинство новых ПОАК находятся в области так называемого «идеального препарата» во всех категориях сравнения частоты тромбоэмболических осложнений с большими и внутричерепными кровотечениями, а также в сравнении с частотой смертельных исходов. При этом среди всех ПОАК профиль, характеризующий НСВ при комбинации тромбоэмболических осложнений с любым из вышеперечисленных критериев, был положительным только у апиксабана, в том числе и в отношении ЖКК.

ЖКК являются наиболее частыми кровотечениями, сопровождающими прием антикоагулянтной терапии, за ними следуют внутричерепные кровотечения (по данным исследования ривароксабана и варфарина японскими учеными).

Юрий Михайлович Лопатин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Волгоградского ГМУ, заведующий отделением ИБС Волгоградского кардиоцентра, в своем докладе сделал основной акцент на выборе антикоагулянта при риске ЖКК.

Существует немалое количество хорошо изученных факторов, способствующих развитию ЖКК, в том числе на фоне приема антикоагулянтной терапии, а термин «высокий риск ЖКК» не всегда точно может отражать актуальную клиническую ситуацию. Например, пациенты с язвенным кровотечением, ассоциированным с *H. pylori*, после эрадикации инфекции уже не могут относиться к группе высокого риска. Среди его факторов есть и гендерные отличия: например, прием ривароксабана ассоциирован с более частыми ЖКК у мужчин, а для апиксабана таких изменений не наблюдается.

Частота ЖКК у пациентов, принимающих ПОАК, имеет весьма неравномерный характер – наименьшие показатели этих кровотечений достигаются на фоне приема апиксабана, относительный риск 0,89 [ДИ 0,70-1,15]. Для сравнения у дабигатрана 150 мг этот показатель равен 1,49 [ДИ 1,21-1,84], у ривароксабана 20 мг – 1,61 [ДИ 1,30-1,99]. Позиция выбора наиболее безопасного препарата с точки зрения ЖКК отражена в практических рекомендациях уже на протяжении нескольких лет: в качестве препарата первой линии установлен апиксабан в стандартной дозировке 5 мг или дабигатран в сниженной дозировке 110 мг. Стоит обратить внимание, что апиксабан не требует снижения дозировки и сохраняет свой профиль безопасности при максимальной терапевтической эффективности.

Очевидно, что при активном кровотечении необходимы отмена приема антикоагулянтов и проведение специфических мероприятий по его остановке. Тем не менее ЖКК даже в условиях антикоагуляции, как правило, не приводят к смертельным исходам и стойкой инвалидности, что диктует необходимость продолжения терапии, отдавая предпочтение либо дабигатрану в сниженной дозировке, либо апиксабану в стандартной эффективной дозе.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

С результатами классических исследований, касающихся двойной и тройной антитромботической терапии, слушатели симпозиума ознакомились по докладам профессоров Д. А. Затейщикова, руководителя первичного сосудистого отделения ГKB № 51 (Москва), и Peter R. Sinnaeve из Левенского университетского госпиталя (Бельгия). Внутренние протоколы ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП в передовых отечественных медицинских учреждениях оказались соответствующими актуальным европейским рекомендациям.

Известно, что терапия этих состояний не является взаимозаменяемой, на одной чаше весов всегда находится риск тромбоза стента и повторного инсульта или инфаркта, на другой – риск серьезных кровотечений. Имеющиеся рекомендации зачастую могут быть противоречивы и недостаточно понятны. К счастью, эра ПОАК ознаменовалась целой серией основополагающих исследований: PIONEER AF-PCI (ривароксабан), REDUAL PCI (дабигатрана этексилат), ENTRUST (эдоксабан) и AUGUSTUS PIONEER-PCI (апиксабан). Первая работа с говорящим названием была посвящена ривароксабану. В ней был сделан важный шаг, указывающий на более высокую безопасность двойной терапии по сравнению с тройной, хотя и были использованы «заниженные» дозировки ривароксабана. Самым крупным исследованием с наиболее уникальным дизайном является AUGUSTUS. Оно включало 4600 пациентов, в том числе с ОКС, которым не проводилось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В результатах исследования сообщается не только о повышенных геморрагических рисках на фоне приема Аспирина, но и о преимуществах в безопасности апиксабана над варфарином.

Основной вывод, который можно сделать из всех четырех исследований, – превосходство двойной терапии над тройной, что также подтверждается новыми рекомендациями ESC. Еще одно заключение, следующее из результатов AUGUSTUS, касается продолжительности двойной терапии – у стабильных пациентов после первичного коронарного вмешательства может быть достаточно 6 месяцев двойной терапии, после чего возможен переход на монотерапию ПОАК.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОАК В СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ: ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ

Симпозиум «Как результаты новых исследований помогают в сложных клинических ситуациях» был проведен по нетрадиционному сценарию с активным обсуждением реальных клинических случаев.

Первый клинический случай представил Денис Анатольевич Андреев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, директор Клиники кардиологии Сеченовского университета.

В обсуждении клинического случая приняли участие следующие эксперты:

Олег Иванович Виноградов, д.м.н., зав. кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Национального медико-хирургического центра им. Пирогова.

Андрей Леонидович Комаров, д.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории клинических проблем атеротромбоза НМИЦ кардиологии.

Первый клинический случай. Пациентка, 78 лет, поступила в отделение с диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST». В анамнезе – длительная артериальная гипертензия, ФП без приема антикоагулянтов с геморрагическим инсультом, потребовавшим хирургического вмешательства.

По скорой помощи пациентка получила Аспирин. Первый вопрос, который обсудили эксперты, касался дальнейшей тактики ведения – инвазивная или консервативная? Было решено провести коронароангиографию с установкой голометаллического стента в пораженную правую коронарную артерию, медикаментозно назначен аспирин и клопидогрель.

Во время госпитализации выявлен сахарный диабет 2 типа и скорость клубочковой фильтрации на уровне 38 мл/мин/1,73 м². Стратификация геморрагических рисков по шкале CHA₂DS₂-VASc – 6 баллов, по шкале HAS-BLED – 5 баллов. Показана ли в этом случае антикоагулянтная терапия? Эксперты пришли к выводу, что высокий геморрагический риск не влияет на выбор антикоагулянтов для профилактики инсульта, что согласуется с новыми европейскими рекомендациями ESC. Что по этому поводу думают практикующие неврологи? О. И. Виноградов высказал мнение, что назначение антикоагулянтов после геморрагического инсульта допустимо в течение 2-4 недель в зависимости от характера неврологического поражения.

Далее встал вопрос о режиме терапии. Согласно рекомендациям ESC-2020, тройная терапия с отменой Аспирина через 1 неделю рекомендована

большинству больных с ОКС и ФП, перенесших ЧКВ. Эксперты рассмотрели широкий выбор вариантов тройной терапии. Комбинация «варфарин + клопидогрель + аспирин» была признана наименее предпочтительной. Принятие клинического решения о назначении ривароксабана было затруднено вследствие различия в дозах, указанных в клинических рекомендациях ESC-2020 и инструкции по медицинскому применению препарата. Дабигатран, по рекомендациям ESC-2020 г., в дозировке 110 мг продемонстрировал, хотя и статистически недостоверный, но несколько больший риск инфаркта. В итоге эксперты пришли к заключению, что комбинация «апиксабан 5 мг/сут + клопидогрель» является наиболее оптимальной как с точки зрения используемой дозировки, так и по соотношению «эффективность/безопасность».

Следующий клинический случай представлял А. Л. Комаров. К обсуждению, касающемуся «мелочей» в лечении тромбозов у больных с онкологической патологией, также присоединился Игорь Анатольевич Золотухин, д.м.н., зав. отделом фундаментальных и прикладных исследований в хирургии РНИМУ им. Пирогова.

Второй клинический случай. Пациентка, 21 год, поступила с субмассивной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), восходящим тромбозом нижней полой вены до уровня почечных вен и перегрузкой правого желудочка. Находилась в состоянии послеоперационного периода после кесарева сечения (1,5 месяца назад). В течение последних месяцев жаловалась на головные боли, имели место синкопальный эпизод и судороги перед родами. При выполнении МРТ было выявлено объемное новообразование головного мозга с окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалией.

Как относиться к назначению антикоагулянтов больным с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) при наличии опухолей центральной нервной системы? В подобных ситуациях однозначных решений не бывает, но все эксперты сошлись во мнении, что при отсутствии других противопоказаний антикоагулянтная терапия в данном случае показана. Это мнение подтверждает и ряд исследований, включавших апиксабан. Из консенсуса по лечению и профилактике ВТЭО у пациентов с раковыми заболеваниями из The Lancet Oncology 2019 г. следует, что использование ПОАК или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при доказанной ТЭЛА у пациентов с опухолями головного мозга допустимо, но только не в случае предстоящего нейрохирургического лечения.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ С ПОЗИЦИИ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

Венозные тромбоэмболии с позиции мультидисциплинарного подхода В ходе симпозиума «ВТЭ: что нового в лечении и профилактике?» представители различных медицинских специальностей (кардиология, анестезиология-реаниматология, флебология) оценили влияние ПОАК на ведение пациентов с ВТЭО, в том числе в сложных клинических ситуациях, связанных с онкологическими заболеваниями или необходимостью оперативных вмешательств. Несмотря на свою «молодость», эта группа препаратов активно занимает новые ниши в терапии ФП и тромбоэмболических состояний.

Председателем симпозиума «ВТЭ: что нового в лечении и профилактике?» была Е. П. Панченко, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза НМИЦ кардиологии. Она же представила всесторонний доклад о проблемах канцер-ассоциированных тромбозов и их решениях.

Венозные тромбоэмболические осложнения и онкологические заболевания тесно связаны между собой. Так, в структуре причин смерти онкологических пациентов после очевидного прогрессирования основного заболевания второе место занимает ТЭЛА, на которую приходится 9% летальных исходов. По данным крупного регистра Garfield, более половины (54%) пациентов с ВТЭО в качестве основной причины тромбоза имеют рак. Кроме собственно онкологического заболевания эти пациенты чаще всего характеризуются пожилым возрастом, коморбидными состояниями, оперативными вмешательствами или специфической противоопухолевой терапией в анамнезе. Наиболее тромбогенными являются рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичника, мочевого пузыря, а также колоректальный рак.

Антикоагулянтная терапия таких больных носит специфический характер. В работах по изучению эффективности и безопасности ПОАК в подгруппах пациентов с раком было показано, что эти препараты по крайней мере не хуже варфарина предотвращают рецидивы венозного тромбоза. Хотя золотым стандартом лечения канцер-ассоциированных тромбозов остается НМГ, профессиональное медицинское сообщество активно следит за результатами профильных исследований, сравнивающих ПОАК и НМГ у онкобольных. По данным последних исследований (ADAM, EHS, 2018 г.), сравнивающих аликсабан с далтепарином натрия, пероральный антикоагулянт продемонстрировал более редкую частоту рецидивов ВТЭО –

3,4% против 14,1% соответственно, при этом в данной работе не было зарегистрировано ни одного большого кровотечения.

В самом крупном на настоящий момент исследовании CARAVAGGIO, изучающем ПОАК в лечении ВТЭО у онкопациентов, была поставлена задача доказать, что апиксабан не хуже дальтепарина справляется со своей задачей. Конечные точки эффективности включали рецидивы тромбоза глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА, безопасность оценивалась по большим кровотечениям. После рандомизации пациентов лечение продолжалось в течение 6 месяцев с дополнительным сроком наблюдения в 1 месяц. Статистически достоверные данные подтвердили, что апиксабан не хуже далтепарина предотвращал рецидивы ВТЭО, особенно в случае рецидивирующей ТЭЛА, и при этом были продемонстрированы одинаковые показатели по первичным конечным точкам безопасности этих препаратов.

Вопросы длительной антикоагулянтной терапии ВТЭО были освещены в докладе Игоря Семеновича Явелова, д.м.н., руководителя отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях НМИЦ терапии и профилактической медицины.

Современная схема применения антикоагулянтов у пациентов с ТГВ и/или ТЭЛА предполагает использование высоких (лечебных) доз антикоагулянтов не менее 3 месяцев. Затем должно быть принято решение о необходимости продления терапии с учетом особенностей конкретного больного. В частности, для дистальных ТГВ нижних конечностей дальнейшее использование антикоагулянтов не требуется. Проксимальный ТГВ нижних конечностей, как и ТЭЛА, более склонен к рецидивам и требует взвешенного врачебного решения.

В этом решении могут помочь обновленные рекомендации по ТЭЛА Европейского кардиологического общества 2019 г., разделившие риск рецидива на 3 группы: низкий, средний и высокий. Наиболее благоприятной является ситуация, в которой ведущий фактор риска ТЭЛА действует очень сильно и в последующем устранен (хирургическое вмешательство, острое нехирургическое заболевание), – тогда и европейские, и американские коллеги рекомендуют 3-месячную антикоагулянтную терапию. На другом конце спектра находятся пациенты с сохраняющимся высоким риском рецидива, который может быть обусловлен имеющимися злокачественными новообразованиями, антифосфолипидным синдромом или повторными эпизодами ТГВ и/или ТЭЛА. В этом случае формулировка длительности терапии звучит как «неопределенно долгое время». Категория среднего риска включает в себя наиболее разнородную группу пациентов, в которой длительность лечения также зачастую остается неопределенной, но в любом

случае речь идет скорее о годах, чем о месяцах. Когда можно безопасно отменить антикоагулянты у таких больных – это вопрос, на который у экспертов пока нет точного ответа.

Крайне важную тему правил приема антикоагулянтов при проведении операций и травматичных процедур представил Михаил Николаевич Замятин, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии НМХЦ им. Н. И. Пирогова.

Очевидно, что прием антикоагулянтов нарушает систему гемостаза и, как следствие, увеличивает риск кровопотери и потребности в трансфузиях, однако с позиции анестезиолога эти ситуации являются контролируемыми и не влияют на летальность. С другой стороны, отмена препаратов существенно повышает риск инфаркта миокарда и считается, что 2/3 всех внезапных кардиальных осложнений в периоперационном периоде связаны именно с отменой антикоагулянтов или антитромботиков.

Большая проблема заключается в том, что в отмене препарата участвуют все врачи, ведущие пациента в периоперационном периоде, даже при сравнительно небольших вмешательствах, например, в стоматологии. Не меньшие последствия несет тот факт, что многие врачи отменяют ПОАК по схемам, аналогичным для отмены варфарина, несмотря на принципиальную разницу в фармакокинетике этих препаратов.

Что должна включать в себя оценка безопасности при выполнении операции на фоне антикоагулянтов? В первую очередь возможность и целесообразность ее выполнения в этой ситуации, а также оценку риска развития ВТЭО и кровотечений. Необходимо знать, что максимальный риск рецидива (50%) при прекращении лечения сохраняется в течение 3-4 недель после ВТЭО, лечение в течение месяца уменьшает риск рецидива до 8-10%, а в течение 3 месяцев – до 4-5%.

Если операцию можно отложить и дождаться рекомендуемого уменьшения дозы антикоагулянта, это тоже снизит риск геморрагических осложнений. Уже через 6 месяцев кумулятивная частота геморрагических осложнений у апиксабана приближается к уровню плацебо. Если оперативное вмешательство отложить нельзя, следует обязательно оценить необходимость прерывания курса антикоагулянтов и в случае такой необходимости – терапию гепаринового «моста» (когда, каким препаратом и в какой дозе), но с осознанием того факта, что любой переход с одного антикоагулянта на другой всегда увеличивает риски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многие неизученные вопросы, в кардиологии происходят важнейшие изменения, основанные на четких и поступательных шагах и осуществляемые в рамках доказательной медицины. Нет никаких сомнений в обоснованности выводов новых рекомендаций ECS-2020 г., подчеркивающих инновационную роль ПОАК в обеспечении как эффективной, так и безопасной антикоагулянтной терапии.

Говоря о перспективах развития безопасной клинической практики при применении антикоагулянтов, трудно переоценить роль информационных технологий в эффективном внедрении научных знаний в клиническую практику, учитывая их экспоненциальный рост в объемах и стремительный «оборот». Системы поддержки принятия решений (СППР) являются весьма перспективным способом представления клиницисту «нужных знаний в нужное время и в нужной форме». В литературе описано использование СППР как для повышения приверженности рекомендациям по назначению антикоагулянтов, так и для анализа отклонений от рекомендованного лечения. Например, с помощью СППР «Atrial Fibrillation Decision Support Tool», предназначенной для оценки риска тромбоза и кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий, выявлены отклонения от рекомендаций по назначению антикоагулянтов у 45 % женщин и 39 % мужчин.

Karlsson et al. продемонстрировали повышение приверженности врачей рекомендациям по назначению антикоагулянтов амбулаторным пациентам с фибрилляцией предсердий с 70 до 80 % ($p < 0,0001$) и достоверному сокращению частоты внутригоспитальных ВТЭО. Кроме того, существует большое количество как отечественных, так и зарубежных интернет ресурсов, которые используют калькуляторы, шкалы риска, рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии. Примером может служить «Советник по тромбозам» (Thrombosis advisor, <https://www.thrombosisadvisor.com/en/professionals>).

Как известно, антикоагулянты относятся к лекарственным препаратам «высокого риска», применение которых сопряжено с большим количеством ошибок и (или) НЛР. Титрование антикоагулянтов в узком терапевтическом диапазоне иногда оказывается трудной задачей даже для самых опытных врачей. При применении антикоагулянтов крайне важна обеспечить приверженность пациентов к лечению. Несмотря на многолетний практический опыт применения варфарина и существующие алгоритмы терапии, при наличии абсолютных показаний варфарин получает не более половины пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Действующая инструкция по медицинскому применению гепарина натрия.
2. Инструкция по медицинскому применению Прадаксы.
3. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017 г. Всероссийское Научное Общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ).
4. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Подготовлены Е.П. Панченко с участием Е.С. Кропачевой. Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий //Атеротромбоз. - 2009. - №1 (2). - С. 38-54.
5. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery,. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) //Eur Heart J. – 2010. Vol.31, N19. – P.2369-429.
6. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al.; Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Executive summary. // Eur Heart J. – 2016.
7. ISMP Medication Safety Self Assessment® for Antithrombotic Therapy 2017
8. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) //Eur Heart J. – 2012. – Vol.33, N19. – P.2451-96.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS //Europace. –2016. –Vol.18, N11. – P.1609-1678.
10. Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2). Anticoagulation Toolkit (Version 1.7).
11. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute

Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) //Eur Heart J. – 2008. –Vol.29, N18. – P.2276-2315.

12. UW Medicine Anticoagulation Services. Guidelines for reversal of anticoagulants. February 2016.

13. UW Medicine Anticoagulation Services. Recommendations for chronic antithrombotic therapy. April 2017.

14. Amin A, Keshishian A, Trocio J, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran, or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population //Curr Med Res Opin. 2017. –Vol.21. – P.1-32.

15. Boeker EB, Ram K, Klopotoska JE. et al. An individual patient data meta-analysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients //Br J Clin Pharmacol. – 2015. –Vol.79, N4. – P.548-57.

16. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events //JAMA. – 2006. – Vol.296, N15. – P.1858-1866
