

Т.В. ВАВИЛОВА

### **ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МОНИТОРИНГЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, г. Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

Антитромботическая терапия широко применяется в практике врачей хирургических специальностей для лечения тромбозомболических осложнений (ТЭО) и их профилактики. Основные группы лекарственных препаратов, которые традиционно используются в терапии и профилактике тромбозов – антиагреганты и антикоагулянты (прямые и непрямые). Каждой группе препаратов соответствуют свои лабораторные методы контроля.

Лабораторные исследования разделяются на две группы – методы, с помощью которых можно определить действие антикоагулянта на функционирование системы свёртывания крови и методы, оценивающие эффективность антитромботического действия – купирование тромбинемии.

Представлены программы лабораторного мониторинга действия прямых и непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, определены основные лабораторные тесты, сроки их использования, алгоритмы подбора дозы препаратов. Определены дополнительные исследования при использовании гепаринов, периодичность исследования МНО и АЧТВ на фоне терапии варфарином. Лабораторная диагностика в таком случае направлена на обеспечение эффективности и безопасности антитромботической терапии.

Показаны группы больных, принимающих варфарин, которые отличаются друг от друга в период индукции и в период поддерживающей дозы. Обозначены факторы, влияющие на степень гипокоагуляции, результат МНО и его стабильность на фоне приёма непрямых антикоагулянтов, показания к внеочередному исследованию МНО.

*Ключевые слова: тромбозомболические осложнения, антикоагулянтная терапия, лабораторный контроль.*

Antithrombotic therapy is widely applied in the practice of surgeons to treat thromboembolic complications (TEC) and in their prophylaxis. The main groups of the medicinal preparations traditionally used in the treatment and prevention of thromboses are antiplatelet agents and anticoagulants (direct and indirect ones). Their own laboratory control methods correspond to each group of preparations.

Laboratory investigations are divided into two groups – methods which permit to determine the effect of the anticoagulant on functioning of the blood coagulation system and methods which estimate the efficacy of the antithrombotic effect – thrombinemia cupping.

The programs of the laboratory monitoring of the action of direct and indirect anticoagulants and antiplatelet agents are presented; the main laboratory tests and terms for their use are determined as well as the algorithms of the selection of the preparations' dosage. Additional investigations while using heparins are found out as well as the investigation frequency of INR and APTT during therapy with warfarin. In such cases laboratory diagnostics is aimed at ensuring efficacy and safety of the antithrombotic therapy.

Patients taking warfarin are shown and they differ from each other in the period of induction and in the period of maintenance dose. The factors influencing the hypocoagulation degree, INR result and its stability during therapy with indirect anticoagulants, indications for extraordinary investigation of INR are identified.

*Keywords: thromboembolic complications, anticoagulant therapy, laboratory control*

Антитромботическая терапия широко применяется в практике врачей хирургических специальностей для лечения тромбозомболических осложнений (ТЭО) и их профилактики. Основные группы лекарственных препаратов, которые традиционно используются в терапии и профилактике тромбозов – антиагреганты и антикоагулянты (прямые и непрямые). Каждой группе препаратов соответствуют свои лабораторные методы контроля.

Гепарин, основной препарат группы прямых антикоагулянтов, является гликозаминогликаном и обладает ингибирующим действием на свертывающую систему как *in vivo*, так и *in vitro*. Гепарин представлен в двух вариантах: нефракционированный гепарин и группа препаратов фракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой смесь фракций с разной длиной полимерной цепи и с молекулярной массой от 3 до 40 кД (средняя молекулярная масса коммерческого гепарина – 12–16 кД). К группе «прямых» антикоагулянтов гепарин относится по механизму действия – способности непосредственно вмешиваться в процесс тромбообразования и блокировать его на различных этапах. Гепарин потенцирует действие антитромбина (АТ) и ингибирует активированные факторы свертывания XIIa, XIa, Xa, IXa и тромбин (IIa). Ингибиторная активность АТ при введении гепарина возрастает примерно в 1000 раз. Основой антикоагуляционного действия препарата является образование комплексов [активный фактор+АТ+НФГ], наиболее выражена антитромбиновая активность. Эффективное действие НФГ возможно только при достаточном уровне АТ.

Неоднозначно действие гепарина на тромбоцитарное звено гемостаза. Описан как антиагрегационный эффект препарата

за счёт антитромбиновой активности и увеличения отрицательного заряда тромбоцитов и эритроцитов, так и увеличение агрегации тромбоцитов в результате активации гликопротеиновых рецепторов GPIIb/IIIa. Кроме того, гепарин образует комплекс с тромбоцитарным фактором 4, к которому могут продуцироваться антитела с последующей агрегацией клеток и развитием тромбоцитопении на 5–21 день лечения. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения отмечается у 1–5% больных, получающих НФГ. Снижение количества тромбоцитов парадоксально сопровождается тромбозами, реже – кровотечениями. Это может быть связано с повреждением эндотелиальных клеток и экспрессией тканевого фактора гепарин-индуцированными IgG-антителами, прямой активацией тромбоцитов гепарином, нейтрализацией гепарина тромбоцитарным фактором 4.

НФГ действует быстро, но кратковременно; он метаболизируется печенью и выводится почками. При дозе 100 ЕД/кг массы тела биологический период полураспада НФГ составляет около 1 часа, при более высоких дозах его содержание снижается нелинейно. Эффект зависит от пути и метода введения препарата (инфузионно непрерывно, внутривенно болюсно и подкожно). Действие гепарина индивидуально у каждого пациента, поскольку зависит от его связывания с белками плазмы, поэтому, несмотря на стандартные схемы лечения, необходим тщательный лабораторный контроль при использовании препарата в терапевтических дозах (более 15000–20000 ЕД/сутки или более 600–800 ЕД/час).

Лабораторные исследования, которые отражают действие гепарина, можно разделить на методы, с помощью которых можно напрямую определить содержание гепарина в плазме (измерение анти-Xa активности) и исследования, которые отражают действие гепарина на функциониро-

вание системы свёртывания крови (АВС, АЧТВ, тромбиновое время). Определение анти-Ха активности используется в исключительных случаях (в основном для мониторинга терапии НМГ). И в том, и в другом случае контроль требуется только при использовании терапевтических доз препарата.

АПТВ удлиняется дозозависимо при введении гепарина больному. Степень удлинения зависит также от используемого АЧТВ-реагента и оборудования. Так, при терапевтической концентрации гепарина (анти-Ха активность 0,3–0,7 МЕ/мл) АЧТВ колеблется от 48 до 108 сек. и более, а индекс АЧТВ – в интервале от 1,6 до 6,2. Стандартизации исследования для контроля гепаринотерапии, подобной стандартизации протромбинового времени с расчётом МНО, до настоящего времени не существует. В связи с этим большое значение приобретает стабильность работы лаборатории, использование одних и тех же реагентов, проведение процедур внутрилабораторного контроля качества, определение референтных значений АЧТВ для конкретной лаборатории, имеющихся реагентов и приборов.

Рекомендуется поддерживать действие НФГ в «терапевтическом интервале», который соответствует оптимальной концентрации препарата (эффективной и безопасной) и чаще всего определяется как 1,5–2,5-кратное удлинение АЧТВ по сравнению с базовым значением (индекс АЧТВ = 1,5–2,5). Такое удлинение должно быть достигнуто через 6 часов после начала введения препарата, а затем стойко удерживаться на этом уровне. В последнее время появились рекомендации поддержания АЧТВ у больных, получающих терапевтические дозы НФГ, на уровне 50–75 сек (2008).

В некоторых случаях у пациентов, получающих гепарин, а также (значительно

чаще) его сочетание с фибринолитическими препаратами, отмечается развитие так называемой резистентности к гепарину (уменьшение эффекта препарата). Это является по укорочению АЧТВ, которое может дойти до нормальных или даже стать ниже нормальных значений. Такое состояние говорит о неэффективности гепаринотерапии и возрастании риска ретромбоза. Причин резистентности к гепарину несколько, и не всегда они могут быть определены у конкретного больного. Среди них – снижение уровня антитромбина, высвобождение тромбоцитами или увеличение содержания в плазме гепарин-нейтрализующих или гепарин-связывающих веществ (фибриноген, фактор VIII, тромбоцитарный фактор 4,  $\beta$ -тромбоглобулин, тромбоспондин,  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин и др.). Заболевания, сопровождающиеся повышением в плазме указанных компонентов (некоторые из которых являются белками острой фазы воспаления), могут приводить к снижению функциональной активности гепарина, которую трудно предсказать. Ошибки на преаналитическом этапе могут приводить к ложному заключению о резистентности к гепарину.

Определение АЧТВ проводится каждые 6 часов от начала терапии с коррекцией скорости введения гепарина до тех пор, пока два последующих измерения не будут соответствовать терапевтическому уровню, а состояние больного не будет стабильным (отсутствие клинических признаков тромбообразования или геморрагий). В дальнейшем определение АЧТВ можно проводить 1 раз в сутки.

Определение АЧТВ должно быть организовано круглосуточно, ответ из лаборатории необходимо передавать лечащему врачу не позднее, чем через 40–60 минут. Но в ургентной ситуации (ТЭЛА, острый коронарный синдром) можно вводить начальную болюсную дозу гепарина, не до-

Таблица 1

**Регулирование (подбор) дозы гепарина в зависимости от значения АЧТВ у пациента (Cruickshank et al., 1991, с изменениями Hirsh et al., 2001)\***  
Начальная болюсная доза – 5000 ЕД в/в струйно затем постоянная в/в инфузия с начальной скоростью введения 32000 ЕД за 24 часа (концентрация 40 ЕД/мл)

АЧТВ (сек)	Повторить болюс (ЕД)	Продолжительность временного прекращения инфузии, мин	Изменить скорость инфузии, мл/час (дозу, ЕД/мл·час), при разведении 40 ЕД/мл	Интервал времени перед следующим измерением АЧТВ
<50	5 000	0	+3 (120)	6 ч
50-59	0	0	+3 (120)	6 ч
60-85	0	0	0 (0)	Следующее утро
86-95	0	0	-2 (-80)	Следующее утро
96-120	0	30	-2 (-80)	6 ч
>120	0	60	-4 (-160)	6 ч

Примечание: нормальное АЧТВ = 27-35 сек (при использовании реагентов Dade Actin FS)

жидаясь результатов лабораторного исследования.

Для определения доз НФГ предложено несколько алгоритмов (таблица 1, 2).

В тех клинических ситуациях, которые требуют введения гепарина в терапевтических дозах, но могут сопровождаться дефицитом антитромбина, необходимо определение активности АТ как до начала терапии, так и в ходе её. При необходимости источником антитромбина для коррекции может служить свежзамороженная плазма.

Основой дозирования при кратковременной массивной гепаринизации в ходе искусственного кровообращения, чрескож-

ного вмешательства на коронарных артериях, эфферентных методов терапии являются стандартные протоколы, учитывающие массу тела больного и вид хирургического вмешательства. Оптимальным методом контроля следует считать определение активированного времени свертывания крови – АВС. Исследование проводится на цельной крови в условиях контактной активации свертывания и сохранения всех плазменных компонентов, тромбоцитов, других форменных элементов. Использование этого метода в режиме point-of-care («в месте лечения») требует наличия специального оборудования. Некоторые исследователи рекомендуют определять

Таблица 2

**Режим введения НФГ в зависимости от изменений индекса АЧТВ (ИАЧТВ) (The Sixth ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis\*, 2000)**

Значение индекса АЧТВ	Режим введения НФГ
	Начальная доза - болюс 80 ЕД/кг, затем 18 ЕД/кг/час
ИАЧТВ < 1,2	болюс 80 ЕД/кг, затем увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/час
ИАЧТВ от 1,2 до 1,5	болюс 40 ЕД/кг, затем увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/час
ИАЧТВ от 1,5 до 2,3	без изменений
ИАЧТВ от 2,3 до 3	Уменьшить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/час
ИАЧТВ > 3	Остановить введение на 1 час, а затем продолжить его, уменьшив скорость введения на 3 ЕД/кг/час

\* - по тексту рекомендаций ВНОК «Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ».

ВСКА и в ближайшем послеоперационном периоде, считая этот тест максимально объективным для характеристики функционального состояния системы гемостаза в отношении остановки хирургического кровотечения.

Низкие дозы гепарина (менее 15000 ЕД/сут) считаются профилактическими; НФГ вводится подкожно дробно в течение суток, реже внутривенно инфузионно. В указанной дозировке гепарин не влияет существенно на лабораторные показатели, не вызывает геморрагических осложнений и не требует лабораторного мониторинга.

Другая разновидность гепарина – низкомолекулярный (НМГ). Средняя молекулярная масса препарата – 4–8 кД. НМГ не может надежно образовывать комплекс [IIa+AT+НМГ], и в основном блокирует не тромбин, а фактор Ха, имеющий значение на более ранних стадиях тромбообразования, однако тоже с участием антитромбина.

Активность препаратов определяется их способностью к блокированию активной формы фактора X (анти-Ха активность по Международному стандарту низкомолекулярных гепаринов). Дозирование и схема использования НМГ определяются показаниями и клинической ситуацией, но строго регламентированы компаниями-производителями.

При введении препаратов низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах заметных изменений скрининговых показателей коагулограммы не выявляется. При использовании терапевтических доз может отмечаться незначительное удлинение АЧТВ, но оно не носит дозозависимого характера, как для НФГ, и не является критерием дозирования. Это дает основание рекомендовать использовать НМГ в фиксированных (профилактика тромбозов) или подобранных по массе тела (лечение тромбозов) дозах без лабораторного

контроля. Дискуссия о необходимости лабораторного мониторинга использования НМГ не завершена до сих пор. Проблема состоит в том, что концентрация и действие НМГ существенно зависят от состояния почечной функции, так как 70% препарата выводится почками. Расчет дозы при низкой и высокой массе тела, а также для новорожденных, представляет некоторые трудности. Только определение анти-Ха активности, которая отражает биологическую концентрацию активного фактора, позволяет оценить фармакологическое действие препаратов. В то же самое время антитромботический эффект НМГ и риск кровотечения в корреляции с анти-Ха активностью изучены недостаточно, а антикоагулянтная активность дозы, подобранной по массе тела, предсказуема, и её безопасность продемонстрирована на сотнях тысяч пациентов.

При определении анти-Ха активности в лаборатории оценивается способность плазмы больного, нейтрализовать активированный фактор X без дополнительного добавления антитромбина. Особенностью является необходимость строгого соблюдения времени взятия крови – через 3 часа после инъекции НМГ при однократном введении и в середине между двумя инъекциями при двукратном терапевтическом применении. С целью предотвращения активации тромбоцитов и высвобождения тромбоцитарных факторов свертывания оптимальным является использование СТАД пробирок для взятия крови.

Для измерения анти-Ха активности могут использоваться различные методы – амидолитические, хромогенные, клоттинговые. В качестве референтных значений используются целевые интервалы анти-Ха активности НМГ: для фиксированных профилактических доз препаратов – 0,2-0,4 МЕ/мл, для подбираемых терапевтических доз при двукратном введении – 0,6-1,0 МЕ/

мл; при однократном – 0,8–1,6 МЕ/мл. АЧТВ в этом случае увеличивается незначительно, и не является критерием дозирования препарата.

Мониторинг действия НМГ по уровню анти-Ха активности рекомендуется только в случае наличия патологии, существенно увеличивающей риск кровотечения (нарушение функции почек, пожилой или ранний детский возраст, ожирение или выраженный недостаток массы тела, геморрагические эпизоды в анамнезе). Последние рекомендации выделяют только одну группу, нуждающуюся в таком мониторинге – беременные женщины, которым вводится НМГ. Для лиц с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин может использоваться половинная доза препаратов без лабораторного контроля.

Дополнительные исследования при использовании НФГ и НМГ:

1. Необходимость периодического контроля количества тромбоцитов (перед началом введения препарата, на 5 сутки, а далее – 1–2 раза в неделю в течение 2 недель) при использовании любых препаратов гепарина в любой дозировке для своевременной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

2. Определение уровня антитромбина, что особенно важно при использовании НФГ и в ситуациях, связанных с возможным врожденным или приобретенным дефицитом антитромбина (потребление при ДВС, тромбозах).

3. Оценка степени тромбинемии и фибринообразования по уровню маркера активации свертывания крови – D-димера – позволяет определить эффективность действия препаратов и снижение прокоагулянтного потенциала плазмы. Особое значение эти исследования приобретают у больных, получающих НМГ, учитывая отсутствие изменений скрининговых тестов коагуляции при введении препаратов.

Антикоагулянты непрямого действия (АНД) могут приниматься пациентом только при условии лабораторного контроля уровня гипокоагуляции. Критерием служит стандартизованный лабораторный показатель – международное нормализованное отношение (МНО). Под действием АНД протромбиновое время исследуемой плазмы удлиняется, а МНО возрастает. Введение в расчеты характеристики реагента – МИЧ позволяет получать сопоставимые результаты из разных лабораторий.

В соответствии с величиной МНО на фоне приема АНД различают три уровня интенсивности гипокоагуляции: высокий (МНО от 2,5 до 3,5), средний (МНО от 2,0 до 3,0) и низкий (МНО от 1,6 до 2,0). А также – три периода: период подбора дозы (1–2 недели), нестабильный период (может длиться до 12 недель от начала приема АНД) и стабильный период или период поддерживающей дозы (после 6 недель от начала приема препарата).

Интенсивность гипокоагуляции во время приема АНД определяется степенью риска ТЭО и показаниями к назначению препаратов. Значение МНО в стабильном периоде терапии приведено в таблице 3. Представлены также рекомендуемые сроки терапии АНД.

Дополнительным критерием эффективности терапии и возможности отмены АНД может быть уровень D-димера (менее 0,5 мкг/мл или менее 0,25 мкг/мл в зависимости от использованных реагентов). Особенно важно измерение D-димера через 1 месяц после отмены препарата и возобновление терапии, если уровень D-димера вырос и стал превышать 0,5 мкг/мл. Такая тактика дает существенное улучшение отдаленных результатов лечения и меньшее число рецидивов.

Периодичность исследования МНО и исследование АЧТВ:

1. Первое исследование МНО должно

Таблица 3

**Показания к использованию антикоагулянтов непрямого действия,  
уровень гипокоагуляции и длительность терапии**

<i>Показания</i>	<i>Значения МНО</i>	<i>Длительность лечения</i>
Биологические искусственные клапаны сердца	2,0 – 3,0	3 мес.
Механические искусственные клапаны сердца:		
1. двустворчатый клапан или поворотный-дисковый клапан Medtronic Hall в аортальной позиции при синусовом ритме без увеличения размеров левого предсердия и отсутствии ТЭО в анамнезе	2,0 – 3,0	Пожизненно
2. все остальные клапаны	2,5 – 3,5	
Фибрилляция предсердий в соответствии со степенью риска ТЭО и особенностями пациентов	1,6 – 2,0 или 2,0 – 3,0	Пожизненно
Перед восстановлением синусового ритма при фибрилляции предсердий длительностью не более 48 часов	2,0 – 3,0	Не менее 3 недель
После восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий	2,0 – 3,0	Не менее 4 недели
После перенесённого инфаркта миокарда при наличии тромба в камерах сердца	2,0 – 3,0	Пожизненно (не менее 3 мес. при условии полного лизиса тромба)
Кардиомиопатия с увеличением конечного диастолического размера левого желудочка до 7 см и более	2,0 – 3,0	Пожизненно
Тромбоз глубоких вен, первый эпизод	2,0 – 3,0	3-6 мес. в зависимости от провоцирующего фактора и дополнительных факторов риска
Рецидивирующие тромбозы глубоких вен	2,0 – 3,0	Пожизненно
ТЭЛА, первый эпизод	2,0 – 3,0	3-6 мес. в зависимости от провоцирующего фактора и дополнительных факторов риска
Рецидивирующие ТЭЛА	2,0 – 3,0	Пожизненно

быть выполнено не позднее 36 часов (то есть после приема 2 доз препарата) от начала терапии;

2. При подборе дозы варфарина необходимо определять МНО не реже одного раза в 3 дня. При медленном наращивании дозы в амбулаторных условиях – не реже 1 раза в неделю;

3. После получения двух последовательных значений МНО в терапевтическом интервале частота исследований снижается до 1 раза в неделю в течение 3 недель, а

далее – 1 раз в месяц;

4. Одновременно с МНО не менее 2 раз в период подбора дозы необходимо выполнить измерение АЧТВ.

Если терапия варфарином следует за использованием гепаринов, то назначать препарат необходимо, сохраняя введение НФГ или НМГ до тех пор, пока не будет получено подряд 2 значения МНО в терапевтическом интервале, то есть  $\geq 2,0$  (так называемая тактика «моста»). Только тогда гепарин может быть отменен (сразу, без

снижения дозы).

По результатам исследования на 3 день терапии (через 36 часов от приёма начальной дозы) больные могут быть разделены на 3 группы, которые отличаются друг от друга и в период индукции, и в период поддерживающей дозы:

**I группа** – больные с высокой чувствительностью к варфарину. Они быстро достигают терапевтического значения МНО при стандартном начале терапии, часто дают чрезмерную гипокоагуляцию даже при внимательном их ведении и тщательном лабораторном контроле, имеют значительные и немотивированные колебания МНО в период поддерживающей дозы, медленно восстанавливают свёртывающую способность при отмене препарата или уменьшении дозы.

**II группа** – больные с обычной чувствительностью к препарату составляют большую часть пациентов. Они достигают терапевтического значения МНО на 5–6 сутки терапии, имеют предсказуемый ответ на увеличение или уменьшение дозы, стабильны в период поддерживающей дозы.

**III группа** – больные со сниженной чувствительностью к варфарину, иногда они называются варфарин-резистентными. Для них характерно медленное нарастание МНО, «ригидность» при попытке изменить дозу и быстрое восстановление после отмены препарата.

Один из возможных алгоритмов подбора дозы варфарина и ведение больных в период индукции в соответствии с чувствительностью к препарату представлен в таблице 4.

Возможно применение других алгоритмов подбора дозы варфарина, которые не противоречат национальным рекомендациям.

На степень гипокоагуляции, результат МНО и его стабильность на фоне приёма АНД оказывают влияние следующие фак-

торы (при условии соблюдения основных правил преаналитического и аналитического этапа):

1. Фармакогенетические. Генотип CYP2C9 – гена цитохрома семейства P450, участвующего в метаболизме кумаринов в гепатоцитах. Носительство «дикого» генотипа, кодируемого как \*1/\*1, сопровождается наименьшей чувствительностью к кумаринам. Наличие в генотипе аллелей \*2 или \*3 приводит к снижению каталитической активности цитохрома, уменьшению поддерживающей дозы препарата, возможной нестабильности результатов МНО при сохранении дозы и других влияющих факторов. Несколько меньшее влияние на результаты исследования оказывает генотип VKORC1 – гена витамин К-эпоксид-редуктазы, белка-мишени действия кумаринов

2. Витамин К–содержащая диета. В настоящее время степень значимости этого фактора подвергается сомнению. Более того, постоянный дополнительный прием малых доз витамина К может способствовать стабилизации МНО.

3. Возраст. В старшей возрастной группе чувствительность к кумаринам выше, и МНО менее стабильно.

4. Приём конкурирующих лекарственных препаратов, к которым, в первую очередь, относятся антиаритмические (амиодарон), нестероидные противовоспалительные (диклофенак), гиполипидемические и антитреодные средства, может быть причиной немотивированных «скачков» МНО.

Показания к внеочередному исследованию МНО:

1. Изменение дозы варфарина;
2. Появление клинических признаков ТЭО или геморрагические эпизоды;
3. Добавление к терапии новых лекарственных средств, которые могут взаимодействовать или конкурировать с АНД;
4. Перенесённое инфекционное или

### Алгоритм подбора дозы варфарина по уровню МНО

Сроки после начала терапии варфарином	Степень гипокоагуляции и дозирование варфарина			
	Высокая чувствительность к варфарину МНО (в 9-11 часов) (17-19 часов)	Обычная чувствительность к варфарину МНО (в 9-11 часов) (17-19 часов)	Низкая чувствительность к варфарину МНО (в 9-11 часов) (17-19 часов)	Дозы варфарина
Первая доза	5,0 мг	5,0 мг	5,0 мг	5,0 мг
День 2	Исследование 5,0 мг не проводить	Исследование 5,0 мг не проводить	Исследование 5,0 мг не проводить	Исследование 5,0 мг
День 3	2,0-2,5 → 2,5 мг >2,5 → отменить на 1 день, продолжить с дозы 2,5 мг*	1,5-2,0 → 5,0-7,5 мг	< 1,5 → 7,5 мг	
День 4-5	2,0-3,0 → 1,25-2,5 мг >3,0 → отменить на 1 день, продолжить с дозы 1,25 мг	1,5-2,0 → 7,5-10,0 мг 2,0-3,0 → 5,0-7,5 мг	< 1,5 → 10,0 мг 1,5-2,0 → 7,5 мг	
День 6-7	2,0-3,0 → Сохранить дозу	1,5-2,0 → 10,0 мг 2,0-3,0 → Сохранить дозу	< 1,5 → 12,5-15,0 мг 1,5-2,0 → 10,0-12,5 мг	
	>3,0 → Отменить на 1 день, продолжить с дозы 1,25 мг через день*	3,0-4,0 → Уменьшить дозу на 30% >4,0 → Отменить на 1 день, продолжить с дозы на 30% меньше*	2,0-3,0 → Сохранить дозу 3,0-4,0 → Уменьшить дозу на 30% >4,0 → Отменить на 1 день, продолжить с дозы на 30% меньше*	

\* - во всех случаях быстрого повышения МНО (в течение 1-2 суток в начале терапии) или МНО более 4,0 на поддерживающей дозе препарата тактика одна и та же – отмена варфарина на 1 сутки и более до возвращения МНО в терапевтический интервал. Далее – возобновление приёма варфарина с меньшей дозы.

вирусное заболевание, особенно если оно сопровождалось приёмом антибиотиков;

5. Нарушение всасывания в кишечнике, диарея или рвота, соблюдение диеты или поста.

Безопасное проведение хирургических вмешательств у больных, принимающих АНД, возможно при  $MHO \leq 1,5$ . Стоматологические процедуры, в том числе экстракция зубов, могут выполняться без отмены АНД на нижней границе терапевтического интервала МНО при условии наложения швов и/или использования гемостатической губки. У больных с механическими искусственными клапанами сердца на период отмены или снижения дозы обязательно должны назначаться низкомолекулярные гепарины.

В последние годы разработаны специальные портативные коагулометры, позволяющие выполнять исследования протромбинового времени с расчётом МНО в капиллярной крови, взятой из пальца, в том числе проводить исследования дома самому больному. Во всем мире такая тактика широко используется и показывает высокую эффективность со снижением как числа геморрагических осложнений, так и эпизодов рекуррентных ТЭО. Сведения об использовании портативных коагулометров представлены на сайте Международной Ассоциации безопасного мониторинга больных, получающих АНД (ISMAAP) по адресу [www.ismaap.org](http://www.ismaap.org).

В практической работе хирурги реже встречаются с использованием антиагрегантных препаратов. Однако в сосудистой и коронарной хирургии их значение нельзя переоценить. Антиагреганты – это фармакологические агенты, уменьшающие функциональную активность тромбоцитов, в связи с чем их часто называют антитромбоцитарными средствами. Антиагрегантные препараты используются для профилактики и купирования тромбозов в арте-

риальном и микроциркуляторном русле. Они могут приниматься в режиме монотерапии или, реже, как дополнение к антикоагулянтной терапии.

Основные антиагреганты, которые используются в настоящее время, относятся к трём группам: ацетилсалициловая кислота (АСК), блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитов и блокаторы гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин-кардио, Тромбоасс, Кардиомагнил и т.д.) необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 (COX-1). Тромбоциты, которые подверглись действию аспирина, не могут синтезировать COX-1 и остаются неактивными в течение всего периода жизни (7–10 дней). Эффективность антиагрегантной терапии для предотвращения атеротромботических эпизодов доказана во многих исследованиях. Однако встречается относительная или выраженная резистентность к АСК, которая проявляется в неспособности этого препарата предотвращать тромботические эпизоды у 10–20% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и адекватно подавлять функцию тромбоцитов по данным лабораторных тестов (время кровотечения, агрегатометрия, определение P-селектина, метаболитов тромбосана A2 и др.). Наиболее часто она встречается у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, после аорто-коронарного шунтирования или ишемического инсульта. Резистентность к АСК с помощью различных лабораторных методик выявляется в 5–43% случаев.

Случаи клинической аспиринорезистентности заставляют искать возможности лабораторного контроля антиагрегантной терапии:

1. Биохимические последствия ингибирования COX. Маркером постоянной генерации тромбосана и, следовательно, ас-

пиринорезистентности, может служить содержание 11-дегидротромбаксана В<sub>2</sub> в моче у аспирино-резистентных больных.

2. Тесты, отражающие влияние аспирина на функциональные показатели первичного гемостаза. С практической точки зрения, наиболее перспективным для контроля за аспиринотерапией являются исследование моделирования длительности кровотечения *in vitro* (PFA-100) и импедансная агрегатометрия. Результаты, которые можно получить с помощью индуцированной агрегации по методу Born, менее стабильны.

Таким образом, в настоящее время не существует единого мнения о том, какой из лабораторных методов можно считать стандартным для выявления резистентности к АСК. В соответствии с существующими рекомендациями не требуется проведение каких-либо лабораторных тестов для оценки антитромбоцитарного эффекта АСК у конкретного больного в рутинной практике.

Эффект блокаторов тромбоцитарных рецепторов к АДФ также не нуждается в обязательном лабораторном контроле. С патогенетической точки зрения исследование АДФ-индуцированной агрегации (агрегатометрия, RFA-100 с соответствующим картриджем) может быть наиболее полезным для выявления резистентности к клопидогрелю и его аналогам.

Несмотря на отсутствие строгих рекомендаций лабораторного мониторинга функционального состояния тромбоцитов при использовании антиагрегантных препаратов и назначение последних в фиксированных дозах, многие авторы считают необходимым проводить в этом случае динамическую оценку активности тромбоцитов. Показаниями к таким исследованиям являются признаки клинической нестабильности или прогрессирования ишемических явлений на фоне приёма антиагре-

гантов и дополнительные факторы риска повышенной активности тромбоцитов. Выбор теста зависит от возможностей лаборатории.

В последнее время в практике хирургов и кардиологов появились новые антикоагулянтные препараты: не прямые селективные (фондапаринукс) и прямые (ривароксабан) ингибиторы фактора Ха, прямые ингибиторы тромбина (дабигатран). Они имеют определённые преимущества перед традиционными средствами, однако в широкой практике пока не используются. Продолжается процесс регистрации их и пополнения доказательной базы для различных клинических ситуаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова, Т. В. Гемостазиология в клинической практике / Т. В. Вавилова. – СПб.: СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 92 с.
2. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.
3. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. М. Момот. – СПб.: Форма Т, 2006. – 220 с.
4. Панченко, Е. П. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией / Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 144 с.
5. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений». – М, 2000.
6. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 8<sup>th</sup> Edition: ACCP Guidelines // Chest. 2008. – Vol. 133(6). – P. 71S-109S.
7. Baglin, T. P. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update / T. P. Baglin, D. M. Keeling, H. G. Watson // British Society for Haematology 2005. – Vol. 132. – P. 277–285.
8. Bounameaux, H. Is laboratory monitoring of low molecular-weight heparin therapy necessary? No / H. Bounameaux, P. de Moerloose // J. Thromb. Haemost. – 2004. Vol. 2. – P. 551-554.
9. Favalaro, E. J. Clinical Utility of the PFA-100 / E. J. Favalaro // Semin Thromb Hemost. – 2008. – Vol. 34. – P. 709–733.
10. Gray, E. Heparin and low-molecular-weight heparin / E. Gray, B. Mulloy, T. Barrowcliffe //

Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 807-818.  
11. Haubelt, H. Can Platelet Function Tests Predict the Clinical Efficacy of Aspirin? / H. Haubelt, C. Anders, P. Hellstern // Semin Thromb Hemost. – 2005. – Vol. 31(4). – P. 404-410.  
12. Systematic Review: D-Dimer to Predict Recurrent Disease after Stopping Anticoagulant Therapy for Unprovoked Venous Thromboembolism / M. Verhovsek [et al.] // Ann. Intern. Med. 2008. – Vol. 149. – P. 481-490.

**Адрес для корреспонденции**

195067, Российская Федерация  
г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47,  
Санкт-Петербургская государственная  
медицинская академия им. И.И.Мечникова,  
Курс клинической лабораторной  
диагностики,  
тел. +7 921 913 7810  
e-mail: vtv.lab@rambler.ru  
Вавилова Т.В.

*Поступила 9.02.2010 г.*

---

---

**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

18 сентября 2010 года в городе Днепропетровске состоится  
**XV СЪЕЗД ОРТОПЕДОВ-ТРАВМАТОЛОГОВ УКРАИНЫ.**

**В рамках научной программы съезда планируется рассмотреть ряд актуальных вопросов травматологии и ортопедии:**

- Фундаментальные исследования, организационные и общетеоретические вопросы в травматологии и ортопедии, проблемы подготовки кадров;
- Новые технологии в травматологии и ортопедии (телекоммуникационная медицина, малоинвазивные эндоскопические диагностические и лечебные мероприятия, экспериментальная ортопедия и травматология, клеточная терапия, биоматериалы и др.);
- Актуальные вопросы и проблемы детской ортопедии и травматологии;
- Организация и оказание протезно-ортопедической и реабилитационной помощи при травмах и ортопедических заболеваниях;
- Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии (организационные вопросы, гнойно-некротические и ишемические поражения опорно-двигательной системы);
- Ортопедические аспекты костной онкологии;
- Проблемные вопросы остеосинтеза и эндопротезирования суставов;
- Лечение заболеваний и повреждений позвоночника;
- Повреждения и заболевания кисти;
- Ортопедо-травматологические аспекты политравмы.

**Контакты:** 49044, Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9, Днепропетровская государственная медицинская академия,

**Тел.** (056) 713-51-19, **тел / факс** (0562) 31-99-2716

**Электронная почта:** [sinegubovda@rambler.ru](mailto:sinegubovda@rambler.ru)

**Дополнительная информация о работе съезда размещена на сайте:**

[www.traumacongress.org.ua](http://www.traumacongress.org.ua)