

# Рекомендації щодо пероральної антикоагулянтної терапії варфарином

**Консенсус експертів Асоціації кардіологів України, Асоціації з невідкладної кардіології, Асоціації аритмологів, Асоціації судинних хірургів, Асоціації анестезіологів-реаніматологів України**

**Робоча група:** чл.-кор. НАМН України, проф. О.М. Пархоменко – модератор; чл.-кор. НАМН України, проф. К.М. Амосова; академік НАМН України, проф. Г.В. Дзяк; чл.-кор. НАМН України В.З. Нетяженко; проф. Л.Г. Воронков; проф. О.А. Коваль; проф. М.П. Копиця; проф. О.С. Сичов; проф. В.К. Ташук; проф. В.О. Шумаков; проф. І.П. Шлапак; проф. Л.М. Чернуха; д.м.н. О.І. Іркін; д.м.н. С.М. Кожухов; д.м.н. О.А. Лоскутов; к.м.н. Б.І. Голобородько; к.м.н. Я.М. Лутай; к.м.н. О.М. Романова

## Вступ

Потреба у розробці такого міждисциплінарного консенсусного документу щодо попередження та лікування венозних та артеріальних тромбозів за допомогою непрямого антикоагулянта антагоніста вітаміну К виникла у час, коли вітчизняні лікарі набули достатнього досвіду щодо його широкого застосування і завершилася черга порівняльних рандомізованих клінічних досліджень із новими пероральними антикоагулянтами. Завдяки впровадженню міжнародних стандартів лабораторного контролю при проведенні тривалої антитромботичної терапії, розробці схем підтримувальної антикоагулянтної терапії, створенню шкал оцінки ризику як тромботичних, так і геморагічних ускладнень під час проведення лікування пероральними антикоагулянтами сьогодні лікарі різних спеціальностей мають потужний інструмент впливу на прогноз у хворих з важкими серцево-судинними хворобами.

## 1. Показання до застосування варфарину і рекомендований цільовий показник міжнародного нормалізованого відношення

Дані численних досліджень щодо цільового рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) свідчили про ефективність та відносну безпеку під час знаходження цього

показника на рівні 2,0–3,0. Це означає, що цільовий показник МНВ 2,5 відповідає цільовому діапазону 2,0–3,0.

### 1.1. Венозна тромбоемболія

При гострій венозній тромбоемболії (ВТЕ) слід розпочинати застосування варфарину разом з парентеральним антикоагулянтом, наприклад, нефракціонованим гепарином (НФГ), низькомолекулярним гепарином (НМГ) або фондапаринуксом, які слід застосовувати протягом щонайменше 5 днів та поки МНВ не становитиме  $\geq 2,0$  протягом 24 год.

Для початкового періоду лікування цільове МНВ має становити 2,5. У пацієнтів з рецидивом ВТЕ і антикоагулянтними показниками у межах терапевтичної норми на тлі застосування антикоагулянтів необхідне збільшення цільового показника МНВ. Даних щодо подібних клінічних ситуацій небагато, однак може бути рекомендований цільовий показник МНВ 3,0. В деяких ситуаціях, особливо у хворих з підвищеним ризиком розвитку кровотеч, можна розглядати перехід на інший пероральний антикоагулянт.

### Рекомендації

- Для перших епізодів ВТЕ рекомендований цільовий показник МНВ становить 2,5 (1А).
- Варфарин, який використовують для лікування ВТЕ, слід призначати разом з парентераль-

ним антикоагулянт (1А), який застосовують принаймні протягом 5 днів та поки МНВ не становитиме  $\geq 2,0$  щонайменше протягом 24 год (1С).

• Рецидив ВТЕ під час прийому антикоагулянтів та у терапевтичних межах МНВ слід лікувати на тлі збільшення цільового показника МНВ до 3,0 (2С) або заміни його на інший пероральний антикоагулянт, який не потребує моніторного контролю.

### **1.2. Антифосфоліпідний синдром**

Ретроспективне дослідження 147 пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (54 % з венозним тромбозом) продемонструвало, що цільовий показник МНВ 3,5 був кращим за цільовий показник МНВ 2,5. Проте в інших невеликих проспективних рандомізованих дослідженнях у хворих з наявністю антифосфоліпідних антитіл і тромбозом (76 % – венозним, 24 % – артеріальним) та цільовим показником МНВ 2,5 або 3,5 було проведено спостереження протягом 2,7 року. Рецидиви спостерігали у 3,4 % хворих групи низької інтенсивності лікування та у 10,7 % хворих групи високої інтенсивності. При венозному тромбозі події фіксували у відповідно 2,2 та 7,1 % хворих. У іншому дослідженні було рандомізовано 109 пацієнтів з наявністю антифосфоліпідних антитіл і тромбозом з цільовим показником МНВ 2,0–3,0 або 3,0–4,5, за якими спостерігали протягом 3,6 року. Рецидиви реєстрували у групах низької інтенсивності (5,8 %) та високої інтенсивності (11,1 %) лікування.

#### *Рекомендації*

• Цільовий показник МНВ у пацієнтів з наявністю антифосфоліпідних антитіл повинен становити 2,5 (1А).

### **1.3. Фібриляція передсердь**

Ризик кардіоемболічного інсульту слід оцінювати з урахуванням факторів ризику, які вказують на ризик розвитку інсульту. Серед таких факторів – транзиторна ішемічна атака або інсульт в анамнезі, судинна патологія (перенесений інфаркт міокарда, периферійний атеросклероз, атеросклероз аорти), артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцева недостатність та вік пацієнта. Пацієнтам з низьким ризиком кардіоемболічного інсульту можна призначати ацетилсаліцилову кислоту (АСК), у той час як збільшення ризику інсульту передбачає лікуван-

ня більш ефективним варфарином. Дані щодо порівняння ефективності різних антикоагулянтів та врахування ризику кровотечі передбачають оптимальний цільовий показник МНВ від 2,0 до 3,0, або 2,5.

#### *Рекомендації*

• У пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП), які потребують призначення варфарину для профілактики кардіоемболічного інсульту, цільовий показник МНВ має становити 2,5 (1А).

### **1.4. Кардіоверсія**

Пацієнти, у яких розвинулася ФП і яким необхідне проведення кардіоверсії, потребують антикоагулянтної терапії перед подією та після неї. Пацієнти, яким проводять селективну кардіоверсію, повинні отримати антикоагулянтну терапію варфарином принаймні за 3 тиж до кардіоверсії і через 4 тиж після неї за умови досягнення та утримання стабільного синусового ритму. У такому випадку цільове МНВ становить 2,5. Показано, що існує істотна різниця у результатах, яка залежить від показника МНВ у період безпосередньо перед кардіоверсією, і з цієї причини у багатьох медичних установах показник МНВ становить  $> 2,5$  у найближчий до кардіоверсії період. У Великобританії поширена практика вимірювати МНВ у день кардіоверсії та відкладати процедуру, якщо МНВ  $< 2,5$ . Це призводить до скасування приблизно 25 % процедур. Для запобігання цьому деякі центри обирають цільовий МНВ 3,0 за 4 тиж до процедури та цільовий МНВ 2,5 у подальшому.

#### *Рекомендації*

• Пацієнти, яким проводять селективну кардіоверсію, повинні отримати антикоагулянтну терапію варфарином щонайменше за 3 тиж до кардіоверсії та через 4 тиж після неї з цільовим показником МНВ 2,5 (2С).

### **1.5. Вади клапана серця та штучний клапан**

Структурні патології серця та чужородні тіла, зокрема штучний клапан, викликають схильність до формування тромбів, що клінічно проявляється через системну емболізацію. Цю проблему повинні враховувати хірурги та кардіологи, і щодо таких ситуацій існують спеціальні міжнародні та національні рекомендації. У цих

рекомендаціях встановлено цільові показники МНВ для найбільш розповсюджених клінічних сценаріїв.

### 1.5.1. Стеноз мітрального клапана або регургітація крові на клапані

#### Рекомендації

• Пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або регургітацією крові на клапані і ФП (1А), або системною емболією в анамнезі (1А), або тромбом у лівому шлуночку (1А) потрібно призначати варфарин з цільовим показником МНВ 2,5.

### 1.5.2. Механічні штучні клапани серця

Ризик системної емболії через штучні клапани серця залежить від типу клапана, його розташування та інших факторів, які збільшують ризик розвитку тромбозу у пацієнта, включаючи порушення ритму і дилатацію порожнин серця. Нові типи клапанів, які використовують у сучасній практиці, менш тромбогенні, ніж старі. Проте дані про відповідний рівень МНВ щодо нових клапанів недостатньо.

Пацієнти можуть отримати переваги при більших значеннях МНВ, однак при цьому ризик кровотеч є високим, що необхідно враховувати при призначенні оптимального лікування. У ситуаціях, коли емболічна подія розвивається під час «цільової» антикоагулянтної терапії, слід розглянути можливість збільшення цільового показника МНВ або додавання антитромбоцитарних препаратів. Найвищий рекомендований показник МНВ становить 3,5, оскільки більша ефективність при вищих рівнях компенсує підвищення ризику кровотеч.

#### Рекомендації

• Рекомендовані цільові показники МНВ для механічних штучних клапанів серця наведені у табл. 1.

• У ситуаціях, коли емболічна подія розвивається на тлі антикоагулянтної терапії при цільових показниках МНВ, слід розглянути можливість збільшити цільовий показник МНВ або додати антитромбоцитарні препарати (2С).

### 1.5.3. Біопротезні клапани серця

У деяких пацієнтів використання біопротезного клапана має більше переваг порівняно з механічним. Однією з причин такого вибору є

Таблиця 1

Рекомендовані цільові показники МНВ для механічних клапанів серця (GRADE 2B) [адаптовано з Vahanian та співавт., 2007]

Тромбогенність протеза*	Цільовий показник МНВ, фактори ризику відсутні	Цільовий показник МНВ, фактори ризику наявні**
Низька	2,5	3,0
Середня	3,0	3,5
Висока	3,5	3,5 (4,0)

**Примітка.** \* Тромбогенність протеза: низька – клапани Carbotomedics (аортальна позиція), Medtronic Hall, St Jude Medical (без покриття silzone); середня – клапан Bjork – Shiley, інші двостулкові клапани; висока – клапан Старпа – Едвардса, клапани Omniscience, Lillehei – Kaster. \*\* – Фактори ризику тромбозу: мітральна, тристулкова або пульмональна позиція; артеріальна тромбоемболія в анамнезі; ФП; діаметр лівого передсердя > 50 мм; стеноз мітрального клапана будь-якого ступеня; фракція викиду лівого шлуночка < 35 %; спонтанний ехоконтраст у лівому передсерді.

уникнення необхідності антикоагулянтної терапії у пацієнтів з високим ризиком кровотеч.

#### Рекомендації

• Пацієнтам з біопротезним клапаном у мітральній позиції слід призначати 3-місячну антикоагулянтну терапію варфарином при цільовому показнику МНВ 2,5 (1В).

• Пацієнтам з біопротезним клапаном та системною емболією в анамнезі слід призначати щонайменше 3-місячну антикоагулянтну терапію варфарином при цільовому показнику МНВ 2,5 (1С).

• Пацієнтам з біопротезним клапаном і тромбом у лівому шлуночку слід призначати варфарин до розсмоктування тромбу при цільовому показнику МНВ 2,5 (1С).

• Пацієнтам з біопротезними клапанами та іншими протромботичними факторами ризику, такими як ФП, та низькими показниками фракції викиду шлуночка слід призначати варфарин при цільовому показнику МНВ 2,5 (1С).

### 1.6. Захворювання периферичних судин

Більшість пацієнтів із захворюванням периферичних судин не потребують антикоагулянтної терапії. Слід призначати комбінації антитромбоцитарних препаратів, статини та інші препарати, які застосовують для контролю та лікування інших наявних факторів ризику артеріальних захворювань.

### *Рекомендації*

- Пацієнтам із синдромом Шарко не слід постійно застосовувати антикоагулянти (1A).
- Стосовно пацієнтів, які страждають на гостру артеріальну емболію та проходять емболектомію, слід розглянути можливість довгострокової антикоагулянтної терапії варфарином при цільовому показнику МНВ 2,5 (2C).

### **1.7. Інфаркт міокарда і кардіоміопатія**

Застосування варфарину після інфаркту міокарда стало менш поширеним через появу нових стратегій лікування.

### *Рекомендації*

- Якщо варфарин застосовують після інфаркту міокарда, цільовий показник МНВ для антикоагулянтної терапії становить 2,5 (2A).
- У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією, які отримують антикоагулянтну терапію для профілактики системної емболії, цільовий показник МНВ повинен становити 2,5 (2C).

## **2. Тривалість антикоагулянтної терапії при легеневої емболії та тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок**

Для профілактики поширення тромбозу, а також раннього рецидиву (протягом перших 3–6 міс) потрібний обмежений період антикоагулянтної терапії. У подальшому для профілактики пізнього рецидиву можна рекомендувати продовження антикоагулянтної терапії. Переваги такої терапії тривають лише під час терапії.

### **2.1. Тривалість початкової антикоагулянтної терапії**

Щонайменше 3 міс антикоагулянтної терапії необхідно для запобігання поширенню тромбозу та рецидиву захворювання у пацієнтів з проксимальним тромбозом глибоких вен (ТГВ) (тобто із залученням підколінної вени або вищерозташованих вен) та/або легеневою емболією (ЛЕ). Багато діагностичних стратегій враховують лише проксимальний ТГВ. Ці стратегії залишають ізольований ТГВ литки (тобто відсутність поширення на підколінну вену) недіагностованим та нелікованим. Якщо симптоматичний ізольований ТГВ литки діагностують та лікують, то лікування протягом 6 тиж таке ж ефективне, як і протягом 12 тиж.

Пацієнти з онкоасоційованим ТГВ мають високий ризик рецидиву, при цьому НМГ проде-

монстрував більшу ефективність, ніж варфарин, протягом перших 6 міс терапії.

### *Рекомендації*

- Пацієнтів з проксимальним ТГВ та ЛЕ слід лікувати щонайменше протягом 3 міс (1A).
- При виявленні ізольованого ТГВ литки за допомогою діагностичної стратегії лікування цього стану можна обмежити 6 тиж (1A).
- Пацієнтів з онкоасоційованим ТГВ слід лікувати протягом 6 міс терапевтичними дозами НМГ, а не варфарином (1A).

### **2.2. Подовження антикоагулянтної терапії після початкового 3-місячного періоду**

Теоретично терапію слід продовжити, якщо ризик рецидиву при припиненні терапії перевищує ризик індукованих антикоагулянтном кровотеч. Однак ці ризики складно спрогнозувати індивідуально. У пацієнта із середнім ризиком кровотечі на тлі лікування варфарином щорічний ризик рецидиву ВТЕ, який вимагає продовження антикоагулянтної терапії, оцінюють як 3–9 %.

На сьогодні очевидно, що умови розвитку проксимального ТГВ нижньої кінцівки та/або ЛЕ є найбільшим прогностуючим фактором імовірності рецидиву. Пацієнти з ВТЕ, спровокованою хірургічним втручанням, мають низький ризик рецидиву (річний ризик < 3 %) після завершення 3-місячної терапії варфарином, і продовжувати антикоагулянтну терапію таким хворим не рекомендовано. Пацієнти з нехірургічними минулими провокуючими факторами (такими як застосування комбінованих оральних контрацептивів, вагітність, гіпсові пов'язки) мають річний ризик рецидиву 3–9 %, і продовження антикоагулянтної терапії зазвичай не рекомендоване. Пацієнти з непровокованим венозним тромбозом мають річний ризик рецидиву понад 9 % протягом першого року після завершення лікування. Оскільки цей ризик перевищує ризик варфарин-асоційованих кровотеч, у пацієнтів з першим непровокованим або рецидивом непровокованого епізоду проксимального ТГВ або ЛЕ слід розглянути можливість довгострокової антикоагулянтної терапії. У той час, як когортний ризик для пацієнтів з непровокованим венозним тромбозом в анамнезі становить > 9 %, індивідуальний ризик може варіювати. Це демонструє нижчий річний ризик у пацієнтів з нормальним результатом показника

D-димера після завершення початкової терапії варфарином порівняно з такими з підвищеним рівнем D-димера (3,5 проти 9 %). Ризик рецидиву також стосувався наявності післятромботичного синдрому. Взаємозв'язок між резидуальним венозним тромбозом та ризиком рецидиву залишається невизначеним. Останні дані свідчать, що оклюзія резидуальних вен не має прогностичного значення незалежно від визначення показника D-димера. Аналіз на спадкові тромбофілійні дефекти не прогнозує ймовірність рецидиву після першого епізоду ВТЕ, тому такий аналіз зазвичай не рекомендують. Якщо антикоагулянтну терапію припинено після непровокованого ВТЕ, рекомендовано проведення аналізу на антифосфоліпідні антитіла і їхня присутність може свідчити про необхідність відновлення антикоагулянтної терапії.

Ще одним питанням є наслідки у вигляді рецидиву ВТЕ. Пацієнти з початковою непровокованою тромбоемболією мають у 3–4 рази більший ризик розвитку рецидиву у вигляді ЛЕ, а не ТГВ. Ризик фатальної ЛЕ у 2–4 рази більший у пацієнтів із симптоматичною ЛЕ порівняно з пацієнтами лише з симптоматичним ТГВ.

Пацієнти з ТГВ, обмеженим ділянкою литки, мають менший ризик рецидиву, ніж пацієнти, які мають проксимальний ТГВ.

#### *Рекомендації*

- Довгострокова антикоагулянтна терапія не рекомендована у пацієнтів з ВТЕ, спровокованою хірургічним втручанням (1В).
- Довгострокова антикоагулянтна терапія не рекомендована у пацієнтів з ВТЕ, спровокованою нехірургічними тимчасовими тригерними факторами (1В).
- У пацієнтів з непровокованим проксимальним ТГВ або ЛЕ слід розглядати можливість довгострокової антикоагулянтної терапії (2В).
- Довгострокова антикоагулянтна терапія не рекомендована у пацієнтів з ВТЕ, обмеженою ділянкою литки (тобто не поширеною на підколінну вену) (1А).

### **3. Початок лікування**

#### **3.1. Режими швидкої індукції антикоагулянтної терапії у пацієнтів з гострим тромбозом**

Пацієнтам з гострим тромбозом слід призначати парентеральну антикоагулянтну терапію,

наприклад, НФГ, НМГ або фондапаринукс, до призначення пероральної антикоагулянтної терапії варфарином. У таких пацієнтів важливим фактором є час до стабілізації стану антикоагулянтної системи. Навантажувальна доза варфарину 10 мг не краща за 5 мг. У пацієнтів похилого віку із порушенням функції нирок більш корисними можуть бути нижчі початкові дози або дози, скориговані відповідно до віку. Даних, які підтримують вибір початкової дози на основі генотипу, недостатньо. Незважаючи на те, що генетичне тестування може спрогнозувати підтримувальну дозу, для початкової терапії більш важливою є інформація про попереднє дозування, а відповідь на стандартне дозування може точно спрогнозувати підтримувальну дозу без генотипування.

#### *Рекомендації*

- Загалом немає даних про переваги дози навантаження 10 мг перед дозою навантаження 5 мг. У пацієнтів похилого віку з порушенням функції нирок менші початкові дози або скориговані за віком дози можуть біти більш прийнятними, оскільки вони рідше призводять до високих значень МНВ (2В).
- Даних, які підтримують вибір початкової дози на основі генотипу, недостатньо; відповідь на стандартне дозування може чітко спрогнозувати підтримувальну дозу (2В).

#### **3.2. Індукція антикоагулянтної дії варфарину в амбулаторних пацієнтів з фібриляцією передсердь**

В амбулаторних пацієнтів, які не потребують швидкої антикоагулянтної терапії, безпечним є режим повільного навантаження, за допомогою якого протягом 3–4 тиж більшість пацієнтів досягає терапевтичних показників.

#### *Рекомендації*

- Для амбулаторних пацієнтів, які не потребують швидкої антикоагулянтної терапії, режим повільного навантаження є безпечним і допомагає досягти терапевтичних показників у більшості пацієнтів протягом 3–4 тиж (2С).

### **4. Періопераційна антикоагулянтна терапія**

При проведенні деяких інвазивних процедур, таких як ін'єкції у суглоби, хірургія катаракти та окремі ендоскопічні операції (включаючи

біопсію слизової оболонки), припиняти терапію варфарином не потрібно. Якщо антикоагулянтну терапію необхідно припинити через хірургічне втручання або інвазивну процедуру, необхідно врахувати ризик тромбозу, його наслідки, ступінь зменшення ризику за допомогою перехідної терапії терапевтичними дозами НМГ або НФГ, ризик виникнення кровотечі у перед- або післяопераційний період, а також наслідки кровотечі.

Для пацієнтів з ВТЕ ризик рецидиву без антикоагулянтної терапії надзвичайно високий у перші 3 міс, і хірургічне втручання істотно збільшує цей ризик. Якщо річний ризик інсульту при нелікованій ФП або у пацієнта з механічним клапаном аорти 4 %, то це становить приблизно 0,5 події на 1000 пацієнтів, які 5 днів не отримували антикоагулянтну терапію. У хворих з ФП та інсультом в анамнезі або механічним мітральним клапаном ці показники становлять приблизно 12 % на рік або приблизно 1,6 випадка на 1000 пацієнтів, які 5 днів не отримували антикоагулянтну терапію. Однак зафіксовані типові показники періопераційної артеріальної тромбоемболії у 10 разів вищі за розраховані.

У випадках перехідної терапії на сьогодні зазвичай застосовують НМГ. Він ефективний у попередженні ВТЕ, однак даних про застосування НМГ у пацієнтів з ФП або механічним клапаном менше, і у пацієнтів з механічним клапаном він менш ефективний, ніж варфарин. Призначення гепарину у вигляді перехідної терапії збільшує ризик кровотеч. Ризик кровотеч під час перехідної терапії залежить від екстенсивності процедури: частота масивних кровотеч при інвазивних процедурах становить близько 0,7 %, для малих хірургічних втручань – близько 0 %, для великих хірургічних втручань – близько 20 %. Також слід взяти до уваги, що ризик виникнення фатальної кровотечі становить приблизно 3 %, а артеріальна тромбоемболія, яка призводить до інсульту і є фатальною у 40 % випадків, – у 30 %.

Варфарин не слід застосовувати за 5 днів до запланованого хірургічного втручання. Також, за можливості, за день до втручання слід визначити МНВ для можливого перорального застосування вітаміну К (якщо  $\text{МНВ} \geq 1,5$ ), що зменшує ризик скасування операції. У пацієнтів, які отримують періопераційну перехідну терапію НМГ, останню дозу слід приймати щонайменше за 24 год до втручання. Крім того, при хірургічних втручаннях високого ризику деякі дослідники рекомендують

зменшити останню дозу вдвічі. МНВ слід перевіряти у день операції, і прийом варфарину при належному гемостазі може бути продовжений у нормальних підтримувальних дозах увечері дня операції або наступного дня.

У наш час проводять два рандомізованих дослідження, PERIOP-2 та BRIDGE, які мають допомогти приймати рішення щодо періопераційної перехідної терапії. На основі існуючих на сьогодні даних ми надаємо такі рекомендації.

#### *Рекомендації*

- Передопераційна перехідна терапія має низький ризик кровотеч, однак застосування післяопераційної перехідної терапії потребує ретельної оцінки через високий ризик кровотеч. Рекомендовано не розпочинати післяопераційну перехідну терапію принаймні протягом 48 год після хірургічного втручання з високим ризиком кровотеч (1С).

- Пацієнтам, які мали ВТЕ більше ніж за 3 міс до операції, можна призначити профілактичні дози НМГ (або прийнятний альтернативний препарат) замість перехідної терапії (2С).

- Пацієнти з низьким ризиком ФП (за відсутності інсульту або ТІА в анамнезі) не потребують перехідної терапії (2С).

- Пацієнти з двостулковим аортальним механічним клапаном за відсутності інших факторів ризику не потребують перехідної терапії (2С).

- У пацієнтів з ВТЕ протягом останніх 3 міс, у пацієнтів з ФП та інсультом або транзиторними ішемічними атаками в анамнезі або кількома іншими факторами ризику, а також у пацієнтів з мітральним механічним клапаном слід розглядати можливість призначення перехідної терапії (2С).

## **5. Лікування кровотеч і станів з високим показником МНВ за відсутності кровотеч**

### **5.1. Масивні кровотечі**

Масивні кровотечі можна визначити як кровотечі, що загрожують життю і потребують повної відміни антикоагулянтної терапії протягом 6–8 год. Пацієнти, які отримують варфарин, мають зменшені показники факторів II, VII, IX та X, і швидке коригування передбачає компенсацію цих факторів. Швидке коригування найефективніше забезпечується введенням концентрату протромбінового комплексу (КПК).

Незважаючи на те що всі КПК містять фактори II, IX та X, вміст у них фактора VII є різним. КПК з невеликим вмістом фактора VII (так звані 3-факторні КПК) призводять до незначного коригування МНВ і не рекомендовані для застосування. КПК здатні повністю скасувати варфарин-індуковану антикоагуляцію протягом 10 хв, однак введені фактори згортання мають обмежений період напіввиведення, найкоротший з яких 6 год для фактора VII. З огляду на це, разом з КПК слід внутрішньовенно вводити 5 мг вітаміну К.

У літературі є випадки застосування рекомбінантного активованого фактора VII для відміни дії варфарину, однак усі звіти є ретроспективними, обмеженими або з недостатнім контролем. Незважаючи на те, що рекомбінантний активований фактор VII швидко коригує МНВ, його дія на зупинку кровотечі незрозуміла, і його застосування не може бути рекомендоване для відміни дії варфарину.

Повне і швидке коригування коагулопатії більш швидко досягається при застосуванні КПК, ніж свіжої замороженої плазми (СЖП). СЖП містить розведену форму факторів згортання, а швидке введення великих об'ємів плазми не практикують (15–30 мл/кг). СЖП викликає менше коригування і не може бути рекомендованою при кровотечах, які загрожують життю.

#### *Рекомендації*

- Термінове припинення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з масивними кровотечами повинне здійснюватися за допомогою 25–50 од./кг 4-факторного КПК та внутрішньовенного введення 5 мг вітаміну К (1В).

- Рекомбінантний активований фактор VII не рекомендований для термінового припинення антикоагулянтної терапії (1В).

- СЖП викликає недостатнє зменшення антикоагулянтного ефекту, тому її слід застосовувати лише за відсутності КПК (1С).

### **5.2. Немасивні кровотечі**

У пацієнтів з немасивними кровотечами можна застосовувати вітамін К у комбінації зі зменшенням дози або тимчасовим припиненням застосування варфарину. Внутрішньовенне застосування вітаміну К викликає більш швидке коригування МНВ, ніж пероральне, тому у пацієнтів з кровотечами йому слід віддавати перевагу. Істотне коригування МНВ спостеріга-

ють через 6–8 год після внутрішньовенного введення вітаміну К.

Вітамін К не слід застосовувати підшкірно через недостатнє коригування, а внутрішньом'язово застосування слід уникати через ризик внутрішньом'язової гематоми у пацієнта, який отримувал антикоагулянтну терапію. Анафілактичні реакції після внутрішньовенного введення вітаміну К фіксували після швидкого введення старої форми препарату, яка містила поліетоксильовану рицинову олію, однак цей ризик є меншим для мікрокристалічної форми, яку застосовують нині.

Пацієнтів з кровотечами при терапевтичних рівнях антикоагулянтної терапії слід обстежити для виявлення джерела кровотечі. Гематурія не є характерною для антикоагуляції, тому пацієнтів з таким симптомом і терапевтичними рівнями слід обстежувати на можливі злякисні новоутворення сечового міхура або ниркових шляхів.

При кровотечах ротової порожнини часто допомагають антифібринолітичні препарати, такі як рідина для полоскання ротової порожнини з транексамовою кислотою. При носових кровотечах допомагає тампонада носа.

#### *Рекомендації*

- Відміну антикоагулянтного ефекту при немасивних кровотечах слід здійснювати за допомогою внутрішньовенного застосування вітаміну К (1В).

### **5.3. МНВ > 5,0 та > 8,0 у пацієнтів без кровотеч**

Зі збільшенням МНВ відбувається майже експоненціальне збільшення ризику кровотеч, однак точний ризик у кожного пацієнта визначити важко. Деякі характеристики пацієнтів, такі як похилий вік, неконтрольована гіпертензія, цукровий діабет, ниркова або печінкова недостатність, шлунково-кишкові або мозкові кровотечі в анамнезі, а також застосування протитромбоцитарних препаратів, асоціюють з підвищеним ризиком кровотеч.

Застосування вітаміну К призводить до більш швидкого зменшення МНВ, ніж лише припинення застосування варфарину. У пацієнтів без кровотеч пероральне застосування вітаміну К є більш прийнятним, ніж внутрішньовенне, оскільки за 24 год спостерігають однакове коригування МНВ. Пацієнти з МНВ > 8,0 мають істотно збільшений ризик кровотеч. У всіх па-

цієнтів з МНВ > 8,0 рекомендовано застосовувати 1–5 мг вітаміну К перорально.

Рішення про призначення вітаміну К пацієнтам з МНВ < 8,0 є дискусійним. Доцільно призначати пероральне застосування вітаміну К у пацієнтів з МНВ 5,0–8,0, якщо їхній ризик кровотеч оцінюють як високий, однак призначати таке лікування всім пацієнтам не потрібно.

#### *Рекомендації*

- Пацієнти з МНВ > 5,0 без кровотеч повинні пропустити прийом 1–2 доз варфарину, а їх підтримувальну дозу потрібно зменшити (1В). Також слід визначити причину підвищеного МНВ (1С).

- У пацієнтів з МНВ > 8,0 слід застосовувати 1–5 мг вітаміну К перорально.

### **6. Невідкладна хірургія у пацієнтів, які отримують варфарин**

#### *Рекомендації*

- При хірургічних втручаннях, які вимагають відміни дії варфарину та які можуть бути відкладені на 6–12 год, МНВ необхідно скоригувати шляхом внутрішньовенного введення вітаміну К. При хірургічних втручаннях, які вимагають відміни дії варфарину та не можуть бути відкладені до настання ефекту вітаміну К, МНВ можна коригувати шляхом застосування КПК та внутрішньовенного вітаміну К. КПК не слід застосовувати при факультативному або нетерміновому хірургічному втручанні (2С).

### **7. Травми голови у пацієнтів, які отримують варфарин**

Незначні травми голови – одна з частих причин звернення до відділів невідкладної допомоги і травматології. У всіх пацієнтів, які приймають варфарин і надходять до відділення невідкладної допомоги і травматології з травмами голови, у тому числі незначними, потрібно виміряти показник МНВ. Пацієнти з втратою свідомості, амнезією або у стані коми за шкалою Глазго мають пройти комп'ютерну томографію (КТ) голови. Пацієнти, які приймають варфарин, мають більшу ймовірність мозкової кровотечі при меншій травмі, тому поріг КТ має бути меншим. У цілому, якщо тяжкість травми голови була достатньою для розриву шкіри обличчя або голови, або для виникнення синців чи постійного головного болю, пацієнт має пройти КТ. Пацієн-

ти, які отримують варфарин, з підозрою на внутрішньомозкову гематому після травми голови потребують невідкладного коригування МНВ за допомогою КПК, ще до отримання результатів КТ та МНВ.

У пацієнтів, які отримують варфарин, може розвинутися відкладена внутрішньочерепна кровотеча навіть при нормальних результатах КТ. З огляду на це, пацієнти з МНВ вище терапевтичного рівня потребують коригування до терапевтичних рівнів за допомогою перорального застосування вітаміну К. Вважають, що МНВ слід утримувати якнайближче до показника 2,0 протягом 4 тиж після великої травми голови при нормальних результатах КТ.

#### *Рекомендації*

- У всіх пацієнтів, які приймають варфарин і надходять до відділення невідкладної допомоги і травматології з травмами голови, у тому числі незначними, потрібно якнайшвидше виміряти показник МНВ (1С).

- У пацієнтів, які приймають варфарин, поріг КТ має бути меншим (2С).

- Пацієнти, які отримують варфарин, з підозрою на внутрішньомозкову кровотечу потребують невідкладного скасування антикоагулянтного ефекту ще до отримання результатів усіх обстежень (2С).

### **8. Субтерапевтична антикоагулянтна терапія у перший місяць після гострої венозної тромбоемболії**

Ще на початку 60-х років було продемонстровано, що нелікована ЛЕ має високі показники смертності протягом перших 14 днів. У пацієнтів з ТГВ (литкової вени) без терапії зберігається високий показник рецидиву до 90 днів після першого епізоду, який особливо значущий у перші 30 днів. У перший місяць після ВТЕ, якщо пацієнт не отримував антикоагулянтної терапії, розвиток рецидиву спостерігається у 40 % хворих. Антикоагулянтна терапія в субтерапевтичних дозах, ймовірно, є більш ефективною, ніж відсутність антикоагулянтної терапії. Проте виникає запитання – що потрібно робити, якщо у пацієнта показник МНВ істотно менший за терапевтичний рівень (< 2,0) після гострої ВТЕ?

#### *Рекомендації*

- Якщо МНВ протягом першого місяця після гострої ВТЕ реєструється на субтерапевтичних



рівнях, слід розглядати можливість призначення перехідної терапії.

## 9. Комбінація варфарину і антитромбоцитарної терапії

Старіння популяції, збільшення застосування варфарину у пацієнтів будь-якого віку з ФП та істотне збільшення подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) та після стентування коронарної артерії – все це зумовлює появу клінічних ситуацій, коли можуть бути показані і варфарин, і антитромбоцитарні препарати. Існують чіткі дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКИ) та медичних реєстрів, що така комбінована терапія пов'язана з підвищеним ризиком масивних кровотеч (табл. 2).

Застосування комбінації варфарину з антитромбоцитарною терапією слід оцінювати у пацієнтів індивідуально, з урахуванням специфічного для цього захворювання ризику тромбозу та специфічного ризику кровотеч.

### 9.1. Пацієнти, які отримують антитромбоцитарну терапію і в яких з'явилися показання для застосування варфарину

Це зазвичай пацієнти із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), у яких розвинулася ФП (з показником CHADS<sub>2</sub> > 1), або ВТЕ, або пацієнти з новим механічним штучним клапаном серця.

Останні дані щодо застосування АСК для первинної профілактики у пацієнтів з високим ризиком ССЗ свідчать про його незначні переваги. Комбінація варфарину з антитромбоцитарним препаратом порівняно з монотерапією варфарином не демонструє більшу антитромбоцитарну ефективність у пацієнтів з ФП або стабільним ССЗ. У пацієнтів із захворюванням периферійних артеріальних судин або ішемічним інсультом спостерігають аналогічну антитромботичну ефективність при застосуванні монотерапії варфарином порівняно із застосуванням монотерапії АСК або комбінації АСК та дипіридамолу при ішемічному інсульті. Натомість у пацієнтів з ГКС, які проходять черезшкірне коронарне втручання з імплантацією стента, комбінована подвійна антитромбоцитарна терапія має більшу антитромботичну ефективність, ніж комбінація варфарину і АСК.

Таблиця 2

Річні показники епізодів кровотеч (фатальних і нефатальних, які потребують звернення до стаціонару) після гострого інфаркту міокарда при застосуванні антитромбоцитарної терапії [адаптовано з Sorensen та співавт., 2009]

Антитромбоцитарна терапія	Показник звернення до стаціонару з приводу кровотечі, % на рік
АСК	2,6
Клопідогрель	4,6
Варфарин	4,3
АСК + клопідогрель	3,7
АСК + варфарин	5,1
Клопідогрель + варфарин	12,3
АСК + клопідогрель + варфарин	12,0

### Рекомендації

- Пацієнти, які отримують антитромбоцитарний препарат у вигляді первинної профілактики ССЗ, при появі показань для застосування варфарину повинні припинити застосування антитромбоцитарного препарату (1В).

- Пацієнти із захворюванням периферійних артеріальних судин або ішемічним інсультом в анамнезі, які отримують антитромбоцитарну терапію, повинні припинити застосування цього препарату, якщо їм призначають варфарин (1В).

- Пацієнти, які отримують АСК або клопідогрель як вторинну профілактику, зі стабільною ішемічною хворобою серця (яку часто визначають як перебіг хвороби після 12 міс від перенесеного гострого інфаркту міокарда) повинні припинити застосування антитромбоцитарного препарату при призначенні варфарину (2В).

- Пацієнти, які отримують один антитромбоцитарний препарат протягом 12 міс після ГКС, яким потрібно розпочати застосування варфарину, повинні продовжувати терапію АСК до завершення 12-місячного періоду після ГКС, якщо їхній ризик кровотеч не оцінюють як високий (2В).

- Пацієнти, які отримують АСК та клопідогрель після ГКС або стентування, у яких з'явилися показання до прийому варфарину, мають пройти ретельну оцінку ризику кровотеч та обговорити зі своїм кардіологом питання введення варфарину та мінімізації тривалості потрібної терапії (2С).

- Якщо показана комбінована терапія варфарином і одним антитромбоцитарним препаратом після проведення черезшкірного коронарного втручання і стентування коронарної артерії, слід розглянути можливість застосування клопідогрелю (2В).

### **9.2. Пацієнти, які отримують варфарин і в яких з'явилися показання для застосування антитромбоцитарних препаратів**

До таких відносять пацієнтів, які отримують варфарин при ФП або після епізоду ВТЕ і в яких розвинулася гостра ішемічна артеріальна подія (наприклад, ГКС або не кардіоеMBOLічний інсульт).

У першу чергу слід переглянути необхідність застосування варфарину – якщо пацієнт має невисокий ризик ФП або минуло вже 3 міс після епізоду ВТЕ (за винятком випадків пожиттєвої антикоагулянтної терапії), застосування варфарину потрібно тимчасово припинити, принаймні під час призначеної антитромбоцитарної терапії. Якщо є чіткі показання до продовження прийому варфарину, слід зробити спробу зменшити тривалість часу подвійної антитромбоцитарної терапії або застосування одного антитромбоцитарного препарату. Точну тривалість застосування одного або двох антитромбоцитарних препаратів слід встановлювати відповідно до ризику кровотеч у цього пацієнта. При необхідності ЧКВ його можна проводити під час терапії варфарином, однак для зменшення ризику кровотеч рекомендований підхід через променеву артерію.

#### **Рекомендації**

- У пацієнтів, яким необхідне стентування коронарної артерії, слід розглянути можливість використання непокритого металевго стента (замість стента, який виділяє лікарський засіб), для якого буде необхідна терапія трьома препаратами лише протягом 4 тиж, а потім – терапія АСК і варфарином або клопідогрелем і варфарином протягом 12 міс (2В).

- У пацієнтів, які не проходять ЧКВ і не мають ГКС, слід розглянути можливість застосування 4-тижневої терапії трьома препаратами, після якої прийом клопідогрелю потрібно припинити, а прийом АСК продовжувати протягом ще 11 міс (2С).

## **10. Антикоагулянтний моніторинг і корекція дози**

### **10.1. Підбір дози медичними працівниками**

Історично у багатьох закордонних центрах дози антикоагулянтної терапії підбирав кваліфікований медичний персонал (сестринський, лабораторний та фармацевтичний), який займався моніторингом та корекцією індивідуальних доз у пацієнтів для досягнення та підтримання цільового МНВ. В нашій країні відповідальність за проведення адекватної терапії несе лікар, який має контролювати результати МНВ і проводити його корекцію. При цьому застосування алгоритму дозування може істотно покращити антикоагулянтний контроль.

### **10.2. Комп'ютеризований підбір дози**

Безпека та ефективність комп'ютеризованого підбору дозування продемонстровані у низці публікацій, у даних яких пацієнти досягали стабільного стану значно швидше, ніж при підборі дози медичними працівниками, а також більший час підтримання терапевтичних рівнів. Комп'ютеризований підбір дозування збільшував загальний відсоток часу, протягом якого показник МНВ пацієнтів перебував у цільових межах, а в деяких дослідженнях – зменшував частоту проведення аналізів у пацієнтів. Більше того, він істотно зменшував ризик кровотеч і тромбоеMBOLічних подій, а також є економічно вигіднішим, ніж підбір дози медичними працівниками.

### **10.3. Самоконтроль пацієнтів**

В Україні ще не створені умови для проведення самоконтролю адекватності антикоагулянтної терапії. Проте за кордоном вже існує певний досвід, який стверджує про доцільність організації такої системи і в нашій країні. Пацієнти, які отримують варфарин, можуть застосовувати одну з двох окремих програм антикоагулянтного самоконтролю. Вони можуть обрати перевірку їхнього МНВ за допомогою одного з пристроїв для вимірювання МНВ, після чого повідомляти показник МНВ лікареві, який несе відповідальність за рекомендацію певного дозування. Таку рекомендацію можна отримати усно, однак її обов'язково надсилають у письмовій або електронній формі. В іншому випадку пацієнти

можуть навчитися контролювати свій МНВ і коригувати дозу варфарину на основі отриманого результату. У проведеному нещодавно систематичному огляді Cochrane пацієнти, які самостійно визначали свій МНВ та коригували дозу, продемонстрували покращення якості їхньої антикоагулянтної терапії порівняно зі стандартним контролем. Кількість тромбоемболічних подій та загальна смертність зменшилися без збільшення кровотеч. Однак самоконтроль може не підійти більшості пацієнтів – які не завершили навчальну програму, не мають бажання брати участь у цій програмі або не мають відповідної підтримки з боку свого лікаря та родичів.

#### **10.4. Вживання вітаміну К**

Вживання вітаміну К у щоденному раціоні пацієнтів, які приймають варфарин, впливає на стабільність МНВ і час, коли МНВ перебуває у терапевтичних межах. У таких пацієнтів збагачення раціону 100–150 мкг вітаміну К або зміна режиму вживання їжі і вітаміну К для досягнення його стабільної концентрації зменшувало коливання МНВ в окремих пацієнтів з нестабільним МНВ та покращувало загальний антикоагулянтний контроль у пацієнтів з невідомою причиною нестабільної відповіді на варфарин.

#### **10.5. Записи пацієнтів**

Усі пацієнти, які приймають варфарин, повинні мати письмову копію результатів аналізу МНВ, у якій позначені всі необхідні зміни дозування, а також дата наступного аналізу МНВ. Пацієнти повинні бути інформовані щодо причин

антикоагулянтної терапії, цільового рівня МНВ і тривалості лікування.

#### **10.6. Взаємодія між лікарськими засобами**

Багато препаратів, зокрема рецептурні, безрецептурні, гомеопатичні або препарати нетрадиційної терапії, можуть взаємодіяти з варфарином. При призначенні препарату потрібно за можливості обирати такий, що не взаємодіє з варфарином. При коротких курсах лікування новим препаратом корекція дози варфарину не потрібна. Якщо тривалість лікування становить понад 7 днів, через 3–5 днів після початку прийому нового препарату потрібно визначити показник МНВ для корекції дози варфарину на основі отриманого результату.

#### *Рекомендації*

- Для пацієнтів, які отримують варфарин, комп'ютеризований підбір дозування є кращим за підбір медичними працівниками (1А).
- Самоконтроль терапії варфарином пов'язують з покращенням антикоагулянтного контролю, однак підходить не всім пацієнтам (2В).
- Усі пацієнти, які приймають варфарин, повинні мати письмові записи результатів аналізів МНВ та змін дозування (2С).
- У пацієнтів з нестабільним показником МНВ доповнення раціону 100–150 мкг вітаміну К може покращити антикоагулянтний контроль (2В).
- Усім пацієнтам, які отримують варфарин і яким призначають препарат, що може взаємодіяти з ним, необхідно визначити МНВ через 3–5 днів (2С).

---

## **Український кардіологічний журнал**

Науково-практичний журнал

Коректор Людмила Сідько

Комп'ютерна верстка Тамара Циганчук

### **ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС**

**74520**

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 3.12.2014 р.

Формат 84x108 1/16. Гарн. Pragmatica.

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 32.

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001

03039, Київ, проспект Червонозоряний, 119, оф. 213

Тел.: (044) 221-13-82, www.4w.com.ua, e-mail:4w@4w.com.ua