



ФМБА РОССИИ
Федеральное медико-биологическое агентство



Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования
ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Адрес: г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8
Тел.: 8 (499) 190-96-92
Сайт: www.mbufmbc.ru

Карпова О.В., Ерошкин К.Е., Бриль Е.В.

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В НЕВРОЛОГИИ

Учебное пособие для практикующих врачей

Москва, 2023

**Федеральное медико-биологическое агентство Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Медико-биологический университет
инноваций и непрерывного образования**

УТВЕРЖДАЮ
Проректор
Медико-биологического университета
инноваций и непрерывного
образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Олесова В.Н.

ОДОБРЕНО
Ученым советом
Медико-биологического университета
инноваций и непрерывного
образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Протокол № 2 от 27.01.2023 г.

Карпова О.В., Ерошкин К.Е., Бриль Е.В.

АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В НЕВРОЛОГИИ

Учебное пособие для практикующих врачей

Москва, 2023

УДК 615.273.53+615.036.2/8:616.8-085.2/.3
ББК 53.52
К265

Карпова О.В., Ерошкин К.Е., Бриль Е.В. Алгоритм применения антитромботической терапии в неврологии: пособие для практикующих врачей. - М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2023. – 48 с.

Авторы:

Карпова О.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, врач высшей категории, заведующая отделением неврологии для лечения больных с ОНМК ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России;

Ерошкин К.Е. – врач-ординатор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России;

Бриль Е.В. – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, врач высшей категории, руководитель Федерального неврологического Центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Рецензенты:

Синкин М.В. – невролог, клинический нейрофизиолог, к.м.н., врач высшей категории, старший научный сотрудник НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Кожокару А.Б. – невролог, врач функциональной диагностики, к.м.н., врач высшей категории, заведующая отделением клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В настоящем пособии представлены алгоритмы назначения антитромботической терапии при ведении пациентов с ОНМК. Пособие предназначено для практикующих врачей различных специальностей (неврологи, нейрохирурги, студенты медицинских вузов, клинические ординаторы и др.), применяющих в своей практике антикоагулянты, а также для организаторов здравоохранения, заинтересованных вопросами безопасности фармакотерапии.

ISBN 978-5-93064-234-6

**© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, 2023**

© Карпова О.В., Ерошкин К.Е., Бриль Е.В.

Содержание

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ И ОЦЕНКА РИСКОВ	9
I. Оценка тяжести инсульта и риска развития инсульта после ТИА.....	9
II. Шкалы, используемые при оценке рисков у пациентов с ФП	12
III. Шкала оценки риска кровотечений у пациентов с ВТЭО	14
ГЛАВА 2. СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ, ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ	16
ГЛАВА 3. ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА	19
ГЛАВА 4. ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ПРИ СОЧЕТАНИИ ИНСУЛЬТА С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	23
ГЛАВА 5. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ	25
ГЛАВА 6. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ В ПРИМЕНЕНИИ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП	27
I. Варфарин.....	27
II. Прямые пероральные антикоагулянты	33
ГЛАВА 7. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ В ПРИМЕНЕНИИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП	36
I. Нефракционированный гепарин	36
II. Низкомолекулярные гепарины	37
ГЛАВА 8. ПЕРЕХОД МЕЖДУ КЛАССАМИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ	38
ПРИЛОЖЕНИЯ	40
Приложение 1. Шкала POST-NIHSS [39] и интерпретация результатов, полученных при ее использовании	40
Приложение 2. Шкала ABCD3I [40] и интерпретация результатов, полученных при ее использовании	42
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	43

Список сокращений

АГ –	артериальная гипертензия
АД –	артериальное давление
АК –	антикоагулянт
АСК –	ацетилсалициловая кислота
АЛТ –	аланинаминотрансфераза
АСТ –	аспартатаминотрансфераза
ВОЗ –	Всемирная Организация Здравоохранения
ВТЭО –	венозные тромбоемболические осложнения
ИИ –	ишемический инсульт
ГИ –	геморрагический инсульт
ЖКТ –	желудочно-кишечный тракт
КК –	клиренс креатинина
ЛС –	лекарственное средство
МНО –	международное нормализованное соотношение
м-РНК –	митохондриальная рибонуклеиновая кислота
НМГ –	низкомолекулярный гепарин
ОНМК –	острое нарушение мозгового кровообращения
НПВП –	нестероидные противовоспалительные препараты
НПР –	нежелательная побочная реакция
НФГ –	нефракционированный гепарин
НЯ –	нежелательное явление
ОАК –	оральные антикоагулянты
ОКС –	острый коронарный синдром
ПОАК –	пероральные антикоагулянты
СД –	сахарный диабет
СЗП –	свежезамороженная плазма
ТГВ –	тромбоз глубоких вен
ТИА –	транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА –	тромбоемболия легочной артерии
ФП –	фибрилляция предсердий
ЦВТ –	церебральный венозный тромбоз
ЦОГ-1 –	циклооксигеназа 1 типа
ABCD2 –	шкала оценки риска инсульта после транзиторной ишемической атаки
CHA2DS2VASc –	шкала оценки риска инсульта и системной тромбоемболии у пациентов с фибрилляцией предсердий
HAS-BLED –	шкала оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии
Hb –	гемоглобин
NIHSS –	шкала инсульта Национального Института Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale)
RIETE –	Регистр пациентов с венозной тромбоемболией (Registry of Patients with Venous Thromboembolism)

ВВЕДЕНИЕ

1.1. Учебное пособие предназначено для практикующих врачей различных специальностей (неврологи, нейрохирурги, студенты медицинских вузов, клинические ординаторы и др.), применяющих в своей практике антикоагулянты, а также для организаторов здравоохранения, заинтересованных вопросами безопасности фармакотерапии.

1.2. Цель учебного пособия:

Представить алгоритмы назначения антитромботической терапии при ведении пациентов с ОНМК для обеспечения эффективной и безопасной терапии, опираясь на основы клинических руководств, рекомендаций и инструкций по медицинскому применению антикоагулянтов.

1.3. Задачи учебного пособия:

- Обобщение и стандартизация протоколов по антитромботической терапии у пациентов с ОНМК;
- Формирование алгоритма подбора антитромботической терапии у пациентов с ОНМК в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента;
- Повышение безопасности применения и эффективной профилактики неблагоприятных побочных реакций (НПР) при терапии антикоагулянтами.

1.4. Терминология, используемая в области безопасности применения лекарственных средств

По данным экспертов ВОЗ официальным признан термин «неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция», под которым следует понимать любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, возникающую при использовании лекарственного средства (ЛС) в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций. Таким образом, между применением ЛС и развитием НПР имеется причинно-следственная связь [1].

Помимо НПР, в литературе встречается более широкий по смыслу термин, также признанный экспертами ВОЗ, «нежелательное (неблагоприятное) явление» (НЯ) - любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения ЛС и не обязательно имеющее с ним причинно-следственную связь (оно может только совпадать по времени с приемом препарата). Однако стоит отметить, что при установлении врачом причинно-следственной связи между вредом для здоровья и применением ЛС любое НЯ становится НПР.

Также в литературе часто можно увидеть термин «нежелательная (неблагоприятная) лекарственная реакция», который является синонимом НПР и термин «побочный эффект», который не является общепринятым и официальным ввиду того, что толкуется по-разному отдельными авторами.

Помимо вышеуказанных следует иметь в виду еще два термина, официально принятых экспертами ВОЗ:

- «непредвиденные (неожиданные) побочные реакции» — реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по медицинскому применению ЛС, и которые не ожидаются (т. е. речь идет о неизвестных реакциях на ЛС);
- «серьезные побочные реакции» — любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкому снижению трудоспособности либо к стойкой потере трудоспособности и/или инвалидности; являются врожденной аномалией/пороком развития; приводят к смерти.

Знание этих терминов необходимо ввиду того, что при их выявлении необходимо оповещение уполномоченного федерального органа исполнительной власти, осуществляющего государственный контроль и надзор в сфере здравоохранения.

1.5. Частота развития и методы профилактики НПР

По данным статистики, ежегодно в США регистрируют в среднем до 2 млн серьезных НПР, из которых до 100 тыс. — с летальным исходом [1].

Наиболее частыми причинами смерти от НПР являются:

- кровотечения (прежде всего, желудочно-кишечные);
- нарушения кроветворения (миелотоксичность), в т. ч. агранулоцитоз;
- поражения печени (гепатотоксичность);
- поражения почек (нефротоксичность);
- анафилактический шок.

В России НПР развиваются у 8–27% (в зависимости от степени тяжести состояния) пациентов, находящихся на стационарном лечении.

Экспертами ВОЗ выделены следующие 4 типа НПР:

- А (предсказуемые НПР) — реакции, являющиеся результатом фармакологического действия ЛС (обусловленные его фармакодинамикой), которые зависят от дозы ЛС;
- В (непредсказуемые НПР) — реакции, как правило, иммунологической (точнее, аллергической) природы, не зависящие от дозы ЛС;
- С («химические» НПР) — реакции, возникающие при длительном применении ЛС (физическая и психическая зависимость, синдром отмены);
- D (отсроченные НПР) — возникают через несколько месяцев или даже лет после отмены ЛС (тератогенность, мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции).

При применении ЛС специалисты системы здравоохранения чаще всего сталкиваются с НПР первых двух типов (А и В). Знание типов НПР необходимо для формирования методов их профилактики и своевременной коррекции терапии.

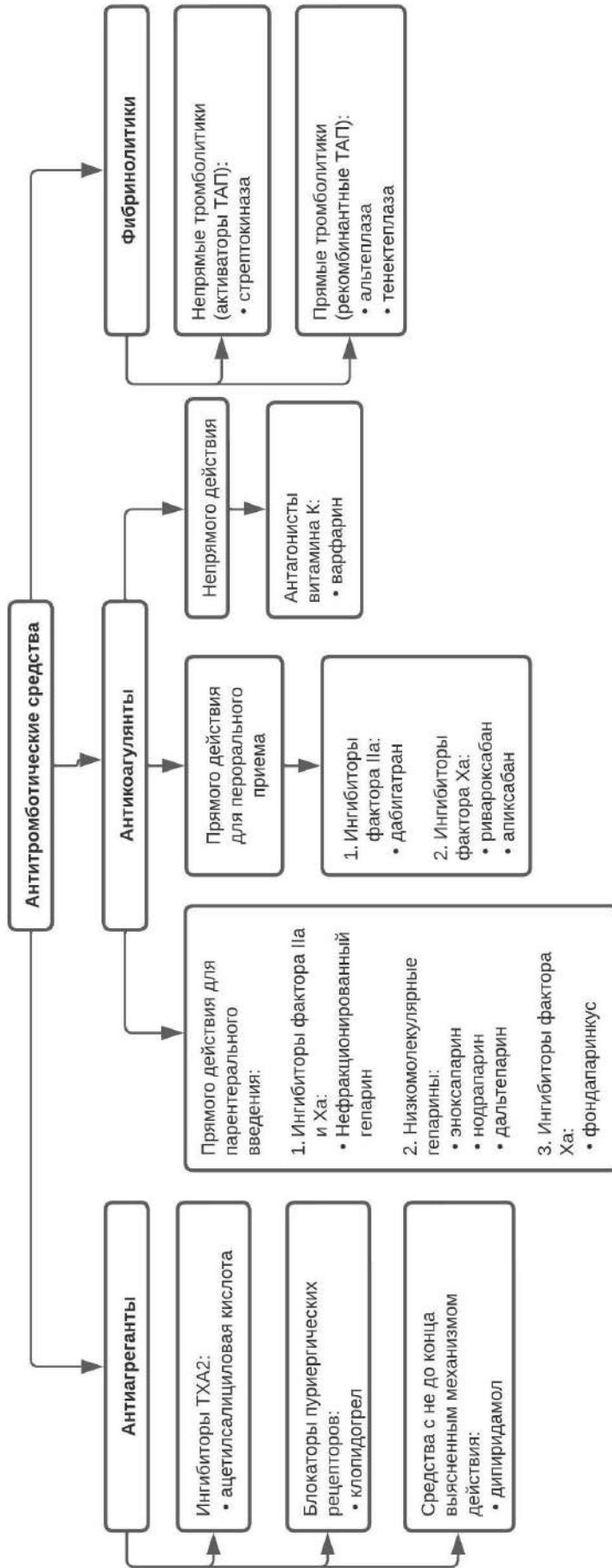
Основным методом профилактики НПР типа А является строгое применение ЛС в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению (табл. 11). Кроме того, необходимо провести оценку риска развития и потенциальную тяжесть НПР, для чего необходимо осуществить:

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза пациента;
- Оценить наличие факторов риска возникновения НПР;
- Оценить состояние функции элиминирующих органов;
- Оценить фармакологические свойства ЛС (широту терапевтического диапазона, прогнозируемые НПР);
- Оценить возможности межлекарственных взаимодействий;
- При необходимости провести фармакогенетическое исследование.

Учитывая, что НПР типа В являются непредсказуемыми, их профилактика представляется более сложной задачей. Для их профилактики необходимо осуществить тщательный сбор фармакологического и аллергологического анамнеза (установление наличия у пациента и ближайших родственников аллергических заболеваний, аллергии на ЛС, химические агенты, растения, пищу и пр., наличия в анамнезе непереносимости и «необычных» реакций на ЛС).

Для удобства ниже представлена классификация антитромботических препаратов (схема 1). В классификации указаны наиболее часто используемые препараты, вошедшие в схемы терапии в данном руководстве.

Схема 1. Классификация антигемостатических средств



ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ И ОЦЕНКА РИСКОВ

I. Оценка тяжести инсульта и риска развития инсульта после ТИА

На выбор антитромботической терапии при остром сосудистом событии оказывает влияние степень его тяжести, которую необходимо учитывать по оценке результата по шкалам: **NIHSS** (Шкала инсульта Национального института здоровья) и **ABCD2** (шкала оценки риска развития ОНМК после перенесенной ТИА).

Шкала NIHSS [2] (табл. 1) позволяет объективно количественно оценить степень тяжести инсульта.

Таблица 1. Шкала NIHSS

Клинический признак		Баллы
Уровень сознания	В сознании, активно реагирует	0
	Сомноленция, разбудим при минимальном раздражении	1
	Сопор, требуется повторная стимуляция	2
	Кома, реакции на уровне рефлексов или нет вообще	3
Ответы на вопросы	На оба вопроса правильный ответ	0
	На один вопрос правильный ответ	1
	Ни на один вопрос не дан правильный ответ	2
Выполнение команд	Обе команды выполнены правильно	0
	Одна команда выполнена правильно	1
	Ни одна команда не выполнена правильно	2
Движения глазных яблок	Норма	0
	Частичный паралич взора	1
	Тоническое отведение глаз или полный паралич взора	2
Поля зрения	Норма	0
	Частичная гемианопсия	1
	Полная гемианопсия	2
Парез лицевой мускулатуры	Норма	0
	Минимальный паралич (асимметрия)	1
	Частичный паралич (нижняя группа мышц)	2
	Полный паралич (верхняя и нижняя группа мышц)	3
Движения в руке (оценки для левой и правой)	Нет опускания поднятой руки в течение 10 с	0
	Опускает руку после короткого держания (< 10 с)	1
	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема руки	2
	Рука падает без сопротивления силе тяжести	3
	Нет активных движений	4
	Ампутация или искусственный сустав	-

Движения в ноге (оценки для левой и правой)	Нет опускания поднятой ноги в течение 5 с	0
	Опускает ногу после короткого держания (< 5 с)	1
	Некоторое сопротивление силе тяжести без подъема ноги	2
	Нога падает без сопротивления силе тяжести	3
	Нет активных движений	4
	Ампутация или искусственный сустав	-
Атаксия конечностей (если не из-за слабости)	Нет	0
	В одной конечности	1
	В двух конечностях	2
Чувствительность (учитывается только по гемитипу)	Норма	0
	Мягкие или средние нарушения	1
	Значительное или полное нарушение чувствительности	2
Афазия	Нет афазии	0
	Мягкая афазия	1
	Сильная афазия	2
	Полная афазия	3
Дизартрия	Нормальная артикуляция	0
	Мягкая или средняя, не выговаривает некоторые слова	1
	Сильная дизартрия	2
	Интубация или другой физический барьер	-
Агнозия (игнорирование)	Нет агнозии	0
	Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу	1
	Выраженная гемиагнозия или > чем в одной модальности	2

Интерпретация результатов, полученных при вычислении баллов, полученных по шкале NIHSS отражен в таблице 2.

Таблица 2. Интерпретация результата оценки по шкале NIHSS

Тяжесть ИИ	NIHSS, баллы
Нет симптомов инсульта	0
Малый инсульт	1 - 4
Умеренный инсульт	5 - 15
Умеренно-тяжелый инсульт	16 - 20
Тяжелый инсульт	21 - 42

На данный момент на этапе разработки находится шкала POST-NIHSS (приложение 1), являющаяся модификацией шкалы NIHSS для увеличения прогностиче-

ской точности при инсультах в вертебробазилярном бассейне. Однако, на данный момент шкала не валидизирована для применения в клинической практике.

Предсказать ранний риск инсульта в течение первых 2, 7 и 90 дней после транзиторной ишемической атаки позволяет шкала ABCD2 [3] (табл. 3).

Таблица 3. Шкала ABCD2

Параметр	Баллы
Возраст ≥ 60	1
Артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.	1
Клинические симптомы:	
• нарушение речи без гемипареза	1
• гемипарез	2
Длительность наличия симптомов:	
• 10-59 мин	1
• ≥ 60 мин	2
Сахарный диабет	1

Интерпретация результатов шкалы ABCD2 отражена в таблице 4.

Таблица 4. Интерпретация результатов оценки по шкале ABCD2

Баллы	0-3	4-5	6-7
Риск инсульта в течение 2 дней	1.0%	4.1%	8.1%
Риск инсульта в течение 1 недели	1.2%	5.9%	11.7%
Риск инсульта в течение 3 месяцев	3.1%	9.8%	17.8%

На данный момент существует шкала ABCD3I (приложение 2) для прогнозирования риска раннего инсульта после ТИА, являющаяся модификацией шкалы ABCD2, однако она так же еще не валидизированная для применения в клинических рекомендациях.

Перед началом терапии антикоагулянтами лечащий врач обязан проинформировать оценку риска развития тромбоза и кровотечения при назначении АК-препарата индивидуально по отношению к каждому пациенту. Для этих целей используются шкалы для прогнозирования риска инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (**шкала CHA2DS2-VASc**), шкала оценки риска значительных кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий (**шкала HAS-BLED**) и шкала оценки риска кровотечений у пациентов с ВТЭО (**шкала RIETE**).

II. Шкалы, используемые при оценке рисков у пациентов с ФП

Шкала прогнозирования риска инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [5] (табл. 5) является более предпочтительной в сравнении со шкалой CHADS2 по данным ряда исследований [4]

Данная шкала широко используется в клинической практике и является проверенным инструментом для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП.

Таблица 5. Шкала CHA2DS2-VASc

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность Клиника сердечной недостаточности или объективное снижение фракции выброса левого желудочка	1
Артериальная гипертония Как минимум двукратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов	1
Возраст 75 лет или старше	2
Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	1
Инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или тромбоэмболии в анамнезе	2
Сосудистое заболевание Инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз с клиническими проявлениями и/или гемодинамически значимым стенозом (по данным визуализирующих методов), реваскуляризации в анамнезе, эмбологенные атеросклеротические бляшки в дуге аорты	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Максимум 9 баллов	

Интерпретация результатов шкалы CHA2DS2-VASc представлена в таблице 6.

Таблица 6. Величина риска инсульта в соответствии с баллами, полученными при вычислении по шкале CHA2DS2-VASc

0 балла(ов):	0% в год
1 балла(ов):	1.3% в год
2 балла(ов):	2.2% в год
3 балла(ов):	3.2% в год

4 балла(ов):	4% в год
5 балла(ов):	6.7% в год
6 балла(ов):	9.8% в год
7 балла(ов):	9.6% в год
8 балла(ов):	6.7% в год
9 балла(ов):	15.2% в год

Соответственно, чем выше балл, полученный по шкале CHA₂DS₂-VASc, тем выше риск развития ишемического инсульта и выше класс рекомендаций и уровень научной обоснованности применения АК у конкретного пациента (табл. 7).

Таблица 7. Целесообразность применения АК в зависимости от риска развития ишемического инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Количество баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Руководство Всероссийского научного общества кардиологов [6]	Руководство Европейского общества кардиологов [7]	Руководство профильных американских сообществ [8]
0	Не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (IIIВ)	Не назначать антиагрегантную или антикоагулянтную терапию (IIIВ)	Не назначать антитромботическую терапию (IIa, B)
1	Рассмотреть назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) (IIaB)	Рассмотреть назначение ОАК (IIaB)	Возможные варианты антитромботической терапии: • неназначение антитромботической терапии; • назначение пероральных антикоагулянтов; • назначение аспирина. Класс рекомендаций и УНО для всех вариантов IIb, C
≥2	назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (IA)	Показано назначение ОАК (класс рекомендаций I): • варфарин с терапевтическим диапазоном МНО 2,0-3,0 (A); • дабигатран (B); • ривароксабан (B); • апиксабан (B)

Вторая шкала, наиболее часто применяемая для определения рисков перед назначением АК терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий – шкала оценки риска значительных кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты (шкала HAS-BLED [9], табл. 8).

Таблица 8. Шкала HAS-BLED.

Акроним	Клиническая характеристика	Описание	Балл
H	Hypertension	Гипертония в анамнезе (Неконтролируемая, систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
A	Abnormal renal and liver function	Нарушение функции почек (Хронический диализ, либо трансплантация почки, либо креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) и/или Нарушение функции печени (Хронические болезни печени (цирроз), либо значительные сдвиги в печеночных пробах (повышение билирубина > 2 раза от верхней границы нормы + повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы > 3 раза от верхней границы нормы)	1 или 2
S	Stroke	ОНМК в анамнезе	1
B	Bleeding		1
L	Labile INRs		1
E	Elderly		1
D	Drugs or alcohol		1 или 2
Максимум 9 баллов			

Интерпретация результатов оценки по шкале HAS-BLED:
показатель ≥ 3 баллов расценивается как высокий риск кровотечений.

III. Шкала оценки риска кровотечений у пациентов с ВТЭО

Для прогностической оценки риска большого кровотечения у пациентов с венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями (ТГВ и/или ТЭЛА) при назначении АК можно использовать шкалу RIETE [10] (табл. 9).

Под большим кровотечением следует понимать внутримозговое кровоизлияние или кровотечение, которое приводит к госпитализации, снижению гемоглобина <20 г/л или переливанию крови.

Также необходимо знать критерии большого кровотечения, угрожающего жизни:

- Смертельное (фатальное);
- Симптомное внутричерепное кровотечение;
- Снижение гемоглобина как минимум на 5 г/дл (50 мг/л);
- Переливание как минимум 4 доз крови/эритроцитной массы;
- Кровотечение, ассоциированное с гипотензией, требующей внутривенного введения инотропных препаратов;
- Кровотечение, требующее хирургического вмешательства.

Таблица 9. Шкала RIETE

Состояние	Баллы
Недавнее «большое» кровотечение (<15 дней до развития ТГВ и/или ТЭЛА)	2
Уровень креатинина >106,6 мкмоль/л (>1,2 мг/дл)	1,5
Анемия (уровень гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин)	1,5
Рак	1
Клинические проявления ТЭЛА	1
Возраст старше 75 лет	1

Применение шкалы валидизировано у пациентов с острым тромбозом глубоких вен, получающих терапию варфарином. Интерпретация данных шкалы RIETE отражена в таблице 10.

Таблица 10. Интерпретация результатов оценки по шкале RIETE

Всего баллов	Риск значительных кровотечений, %	Категория риска
0	0,1	Низкий
1	1,4	Умеренный
1,5 – 2	2,2	
2,5 – 3	4,4	
3,5 – 4	4,2	
4,5 – 5	4,9	
5,6 – 6	11	Высокий
>6	20	

ГЛАВА 2. СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ, ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКОЙ

На схемах ниже представлен алгоритм назначения препаратов для проведения антитромботической терапии у пациентов с геморрагическим (схема 2), ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (схема 3).

Назначение препаратов, согласно схемам, необходимо осуществлять, опираясь на вышеуказанные шкалы, учитывая показания и противопоказания, представленные в последующих главах данного руководства.

Согласно последним клиническим рекомендациям по лечению геморрагического инсульта рекомендуется возобновление антитромботической терапии у пациентов, перенесших геморрагический инсульт, которые до геморрагического инсульта принимали эти препараты при сохранении показаний к приему этих препаратов. Однако, срок возобновления должен определяться индивидуально в каждом случае, т.к. существующих на данный момент данных недостаточно для определения оптимальных сроков возобновления антитромботической терапии. [29]

Схема 2. Алгоритм терапии при геморрагическом инсульте, возникшем на фоне приема АК

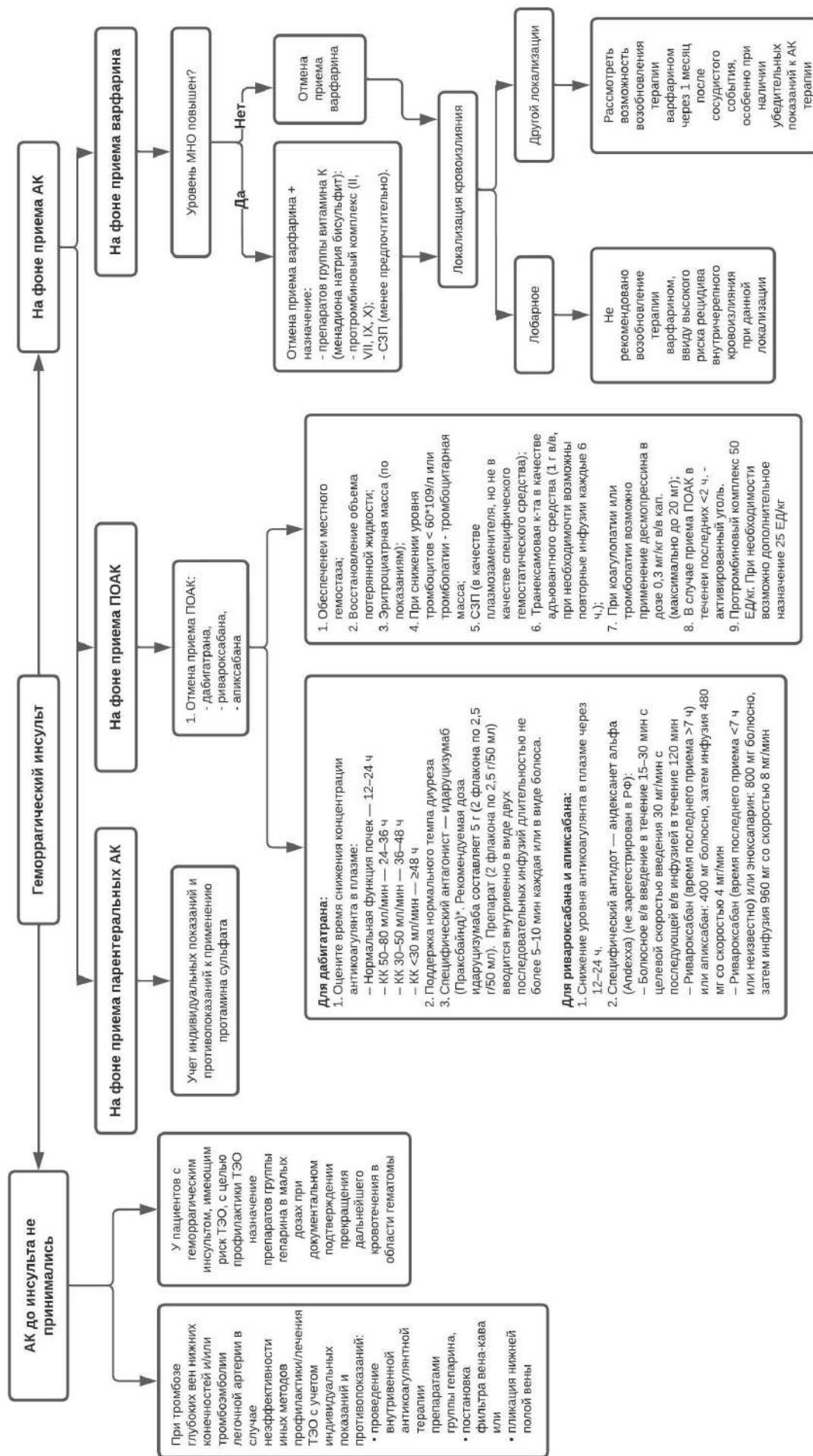
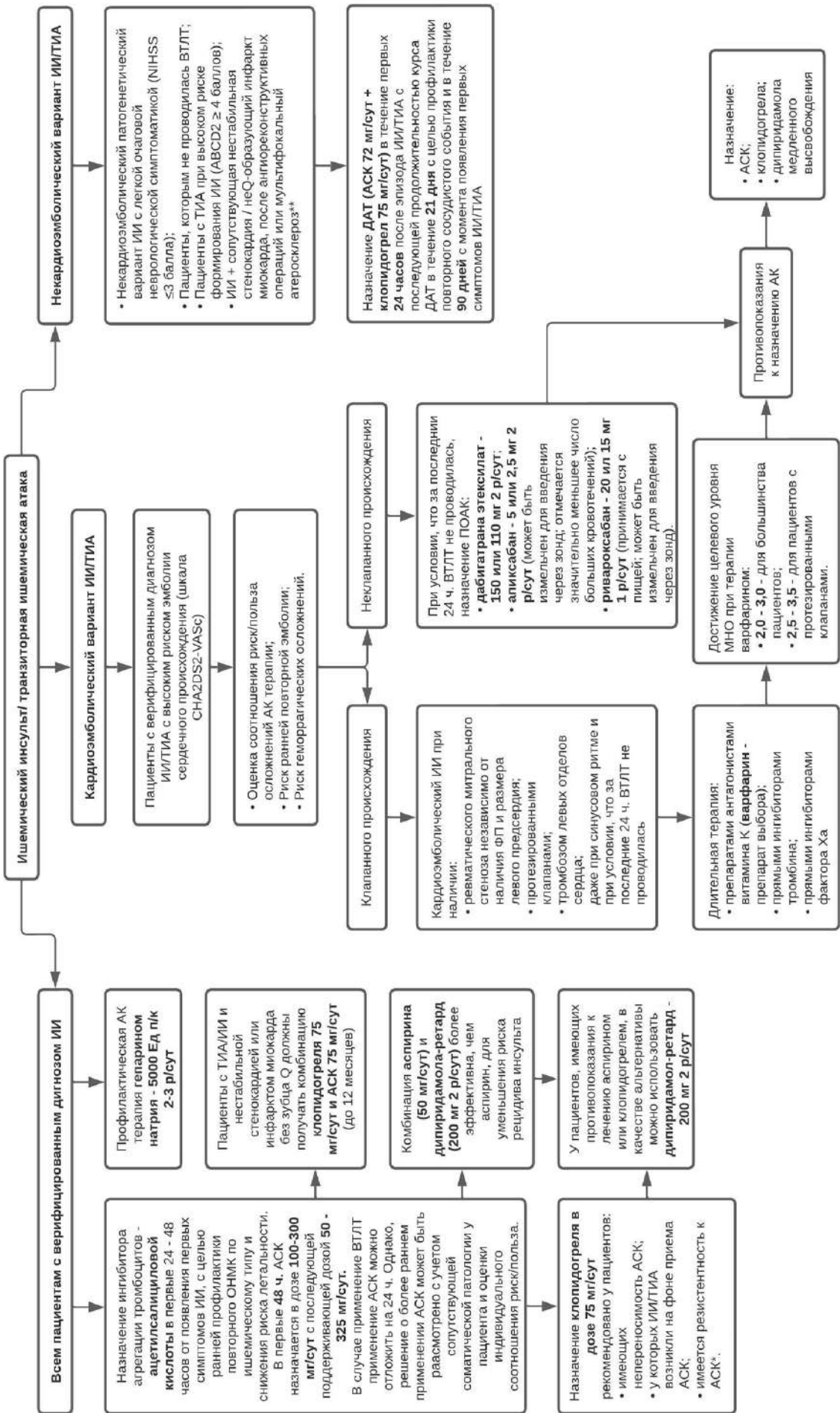


Схема 3. Алгоритм АК терапии при ИИ и ТИА



ГЛАВА 3. ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА

Выбор конкретного АК, режима его дозирования и длительности применения должен проводиться строго в соответствии с его инструкцией по медицинскому применению, конкретной клинической ситуацией и особенностями пациента.

В таблице 11 продемонстрированы показания для конкретных антикоагулянтных препаратов (в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств) и режимы их дозирования [16].

Таблица 11. Показания и режимы дозирования АК в соответствии с инструкцией

Антикоагулянт	Показания	Режим дозирования
Варфарин (Варфарин Никомед)	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов • Лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии • Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда • Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца 	<p>Поддерживающая доза подбирается (титруется) индивидуально до достижения терапевтического диапазона МНО. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5–7,5 мг/день (1–3 таблетки в день)</p>
Дабигатран (Прадакса)	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий • Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций • Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями • Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями 	<p>Выпускается в капсулах в дозировках 150 мг, 110 мг и 75 мг.</p> <p>Фибрилляция предсердий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 мг 2 раза в сутки; • 110 мг 2 раза в сутки для пациентов старше 80 лет <p>Лечение и профилактика ТГВ/ ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 мг 2 раза в сутки после парентерального лечения антикоагулянтном, приводящимся в течение как минимум пяти дней

<p>Ривароксабан (Ксарелто)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения • Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА • Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях • Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с АСК и тиенопиридинами — клопидогрелем или тиклопидином. 	<p>Фибрилляция предсердий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 мг 1 раз в день во время еды при КК ≥ 50 мл/мин • 15 мг 1 раз в день во время еды при КК 30-49 мл/мин <p>Лечение и профилактика ТГВ/ ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 мг 2 раза в день до 21 дня лечения (включительно) • 20 мг 1 раз в день с 22 дня лечения • при лечении и профилактике ТГВ/ТЭЛА не требуется коррекция дозы ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью (КК 49–30 мл/мин)
<p>Апиксабан (Эликвис)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA)). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца • Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА 	<p>Фибрилляция предсердий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 мг 2 раза в сутки • 2,5 мг 2 раза в сутки (при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)) <p>Лечение ТГВ/ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки <p>Профилактика рецидивов ТГВ/ ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА

Помимо показаний к медицинскому применению, при выборе конкретного АК следует учитывать его фармакокинетические особенности, необходимость и возможность лабораторного контроля, длительность наступления антикоагулянтного эффекта препарата, межлекарственные взаимодействия и взаимодействия с пищевыми продуктами. Некоторые характеристики сравнения АК [13] представлены в табл. 12.

Таблица 12. Сравнение характеристик антикоагулянтов

Характеристика	Варфарин	Дабигатран	Ривороксабан	Апиксабан
Безопасность применения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий	Более высокий риск внутричерепных кровоизлияний по сравнению с ПОАК	Более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином (для дозы 150 мг 2 раза в день) Незначительное увеличение риска инфаркта миокарда по сравнению с варфарином	Более высокий риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином	Меньший риск «больших» кровотечений по сравнению с варфарином
Эффективность при неклапанной фибрилляции предсердий		Эффективнее (superior) варфарина в профилактике ишемического инсульта (только для дозы 150 мг 2 раза в день) Имеется тренд к снижению смертности от всех причин	Не менее эффективен, чем варфарин (non-inferior)	Снижается смертность от всех причин
Необходимость в терапии парентеральным АК в начале лечения	Да	Да	Нет	Нет
Межлекарственные взаимодействия	Множество	На уровне гликопротеина Р	На уровне гликопротеина Р, изофермента СYP3A4	На уровне гликопротеина Р, изофермента СYP3A4
Мишень	VKORC1	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Биодоступность	100 %	≈ 6 %	60–80 %	60 %
Время достижения пикового эффекта	4–5 дней	0,5–2,0 ч	2–4 ч	1–2 ч

Период полувыведения	40 ч	≈ 11 ч	7–11 ч	12 ч
Почечный клиренс	Не элиминируется почками	80 %	33 %	25 %
Необходимость лабораторного мониторинга	Да (МНО)	Нет	Нет	Нет
Взаимодействие с пищевыми продуктами	Есть	Прием пищи не влияет на биодоступность	Следует принимать во время наибольшего приема пищи в течение дня	Неизвестно о влиянии приема пищи
Длительность остаточного антикоагулянтного эффекта	Длительный	Короткий	Короткий	Короткий
Антидот	Менатиона натрия бисульфит	Идаруцизумаб	Андексанет альфа (не зарегистрирован в России)	Андексанет альфа (не зарегистрирован в России)

ГЛАВА 4. ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА ПРИ СОЧЕТАНИИ ИНСУЛЬТА С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Среди всех пациентов с соматическими заболеваниями пациенты с инсультом наиболее подвержены риску возникновения венозных тромбоэмболических осложнений. Среди доказанных факторов риска, предрасполагающих к развитию венозного тромбоза при инсульте следует выделить длительную иммобилизацию, пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, наследственные коагулопатии. Без соответствующей медикаментозной профилактики у 75% обездвиженных пациентов течение инсульта осложняется развитием ТГВ и у 20% - ТЭЛА [30].

Установлено, что ТЭЛА ухудшает состояние больных с инсультом и оказывает значимое влияние на исход основного заболевания [31].

Учитывая многообразие сопутствующей патологии, особенностей пациента и особенностей ведения каждого индивидуального случая, необходимо постараться выбрать оптимальный, подходящий под конкретного пациента антикоагулянт для лечения и профилактики ТЭЛА и ТГВ.

В таблице 13 приведены примеры некоторых возможных сценариев, влияющих на выбор антикоагулянта с учетом особенностей пациента [13]. Классы и уровни рекомендаций указаны в соответствии с классификацией, принятой American College of Chest Physicians.

Таблица 13. Выбор АК с учетом особенностей случая для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА

Особенности случая	Антикоагулянт выбора	Обоснование выбора
ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА у пациентов без онкологических заболеваний	ПОАК	По данным исследований эффективность ПОАК для профилактики ВТЭО не хуже варфарина, при этом риск кровотечений при ПОАК ниже
ТГВ нижней конечности или ТЭЛА у пациентов с онкозаболеваниями	НМГ	НМГ предпочтительнее варфарина (2С), ПОАК (2С). При распространенном, симптоматическом, недавно диагностированном ВТЭО, метастатическом раке, у пациентов со рвотой или получающих химиотерапевтическое лечение; класс рекомендации по применению НМГ выше
Парентеральная терапия нежелательна	Ривароксабан, аписабан	Варфарин, дабигатран и эдоксабан требуют начальной парентеральной антикоагулянтной терапии
Предпочтительно применение 1 раз в день	Ривароксабан, эдоксабан, варфарин	Выбор основан на инструкции к медицинскому применению указанных препаратов

Заболевание печени и коагулопатия	НМГ	ПОАК противопоказаны, если МНО повышено в связи с заболеванием печени. Антагонисты витамина К сложно контролировать и МНО может не отражать антитромботический эффект
Заболевание почек и клиренс креатинина < 30 мл/мин	Варфарин	ПОАК и НМГ противопоказаны у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Для разных стадий почечной недостаточности используются специфические для каждого ПОАК дозы
Ишемическая болезнь сердца	Варфарин, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан	При применении дабигатрана неблагоприятные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда) наблюдаются чаще, чем при применении варфарина. При применении других ПОАК повышения риска неблагоприятных сердечнососудистых событий не наблюдалось. Следует избегать применения антиагрегантов у пациентов, принимающих антикоагулянты в связи с повышением риска кровотечений
Диспепсия или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе	Варфарин, апиксабан	При применении дабигатрана достаточно часто наблюдается диспепсия. При применении дабигатрана и ривароксабана чаще, чем при применении варфарина наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения
Тромболитическая терапия	Непрерывная инфузия НФГ	Большой опыт применения НФГ у пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия
Требуется антидот	Варфарин, НФГ, дабигатран	Выбор основан на инструкции к медицинскому применению указанных препаратов
Беременность или вероятность беременности	НМГ	Другие антикоагулянты могут проникать через гемато-плацентарный барьер
Кормление грудью	НМГ или варфарин	Нет данных о проникновении ПОАК в грудное молоко
Экстремальный вес (<50 кг или >120 кг) или ИМТ>40	Варфарин	Очень мало пациентов, включенных в исследования ПОАК, имели экстремальный вес
Антифосфолипидный синдром	Варфарин	Имеются сообщения о случаях недостаточной эффективности ривароксабана и дабигатрана у пациентов с антифосфолипидным синдромом [32,33]

Дозировки, их титрование для и противопоказания к применению указанных препаратов лечения ТГВ и ТЭЛА описаны в главе 6 методического руководства.

ГЛАВА 5. АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ВЕНОЗНОМ ТРОМБОЗЕ

Общее ведение пациентов с церебральный венозных тромбозом (ЦВТ) включает мониторинг жизненно важных функций, лечение основного заболевания, послужившего причиной тромбоза (химиотерапия при онкозаболеваниях, антибактериальная терапия при интра- и экстракраниальных инфекционных заболеваниях, отмена препаратов, послуживших причиной тромбоза и т.д.), а также лечение инсульта, включая симптоматическое лечение (лечение внутричерепной гипертензии, судорожного синдрома и др.) и последующую реабилитацию [34,35].

Международные рекомендации по диагностике и лечению ЦВТ описаны Американской кардиологической ассоциацией/Американской Ассоциацией по борьбе с Инсультом (American Heart Association/American Stroke Association [36]) и Европейской Организацией по борьбе с Инсультом (European Stroke Organisation), и одобрены Европейской Академией Неврологии (European Academy of Neurology [37]).

Целью антитромботической терапии при ЦВТ являются: реканализация тромбированного участка синуса или вены с целью предотвращения распространения тромбоза и лечение основного протромботического состояния для предотвращения тромбообразования и ВТЭО, предотвращения рецидива ЦВТ [35].

В случае отсутствия противопоказаний к назначению антикоагулянтов, назначаются парентеральные антикоагулянты. Тактика назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ЦВТ представлена на схеме 4.

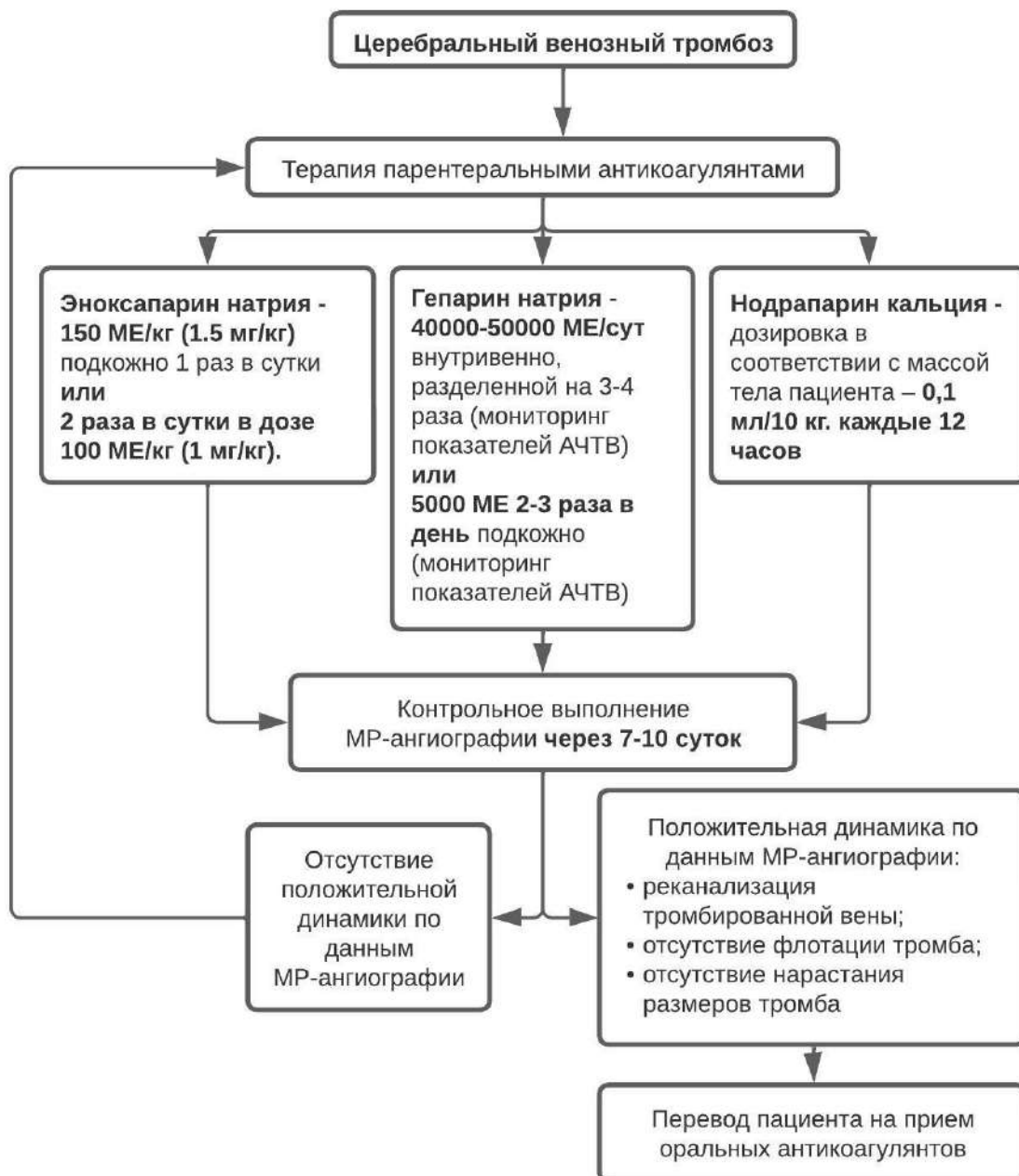
В случае ухудшения состояния, несмотря на адекватную терапию гепарином показаны местный внутривенный тромболизис или механическая тромбэктомия.

С целью профилактики повторных тромботических явлений показано длительное назначение антикоагулянтов [35]:

- У пациентов с преходящими факторами риска – на 3- 6 месяцев;
- У пациентов с идиопатическим венозным тромбозом или тромбозом связанным с легкой наследственной тромбофилией – на 6 – 12 месяцев;
- У пациентов с рецидивирующим ЦВТ или тяжелой наследственной тромбофилией – на неопределенно длинный срок.

Выбор конкретного антикоагулянта с профилактической целью, подбор и титрация дозировки отражены в соответствующих разделах данного методического пособия и основаны на индивидуальных особенностях пациента, клинической ситуации и сопутствующей патологии.

Схема 4. Алгоритм АК терапии при ЦВТ



Следует также отметить следующие особенности проведения АК-терапии при ЦВТ [38]:

- лечение пациентов в острой фазе ЦВТ низкомолекулярным гепарином (НМГ) является более предпочтительным, чем лечение нефракционированным гепарином. Однако, такое лечение не рекомендуется пациентам с противопоказаниями для НМГ (например, почечная недостаточность) или в ситуациях, когда требуется быстрое изменение антикоагулянтного эффекта (например, пациенты, которым показано нейрохирургическое вмешательство);
- дозу гепарина натрия следует подбирать с учетом показателей свертывания крови (целевой уровень АЧТВ 60-85 сек., то есть в 1.5-2.5 раза больше контрольного, МНО - в диапазоне 2.0-3.0);
- у беременных и женщин в послеродовом периоде рекомендуется подкожное введение НМГ (не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению, не противопоказан при беременности и лактации).

ГЛАВА 6. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ В ПРИМЕНЕНИИ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

I. Варфарин

1. Перед началом терапии варфарином необходимо определиться с показаниями для применения препарата (табл. 11, схемы 2 и 3), убедиться в отсутствии у пациента абсолютных противопоказаний к его применению:

- 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. Необходимо оценить риск тромботических осложнений и риск кровотечения по шкалам:

- Оценка риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий- CHA₂DS₂-VASc;
- Оценка риска кровотечений использовать шкалу - HAS-BLED;
- Риск кровотечений у пациентов с ВТЭО - RIETE.

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

- 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;
- Обсудить лечение с кардиологом, если пациент получает двойную антиагрегантную терапию.

4. Необходимо определиться со стартовой дозой варфарина в зависимости от индивидуальных особенностей пациента:

Для большинства пациентов стартовая доза составляет 5 мг/сут.

Для пациентов с высоким риском кровотечений (пожилые, пациенты с факторами, ассоциированными с повышенной чувствительностью к варфарину (табл. 14) стартовая доза составит 2,5 мг.

5. Титрация дозы варфарина.

Для подбора поддерживающей дозы варфарина на начальном этапе терапии необходимо осуществлять контроль МНО [17] (табл. 14).

Таблица 14. Алгоритм подбора поддерживающей дозы варфарина (для таблеток, содержащих 2,5 мг варфарина)

Первые два дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3-й день	Утром определить МНО	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
	МНО >4,0	Пропустить 1-й приём, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1–2 дня
4–5-й день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Необходимо вовремя корректировать дозировку варфарина в зависимости от значений МНО, получаемых при регулярном лабораторном контроле [18,19] (табл. 15).

Таблица 15. Алгоритм изменения поддерживающей дозы варфарина (для пациентов с целевым диапазоном МНО 2,0–3,0)

МНО при очередном визите	Изменение дозы	Следующий контроль МНО
≤1,5	Увеличить дозу варфарина на 15 %	4–8 дней
1,51–1,99	Увеличить дозу варфарина на 10 %	7–14 дней
2,00–3,00	Не изменять дозу	см. табл. 17
3,01–4,00	Уменьшить дозу варфарина на 10 %	7–14 дней
4,01–4,99	Пропустить 1 день приема варфарина и уменьшить дозу на 10 %	4–8 дней
5,00–10,00	Приостановить прием варфарина до снижения МНО до терапевтического диапазона, затем снизить дозу на 15 %	2–3 дня
>10	Приостановить прием варфарина до снижения МНО до терапевтического диапазона, затем снизить дозу на 25 %	Ежедневно до достижения терапевтического диапазона МНО

Частота контроля уровня МНО у пациентов на поддерживающей дозе варфарина отражена в табл. 16 [18].

Таблица 16. Частота контроля МНО у пациентов с подобранной поддерживающей дозой варфарина

Число смежных значений МНО в пределах терапевтического диапазона	Срок, через который следует повторить МНО
1	5–10 дней
2	2 недели
3	3 недели
4	4 недели

6. Оценка межлекарственных взаимодействий.

Учитывая, что варфарин имеет множество межлекарственных взаимодействий, влияющих на его фармакокинетику, необходимо учитывать препараты, наиболее часто применяемые вместе с варфарином, которые могут потенцировать или ингибировать эффект варфарина при совместном приеме [13] (табл. 17).

Таблица 17. Клинически значимые межлекарственные взаимодействия варфарина

Препараты, potenziрующие эффекты варфарина (результат – повышение МНО)	Препараты, ингибирующие эффект варфарина (результат – снижение МНО)
парацетамол аллопуринол амиодарон амоксициллин ацетилсалициловая кислота азитромицин ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + три- метоприм) циметидин ципрофлоксацин циталопрам кларитромицин клопидогрел дилтиазем энтакapon эритромицин фенофибрат рыбий жир флуконазол флувастатин гемцитабин гемфиброзил левофлоксацин ловастатин метронидазол миконазол омепразол пропafenон пропранолол симвастатин селективные ингибиторы обратного за- хвата серотонина тамоксифен тетрациклин трамадол	барбитураты бозентан гризеофульвин женьшень зверобой продырявленный карбамазепин курение сигарет меркаптопурин мультивитамины нафциллин рибавирин рифампицин секобарбитал фенитоин фенобарбитал хлордиазепоксид

7. Также необходимо оценить факторы, которые могут влиять на чувствительность к варфарину, основываясь на индивидуальных особенностях пациента [13] (табл. 18).

Таблица 18. Факторы, изменяющие чувствительность к варфарину

Факторы, повышающие чувствительность к варфарину	Факторы, снижающие чувствительность к варфарину
Исходное МНО >1,2	Исходное МНО <1,2
Пожилой возраст (>65 лет)	Возраст
Женский пол	Мужской пол
Низкий вес пациента	Вес >90 кг
Монголоидная раса [14]	Диета с высоким содержанием витамина К
Недавнее хирургическое вмешательство или кровопотеря	
Сопутствующие заболевания: застойная сердечная недостаточность, заболевания печени/почек, рак	
Нарушенный пищевой статус	
Злоупотребление алкоголем [15]	
Сопутствующее применение лекарств, которые могут увеличивать МНО [15]	
Острое заболевание, сопровождающееся лихорадкой или диареей [15]	

С целью обоснования назначения терапии варфарином при обсуждении с пациентом и его семьей может быть полезна информация, приведенная в таблице 19, отражающая преимущества назначения варфарина в сравнении с АСК.

Таблица 19. Сравнение изменения риска ИИ при терапии АСК и варфарином.

Результат по CHA2DS2-VASc	Годовой риск ишемического инсульта, %		
	без терапии	на фоне терапии АСК [20]	на фоне терапии варфарином [20]
0	0	0	0
1	1,3	1,0	0,5
2	2,2	1,8	0,8
3	3,2	2,6	1,1
4	4,0	3,2	1,4
5	6,7	5,4	2,3
6	9,8	7,8	3,4

Из сравнения видно, что на фоне терапии варфарином происходит значительное снижение годового риска ИИ, в сравнении с терапией АСК.

8. Для принятия решения о возобновлении АК терапии после большого кровотечения (схема 1) необходимо оценить ряд факторов, включающих локализацию кровотечения, индивидуальные особенности пациента, предрасполагающие к кровотечению, риск тромбоемболий и др. (табл. 20). [21].

Таблица 20. Клинические особенности, учитываемые при принятии решения о возобновлении АК терапии после большого кровотечения (ГИ)

	Возобновлять АК терапию	Не возобновлять АК терапию
Особенности кровотечения		
Внутричерепное кровоизлияние (лобарное)		++
Внутричерепное кровоизлияние (других локализаций)	+	
Показания для АК терапии		
Механический клапан сердца	+++	
Идиопатические или рецидивирующие ТГВ/ТЭЛА	+++	
Спровоцированный ТГВ/ТЭЛА (после 3 мес. антикоагулянтной терапии)		+++
ТГВ/ТЭЛА + недостаточность протеина C/S или недостаточность антитромбина или антифосфолипидный синдром	++	
Фибрилляция предсердий и ишемический инсульт в анамнезе или высокий риск по шкале CHA2DS2-VASc	+++	
Фибрилляция предсердий и низкий риск по шкале CHA2DS2-VASc	+	
Фибрилляция предсердий без дополнительных факторов риска инсульта		+++
Другие особенности		
Лабильное МНО несмотря на высокую приверженность к лечению		+
Почечная недостаточность		+
Плохой прогноз, низкий показатель ожидаемой продолжительности жизни		+

Помимо указанных, для принятия решения о возобновлении АК терапии следует учитывать ряд других факторов: прием антиагрегантов и НПВС, уровень МНО, на фоне которого произошло кровотечение, сопутствующие заболевания, которые могут увеличивать риск кровотечения (АГ, хроническая алкогольная интоксикация, заболевания печени и т.д.) [22].

Примерным сроком возобновления АК терапии после большого внутрисердечного кровотечения принято считать 1 месяц.

II. Прямые пероральные антикоагулянты

1. Перед началом терапии ПОАК необходимо определиться с показаниями к их применению (табл. 11, схемы 1 и 2), убедиться в отсутствии у пациента абсолютных противопоказаний:

- активное клинически значимое кровотечение;
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией;
- состояния и повреждения, связанные с риском большого кровотечения;
- совместное применение с другими АК, кроме случаев перехода с одного АК на другой или при применении парентеральных АК в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;
- КК <15 мл/мин — для апиксабана и ривароксабана; КК <30 мл/мин — для дабигатрана.

2. Необходимо выполнить ряд лабораторных исследований [13]:

- Общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов (для исключения анемии, тромбоцитопении);
- Коагулограмма для оценки функции системы гемостаза;
- Расчет клиренса креатинина.

3. Режим дозирования ПОАК

Учитывая показания к назначению, клиренс креатинина, необходимо определиться с режимом дозирования и продолжительностью приема ПОАК с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП (табл. 21) [16].

Таблица 21. Дозирование и коррекция режима терапии ПОАК у пациентов с ФП

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии при фибрилляции предсердий (ФП)			
	апиксабан (Эликвис)	ривароксабан (Ксарелто)	дабигатран (Прадакса)
Стандартная терапевтическая доза	5 мг 2 раза в сутки	20 мг 1 раз в день	150 мг 2 раза в день У пациентов старше 80 лет — 110 мг x 2 раза в день
Коррекция режима дозирования ПОАК у пациентов со сниженной функцией почек	При сочетании 2 или более из следующих характеристик: возраст ≥ 80 лет, масса тела < 60 кг, креатинин сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) дозу апиксабана уменьшить до 2,5 мг 2 раза в сутки.	При КК 15–49 доза ривароксабана 15 мг 1 раз в сутки	При умеренных нарушениях функции почек (КК 30–50 мл) коррекции дозы не требуется.
Длительность терапии	Длительная терапия без определенного срока окончания		

Дозирование ПОАК с целью лечения ТГВ и ТЭЛА, а также необходимость предварительного применения парентеральных АК приведены в таблице 22 [16].

Таблица 22. Дозирование и коррекция режима терапии ПОАК у пациентов с ТГВ и ТЭЛА

Лечение ТГВ/ТЭЛА			
	апиксабан (Эликвис)	ривароксабан (Ксарелто)	дабигатран (Прадакса)
Стандартная терапевтическая доза	<ul style="list-style-type: none"> по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки Профилактика рецидивов ТГВ/ТЭЛА: <ul style="list-style-type: none"> по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА Предварительное применение парентеральных АК не требуется	День 1–21 (включительно): <ul style="list-style-type: none"> 15 мг 2 раза в день С 22 дня: <ul style="list-style-type: none"> 20 мг 1 раз в день Предварительное применение парентеральных АК не требуется	150 мг 2 раза в день после, как минимум, 5 дней парентеральной антикоагулянтной терапии НМГ

Коррекция дозировки в зависимости от функции почек при применении ПОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА не требуется.

На фоне приема ПОАК необходим регулярный (минимум 1 раз в год) контроль уровня гемоглобина, функции печени и почек.

У пациентов старше 75 лет и/или у ослабленных пациентов рекомендуется выполнять лабораторный контроль не реже 1 раза в 6 мес.

У пациентов с КК <60 мл/мин рекомендуется вычислять частоту лабораторного контроля уровня креатинина и КК по формуле – КК/10 (например, при КК = 50 мл/мин контроль необходимо произвести через каждые 5 месяцев).

ГЛАВА 7. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ В ПРИМЕНЕНИИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

I. Нефракционированный гепарин

1. Перед назначением НФГ необходимо определиться с показаниями к применению (схема 2) и убедиться в отсутствии противопоказаний к его применению:

- Документированная гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе (при применении гепарина натрия или низкомолекулярных гепаринов);
- Активное кровотечение.

2. Перед началом терапии необходимо выполнить лабораторный контроль (общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов) для исключения анемии, тромбоцитопении, определить исходный уровень АЧТВ.

3. Режим дозирования при проведении профилактики ВТЭО [28]:

- 5000 МЕ каждые 8-12 ч п/к
ИЛИ

- 7500 МЕ каждые 12 ч п/к

При применении НМГ с целью профилактики ВТЭО рутинный лабораторный контроль АЧТВ не требуется.

4. Режим дозирования с целью лечения ТГВ и ТЭЛА [28]:

- 80 МЕ/кг в/в болюсно, затем непрерывная инфузия 18 МЕ/кг/ч
ИЛИ

- 5000 МЕ в/в болюсно, затем непрерывная инфузия 1300 МЕ/ч
ИЛИ

- 250 МЕ/кг (или 17500 МЕ) п/к, затем 250 МЕ/кг каждые 12 ч п/к

При лечении ТГВ и ТЭЛА необходим мониторинг уровня АЧТВ с целью коррекции дозировки (табл. 23).

Таблица 23. Коррекция дозировки НФГ в зависимости от уровня АЧТВ

АЧТВ	Изменение режима дозирования
<35 сек	80 МЕ/кг в/в болюсно увеличить скорость инфузии на 4 МЕ/кг/ч
35-45 сек	40 МЕ/кг в/в болюсно увеличить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/ч
46–70 сек	Не изменять скорость инфузии
71–90 сек	Уменьшить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/ч
> 90 сек	Прервать инфузию на 1 час, затем возобновить, снизив прежнюю скорость на 3 МЕ/кг/час

II. Низкомолекулярные гепарины

1. Перед назначением НМГ необходимо определиться с показаниями к применению (схема 2) и убедиться в отсутствии противопоказаний к его применению:

- Документированная гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе (при применении гепарина натрия или низкомолекулярных гепаринов);
- Активное кровотечение;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) – для фондопаринкуса.

2. Перед началом терапии необходимо выполнить лабораторный контроль (общий (клинический) анализ крови с подсчетом форменных элементов) для исключения анемии, тромбоцитопении, определить исходный уровень АЧТВ, выполнить расчет КК.

3. Режим дозирования НМГ и его коррекция при нарушении функции почек при проведении профилактики ВТЭО (табл. 24) [13].

Таблица 24. Дозирование НМГ и коррекция дозы при снижении функции почек при профилактике ВТЭО

	Эноксапарин (Клексан)	Надропарин (Фраксипарин)
Стандартная профилактическая доза	40 мг 1 раз в сутки п/к	0,3-0,6 мл 1 раз в сутки.
При снижении КК <30 мл/мин	20 мг каждые 24 ч п/к	Противопоказан

4. Режим дозирования НМГ при лечении ТГВ и ТЭЛА:

- 1 мг/кг каждые 12 часов п/к или 1,5 мг/кг 1 раз в день п/к

5. Режим дозирования фондопаринкуса с целью профилактики ВТЭО:

- 2,5 мг п/к 1 раз в сутки.

6. Режим дозирования фондопаринкуса при лечении ТГВ и ТЭЛА:

- 0,1 мл/10 кг веса каждые 12 часов п/к

ГЛАВА 8. ПЕРЕХОД МЕЖДУ КЛАССАМИ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В ряде клинических ситуаций (при определении показаний, наличии противопоказаний, возникновении межлекарственных взаимодействий, НПР и др.) приходится осуществлять переход с приема одного класса антикоагулянтов на другой.

В таблице 25 отражены схемы перехода между классами антикоагулянтов. [18, 24-27]

Таблица 25. Переход с варфарина и парентеральных АК на ПОАК

Переход		Тактика перехода
С	На	
варфарин	дабигатран	Отменить варфарин и назначьте дабигатран, когда МНО снизится <2,0
варфарин	ривароксабан	Отменить варфарин и назначить ривароксабан при снижении МНО ниже нижней границы терапевтического диапазона (МНО <3,0)
варфарин	апиксабан	Отменить варфарин и назначить апиксабана, когда МНО снизится <2,0
НФГ	дабигатран	Назначить дабигатран сразу после прекращения инфузии НФГ
НФГ	ривароксабан	Назначить ривароксабан сразу после прекращения инфузии НФГ
НФГ	апиксабан	Назначить ривароксабан сразу после прекращения инфузии НФГ Назначить апиксабан сразу после прекращения инфузии НФГ
НМГ	дабигатран	Назначить дабигатран за 0–2 ч до очередной запланированной инъекции НМГ (инъекцию НМГ при этом не делать).
НМГ	ривароксабан	Назначить ривароксабан за 0–2 ч до очередной запланированной инъекции НМГ (инъекцию НМГ при этом не делать).
НМГ	апиксабан	Назначить апиксабан вместо очередной инъекции НМГ.
дабигатран	НФГ или НМГ	Отменить дабигатран и назначить парентеральный антикоагулянт: через 12 ч — при КК ≥30 мл/мин через 24 ч — при КК <30 мл/мин
ривароксабан	НФГ ил НМГ	Назначить парентеральный антикоагулянт вместо очередного приема ривароксабана

апиксабан	НФГ или НМГ	Назначить парентеральный антикоагулянт вместо очередного приема апиксабана
дабигатран (Прадакса)	варфарин	<p>Выберите день назначения варфарина в зависимости от КК:</p> <p>КК \geq 50 мл/мин — назначьте варфарин за 3 дня до отмены дабигатрана;</p> <p>КК 30–50 мл/мин — назначьте варфарин за 2 дня до отмены дабигатрана;</p> <p>КК 15–30 мл/мин — назначьте варфарин за 1 день до отмены дабигатрана;</p> <p>КК $<$ 15 мл/мин — нет рекомендаций</p> <p>Дабигатран может изменять МНО, поэтому судить об антикоагулянтном эффекте по МНО следует через 2 дня после отмены дабигатрана</p>
апиксабан (Эликвис)	варфарин	<p>Апиксабан влияет на МНО, поэтому подбор дозы варфарина по МНО во время применения апиксабана может быть затруднительным.</p> <p>Целесообразно применять следующий подход: назначить варфарин и парентеральный антикоагулянт (НМГ) вместо очередного приема апиксабана (апиксабан при этом отменить). При достижении терапевтического диапазона МНО парентеральный антикоагулянт отменить</p>
ривароксабан (Ксарелто)	варфарин	Клинических исследований по переходу с ривароксабана на варфарин нет.

Приложение 1. Шкала POST-NIHSS [39] и интерпретация результатов, полученных при ее использовании.

Алгоритм применения шкалы POST-NIHSS:

1. Подсчет баллов по шкале NIHSS.
2. После подсчета баллов по NIHSS выполняется выявление атаксии походки/туловища и атаксии конечностей, выполняется оценка бульбарных нарушений.
3. Прибавляются баллы: 3 балла за атаксию походки/туловища, 4 балла за дисфагию, 5 баллов за патологический кашель.

Проверка на атаксию походки/ туловища и атаксию конечностей:

Цель – обнаружение данных за одностороннее поражение мозжечка.

Тестирование выполняется с открытыми глазами. При наличии дефектов зрения выполняется тестирование в незатронутых областях зрения.

- пальценосовая проба и пяточно-коленная проба выполняются с обеих сторон, атаксия регистрируется при условии ее несоразмерности слабости. Атаксия отсутствует у пациентов, которые не способны выполнить команду или парализованы.

В случае ампутации/анкилозирования сустава необходимо указать «Невозможно протестировать» и обосновать такой вариант выбора.

Если пациент слепой, то необходимо выполнить тест, когда пациент касается носа из положения отведения руки.

- необходимо проинструктировать пациента, попросив его встать, поставить стопы вместе, открыть глаза, постоять в течение нескольких секунд, а затем пройти естественной походкой. Если пациент выполняет тест без отклонений от нормы, необходимо попросить его пройти тандемной походкой.

Если пациент не способен встать, ввиду наличия выраженной слабости конечностей, атаксия туловища оценивается в положении сидя путем оценки контроля туловища.

Интерпретация баллов:

- 0 – атаксия отсутствует;
- 1 – присутствует в одной конечности;
- 2 – присутствует в обеих конечностях;
- 3 – пациент не может ходить или держаться в положении сидя без посторонней помощи. Могут присутствовать ретро- и/или латеропульсия. Может присутствовать широкая походка и повышенное качание;

НП – Невозможно Протестировать, ампутация/анкилозирование сустава (с обоснованием).

Проверка наличия бульбарных нарушений:

Оценка дисфагии должна проводиться в вертикальном положении у пациента, находящегося в сознании (NIHSS 1a=0), который реагирует и способен вы-

полнять команды (NIHSS 1с=0).

1-й шаг:

- необходимо попросить пациента покашлять.

Кашель отсутствует или имеет место слабый произвольный кашель

Если ДА, 9 баллов (5 за патологический кашель + 4 балла за дисфагию).

Если НЕТ, необходимо перейти ко 2-иу шагу.

2-й шаг:

- наличие анатомической патологии (паралич/асимметрия неба, отклонение языка)

Если ДА, 4 балла.

Если НЕТ, необходимо перейти к 3-му шагу.

3-й шаг:

- необходимо попросить пациента проглотить слюну.

Если пациент может проглотить слюну, то необходимо провести тест GUSS (Gugging Swallowing Screen): пациенту предлагается выпить воду последовательно из стакана 5 мл, 10 мл, 20 мл и 50 мл. Для выполнения данного шага необходимо: стакан с приблизительно 100 мл воды, 20-ти мл шприц, второй стакан, в который добавляется шприцом 5 мл, 10 мл и 20 мл воды, набранных из первого стакана.

Если нет кашля/изменения голоса/истечения изо рта, то необходимо попросить пациента допить оставшуюся воду из первого стакана.

Если пациент НЕ СПОСОБЕН (не может глотать, останавливается из-за кашля/изменения голоса/истечения изо рта), то 4 балла.

Если пациент СПОСОБЕН (нет кашля/не пытается очистить горло/нет истечения изо рта), то признаки бульбарных нарушений отсутствуют.

Приложение 2. Шкала ABCD3I [40] и интерпретация результатов, полученных при ее использовании.

Таблица 26. Шкала ABCD3I

Параметр	Баллы
Возраст ≥ 60	1
Артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.	1
Клинические симптомы:	
• нарушение речи без гемипареза	1
• гемипарез	2
Длительность наличия симптомов:	
• 10-59 мин	1
• ≥ 60 мин	2
Сахарный диабет	1
Повторные ТИА в течение 7 дней	2
Визуализация:	
Стеноз внутренней сонной артерии $\geq 50\%$ на той же стороне	2
Гиперинтенсивный МР-сигнал на диффузионно-взвешанных изображениях в острую фазу	2

Таблица 27. Интерпретация результатов оценки по шкале ABCD3I

Уровень риска	Количество баллов	Риск инсульта в течение 90 дней %
Низкий	0-3	0
Средний	4-7	7.53 (3.25-11.82)
Высокий	8-13	40.91 (26.38-55.44)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сычев Д. А. (ред.) Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общей редакцией Д.А. Сычева. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. — 272 с., ил.
2. Клинические рекомендации по внутрисосудистому лечению ишемического инсульта в острейшем периоде // Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. / Ассоциация нейрохирургов России. 2015
3. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet*. 2007 Jan 27;369(9558):283-92
4. Cairns JA. ACP journal club. CHA2DS2-VASc had better discrimination than CHADS2 for predicting risk for thromboembolism in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011 May 17;154(10):JC5-13.
5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72. Epub 2009 Sep 17
6. 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).
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group . 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PubMed PMID: 27567408
8. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e270-1. PubMed PMID: 24682348.
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100
10. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Jul;100(1):26-31. doi: 10.1160/TH08-03-0193.

11. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Ассоциация нейрохирургов России, МОО Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов, Союз реабилитологов России. 2021

12. Ибрагимов Р.М. Стандартизация подходов к выбору тактики лечения при мультифокальном атеросклерозе. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(6):12-19.

13. Алгоритмы эффективного и безопасного применения антикоагулянтов в стационаре: учебное пособие / Отделёнов В. А., Клеймёнова Е. Б., Сычев Д. А. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». — М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2018. 101 с.: ил.

14. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1008-12. Epub 2005 Apr 26. PubMed PMID: 15855242.

15. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract*. 2010 Jun;23(3):194-204. doi: 10.1177/0897190010362177. Epub 2010 May 6. Review. PubMed PMID: 21507814.

16. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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 Oct;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.

17. 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.

18. Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative (MAQI2). Anticoagulation Toolkit (Version 1.8). Updated 10/8/2017.

19. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, Kabali C, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2012 Nov 6;126(19):2309-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808. Epub 2012 Oct 1. PubMed PMID: 23027801.

20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. PubMed PMID: 17577005.

21. Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):620-624. Review. PubMed PMID: 27913537.

22. Colantino A, Jaffer AK, Brotman DJ. Resuming anticoagulation after

hemorrhage: A practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2015 Apr;82(4):245-56. doi:10.3949/ccjm.82a.14047. Review. PubMed PMID: 25955459.

23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group . The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PubMed PMID: 29562325.

24. University of Washington. Anticoagulation Services. Suggestions for Conversion To/ From Rivaroxaban

25. Прадакса®, капсулы 150 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 000872 — 11016

26. Ксарелто®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 и 20 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 001457 — 170818.

27. Эликвис®, таблетки покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг и 5 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 002007 — 210415.

28. Гепарин натрия, раствор для внутривенного и подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Номер НД: ЛП 004561 — 271117.

29. Клинические рекомендации по лечению геморрагического инсульта - Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация анестезиологов и реаниматологов России. 2021

30. Фонякин АВ, Гераскина ЛА. Факторы риска, диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий при остром инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):4–9.

31. О.А. Бувина, М.А. Евзельман тромбоэмболия легочной артерии при тяжелом инсульте. *Ученые записки орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки*. 2012;(3):178-181.

32. Dufrost V, Risse J, Kirchner S, Zuily S, Wahl D. Failure of rivaroxaban to prevent thrombosis in four patients with anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1433-1434. doi: 10.1093/rheumatology/kex086. PubMed PMID: 28431092.

33. Schaefer JK, McBane RD, Black DF, Williams LN, Moder KG, Wysokinski WE. Failure of dabigatran and rivaroxaban to prevent thromboembolism in antiphospholipid syndrome: a case series of three patients. *Thromb Haemost*. 2014 Nov;112(5):947–50. doi: 10.1160/TH14-03-0272. Epub 2014 Aug 14. PubMed PMID: 25118790

34. Erik Lindgren - Cerebral Venous Thrombosis – Complications and Outcomes. Department of Clinical Neuroscience Institute of Neuroscience and Physiology Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. 2022.

35. José M Ferro, Diana Aguiar de Sousa. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x.

36. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and

management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158- 1192.

37. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organisation guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1203-1213.

38. Клинические протоколы по лечению церебрального венозного тромбоза - РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) – 2019.

39. Fana Alemseged, PhD, Alessandro Rocco, PhD, Francesco Arba, PhD, Jaroslava Paulasova Schwabova, PhD et al. Posterior National Institutes of Health Stroke Scale Improves Prognostic Accuracy in Posterior Circulation Stroke. *Stroke* Volume 53, Issue 4, April 2022; Pages 1247-1255

40. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, Arsava EM, Ay H, Calvet D, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD2 score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:1060–1069

Формат 60x90/16, объём 3 усл. печ. л.
Бумага 80 г/м² офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Тираж 200 экз. Заказ № Л226.

Отпечатано в типографии
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.
123098 Москва, ул. Живописная, 46.
Тел.: (499) 190-93-90, 190-94-09.
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru
www.fmbafmbc.ru