

Если Вам назначили ВАРФАРИН...

Серодавкина Н.В., Решетняк Т.М.

Как кровь движется по сосудам?

Сердце представляет собой мышцу, выполняющую функцию насоса. Благодаря этому кровь распространяется по всему организму по артериям и венам, достигая самых мелких сосудов. Давление крови в ногах очень низкое, поэтому кровь от ног не может вернуться к сердцу самостоятельно. Кровоток должны подтолкнуть движения стоп, сокращения икроножных и бедренных мышц. Чтобы предотвратить возвращение крови в обратном направлении к нижним отделам ног под действием силы гравитации, в венах существуют специальные клапаны.

Процесс образования кровяных сгустков происходит в нашем организме каждый день. Когда кровеносный сосуд повреждается даже в результате небольшого пореза, к месту раны устремляются тромбоциты. Приликая друг к другу, они образуют кровоостанавливающий сгусток и закрывают поврежденный участок. При этом начинается процесс свертывания крови, по ходу которого белки свертывающей системы активизируются один за другим. В результате молниеносной цепочки биохимических реакций вырабатывается очень прочная и эластичная субстанция - фибрин. Фибриновые нити покрывают тромбоциты сетью, в которую также попадают эритроциты (красные клетки крови). Именно поэтому кровяной сгусток имеет красный цвет. Когда целостность поврежденного кровеносного сосуда восстанавливается, кровоостанавливающий сгусток растворяется под действием особых фибринолитических ферментов.

Свертывание крови является нормальной защитной реакцией организма на повреждение сосудистой стенки. Однако при некоторых состояниях свертывание крови может оказаться повышенной и опасной, тромбы могут образовываться не только в местах травматического повреждения сосуда, но и внутри просвета сосуда или в сердце.

Такие тромбы могут нарушать деятельность органа, в котором они образуются (развивается тромбоз), либо отрываться и попадать в сосуды других органов (мозга, почек и др.), также нарушая их работу (такое состояние называется тромбоэмболия). И тромбоз, и тромбоэмболия являются грозными осложнениями.

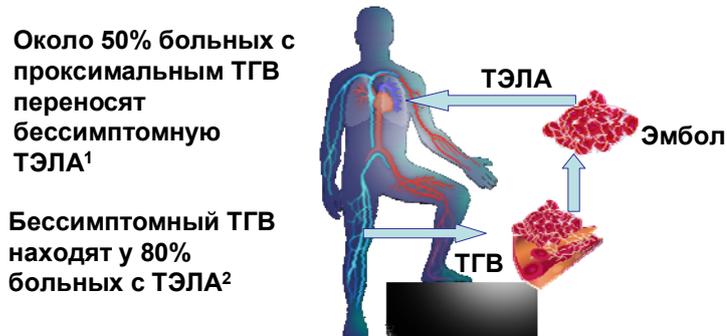
Чем опасен тромбоз глубоких вен нижних конечностей?

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА – отрыв части или всего сгустка крови из вены ног и по кровотоку, попадая в лёгочную артерию, является причиной инфаркта лёгкого), хотя и различаются, однако, некоторые процессы динамики заболевания взаимосвязаны, поэтому в зарубежной литературе эти два заболевания часто объединяются под одним названием – венозный тромбоэмболизм. Около 200 000 новых случаев венозных тромбоэмболий в год регистрируется в США, включая 94 000 случаев – с ТЭЛА. Частота смертности не леченых случаев ТЭЛА достигает 30%, являясь причиной смерти приблизительно 50 000 случаев в год. Частота тромбоэмболических осложнений гораздо выше у больных с инфарктами миокарда и инсультами.

Многие ревматические заболевания являются факторами риска кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Тромбозы артериальные и/или венозные одно из проявлений антифосфолипидного синдрома (АФС). Развитие тромбозов при АФС

связывается с наличием определенных аутоантител – антифосфолипидных антител. Среди тромбозов при АФС самая частая локализация – глубокие вены нижних конечностей и, соответственно, частое осложнение у больных АФС тромбоэмболия легочной артерии.

По локализации тромбы в нижних конечностях могут образовываться в подкожных венах и глубоких венах. Тромбоз глубоких вен ног в свою очередь может затрагивать проксимальные и дистальные вены. На рисунке 1 демонстрируется связь между тромбозом ног и его осложнением тромбоэмболией лёгочной артерии.



1. Pesavento R, et al. *Minerva Cardioangiol* 1997;45(7-8):369–375.
2. Girard P, et al. *Chest* 1999;116(4):903–908.

Рисунок 1. Связь между тромбозом ног и тромбоэмболией лёгочной артерии

Тромбозы в ногах могут:

- в редких случаях рассасываться самостоятельно без каких-либо осложнений, чаще тромбозы поверхностных вен;
- могут спровоцировать жизненно опасное состояние (эмболию легочной артерии), когда тромб отрывается от сосудистой стенки, попадает в легкие и существенно нарушает функцию дыхательной системы;
- почти в 90% случаев у пациентов, которые не получают необходимого лечения, в нижних конечностях возникают болезненные симптомы, включая варикозное расширение вен, отек ноги, обесцвечивание и воспаление кожи над областью тромба. В ряде случаев над этим участком на коже образуется язва.

Примерно в 80% случаев тромбоз глубоких вен протекает бессимптомно и свыше 70% случаев ТЭЛА диагностируется посмертно.

Клинические проявления венозного тромбоза недостаточно специфичны, но на них необходимо обращать внимание. К ним относятся:

1. Распирающие боли в нижней конечности, усиливающиеся в вертикальном положении
2. Отек, уплотнение мышц голени
3. Гиперемия и цианотичность (синюшность) кожи ноги
4. Повышение кожной температуры в зоне тромбоза по сравнению со здоровой стороной;
5. Болезненность при пальпации по ходу пораженного сосуда
6. Симптом Хоманса - боль в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы

В каждом случае, когда ток крови в венах замедляется, возникает риск возникновения тромбов.

Образование в венах сгустков крови часто является результатом:

- хирургических вмешательств;
- длительного нахождения на постельном режиме;
- обездвиженности вследствие наложения гипсовой повязки;
- длительного (более 4 часов) пребывания в положении сидя (например, при путешествии на самолете, автобусе, в машине);

- беременности и родов;
- индивидуальной недостаточности компонентов противосвертывающей системы.

Факторами высокого риска тромбообразования являются:

- возраст (40 лет и более);
- беременность;
- ожирение;
- прием гормональных контрацептивов.

Высокий риск тромбозов может наблюдаться в течение нескольких недель после хирургического вмешательства.

Имеется целый ряд врождённых факторов риска тромбоза – это изменения в самих факторах или белках, которые участвуют в свёртывание крови. Определённые состояния, присоединение любой патологии (воспаления, онкологии, инфекции) могут спровоцировать несостоятельность этих белков и у человека могут развиваться тромбозы. Антифосфолипидный синдром является приобретённым тромбофилическим заболеванием. Тромбозы в этих случаях связаны с появлением аутоантител – антител к фосфолипид-связывающим белкам крови. Больные с антифосфолипидным синдромом требуют длительной, иногда пожизненной профилактики тромбозов.

Как можно уменьшить риск развития тромбоза?

- **Необходимо регулярно выполнять физические упражнения:**
 - продолжительное пребывание без движения в постели – один из факторов наибольшего риска образования тромбов. Поэтому активные физические упражнения в данный период помогут уменьшить этот риск;
 - упражнения, которые можно выполнять в постели включают сокращение и расслабление мышц голени и стоп так часто, как только это возможно. Ноги нужно бинтовать специальным эластичным бинтом и носить особые стягивающие колготки/гольфы (компрессионный трикотаж). При этом стимулируются икроножные мышцы, усиливается их «насосная» функция, создаются благоприятные условия для венозного кровотока. Аналогичный результат может быть достигнут при выполнении упражнения, имитирующего езду на велосипеде, и при отталкивании ногами от спинки кровати.
- **Лечение венозных тромбозов и эмболий**
- Возвышенное положение пораженной нижней конечности
- Эластический трикотаж: бинты с последующим переходом на эластические чулки со 2-й степенью компрессии (давление на уровне лодыжек 25-32 мм рт. ст.)

Лекарственная терапия включает в себя применение антикоагулянтов

Что такое антикоагулянты?

Антикоагулянтами называют лекарственные препараты, воздействие которых на организм снижает свертываемость крови. Они предотвращают образование кровяных сгустков (тромбов).

Для предотвращения либо лечения тромботических осложнений бывает необходимо снизить свертываемость крови, т.е. заставить кровь сворачиваться несколько медленнее, чем в норме. Именно в таких случаях и применяют антикоагулянты.

В 1939 году группа американского биохимика К. Linka выделила из сладкого клевера (более известного, как белый донник) вещество дикумарол, и с 1947 года, после многолетних исследований, препараты этой группы используются как лекарственное средство.

Механизм действия антикоагулянтов

Синтез целого ряда факторов свертывания крови связан с воздействием витамина К. Антикоагулянты нарушают связь витамина К с предшественниками факторов свертывания II, VII, IX и X, нарушая синтез нормальных конечных форм этих веществ в печени.

Антикоагулянты, используемые в настоящее время

В настоящее время существует целый ряд антикоагулянтов, выпускаемых в таблетках (маркумар, синкумар, дикумарин, тромексан, фенилин, дипаксин). Однако все больше специалистов назначают варфарин, малотоксичный и по длительности действия наиболее легко поддается лабораторному мониторингу. Варфарин, а также другие производные кумарина, блокирует в печени синтез витамин К зависимых факторов свертывания крови, а именно, фактора II, VII, IX и X и естественные антикоагулянты крови. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свертываемости замедляется. Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36-72 часа от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней. Варфарин в 97-99% связывается белками крови и метаболизируется на клетках печени ферментом цитохром P450. Основным катализатором метаболизма варфарина является фермент CYP2C9. Полиморфизмы в генах цитохрома P-450, приводящие к возникновению аллельных вариантов генов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, сопровождаются понижением активности кодируемых этими генами ферментов (а не уменьшением содержания их). Поскольку эти ферменты участвуют в выведении варфарина из организма, то у больных с мутациями варфарин задерживается в организме на более длительное время, и они требуют его меньших доз. Пациенты с подобным полиморфизмом гена цитохрома P450 могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений. Подавление активности ещё одного фермента, участвующего также в метаболизме варфарина, эпоксидредуктазы приводит к истощению содержания в плазме активного витамина К и, соответственно, накоплению неактивных факторов свертывания крови, а следовательно и ингибированию всего процесса свертывания. Появление полиморфизма в этом гене (*VKORC1*) приводит к снижению уровня экспрессии гена и биосинтеза кодируемого им белка. Поскольку белок-мишени для варфарина становится меньше, то требуется меньше варфарина для подавления активности эпоксидредуктазы витамина К, и с помощью меньших доз варфарина можно ингибировать процесс свертывание крови. Поэтому при планировании длительного приёма варфарина целесообразно исследование полиморфизма генов, кодирующих метаболизм варфарина. Варфарин выводится из организма в виде неактивных метаболитов с желчью, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой.

Контроль уровня свертываемости при терапии варфарином

Пациент, получающий терапию антикоагулянтами, постоянно балансирует между недостаточной дозой препарата, когда могут развиваться тромботические осложнения, и избыточным снижением свертываемости, когда возрастает риск кровотечений. Безопасное пребывание в пределах приемлемого «коридора» свертываемости требует тщательного и регулярного контроля свертываемости.

Контролируемым во всем мире параметром в настоящее время избран показатель МНО (Международное нормализованное отношение, INR). Он отражает время формирования сгустка крови (протромбиновое время) с поправкой на чувствительность реактива (тромбопластина), используемого в конкретной лаборатории.

При подборе терапии (зачастую в стационаре) контроль свертывания проводится несколько раз в неделю. По достижении показателей, приемлемых в данной ситуации, проводя регулярный, в среднем, **каждые 2-4 недели**, лабораторный контроль в

амбулаторных или домашних условиях.

Уровень свертываемости может колебаться даже при стабильной дозе препарата. Восприимчивость организма к действию антикоагулянтов зависит от многих факторов: особенности питания, физической активности, сопутствующих болезней, функционального состояния печени и почек, сопутствующей терапии.

Контроль свертываемости рекомендуется делать чаще:

- Когда меняется сопутствующая терапия
- При простудном или любом другом заболевании
- При смене климата
- При смене привычной диеты
- При смене привычного образа жизни

Показания к терапии варфарином:

Показания	Значение МНО
Профилактика и лечение венозных тромбозов	2,5 (2,0 – 3,0)
Лечение тромбоза легочной артерии	
Профилактика системных тромбозов при мерцательной аритмии, пороках сердца	2,5 (2,0 – 3,0)
Профилактика системных тромбозов при механических протезах клапанов сердца:	
• двустворчатые клапаны в аортальной позиции;	
• двустворчатые или одностворчатые клапаны в митральной позиции;	
• и мерцательной аритмии	3,0 (2,5 – 3,5)
• и дополнительных факторов риска	3,0 (2,5 – 3,5) + аспирин
Профилактика системных тромбозов при биопротезах клапанов сердца, остром переднем Q-инфаркте миокарда	2,5 (2,0 – 3,0)
Вторичная профилактика инфаркта миокарда	
Критическая ишемия нижних конечностей, трофические язвы	3,0 (2,5 – 3,5)
Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	
Профилактика тромбозов центрального венозного катетера	Мини-дозы без контроля МНО
Профилактика тромбозов на фоне химиотерапии IV стадии рака молочной железы	1,6 (1,3 – 1,9)
Первичная профилактика инфаркта миокарда у лиц высокого риска ишемической болезни сердца	

Порядок подбора дозы варфарина

Пациенты, принимающие антикоагулянты, должны вести дневник, в который они вносят дозу приёма варфарина, уровень МНО, дату определения МНО. В большинстве случаев начальная доза варфарина составляет 5 мг/сут. В дальнейшем дозу варфарина подбирают в зависимости от МНО, которое следует после приема двух или трех начальных доз препарата. В последующем МНО необходимо определять ежедневно до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2-3 раза в неделю на протяжении 1-2 недель. После достижения стабильных терапевтических значений, МНО следует определять не реже, чем каждые 4 недели (более частая оценка целесообразна у больных со значительными колебаниями показателя). Если требуется коррекция (увеличение или уменьшение) дозы препарата, следует повторить цикл более частого определения МНО, пока снова не будут достигнуты стабильные значения показателя. Ниже представлена одна из возможных схем подбора дозы варфарина

Алгоритм подбора дозы 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 ½ таблетки. Определить МНО через 3-4 дня.
	МНО 1,5 – 2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 3-4 дня.
	МНО 2,0 – 3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 3-4 дня.
	МНО 3,0 – 4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 3-4 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 3-4 дня.
4-й день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность определения МНО – 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

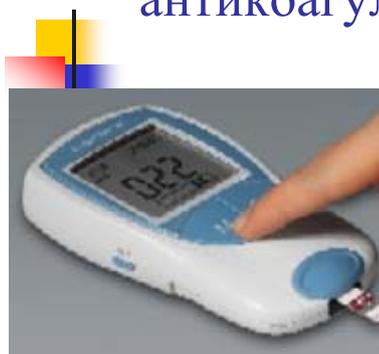
Методы контроля

Самоконтроль

Самым эффективным и удобным способом контроля МНО признан самоконтроль пациентом. Он производится с помощью аппарата типа «CoaguChek» (Коагучек). Точность анализа сопоставима с данными стационарных лабораторий.

После более чем десятилетнего периода клинических испытаний Комитетом по Стандартизации Международного общества Тромбозов и Гемостаза к применению рекомендованы аппараты CoaguChek S (Roche Diagnostics), TAS/Rapidpoint Coag (Bayer Diagnostics) и ProTime (International Technidyne Corporation), которым для определения МНО необходимо лишь несколько микролитров капиллярной крови (кровь из пальца).

Проблема мониторинга антикоагулянтной терапии



Варфарин на настоящий момент остается золотым стандартом терапии АФС

Коагучек® Экс Эс
Портативный
экспресс-
коагулометр

Прибор для определения МНО / протромбинового времени предназначен для пациентов, принимающих оральные антикоагулянты
Позволяет самостоятельно контролировать приём антикоагулянтов, исключает отклонения результатов в разных лабораториях
Делает пациента независимым от лаборатории

Метод зарекомендовал себя и как наиболее достоверный, так как позволяет отследить нежелательные колебания МНО при любом изменении внутренней или внешней среды и провести своевременную коррекцию терапии. Проведенные международные исследования доказали, что самоконтроль уровня свертываемости крови существенно снижает риск осложнений основного заболевания и терапии антикоагулянтами.

Контроль в поликлинике по месту жительства или НИИ ревматологии РАМН

Производится в лаборатории поликлиники утром в будние дни натощак. Собирается кровь из вены. Достоверный результат может быть получен в случае, если анализ производится в ближайшее время после забора материала, так как с течением времени в образце крови начинает формироваться тромб и истинное количество факторов свертывания снижается.

Важно, чтобы Вы осознали, что выход за пределы «коридора» как в ту, так и в другую сторону очень опасен.

Если свертываемость будет выше определенного Вам предела, растет риск тромбозов. Если свертываемость падает ниже Вашего предела, повышается риск кровотечений. Полная суточная доза варфарина должна приниматься в один прием, в одно и то же время. Препарат принимается внутрь. При необходимости таблетку или её часть можно разжевать и запить водой.

Нет двух одинаковых людей, предписанная именно Вам доза зависит от вашего заболевания и от реакции вашего организма на препарат.

Сообщите всем врачам, стоматологам, фармацевтам и другим медицинским работникам, которые оказывают Вам помощь, о том, что Вы принимаете антикоагулянты. Не принимайте **аспирин** или препараты, содержащие аспирин, не посоветовавшись с врачом. Употребление лекарств этой группы совместно с антикоагулянтами может вызвать кровотечение. Обсудите с лечащим врачом, какой препарат Вы можете принимать в качестве обезболивающего.

НЕ СЛЕДУЕТ:

- самостоятельно вносить изменения в назначения, сделанные врачом;
- изменять продолжительность лечения без указания врача;
- принимать какие-либо дополнительные лекарства, не посоветовавшись с врачом;
- планировать длительные путешествия без предварительной консультации врача

Влияние лекарственных препаратов на восприимчивость к действию антикоагулянтов

Усиливают действие антикоагулянтов		Ослабляют действие антикоагулянтов
Аллопуринол	Налидиксовая кислота	Антациды
Анаболические стероиды	Омепразол	Антигистаминные препараты
Аспирин	Ранитидин	Барбитураты
Ацетаминофен	Симвастатин	Витамин К
Глюкагон	Сульфаниламиды	Галоперидол
Глибенкламид	Тамоксифен	Гризеофульвин
Диазоксид	Тиреоидные гормоны	Диклоксациллин
Изониазид	Фторурацил/Левамизол	Карбамазепин
Кларитромицин	Флуконазол	Оральные контрацептивы
Клофибрат	Хинидин	Парацетамол
Кетоконазол	Цефалоспорины	Рифампицин
Кордарон(Амиодарон)	Циметидин	Холестирамин
Метронидазол	Эритромицин и др.	Циклоспорин и др.

Профилактика при путешествии на дальние расстояния.

В настоящее время не накоплено достаточно данных для определения рекомендаций по профилактике венозного тромбоза во время длительных авиаперелетов. Если авиаперелет продолжается более 8 часов, следует использовать не сдавливающую

нижние конечности одежду, не допускать дегидратации (за счет отказа от алкоголя и достаточно обильного питья) и регулярно совершать короткие прогулки по салону самолета.

Алкоголь может влиять на показатели свертываемости. Малые дозы, вероятно, не нанесут вреда, но в больших дозах и при резкой смене режима потребления он значительно повышает риск кровотечения. Многие растительные препараты влияют на восприимчивость к антикоагулянтам, это относится к Гинкго Билоба, чесноку, коэнзиму Q10, клюкве и другим. Посоветуйтесь с врачом прежде, чем начать их прием. Если Вы беременны, планируете беременность или кормите грудью, обсудите это с вашим лечащим врачом! Прием варфарина может отрицательно сказаться на развитии ребенка, поэтому во время беременности, потребуется переход на другие препараты.

Диета

При приеме антикоагулянтов какой-либо специальной диеты обычно не рекомендуется. Однако нужно учитывать, что изменение поступления с пищей витамина К может изменять действие препаратов. Не стоит исключать продукты, содержащие витамин К, из рациона, но рекомендуется потреблять их в постоянном количестве.

Содержание витамина К в некоторых продуктах (мкг/100 г)

Продукт	Содержание витамина К
Шпинат	415
Соевое масло	193
Брокколи	175
Салат	129
Капуста	125
Говяжья печень	93
Сливочное масло	30
Сыр	35
Яйцо	11
Молоко	1
Зеленый чай	712
Кофе	38

Сопутствующие медицинские процедуры

Перед любой медицинской процедурой обязательно проинформируйте врача о том, что Вы принимаете антикоагулянты, и строго следуйте его рекомендациям. Накануне процедуры обязателен контроль уровня свертываемости крови. При некоторых стоматологических процедурах (пломбировка, чистка канала, снятие зубного камня, установка коронок и мостов) при свертываемости в пределах индивидуального коридора изменение схемы терапии не требуется. Перед удалением зуба может потребоваться некоторое снижение доз принимаемого препарата

При крупных хирургических вмешательствах может потребоваться временная отмена варфарина, но она возможна только в стационаре, под контролем врача. Перед планируемой хирургической операцией препарат отменяется не менее чем за 3 дня или пациент переводится на уколы гепарина/низкомолекулярных гепаринов.

Возможные осложнения терапии антикоагулянтами

Основным побочным эффектом терапии оральными антикоагулянтами являются кровотечения, которые могут проявляться в форме длительных кровотечений из ран и порезов, носовых кровотечений, появления синяков на теле, изменения цвета мочи (розовый или красный) и кала (черный цвет, появление примеси крови) и др. Эти осложнения

возникают редко, но могут быть очень опасными.

Риск развития осложнений значительно повышается, если МНО выходит за рамки индивидуального «коридора». Таким образом, Ваши усилия должны быть направлены на поддержание свертываемости крови в границах Вашего «коридора». Таким образом, Ваши усилия должны быть направлены на поддержание свертываемости крови в границах Вашего «коридора».

Факторы, которые могут повышать риск кровотечения:

- сопутствующие заболевания (даже обычна, простуда)
- применение других препаратов, влияющих на свертываемость крови
- неточное следование инструкции по применению

Симптомы, о появлении которых нужно немедленно сообщить врачу:

- Черная окраска стула
- Розовый или красный цвет мочи
- Рвотные массы, напоминающие «кофейную гущу»
- Легко возникающие без видимой причины синяки и припухлости на теле
- Кровотечения из носа
- Обильные кровотечения из десен (особенно заметно при чистке зубов)
- Длительные кровотечения из мелких ран и порезов

А также:

- Появление одышки, сердцебиения, боли в груди
- Головокружение, затруднение речи
- Нарушение зрения
- Онемение или нарушение движений одной либо нескольких конечностей
- Резкое похолодание, боль в конечностях
- Боли в животе
- Резкое нарастание массы тела
- Отеки нижних конечностей

Заключение

Лечение варфарином способно сделать Вашу жизнь длительной и полноценной. Однако успех терапии во многом зависит именно от Вас. Точное следование рекомендациям Вашего лечащего врача и регулярный контроль уровня свертываемости крови обеспечат долговременный эффект лечения и сведут к минимуму вероятность осложнений.

Список литературы:

- Б.А.Кудряшова. Рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А. Шмидта. Лечение оральными антикоагулянтами. – Москва, 2003г.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. - Москва, 2011г.
- Профилактика тромбозов. Информация для пациентов, получающих оральные антикоагулянты. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва, 2006
- Т.М.Решетняк, Л.В.Кондратьева, И.Б. Штивельбанд, Е.Л. Насонов. Варфарин в терапии антифосфолипидного синдрома. Современная ревматология. 2008; №2: 13 - 20.