

А. А. БАЕШКО

ПРИМЕНЕНИЕ ВАРФАРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН*

Белорусский государственный медицинский университет

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) — осложнение целого ряда заболеваний, травм, хирургических вмешательств. ТГВ не представляет прямой угрозы для здоровья, но по социально-медицинским последствиям (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и хроническая венозная недостаточность нижних конечностей) относится к одному из самых серьезных заболеваний [1, 2]. ТЭЛА обуславливает до 10% летальных исходов в больницах общего профиля и от 6 до 25% послеоперационной летальности.

У 21—34% больных, перенесших ТГВ, последний рецидивирует и в 15% случаев снова приводит к легочной эмболии. При этом некоторые пациенты в течение первых 5 лет переносят несколько тромбоэмболических приступов [1].

Посттромботическая болезнь (ПТБ) пораженной конечности дает о себе знать не сразу, а через 5—15 лет. Развивается она примерно у 25% больных, перенесших распространенный тромбоз вен голени, у 46% пациентов с поражением вен голени и бедра и у 90—98% больных после илеофemorального тромбоза [2].

Ведущее место в профилактике и лечении ТГВ принадлежит антикоагулянтам, основное назначение которых — предупредить образование тромба, а в случае его развития — распространение в проксимальном и дистальном направлениях, предотвратив тем самым возникновение ТЭЛА.

О важности назначения этих средств говорят цифры международной статистики: лечение оральными (непрямыми) антикоагулянтами в мире получает 1 из 200 человек. Данных по Беларуси нет, можно лишь только предполагать, что показатель этот значительно ниже (в России — 1 на 10 000 человек) [2].

Оральные антикоагулянты, называемые антивитаминами К, ингибируют витамин К-редуктазу, необходимую

для синтеза полноценных витамин К-зависимых факторов свертывания (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины C и S). Из различных фармакологических средств этой группы (варфарин, синкумар, фенилин), широко применяемых в настоящее время для профилактики и лечения ТГВ, препаратом выбора, золотым стандартом, в антикоагулянтной терапии считается варфарин. Он обеспечивает более стабильный антикоагулянтный эффект [3].

В первичной профилактике ТГВ варфарин успешно применяют у пациентов травматологического профиля (переломы шейки и диафиза бедра) и у лиц, перенесших такие ортопедические вмешательства, как протезирование тазобедренного и коленного суставов. Как показывают результаты рандомизированных исследований, частота ТГВ при использовании этого препарата снижается с 67% (контрольная группа) до 12—23% [5].

Профилактический прием варфарина становится методом выбора в случаях длительно сохраняющегося риска развития тромбоза (вмешательства по поводу онкологических заболеваний, гемипарезы и параличи) после проводившейся ранее (в течение 7—14 сут) гепаринопрофилактики. Продолжительность применения варфарина достигает нескольких месяцев и даже лет [6].

Профилактическая доза варфарина, как показали клинические наблюдения, не должна превышать 2,5—5 мг ежедневно. Это позволяет поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) на уровне чуть ниже лечебной гипокоагуляции: в пределах 1,8—2 [5]. Начинают профилактику ТГВ варфарином до хирургического вмешательства (за 12 ч) либо на 3—4-е сутки послеоперационного периода и проводят в течение всего периода постельного режима [5].

У лиц, перенесших полостные вмешательства на органах брюшной полости, грудной клетке и черепе, из-за риска развития геморрагических осложнений в послеоперационный период оральные антикоагулянты, в том числе варфарин, не используют.

При сохраняющемся риске развития тромбоза профилактический прием варфарина осуществляют вплоть до полной активизации больного исходя из показаний в течение 3—6 мес. Пациенты, переведенные на амбулаторное лечение, препарат принимают в домашних условиях.

Лечение ТГВ непрямыми антикоагулянтами в острый период проводят с целью предупреждения увеличения

тромба, а в отдаленный — для профилактики рецидива тромбоза [1, 2].

Установлено, что клинически значимые изменения в свертываемости крови после приема первой дозы препарата регистрируются не ранее чем через 8—12 ч, однако пик активности (максимальный эффект) достигается спустя 72—96 ч [4, 5]. Продолжительность действия однократно принятой дозы может варьировать от 2 до 5 сут.

Назначают варфарин начиная с 1—2-х (у прооперированных — с 4-х) суток от начала лечения, уменьшая постепенно поддерживающую дозу гепарина (последний полностью отменяют на 4—5-е сутки, как только показатель МНО при повторном исследовании достигнет уровня 2—3). У больных с врожденным дефицитом АТ-III лечение непрямыми антикоагулянтами следует проводить начиная уже с первых суток.

Начальная доза варфарина составляет 5 мг (2 таблетки) в сутки. Существовавшая в течение длительного времени (свыше 20 лет) методика применения высоких стартовых доз препарата (10 мг) пересмотрена на основании данных контролируемых рандомизированных исследований в пользу низких доз (5 мг), обеспечивающих такой же эффект и позволяющих избежать передозировки и связанных с этим опасных кровотечений [6, 7]. Данная доза препарата утверждена в качестве стандарта лечения ТГВ в целом ряде программ антикоагулянтной терапии, принятых на европейских, североамериканских и мировых конгрессах и форумах [5].

В последующие дни в зависимости от уровня МНО либо ПТИ назначают от 0 до 5 таблеток. Больной должен принимать препарат в одно и то же время обычно с 17.00 до 19.00. Для коррекции дозы препарата пользуются номограммой, позволяющей подобрать необходимую дозу антикоагулянта — количество таблеток в соответствии с регистрируемым уровнем МНО (табл. 1).

В дальнейшем коррекцию дозы варфарина (табл. 2) проводят с учетом суммарной недельной дозы препарата, составляющей от 27,5 до 42,5 мг (чаще 37—40 мг в неделю) [5].

Таблица 1

Алгоритм подбора дозы варфарина (для больных со средней массой тела без сопутствующих заболеваний, не принимающих других антикоагулянтов)

День	МНО (9.00–11.00)	Доза варфарина, мг (прием в 17.00–19.00)
1-й	Исходное МНО	5
2-й	<1,5	5
	1,5–1,9	2,5
	2–2,5	1-2,5
	>2,5	0
3-й	<1,5	5–10
	1,5–1,9	2,5–5
	2–3	0–2,5
	>3	0
4-й	<1,5	10
	1,5–1,9	5–7,5
	2–3	0–5
	>3	0
5-й	<1,5	10
	1,5–1,9	7,5–10
	2–3	0–5
	>3	0
6-й	<1,5	7,5–12,5
	1,5–1,9	5–10
	2–3	0–7,5
	>3	0

Более низкие поддерживающие дозы препарата показаны пациентам в возрасте старше 60 лет, а также в случаях нарушения функции почек и печени, при артериальной гипертензии [6].

Как свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения [2, 6, 7], на стабильность антикоагулянтного действия антивитаминов К оказывает влияние множество факторов: особенности питания, физическая активность, функциональное состояние печени и почек, сопутствующие болезни, употребление лекарственных препаратов. Антикоагулянтный эффект варфарина усиливают ацетилсалициловая кислота и другие НПВС, аллопуринол, амиодарон, пероральные гипогликемические сульфаниламидные средства, цефалоспорины, циметидин, эритромицин, тироксин и ряд других препаратов [6].

Длительность терапии варфарином определяется на основе учета причин развития тромбоза, сроков реканализации тромботических масс, а также возможного риска рецидива тромбоза в последующем. Определению срока использования непрямыми антикоагулянтов, основное назначение которых по истечении острого периода болезни — предупредить рецидив тромбоза, посвящено много работ [6—8]. Практически все они на основании рандомизированных исследований доказывают необходимость длительного применения препаратов, особенно у тех больных, у которых риск возобновления ТГВ из-за существующих предпосылок сохраняется на протяжении продолжительного периода [8, 9].

На основании таких работ стратифицированы 3 группы больных, требующих разных по продолжительности сроков применения варфарина.

У молодых пациентов с первым эпизодом тромбоза и временными (обратимые) факторами риска его возникновения (хирургическое вмешательство, травма, роды, непродолжительный постельный режим, краткосрочное применение гормональных препаратов) общая длительность терапии антивитаминами К должна составлять 3—6 мес (для тромбоза, локализованного в бассейне голени — 6 нед—3 мес).

Больные старше 60 лет с первым эпизодом тромбоза (особенно идиопатическим или так называемым первичным, когда неидентифицирована клинически причина его развития), пациенты любого возраста с рецидивом ТГВ, особенно осложненным массивной ТЭЛА, а также все случаи тромбоза с сохраняющимися (неустраняемыми) факторами риска его рецидива (длительный постельный режим, гемипарез, онкозаболевание, ПТБ, недостаточность кровообращения) нуждаются в более продолжи-

Таблица 2

Алгоритм изменения дозы варфарина при среднем уровне гипокоагуляции (МНО 2–3)

Контроль МНО	Изменение дозы	МНО
4–8 дней	Увеличение недельной дозы на 10–20%	<1,5
7–14 дней	Увеличение недельной дозы на 5–10%	1,5–1,9
7–14 дней	Без изменений	2–3
7–14 дней	Снижение недельной дозы на 5–10%	3,1–3,9
4–7 дней	Пропустить 1 день и снизить недельную дозу на 10%	4–4,9
1–5 дней	Пропустить 1–2 дня и снизить недельную дозу на 5–15%	5–6

тельной (до 12 мес) терапии оральными антикоагулянтами [9].

При наличии хотя бы одного из врожденных (генетически обусловленные) нарушений системы гемостаза, так называемой «семейной» тромбофилии (лейденовская мутация; дефицит антитромбина-III, протеинов C и S и др.), срок применения непрямых антикоагулянтов увеличивают до 2 лет, а в ряде случаев (частые рецидивы на фоне лечения, антифосфолипидный синдром) рекомендуют их пожизненное применение. Такой же по продолжительности срок терапии показан и больным с аплазией нижней полой вены [10].

Контроль эффективности лечения оценивают по уровню МНО и ПТИ: величина первого должна составить 2—3, последнего — должна быть снижена по отношению к исходной на 40—50%. Более точным считается контроль по уровню МНО. Определение названных показателей осуществляют ежедневно в течение 1-й недели, в последующем — 1 раз в неделю, а при подобранной дозе и стабильном антикоагулянтном эффекте — 1 раз в 2 недели [4, 3].

Как и при применении прямых антикоагулянтов одним из возможных осложнений терапии варфарином является кровотечение. Риск развития его находится в прямой зависимости от степени гипокоагуляции — уровня МНО. Рандомизированные исследования [7] показали, что если в процессе лечения МНО равно 2, то частота кровотечений не превышает 4%, и наоборот, при уровне данного показателя 2,5—4,5 риск геморрагий достигает 22%.

Риск геморрагических осложнений увеличивается с возрастом пациента (особенно у лиц старше 65 лет), при наличии латентно протекающих поражений желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, анемии, цереброваскулярной патологии, приеме аспирина или НПВС [8].

Следует помнить, что в случае развития кровотечения на фоне применения варфарина, антагонистов, подобных протамин-сульфату (применяется при передозировке гепарина), не существует. Гемостаз осуществляют немедленной трансфузией свежезамороженной плазмы (2—4 дозы), переливанием концентратов протромбинового комплекса, АТ—III. Назначают также витамин К (от 5 до 10 мг капельно или внутримышечно), хотя его действие проявится только спустя 3—6 ч [7].

Крайне редко регистрируется парадоксальная гиперкоагуляция. Она проявляется тромбозом подкожных сосудов (капилляры и венулы), следствием чего становятся

некрозы кожи. Особенно предрасположены к этому осложнению больные с врожденным дефицитом протеина С. Варфариновые некрозы кожи возникают обычно в течение 1-й недели лечения (между 3- и 7-м днем) и локализируются обычно в местах с выраженной подкожной жировой клетчаткой — передняя брюшная стенка, бедра, молочные железы, ягодичная область — либо на кончике носа, наружных половых органах [6].

Противопоказаниями к назначению варфарина являются острые язвы и недавно перенесенные желудочно-кишечные кровотечения, ранний послеоперационный период (до 4 сут), а также артериальная гипертензия. Из-за тератогенного и фетопатического действия эти препараты, включая варфарин, нельзя назначать беременным и кормящим, а также женщинам, планирующим беременность в ближайшее время (в случае развития у них ТГВ лечение проводят НМГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А. А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбозы легочной артерии. — М., 2000.
2. Флебология: Руководство для врачей / Под ред. В. С. Савельева. — М., 2001.
3. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. // *Chest*. — 2004. — Vol. 126. — N 3 (Suppl.). — P. S204—S233.
4. Ansell J., Holden A., Knapic N. // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 2509—2511.
5. Buller H. R., Agnelli G., Hull R. D. et al. // *Chest*. — 2004. — Vol. 126, N 3 (Suppl.). — P. S401—S428.
6. Ebell M. H. // *Am. Fam. Phys.* — 2005. — Vol. 71. — P. 763—765.
7. Fitzmaurice D. A., Murray E. T., Gee K. M. et al. // *J. Clin. Pathol.* — 2002. — Vol. 55. — P. 845—849.
8. Lagerstedt C. I., Olsson C. G., Fagher B. O. et al. // *Lancet*. — 1985. — N. 2. — P. 515—518.
9. Pinede L., Ninet J., Duhaut P. et al. // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 2453—2460.
10. Schraibman I. G., Milne A. A., Royle E. M. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — N 2. — CD003076.

VARFARIN FOR DEEP VEINS THROMBOSIS PREVENTION AND MANAGEMENT

A. A. Baeshko

Varfarin as an anticoagulant preparation is indicated for traumatologic patients reducing the deep veins thrombosis rate from 67% to 12—23%. The outcomes of various clinical studies have shown that the preparation daily dose should not be more than 2,5—5,0 mg. Acute ulcers and gastrointestinal hemorrhages, early postoperative period (up to 4 days) and arterial hypertension have been determined to be contraindications for varfarin prescription.