

## СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Scott C. Litin, Dennis A. Gastineau

Current Concepts in Anticoagulant Therapy. Mayo Clin Proc 1995; 70:266–272.

*Дуже важливим є розуміння суті міжнародного нормалізованого індексу (МНІ), котрий був створений спеціально для стандартизації результатів аналізів на протромбіновий час (ПЧ), а останній, своєю чергою, необхідний для контролю за антикоагулянтною терапією. Рекомендують, щоб при лікуванні непрямыми антикоагулянтами більшості патологічних станів МНІ коливався від 2.0 до 3.0 (МНІ вираховують, маючи ПЧ хворого, середній контрольний ПЧ і міжнародний індекс чутливості). У хворих з механічними серцевими клапанами МНІ повинен бути принаймні 2.5–3.5. Частою причиною прогресування венозної тромбоемболічної хвороби та неефективності лікування є неадекватна гепаринізація в перший день лікування. Тому перед тим, як розпочати підтримуючу інфузію, потрібно ввести внутрішньовенно болюсно 5–10.000 од гепарину. У перший день гепаринотерапії також можна розпочати лікування варфарином. Рекомендують, щоб сумісне лікування гепарином і варфарином тривало 4–5 днів. Доведено, що низькомолекулярні гепарини, новий клас антикоагулянтів, є більш ефективними за стандартний гепарин для запобігання венозному тромбозу в ортопедичних хірургічних хворих, але вартість такого лікування є вищою. Якщо хворі з механічними серцевими клапанами, які отримують антикоагулянтну терапію, плануються на несерцеві операції, то потрібно оцінити співвідношення ризик—користь щодо продовження антикоагулянтної терапії аж до моменту самої операції. Багато таких хворих можуть безпечно перервати лікування варфарином за кілька днів до хірургічного втручання. Доопераційну гепаринотерапію і відміну варфарину в умовах стаціонару рекомендують лише хворим з штучними серцевими клапанами, які мають високий ризик системної емболії (протез мітрального клапана, кардіоміопатія чи тромбоемболія в анамнезі). Паралельне застосування певних препаратів чи наявність коморбідних станів можуть сприяти геморагічним ускладненням антикоагулянтної терапії. Переривання терапії варфарином, призначення вітаміну К чи заміна факторів згортання крові, залежних від вітаміну К, за допомогою переливання свіжозамороженої плазми будуть протидіяти антикоагулянтним ефектам варфарину.*

Багато важливих рандомізованих клінічних вивчень антитромботичних препаратів, які були опубліковані за останні кілька років, з'ясували покази до призначення, а також те, які дози гепарину та варфарину є адекватними. Крім того, III Американська узгоджувальна конференція з антитромботичної терапії, висновки якої опубліковано в кінці 1992 року, запропонувала свої рекомендації щодо лікування хворих, яким потрібна антитромботична терапія. Цей короткий огляд — підсумок результатів проведених вивчень і даних конференції.

### **Міжнародний нормалізований індекс (МНІ)**

**Значення.** Міжнародний нормалізований індекс створено для того, щоб стандартизувати результати аналізів на протромбіновий час (ПЧ). Така стандартизація була необхідною, оскільки у вигляді реагентів для визначення ПЧ застосовують багато різних тромбоп-

ластинів, які мають різну чутливість до антикоагулянтних ефектів варфарину, що, своєю чергою, спричинило значні коливання в дозах препаратів, які призначалися хворим. **Правильна інтерпретація ПЧ можлива лише тоді, коли лікар усвідомлює чутливість тромбопластину і розуміє суть методу МНІ.**

**Міжнародний індекс чутливості (МІЧ)** – це значення, яке відображає чутливість специфічного тромбопластину до зниження факторів згортання, залежних від вітаміну К. Більш чутливий тромбопластин викликає менш швидку активацію факторів згортання і спричинює вираженіше подовження ПЧ для певного ступеня зниження факторів згортання. І навпаки, менш чутливий тромбопластин активує залишкові фактори згортання швидше і спричинює менш виражене подовження ПЧ, незважаючи на той самий ступінь зниження факторів згортання. Тому, якщо лабораторія застосовує більш чутливий тромбопластин, необхідна нижча доза варфарину для підтримання ПЧ в бажаних межах, ніж би це було необхідно при застосуванні менш чутливого тромбопластину. Наприклад, якщо лабораторія застосовує високочутливий тромбопластин, то у хворого, який насправді має ризик утворення тромбів, результат протромбінового індексу (ПІ) може бути в бажаних межах. І навпаки, якщо лабораторія застосовує менш чутливий тромбопластин, той самий показник ПІ можна отримати у хворого, який насправді має ризик кровотечі. Причиною коливання міжнародного індексу чутливості для різних тромбопластинів є відмінності у виробництві, джерелі і методі приготування. Тому не можна порівнювати результати ПІ, отримані при застосуванні різних тромбопластинів. Хоча застосування МНІ, як звичайно, забезпечує точніші результати, ніж визначення ПІ, значення МНІ є найточнішими при застосуванні дуже чутливих тромбопластинів з МІЧ близько 1.0.

**Розрахунок.** МНІ – це експоненціальна математична трансформація протромбінового індексу в “кориговане” значення. МНІ базується на ПІ пацієнта (простий розрахунок) і більш складному МІЧ (розраховується виробником і повинен міститись у пакеті з тромбопластином).

Формула для розрахунку МНІ є такою:

$$\text{МНІ} = \left( \frac{\text{ПЧ пацієнта}}{\text{Середній контрольний ПЧ}} \right)^{\text{МІЧ}}$$

Більшість лабораторій роблять цей розрахунок і подають значення МНІ, а також величину ПЧ в секундах.

**Клінічне застосування.** МІЧ тромбопластинів, які застосовують у США, коливається від 1.0 до 2.8. Оскільки в США не було “типових” тромбопластинів, клінічне застосування показника ПІ ненавмисне ставило багатьох пацієнтів під ризик надмірної або недостатньої антикоагуляції. Застосування МНІ дає кілька переваг:

1. Постійна регуляція антикоагулянтної терапії;
2. Переваги для хворих, які подорожують, адже це дає можливість порівнювати результати різних лабораторій, що застосовують різні типи тромбопластинів;
3. Стандартизація антикоагулянтної терапії в клінічних вивченнях і наукових публікаціях;
4. Потенційне зниження ризику кровотечі чи тромбоемболічних ускладнень, які супроводжують оральну антикоагулянтну терапію.

### **Рекомендовані коливання МНІ при оральній антикоагулянтній терапії**

Терапевтичні коливання МНІ, які рекомендує Американський коледж торакальних лікарів, наведено в таблиці 1. Якщо коротко, то рекомендують підтримувати МНІ від 2.0 до 3.0 при всіх показах, крім механічних протезів клапанів серця, де необхідно підтримувати дещо вищий МНІ. Ці рекомендації базуються на серйозних вивченнях, їх легко запам'ятати і тому їх рекомендують до широкого застосування.

### Призначення гепарину для дорослих

(Усі проміжки заповнює лікар)

1. Розрахунки роблять по загальній масі тіла: \_\_\_\_\_ кг.
2. Болюсне введення гепарину, 80 од/кг = \_\_\_\_\_ од(в/в).
3. В/в інфузія гепарину, 18 од/кг x год = \_\_\_\_\_ од/год  
(20.000 од гепарину в 500 мл 5% декстрози, 40 од/мл).
4. Варфарин \_\_\_\_\_ мг орально щодня; почніть на другий день гепаринотерапії.
5. Лабораторія: АЧТЧ, ПЧ і загальний аналіз крові з формулою тепер.  
Загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів кожні 3 дні. АЧТЧ через 6 годин після болюсу гепарину. ПЧ щодня (почніть на третій день гепаринотерапії).
6. Відкоригуйте інфузію гепарину за допомогою цієї скользящої шкали:

ЧТЧ (сек)	Інфузія гепарину
< 35	80 од/кг болюсно = _____ од. Збільшуй частоту крапель на 4 од/кг x год = _____ од/год
35—45	40 од/кг болюсно = _____ од. Збільшуй частоту крапель на 2 од/кг x год = _____ од/год
46—70	Без змін
71—90	Зменши частоту крапель на 2 од/кг x год = _____ од/год
> 90	Припини введення гепарину на 1 годину. Зменши частоту крапель на 3 од /кг x год = _____ од/год

7. Призначте ЧТЧ через 6 годин після будь-якої зміни дозування, коригуючи інфузію гепарину по скользящій шкалі, доки ЧТЧ не досягне терапевтичних меж (46—70 сек). Коли два послідовні результати ЧТЧ є в терапевтичних межах, визначайте ЧТЧ (і при необхідності коригуйте частоту крапель гепарину) кожні 24 години.

Будь-ласка, робіть зміни настільки скоро, як необхідно, і округлюйте дози до найближчого мл/год (найближчих 40 од/год).

Підпис: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Рисунок 1.

Зразок листка призначення гепарину, який базується на масі тіла, для дорослого пацієнта з венозною тромбоемболічною хворобою. АЧТЧ — активований частковий тромбопластиновий час; в/в — внутрішньовенно; ПЧ — протромбіновий час; ЧТЧ — частковий тромбопластиновий час.

Таблиця 1.  
Рекомендовані межі МНІ при лікуванні непрямими антикоагулянтами різних патологічних станів

Покази	МНІ*
Профілактика венозного тромбозу	2.0—3.0
Лікування венозного тромбозу	2.0—3.0
Лікування тромбоемболії легеневої артерії	2.0—3.0
Попередження системних емболій	2.0—3.0
Тканинні клапани серця	2.0—3.0
Гострий інфаркт міокарда (попередження системної емболії)	2.0—3.0
Ураження клапанів серця	2.0—3.0
Миготлива аритмія	2.0—3.0
Повторна системна емболія	2.0—3.0
Механічні протези клапанів серця (високий ризик)	2.5—3.5

\*МНІ — міжнародний нормалізований індекс

## Венозна тромбоемболічна хвороба

### Сучасні рекомендації щодо лікування

Тромбоз глибоких вен — це стан, з яким часто зустрічаються лікарі широкої практики, і тому необхідно підкреслити кілька важливих моментів. Однією з найчастіших причин прогресування венозної тромбоемболічної хвороби та неефективності лікування є неадекватна гепаринізація в перші 24 години лікування. Тому спочатку треба ввести суттєву внутрішньовенну дозу гепарину (5—10.000 од) і тоді розпочати підтримуючу інфузію (1.300 од/год). Дозу при інфузії коригують так, щоб підтримувати активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) в 1.5—2.5 разу більше від контрольного значення.

Raschke і співавт. рекомендують застосовувати спеціальну номограму для розрахунку дози внутрішньовенного гепарину, яка базується на вазі тіла (рис. 1). Цю номограму легко застосовувати, за її допомогою безпечно і швидко досягають терапевтичних показників АЧТЧ, що знижує частоту повторних тромбоемболій.

Розпочинаючи гепаринотерапію, необхідно спочатку щоденно визначати кількість тромбоцитів. Тенденція до зниження їх числа може вказувати на індуковану гепарином тромбоцитопенію. Це порушення виникає, коли гепарино-специфічні антитіла приєднуються до Fc-рецепторів на мембранах тромбоцитів і спричинюють активацію останніх. Наслідком можуть бути важкі тромбоцитні і емболічні ускладнення, навіть коли кількість тромбоцитів знизилась лише на 50% і все ще перевищує  $100 \times 10^9 / \text{л}$ .

### Застосування варфарину

Хоча терапію варфарином можна розпочати в перший же день поступлення хворого в стаціонар, проте рекомендують перші 4—5 днів проводити паралельне ліку-

Таблиця 2.  
Рекомендації щодо антикоагулянтної терапії в дорослих пацієнтів\*

Тромбоз глибоких вен чи ТЕЛА	Рекомендації
Підозра	Призначте болюсно гепарин (5.000 од в/в) і скеруйте хворого на обстеження
Підтверджений діагноз	Призначте ще один болюс гепарину (5.000—10.000 од в/в) і розпочніть підтримуючу інфузію з швидкістю 1.300 од/год (20.000 од гепарину в 500 мл 5% декстрази, швидкість інфузії 33 мл/год), чи застосуйте номограму введення гепарину, що базується на вазі тіла (див. рис. 1). Визначте АЧТЧ через 6 годин і відкоригуйте дозу гепарину, щоб підтримувати його в 1.5—2.5 рази більше контрольного значення. Щоденно визначаєте кількість тромбоцитів. Призначте варфарин в перший день (по 10 мг денно перші два дні), потім давайте його щоденно в орієнтовній підтримуючій дозі (починайте з нижчих доз у літніх хворих, при станах з недостатнім живленням, при захворюваннях печінки і т. д.). Припиніть введення гепарину через принаймні 5 днів, коли МНІ є 2.0—3.0. Проводьте антикоагулянтну терапію варфарином 3 місяці; підтримуйте МНІ на рівні 2.0—3.0.

\*АЧТЧ — активований частковий тромбoplastиновий час;

ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії;

МНІ — міжнародний нормалізований індекс; в/в — внутрішньовенно.

**вання гепарином і варфарином.** Для розпаду нормальних факторів згортання, які вже є в плазмі, потрібен певний час, тому дія варфарину відразу не настає. Це запізнення в початку дії варфарину коливається згідно з швидкістю розпаду залежних від вітаміну К факторів згортання (найшвидше розпадається фактор VII і найпізніше II фактор). ПЧ є більш чутливим до зниження фактора VII, ніж II фактора. Тому після навантажувальної дози варфарину в перші 2 дні ПЧ чи МНІ можуть видатись достатньо подовженими, оскільки фактор VII має короткий період півіснування. Проте рівень у плазмі інших трьох факторів буде все ще високим. Крім того, після призначення варфарину рівень протейну С знижується раніше, ніж рівні факторів II, IX і X; таким чином, потенційно може виникнути прокоагулянтний стан, а це вимагає супутнього лікування гепарином. Гепаринотерапію припиняють після того, як МНІ вже принаймні 24—36 годин перебуває в рекомендованих межах, оскільки для терапевтичної антикоагуляції фактори II і X також повинні бути пригнічені.

Залежно від того, який реагент застосовують для визначення ПЧ, гепаринотерапія може спричинити помірне зростання ПЧ понад значення, до якого він був доведений дією варфарину; і ПЧ і МНІ можуть дещо знизитись після припинення гепаринотерапії. Тому потрібно оцінювати остаточне значення МНІ (перед виписуванням хворого) після того, як гепарин не вводився принаймні 4 години. З практичного погляду в стаціонарних хворих цього можна досягнути, припинивши внутрішньовенну інфузію о 2 годині ранку того дня, коли пацієнт виписується, і визначати ПЧ о 6 годині.

Загальні рекомендації наведено в таблиці 2.

## Штучні серцеві клапани

**Механічні клапани.** Усі пацієнти з механічними протезами клапанів серця повинні отримувати лікування непрямыми антикоагулянтами. Призначають таку дозу варфарину, яка подовжує МНІ до 2.5–3.5. Такі дози варфарину вважають задовільними як для двостулкових, так і для кулькових протезів, хоча досвід щодо хворих з останнім типом протезів є невеликим.

Доза варфарину, яка доводить МНІ до менш, ніж 1.8, поєднується з високим ризиком тромбоемболій, а доза варфарину, яка збільшує МНІ до більш, ніж 4.5, поєднується з високим ризиком кровотеч.

Дипіридамо́л (375–400 мг/день) як доповнення до варфарину може мати додатковий захисний ефект, не збільшуючи ризику кровотеч. Аспірин (100 мг/день) як доповнення до варфарину також може мати додатковий захисний ефект без збільшення ризику серйозних кровотеч, хоча кількість невеликих кровотеч може зрости.

Якщо у хворого, незважаючи на адекватне лікування варфарином (МНІ 2.5–3.5), виникає системна емболія, доцільно додати до лікування низьку дозу аспірину (80–160 мг/день) або дипіридамо́л (400 мг/день). І як останній крок, деякі хворі можуть мати користь від збільшення дози варфарину, щоб довести МНІ до 3.5–4.5. Проте треба пам'ятати про один принцип: жоден режим лікування повністю не ліквідує ризику системної емболії чи ризику кровотечі.

**Біопротези.** Усіх хворих, які мають біопротез мітрального клапана, треба лікувати варфарином протягом перших трьох місяців після операції; МНІ доцільно підтримувати в межах 2–3. Хворим, яким ставлять біопротез аортального клапана і які мають синусовий ритм, треба проводити антикоагулянтну терапію також перші три місяці після операції. Якщо хворі з біопротезами клапанів мають хронічну миготливу аритмію, ознаки тромбів у лівому передсерді чи системні емболії в анамнезі, то вони потребують довготривалої терапії варфарином. У хворих з біопротезами клапанів, які мають синусовий ритм, довготривала терапія аспірином (325 мг/день) може запобігти тромбоемболії.

## Механічні протези клапанів і несерцеві хірургічні втручання

Не було проведено жодних контрольованих вивчень щодо антикоагулянтної терапії у хворих з механічними клапанами серця, яким виконують несерцеві хірургічні втручання. На загал можна зробити такі припущення.

По-перше, треба проконсультуватись з хірургом, щоб визначити, чи доцільно змінювати інтенсивність антикоагулянтної терапії. Такі процедури, як екстракція зубів, видалення катаракти та інші невеликі хірургічні втручання можна виконувати безпечно, не змінюючи або лише мінімально знижуючи дозу антикоагулянтів.

По-друге, проводячи оцінку ризик–користь щодо постійної антикоагулянтної терапії в хворих з механічними протезами клапанів, треба оцінювати багато факторів. Мітральні протези є більш тромбогенними, ніж аортальні, незалежно від типу цих протезів. На загал, кулькові протези (найстаріші моделі, Starr–Edwards) є більш тромбогенними, ніж двостулкові протези (St. Jude Medical), і найменш тромбогенними є біотротези клапанів. Інші фактори, такі як миготлива аритмія, значно знижена систолічна функція лівого шлуночка чи попередні тромбоемболії в анамнезі підвищують ризик тромбоемболій.

Після проведення оцінки ризик–користь можна вибрати одну з таких стратегій лікування:

1. Припинити терапію варфарином за кілька днів до операції (в амбулаторних умовах), щоб ПЧ нормалізувався якраз на момент операції;
2. Знизити дозу варфарину (в амбулаторних умовах), щоб дещо знизити ПЧ хворого на момент операції (доцільно порадитись з хірургом);
3. Перервати терапію варфарином і розпочати гепаринотерапію (в стаціонарних умовах) — введення гепарину припиняють за 4 години до операції і відновлюють разом з непрямыми антикоагулянтами після операції, коли вважають це безпечним для хворого.

У переважній більшості випадків можна застосовувати перший і другий варіант із значною економією коштів (зменшення тривалості стаціонарного лікування) і значно не збільшуючи ризику для хворого. Відмінити варфарин і переводити хворого на гепаринотерапію рекомендують лише в тих випадках, коли ризик кровотечі при продовженні терапії варфарином чи ризик тромбоемболії при відміні варфарину є високим (наприклад, серйозні хірургічні втручання у хворого з мітральним протезом, кардіоміопатією чи тромбоемболіями в анамнезі). При застосуванні будь-якої з трьох стратегій треба відновлювати антикоагулянтну терапію так скоро, як це є безпечним для хворого. **Важливо підкреслити, що антикоагулянтна терапія в хворих з механічними протезами клапанів серця суттєво знижує ймовірність тромбоемболії, але ніколи не усуває її повністю.**

### Геморагічні ускладнення

**Відміна дії варфарину.** Антикоагулянтним ефектам варфарину можна протидіяти, припинивши прийом препарату, призначивши вітамін К, чи замінивши фактори згортання, залежні від вітаміну К шляхом переливання свіжозамороженої плазми. З припиненням лікування варфарином, як звичайно, не спостерігають суттєвих змін МНІ протягом 2 чи більше днів, оскільки період півіснування варфарину 36–42 години, і потрібен час для того, щоб заново синтезувались фактори згортання для заміщення тих, на які вплинула терапія варфарином.

Призначення вітаміну К знижує МНІ набагато швидше, залежно від дози введеного вітаміну і ступеня антикоагуляції. Якщо хворому ввести високі дози вітаміну К, зниження МНІ відзначають уже через 6 годин. Недоліком такого підходу є те, що пацієнти залишаються резистентними до дії варфарину протягом тижня; тому важко відновити терапію непрямими антикоагулянтами. Цієї проблеми можна уникнути, застосовуючи значно нижчі дози вітаміну К. Одне з вивчень засвідчило, що внутрішньовенне введення вітаміну К дозою 0.5–1.0 мг значно знизило високі рівні МНІ: з 10.0–20.0 до 3.0–7.5 за 8 годин і до 1.5–5.0 за 24 години. Вітамін К призначали шляхом повільної внутрішньовенної інфузії, що не викликало побічних ефектів і не ускладнило відновлення терапії варфарином.

Заміщення факторів згортання, залежних від вітаміну К, за допомогою свіжозамороженої плазми викликає миттєву дію і є лікуванням вибору на випадок життєвонебезпечної кровотечі чи серйозних передозувань варфарином. Введення свіжозамороженої плазми треба повторити через 6 годин або разом з першим введенням призначити вітамін К, оскільки VII фактор має короткий період півіснування. Потрібно пам'ятати, що свіжозаморожена плазма несе ризик передачі вірусних інфекційних захворювань.

### Ризик кровотечі

В одному з великих оглядів ризику кровотечі під час антикоагулянтної терапії було опубліковано такі дані: середній щоденний ризик фатальних, великих, великих і малих кровотеч під час гепаринотерапії був відповідно 0.05%, 0.8% і 2.0%. Середня щорічна ймовірність фатальних, великих і малих кровотеч під час терапії варфарином була відповідно 0.6%, 3.0% і 9.6%. Ризик кровотеч, пов'язаних з антикоагулянтною терапією, є найвищим на початку лікування.

### Сприяючі фактори ризику

Існує сильний зв'язок між інтенсивністю антикоагулянтної терапії та ризиком кровотечі. Тому на практиці широко застосовують результати вивчень, які довели ефективність терапевтичних режимів низької інтенсивності (МНІ 2.0–3.0). Сумісне застосування ліків, які впливають на гемостаз і викликають ерозії шлунка (наприклад, аспірин та нестероїдні протизапальні препарати), збільшує ризик серйозних кровотеч з верхніх відділів ШКК під час антикоагулянтної терапії. Багато препаратів, таких як триметоприм-сульфаметоксазол і дисульфірам, сповільнюють виведення варфарину і таким чином потенціюють його дію. Інші препа-

рати, такі як антибіотики широкого спектру дії, мають здатність посилювати антикоагулянтну дію варфарину, вбиваючи бактеріальну флору і таким чином призводячи до дефіциту вітаміну К (таблиця 3).

Збільшення ризику кровотеч під час терапії варфарином спостерігали при певних супутніх станах, включаючи ліковану ГХ, ниркову недостатність, печінкову недостатність і цереброваскулярну хворобу.

Кілька недавніх вивчень засвідчили, що частота кровотеч під час терапії варфарином суттєво зростає в літніх пацієнтів, особливо в віці понад 75 років.

Проте ні вік, ні інші перераховані фактори ризику не можуть вважатись абсолютними протипоказами до лікування варфарином. Потрібно шукати баланс між потенційним зниженням ризику тромбозу і можливим зростанням ризику серйозних кровотеч.

### Низькомолекулярні гепарини

**Визначення.** Низькомолекулярні гепарини (НМГ) — це новий клас антикоагулянтів, який недавно увійшов в клінічну практику. Еноксапарин (ловенокс) — перший такий препарат, який був схвалений FDA в США для запобігання тромбозу глибоких вен після операцій заміни стегна. Багато інших НМГ застосовуються в Європі і незабаром будуть схвалені для застосування в США.

НМГ — це фрагменти гепарину, які отримують за допомогою хімічної чи ферментативної деполімеризації; вони мають приблизно втричі менший розмір за стандартний гепарин. Завдяки короткій довжині сахаридного ланцюга НМГ мають знижену здатність зв'язувати тромбін і є значно менш ефективними в каталізуванні інгібіції тромбіну антитромбіном III порівняно зі стандартним гепарином. Однак НМГ є потужним каталізатором інгібіції антитромбіном III активованого фактора згортання X, центрального фактора згортання для перетворення протромбіну в активний ензим тромбін.

**Переваги.** НМГ мають кілька переваг над стандартним гепарином. Більшість білків, які зв'язуються з гепарином, не з'єднуються і не нейтралізують НМГ; тому НМГ мають чудову біодоступність при низьких дозах. Справді, біодоступність НМГ після підшкірного введення дорівнює біодоступності внутрішньовенно введеного стандартного гепарину (95%) і є набагато вищою, ніж біодоступність підшкірно введеного стандартного гепарину (40%). Оскільки НМГ мають вищу біодоступність і довший період півіснування в плазмі, при їх застосуванні у фіксованих дозах отримують більш передбачуваний антикоагулянтний ефект. Ці властивості дають можливість призначати НМГ один раз чи двічі на день, і лабораторний моніторинг є непотрібним.

Кілька клінічних вивчень засвідчили, що НМГ є більш ефективними за стандартний гепарин у запобіганні венозному тромбоемболізму в хірургічних хворих, не збільшуючи ризику кровотечі. У кількох вивченнях, які досліджували профілактичну дію НМГ проти тромбозу глибоких вен в ортопедичних хірургічних хворих, виявили, що призначення цього препарату один раз або двічі на день було значно ефективнішим за дво- чи триразове введення стандартного гепарину, більш ефективним за оральні непрямі антикоагулянти, і значно ефективнішим за декстран, аспірин чи кориговані дози гепарину в запобіганні проксимальному венозному тромбозу.

Вартість профілактики тромбозу глибоких вен при операціях заміни стегна для еноксапарину (30 мг кожні 12 годин) є 23\$ на день, тоді як для стандартних низьких доз гепарину (5.000 од кожні 8 годин) приблизно 9\$ на день. Отже 10-денний курс лікування НМГ буде коштувати на 140\$ більше. Тому майбутні вивчення будуть оцінювати співвідношення затрати—ефективність для цих препаратів.

НМГ порівнювали зі стандартним гепарином у коригованих дозах у лікуванні венозного тромбозу. Ці вивчення, в яких оцінювали ефективність лікування симптоматичної повторної венозної тромбоемболії, засвідчили, що НМГ є і більш ефективні і безпечніші за стандартний



Таблиця 3.

Медикаменти, які часто посилюють чи впливають на ефекти варфарину

<i>Можуть посилити</i>	
Є серйозні підтвердження:	Є деякі докази:
Триметоприм—сульфаметоксазол	Ципрофлоксацин
Еритроміцин	Ітраконазол
Ізоніазид	Тетрациклін
Флюконазол	Хінідин
Міконазол	Симвастатин
Метронідазол	Ацетилсаліцилова кислота
Аміодарон	Ацетамінофен
Пропафенону гідрохлорид	Тамоксифену цитрат
Пропранололу гідрохлорид	Вакцина проти грипу
Фенілбутазон	
Піроксикам	
Циметидин	
Омепразол	
<i>Можуть ослабити</i>	
Нафцилін	
Рифампіцин	
Гризеофульвін	
Холестирамін	
Барбітурати	
Карбамазепін	
Хлордіазепоксид	
Сукральфат	
Ентеральне харчування з високим вмістом вітаміну К	

нефракційний гепарин. Ці дані наводять на думку, що деяких хворих з венозним тромбозом можна лікувати вдома, оскільки препарат призначають підшкірно один раз чи двічі на день, а лабораторний моніторинг непотрібний.

Терапію варфарином можна розпочати традиційним шляхом і введення НМГ припиняють, коли МНІ є вже в терапевтичних межах протягом 1–2 днів. Такий підхід значно би знизив витрати на стаціонарне лікування і підвищив зручність для хворих.

Переклав *Володимир Павлюк*

Reprinted with kind permission of  
“Mayo Clinic Proceedings”