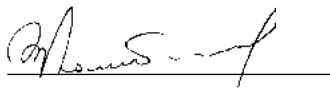


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

13 декабря 2004 г.

Регистрационный № 240–1203

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
МИОКАРДА И КОРОНАРНОЙ
АНГИОПЛАСТИКИ/СТЕНТИРОВАНИЯ
НА ОСНОВАНИИ МОНИТОРИНГА
БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
ТРОМБОГЕНЕЗА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Авторы: О.Ф. Кардаш, М.Г. Колядко, И.В. Гугнина,
Н.Н. Мороз-Водолажская, Ю.П. Петров, А.Э. Бейманов,
Н.С. Иванова, Ю.П. Островский

Показанием к применению антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации миокарда является коррекция нарушений в системе гемостаза (с целью профилактики окклюзионно-тромботических и геморрагических осложнений).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ

1. Первостепенную роль в патогенетической терапии больных ИБС играют антитромботические препараты. В настоящее время считается, что лечение антитромботическими препаратами следует проводить до тех пор, пока существует риск тромботической окклюзии. Как правило, этот срок превышает один год.

Антитромботические препараты:

А. Антиагреганты:

- неселективный необратимый ингибитор циклооксигеназы — ацетилсалициловая кислота (АСК);
- ингибитор цАМФ-фосфодиэстеразы — дипиридамол (курантил);
- блокаторы АДФ-рецепторов тромбоцитарных мембран — тиклопидин, клопидогрель;
- антагонисты P₂U₃ рецепторов: KGD-пептиды — эптифибатид (интегрилин).

Б. Антикоагулянты прямого действия — зависимые от анти-тромбина III ингибиторы тромбина:

- нефракционированный гепарин (НФГ);
- низкомолекулярные гепарины (НМГ) — дальтепарин, надропарин, эноксапарин.

2. Для мониторингования биохимических маркеров тромбогенеза необходимы:

Приборы:

- анализатор агрегации тромбоцитов;
- автоматический или полуавтоматический гемокоагулометр;
- спектрофотометр;
- компьютер и принтер для печати протоколов исследования;
- иглы для забора крови диаметром 19–21G.

Реактивы:

- динатриевая соль АДФ, лиофилизированная;
- реактивы для коагулограммы (согласно инструкции к автоматическому гемокоагулометру).

Специалисты: врач-лаборант со стажем работы не менее 3 лет, фельдшер-лаборант со стажем работы не менее 1 года.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Мониторинг биохимических маркеров тромбогенеза

Исследование агрегатограммы и коагулограммы у больных ИБС необходимо для определения гемостазиологических факторов риска как тромбофилического состояния, так и неполноценности тромбоцитарно-плазменного звена. Технология мониторинга маркеров тромбогенеза предполагает определение наиболее информативных показателей гемостаза до операции, через 1 ч после реваскуляризации миокарда, на 1-е и 5-е сутки раннего и в 3, 6, 9, 12 мес. отдаленного послеоперационного периода.

До проведения хирургической реваскуляризации миокарда оценка состояния гемостаза позволяет выделить группы больных повышенного риска как окклюзионно-тромботических осложнений, так и кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

Через 1 ч после операции исследование тромбоцитарно-плазменного гемостаза помогает дифференцировать природу кровотечения (хирургической и нехирургической природы).

В первые сутки после операции (в течение 6–24 ч) определяется интенсивность послеоперационной антитромботической терапии.

На 5-е сутки послеоперационного периода (период максимальных изменений в показателях гемостаза, обусловленных воспалительно-коагуляционным ответом) исследование функции тромбоцитов и коагулограммы определяет эффективность проводимой терапии и длительность лечения антикоагулянтами.

Через 3, 6, 9, 12 мес. после вмешательства на коронарных сосудах при исследовании агрегатограммы оценивается адекватность лечения антиагрегантами.

Методы исследования

Сбор анамнеза:

1. Наличие кровотечений: хирургических, травматических, гастроинтестинальных, неврологических, акушерских, гинекологических, носовых, из десен, при экстракции зуба. Отмечаются ли гемартрозы, гематурии, гематомы, петехии, синяки.

2. Наличие тромбозов: локализация, тип, рецидивы, давность случая.

3. Факторы риска: сопутствующие заболевания почек, печени, кровяной системы; язвенная болезнь, аллергия, сахарный диабет.

4. Наследственная патология системы кровотока.

5. Предшествующая терапия антиагрегантами и антикоагулянтами.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза оценивается при определении времени свертывания крови по Айви (в норме 3–7 мин) и агрегации тромбоцитов турбодиметрическим методом Born.

Агрегационная функция тромбоцитов определяется по графику-агрегатограмме с расчетом следующих показателей: скорости агрегации тромбоцитов (САТ) (% в минуту), степени агрегации тромбоцитов (СТАТ) (%), времени агрегации тромбоцитов (с).

Параметры агрегации тромбоцитов здоровых лиц представлены в табл. 1. Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для предтромботических состояний, тромбозов, инфарктов органов, атеросклероза. Снижение агрегации наблюдается при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях, при лечении антиагрегантами.

Таблица 1

Параметры агрегации тромбоцитов здоровых лиц

Показатель	Концентрация индуктора агрегации (АДФ)	
	0,5 мкмоль/л	1,5 мкмоль/л
Количество тромбоцитов	170–360 × 10 ⁹ /л плазмы	
САТ, % в минуту	13–23	26–43
СТАТ, %	13–26	55–74
Время достижения максимума агрегации, с	67–103	360–568

Таблица 2

Показатели коагулограммы

Лабораторный показатель	Нормальные значения	Риск кровотечения	Риск тромбоза
АПТВ, с	28–34	>70	<25
АВСК, с	90–120	>300	**
ПВ, с	10–14	>25	**
ФА, г/л	1,7–3,5	<1,5	>4
РКМФ (ортофенантролиновый тест), мкг/мл	30–40	*	>180
D-димеры, мг/мл	<0,5	>1,0	>0,5
ТВ, с	10–15	>25	<9
АТ III, %	85–120	>150	<70
ХЗФ, мин	4–12	*	>30
ИРП, %	90–110	*	<70

*гипокоагуляцию не характеризует и для оценки геморрагического риска не используется

**гиперкоагуляцию не характеризует и для оценки тромбогенного риска не используется

Чувствительность к АСК определяется при сравнении повторных агрегатограмм (исходно и через час после приема 500 мг АСК). Ингибирование функции тромбоцитов более 30% после приема АСК свидетельствует о чувствительности к АСК.

Индивидуальная доза антиагреганта подбирается при длительном лечении путем сравнения повторных агрегатограмм, выполненных с промежутком не менее 1 мес. При достижении ингибирования функции тромбоцитов >50% (СТАТ_{1,5} <32%) доза препарата снижается вдвое с последующим контрольным исследованием не ранее чем через 1 мес.

Исследования плазменного гемостаза проводятся на гемокоагулометре либо на автоматическом/полуавтоматическом гемокоагулометре по стандартным методикам (Иванов Е.П., 1991). Оцениваются 3 фазы свертывания крови и состояние антикоагулянтной и фибринолитической систем с определением активированного времени свертывания цельной крови (АВСК), активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ/АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), кон-

центрации фибриногена А (ФА) и растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), D-димеров, антитромбина III (АТ III), индекса резерва плазминогена (ИРП), Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) (см. табл. 2).

Наиболее информативными показателями коагулограммы у больных ИБС до и после хирургической реваскуляризации миокарда являются АПТВ, ФА, АТ III, ХЗФ, ИРП, РКМФ, АВСК.

Дифференцированная антитромботическая терапия больных ИБС до и после хирургической/эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на основании мониторинга биохимических маркеров тромбогенеза

Ведение больных ИБС при аортокоронарном шунтировании

Алгоритм ведения больных ИБС при аортокоронарном шунтировании (АКШ) представлен на рисунке.

Профилактика острых тромбозов шунтов и ранних кровотечений

Развитие острых тромбозов шунтов при технически безупречно выполненной операции определяется исходным состоянием гемостаза (гиперагрегация/нормоагрегация тромбоцитов и/или гиперкоагуляционные сдвиги в плазменном звене: АЧТВ <25 с, ФА >4 г/л, КМФ >180 мкг/мл) и/или изменением вязкости крови после операции. Данные виды тромбофилий могут привести к окклюзии шунта в первые часы после операции. Для предотвращения этого применяются НМГ (надропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг подкожно) 2 раза в сутки до и после операции (первая инъекция после операции делается через 6–8 ч после окончания АКШ) и инфузионная терапия. Достаточность лечения НМГ определяется по АЧТВ (необходимый уровень — от 28 до 47 с).

Ранние послеоперационные кровотечения у больных ИБС в связи с неполноценностью первичного звена гемостаза возникают при снижении количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ либо выраженной гипоагрегации тромбоцитов (ингибирование функции тромбоцитов >60%) и могут быть скорректированы переливанием в



Рис. Клинико-диагностический алгоритм ведения больных ИБС при АКШ

послеоперационном периоде тромбоцитарной массы. Если дефект в первичном звене гемостаза обусловлен предшествовавшим приемом тиклопидина, введение 20 мг метилпреднизолона в течение 2 ч нормализует время свертывания крови по Айви.

Профилактика подострых тромбозов шунтов

Подострые тромбозы шунтов возникают в сроке от 3 сут до 1 мес. послеоперационного периода и связаны с воспалительно-коагуляционным ответом организма на операционную травму и искусственное кровообращение.

В качестве патогенетического медикаментозного лечения применяется антитромботическая терапия. Препаратом выбора является АСК (снижает риск неблагоприятных исходов у больных ИБС после АКШ на 22%). При незначительной активации тромбоцитарного (нормоагрегация) и плазменного (нормокоагуляция) гемостаза показано назначение АСК в стандартной дозировке (500 мг в течение первых 6–24 ч, затем 80–160 мг 1 раз в день). Для оптимизации антитромботической терапии в дополнение к аспирину или вместо него при резистентности или низкой чувствительности к АСК (степень ингибирования функции тромбоцитов менее 40%) используются тиклопидин (500 мг/сут в течение 4 недель, затем с учетом индивидуальной чувствительности 125–250 мг/сут) или клопидогрель (75 мг/сут).

При высоком риске неблагоприятных исходов по гемостазиологическим параметрам — тромбинемия (АПТВ <25 с, РКМФ >180 мг/мл) на фоне снижения фибринолитического потенциала (ХЗФ >20 мин, ИРП <70%) — применяется комбинированная антитромботическая терапия: НМГ и тиенопиридины. Подкожное введение НМГ (надропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки) проводится в течение 5 дней в стационаре. Если уровень РКМФ на 5-е сутки превышает 150 мг/мл, сохраняется снижение фибринолитического потенциала, наблюдается выраженная воспалительная реакция (СОЭ >20 мм/ч, фибриноген >4 г/л) либо уровень ингибирования функции тромбоцитов менее 40%, применение НМГ продолжается в течение 2 недель.

На стадии *гиперплазии интимы* (1–12 мес.) происходит сужение просвета всех проходимых шунтов на 25–30% по сравнению с про-

светом шунта в раннем послеоперационном периоде. Стартовым механизмом сужения просвета является воспалительная реакция и гиперплазия гладкомышечных волокон. Тромбоциты в этих процессах играют пусковую роль. Поэтому антиагрегантная терапия сохраняет свое значение и на этой стадии лечения. Необходимая степень ингибирования функции тромбоцитов остается прежней (40–60%). На данном этапе тромбинемия не наблюдается, однако может развиваться вторичная резистентность к АСК, что требует контроля индивидуальной чувствительности. При лечении АСК терапевтическая доза составляет 80–160 мг/сут, при низкой эффективности АСК в дополнение к ней назначается дипиридамол в дозе 350–400 мг/сут, при резистентности к АСК следует перейти на прием тиенопиридинов (тиклопидин 500 мг/сут или клопидогрель 75 мг/сут).

Ведение больных ИБС при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике/стентировании

Основную роль в развитии острых тромбозов у больных ИБС после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) играют активированные тромбоциты. Поэтому оптимальным состоянием клеточного гемостаза для проведения ЧТКА является снижение активности тромбоцитов на 40–60%. С этой целью при проведении инвазивного вмешательства назначается комбинация антиагрегантов.

При плановой подготовке к ЧТКА больные принимают АСК и тиенопиридины: АСК в дозе 160–325 мг, клопидогрель 75 мг/сут в течение 3–5 дней либо тиклопидин 500 мг/сут в течение 5–10 дней. При экстренной подготовке (как можно раньше) осуществляется прием 300 мг клопидогреля в сочетании с 160–325 мг АСК.

Во время инвазивной реваскуляризации больным с низким и умеренным риском осложнений (по классификации АСС/АНА) вводится НФГ в стандартной дозе 60–100 ЕД/кг до достижения АВСК 250–350 с. Если АВСК после введенной дозы ниже 250–350 с, дополнительно вводится 2000–5000 МЕ гепарина.

При проведении ЧТКА у пациентов с высоким риском осложнений необходимо достижение одного из следующих состояний

гемостаза: либо степень ингибирования функции тромбоцитов не менее 70%, либо гипокоагуляция с АВСК >350 с как во время реваскуляризации, так и в течение 8–72 ч после ее окончания. Антитромботическое сопровождение во время ЧТКА у данной группы лиц проводится по одной из следующих схем:

1. Традиционная схема — НФГ в дозе 70–100 ЕД/кг до достижения АВСК >350 с (если АВСК после введенной дозы ниже, дополнительно вводится от 2000 до 5000 ЕД НФГ).

2. НФГ (40–50 МЕ/кг, АВСК поддерживается на уровне ≥ 200 с) и антагонисты GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид болюсно 180 мкг/кг, затем инфузия 1,0 мкг/кг/мин).

3. НМГ (до и после имплантации стента каждые 12 ч, или дальтепарин 120 ЕД/кг, или надропарин 0,1 мл/10 кг, или эноксапарин 1 мг/кг) и антагонисты GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид болюсно 180 мкг/кг, затем инфузия 1,0 мкг/кг/мин).

Схемы 2 и 3 применяются при проведении ЧТКА у пациентов с высоким риском по неотложным и экстренным показаниям.

После успешной имплантации стента у больных с низким и промежуточным риском осложнений и гипонормокоагуляции/гипоагрегации удаление интрадьюсеров проводится при установлении АВСК в пределах менее 150–180 с.

У пациентов с высоким риском проводится раннее удаление интрадьюсеров с возобновлением инфузии либо гепарина со скоростью 600–1200 МЕ/ч, либо блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов в течение 12–72 ч.

После окончания инфузионной терапии (гепарин или антагонисты GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) у больных с высоким риском может сохраняться гиперкоагуляционный синдром (РКМФ >180 мкг/мл, фибриноген >4 г/л, АПТВ <25 с). При выявлении данного состояния гемостаза во избежание подострого тромбоза стента показано назначение НМГ (дальтепарин, надропарин) подкожно в течение 5–7 дней вместе с пероральными антиагрегантами (аспирин 80–160 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут или тиклопидин 500 мг/сут).

При нормокоагуляционном состоянии плазменного гемостаза пациенты принимают только антиагреганты. В течение 3 мес. после ЧТКА показан прием тиенопиридинов (тиклопидин 500 мг/сут или

клопидогрель 75 мг/сут) в сочетании с аспирином (80–160 мг/сут). В последующем (через 3 мес.) возможен переход на прием АСК (суточная доза 30–160 мг/сут подбирается в зависимости от индивидуальной чувствительности под контролем повторных (через 1 мес.) агрегатограмм; минимально эффективный уровень — 40% ингибирования функции тромбоцитов).

Если у больного определяется аспиринорезистентность, с целью ее преодоления назначаются тиенопиридины (тиклопидин 500 мг/сут или клопидогрель 75 мг/сут).

При лечении тиклопидином или клопидогрелем больше 1 мес. достаточная (>40%) степень ингибирования функции тромбоцитов у части пациентов достигается меньшими дозами препаратов. Так минимальная доза тиклопидина может составлять 125 мг/сут. Индивидуальная чувствительность к медикаментам определяется с помощью повторных агрегатограмм, которые следует повторять не чаще 1 раза в месяц.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

При проведении мониторинга осложнений не наблюдается. Возможные осложнения связаны с медикаментозной терапией.

Осложнения антитромботической терапии:

1. Аллергические реакции (зуд, крапивница, анафилактический шок). В этом случае следует отменить применяемые медикаменты и оказать неотложную помощь.

2. Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея) наблюдаются в начале лечения пероральными антиагрегантами и антикоагулянтами, которые временно отменяются до купирования симптомов раздражения желудочно-кишечного тракта, а затем их прием возобновляется с назначением препаратов после еды в минимальных эффективных дозах.

3. Обострение язвенной болезни наблюдается при применении АСК. Следует отменить препарат и проводить терапию обострения язвенной болезни.

4. Кровотечение может возникнуть на любом этапе терапии при передозировке как антиагрегантов, так и антикоагулянтов. В этом случае:

- прекращают введение препарата;
- антикоагулянтный эффект НФГ/НМГ устраняют протамина сульфатом (1 мг протамина необходим для инактивации 100 ЕД НФГ, или 100 ЕД дальтепарина, или 1 мг эноксапарина; 0,6 мл протамина — для инактивации 0,1 мл надропарина);
- если кровотечение связано с приемом тиклопидина, применение 20 мг метилпреднизолона в течение 2 ч нормализует время свертывания крови по Айви;
- при кровопотере более 80 мл/ч следует проводить трансфузионную терапию.

5. Кровоизлияния во внутренние органы (гематомы ретроперитонеального пространства, надпочечников, внутричерепные и спинномозговые субарахноидальные, субдуральные гематомы) могут быть диагностированы на любом сроке лечения гепаринами. Так же, как при лечении кровотечений, следует отменить антикоагулянты, а их действие нейтрализовать протамина сульфатом.

6. Тромбоцитопения развивается не ранее чем через 3 дня от начала терапии НФГ (у 1–3% пациентов) или НМГ (у 0,1% больных). Проходит после отмены НФГ/НМГ самостоятельно при умеренном снижении количества тромбоцитов (до $100 \times 10^9/\text{л}$). При тяжелой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$) и развитии тромбозов отменяется НФГ/НМГ и назначается лепирудин (0,4 мг/кг болюсно, затем инфузия 0,15 мг/кг/ч).

7. Некроз кожи в местах инъекций НФГ/НМГ требует отмены препарата.

8. Гиперкалиемия (в связи с ингибированием активности альдостерона гепарином), остеопороз развиваются после длительного (более 6 мес.) применения НФГ, проходят после отмены препарата.

9. При появлении алопеции во время длительного лечения НФГ/НМГ следует отменить антикоагулянт.

10. Лейкопения редко встречается при применении АСК, проходит после отмены препарата.

11. Бронхоспазм может наблюдаться при приеме аспирина, что требует его отмены, применения бронхолитиков и изменения антиагрегантной терапии (следует назначить тиенопиридины).

12. Нейтропения (в единичных случаях агранулоцитоз), редко тромбоцитопения и апластическая анемия могут развиваться в первые 3 мес. приема тиклопидина и носят обратимый характер (проходят после отмены тиклопидина).

13. Холестатическая желтуха или трехкратное повышение уровня трансаминаз является редким осложнением терапии тиклопидином, требует отмены антиагреганта и назначения симптоматической терапии.

14. Эозинофилия (при применении НФГ), повышение уровня трансаминаз не более чем в 1,5 раза выше верхней границе нормы (при лечении тиклопидином, гепаринами) не требуют отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Абсолютные:

1. Острые эрозивно-язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта.
2. Острое внутреннее кровотечение.
3. Геморрагический инсульт.
4. Повышенная чувствительность к используемым препаратам.
5. Заболевания крови (гемофилия, геморрагические диатезы).
6. Тяжелая почечная недостаточность.
7. Тяжелая печеночная недостаточность.
8. Тромбоцитопения, гипотромбинемия.
9. Лейкопения (для тиклопидина).
10. Аспириновая бронхиальная астма (для АСК).

Относительные:

1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.
2. Онкологические заболевания со склонностью к кровотечению.
3. Недавнее (в течение 10 дней) кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых органов.
4. Ишемический инсульт (если нельзя исключить его перехода в геморрагический), недавняя (в течение 2 мес.) травма или операции на головном либо спинном мозге.

5. Геморрагический инсульт в анамнезе.
6. Недавняя (в течение 10 дней) обширная операция, травма с возможным повреждением внутренних органов (например, после сердечно-легочной реанимации) или биопсия внутренних органов.
7. Неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 180/120 мм рт. ст.).
8. Индуцированная гепарином тромбоцитопения в анамнезе (для НФГ или НМГ).
9. Подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит.
10. Острый перикардит, инфекционный эндокардит, диабетическая геморрагическая ретинопатия.

ПРОТОКОЛ
дифференцированной антитромботической терапии больных ИБС
после хирургической реваскуляризации миокарда на основании
мониторинга биохимических маркеров тромбогенеза

Нозологическая форма	Диагностика		Мероприятия		Критерии оценки и эффективности
	обязательная	дополнительная	перечень	время проведения	
1	2	3	4	5	6
До операции					
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий	Агрегатограмма, коагулограмма с определением АПТВ, ТВ, ПТВ, ФА, РКМФ, АТ III, спонтанный фибринолиз	ХЗФ, ИРП	1. Определение риска окклюзионно-тромботических/геморрагических осложнений: – высокий риск окклюзионно-тромботических осложнений – умеренный риск окклюзионно-тромботических осложнений – низкий риск окклюзионно-тромботических осложнений:	2 суток до операции	гиперкоагуляция (АПТВ <25 с, РКМФ >150 мкг/мл, ФА >4 г/л, ХЗФ >20 мин) и/или гипер-агрегация тромбоцитов (СТАТ _{1,5} >64%) нормокоагуляция и нормагрегация нормокоагуляция, снижение СТАТ _{1,5} до 32–45%

Продолжение Приложения 1

1	2	3	4	5	6
			<p>– высокий риск геморрагических осложнений</p> <p>2. Назначение НМГ (надропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки) больным с высоким риском окклюзионно-тромботических осложнений</p>	1 сутки до операции	гипоагрегация (снижение СТАТ _{1,5} <32%), норма/гипокоагуляция
После операции					
ИБС (низкий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегатор-рамма		АСК 500 мг (первый прием)	6–24 ч после операции	СТАТ _{1,5} <45%
ИБС (умеренный/высокий риск окклюзионно-тромботических осложнений)			НМГ (надропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки) и клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 500 мг/сут)	4–8 ч после операции	

Продолжение Приложения 1

1	2	3	4	5	6
ИБС (низкий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегаторамма		АСК 160 мг/сут, при аспиринорезистентности — клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 500 мг/сут)	1–5-е сутки после операции	СТАТ _{1,5} <32%
ИБС (умеренный/высокий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегаторамма, АПТВ, РКМФ, фибриноген	ХЗФ, ИРП	НМГ (надропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки) и клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 500 мг/сут)	1–5-е сутки после операции	СТАТ _{1,5} <32%, АПТВ >25 с, РКМФ <150 мкг/мл, фибриноген <3 г/л
ИБС (высокий риск окклюзионно-тромботических осложнений)			НМГ (надропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки) и клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 500 мг/сут)	6–14-е сутки после операции	

Продолжение Приложения 1

1	2	3	4	5	6
ИБС (умеренный/низкий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегатор-рамма		АСК 80–160 мг/сут, при аспиринорезистентности — клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 125–250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	6-е сутки — 6 мес. после операции	СТАТ _{1,5} <32%
ИБС (высокий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегатор-рамма	АПТВ, РКМФ, ХЗФ, ИРП	Клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	15-е сутки — 9 мес. после операции	СТАТ _{1,5} <32%
ИБС (умеренный/низкий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегатор-рамма		АСК 80–160 мг/сут, при аспиринорезистентности — клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 125–250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	6–12 мес. после операции	СТАТ _{1,5} <45%

Окончание Приложения 1

1	2	3	4	5	6
ИБС (высокий риск окклюзионно-тромботических осложнений)	Агрегаторгамма		АСК 80–160 мг/сут, при аспиринорезистентности — клопидогрель 75 мг/сут (или тиклопидин 125–250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	9–12 мес. после операции	СТАТ _{1,5} <45%

**Протокол
антитромботической терапии больных ишемической болезнью
сердца после коронарной ангиопластики/стентирования**

Нозологическая форма	Диагностика		Мероприятия		Критерии оценки и эффективности
	обязательная	дополнительная	перечень	время проведения	
1	2	3	4	5	6
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий	Агрегатограмма, коагулограмма с определением АПТВ, ТВ, ПТВ, ФА, РКМФ, АТ III	ХЗФ, ИРП	АСК 160 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 500 мг/сут) в течение 5 дней	До ангиопластики/стентирования	СТАТ _{1,5} <32%
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий низкого/умеренного риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	АВСК		НФГ 60–100 ЕД/кг	Во время проведения инвазивной реваскуляризации миокарда	АВСК 250–350 с
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий высокого риска осложнений (по классификации АСС/АНА) с предварительной антиагрегантной терапией	АВСК		НФГ в дозе 70–100 ЕД/кг	Во время проведения инвазивной реваскуляризации миокарда	АВСК >350 с

Продолжение Приложения 2

1	2	3	4	5	6
<p>ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий высокого риска осложнений (по классификации АСС/АНА) без предварительной антиагрегантной терапией</p>	<p>АВСК</p>	<p>Агрегатог- рамма</p>	<p>НФГ 40–50 ЕД/кг и антагонисты GРIЬ/Ша рецепторов тромбоцитов (эптифибатид: болюсно 180 мкг/кг, затем инфузия 1,0 мкг/кг/мин) или НМГ (до и после имплантации стента каждые 12 ч дальтепарин 120 ЕД/кг, или надропарин 0,1 мл/10 кг, или эноксапарин 1 мг/кг) и антагонисты GРIЬ/Ша рецепторов тромбоцитов (эптифибатид болюсно 180 мкг/кг, затем инфузия 1,0 мкг/кг/мин)</p>	<p>Во время проведения инвазивной реваскуляризации миокарда</p>	<p>СТАТ_{1,5} <10%, АВСК ≥200 с</p> <p>СТАТ_{1,5} <10%</p>

Продолжение Приложения 2

1	2	3	4	5	6
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий высокого риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	АПТВ	Агрегатограмма	Инфузия НФГ 600–1200 МЕ/ч либо блокаторов антагонистов ГРПb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид 1,0 мкг/кг/мин)	1–3-и сутки	АПТВ >70 с, СТАТ _{1,5} <10%
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий высокого риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	АПТВ, фибриноген, РКМФ		НМГ (над-ропарин 0,1 мл/10 кг, или дальтепарин 100 МЕ/кг, или эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки), АСК 160 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 500 мг/сут)	4–14-е сутки	АПТВ >25 с, РКМФ <150 мкг/мл
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий низкого/умеренного риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	Агрегатограмма		АСК 80–160 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 500 мг/сут)	1–3-и сутки послеангиопластики/стентирования	СТАТ _{1,5} <32%
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий	Агрегатограмма		АСК 80–160 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 500 мг/сут)	4–15-е сутки — 3 мес. послеангиопластики/стентирования	СТАТ _{1,5} <32%

1	2	3	4	5	6
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий низкого/умеренного риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	Агрегатограмма		АСК 80–160 мг/сут, при аспиринорезистентности — клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 125–250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	3–12 мес. после ангиопластики/стентирования	СТАТ _{1,5} <45%
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий высокого риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	Агрегатограмма		Клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	3–9 мес. после ангиопластики/стентирования	СТАТ _{1,5} <32%
ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий высокого риска осложнений (по классификации АСС/АНА)	Агрегатограмма		АСК 80–160 мг/сут, при аспиринорезистентности — клопидогрель 75 мг/сут (тиклопидин 125–250–500 мг/сут в зависимости от индивидуальной чувствительности)	9–12 мес. после ангиопластики/стентирования	СТАТ _{1,5} <45%